

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Memória de Orientação Espacial: Avaliação em Pacientes com Doença de
Alzheimer e com Epilepsia Mesial Temporal Refratária

Dissertação de Mestrado

Lisiane Tuon G. Bitencourt

Porto Alegre, 2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Memória de Orientação Espacial: Avaliação em Pacientes com Doença de
Alzheimer e com Epilepsia Mesial Temporal Refratária

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica
Médica e Ciências da Saúde, com Área de Concentração em Neurociências,
como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirna Wetters Portuguez
Co-orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

Mestranda: Lisiane Tuon G. Bitencourt

Porto Alegre, 2005

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter estado comigo em toda esta jornada.

À minha Orientadora, Prof^ª.Dr^ª. Mirna Wetters Portuguez, por ter me acolhido como sua Orientanda, me auxiliando do início ao fim desta longa caminhada, fazendo com que minha admiração e respeito por ela crescessem dia-a-dia.

Ao meu Co-orientador, Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, que muito me honrou com sua participação e auxílio no trabalho.

Ao meu colega Carlos, que é exemplo de perseverança diante das situações difíceis, a minha admiração.

À Reitoria da Unesc, em especial ao Prof. Gildo Volpato, que permitiram e me incentivaram para que eu pudesse realizar este Mestrado.

A minha companheira de trabalho, Prof^ª. Msc. Lisiane Fabris, que sempre me apoiou para que eu chegasse até aqui.

Aos meus alunos, que são a minha motivação para continuar cada vez me aprimorando mais.

Agradeço à equipe de Neuropsicológica, da PUCRS em especial à Danielle e à Sabine.

A todos os pacientes e voluntários que fizeram parte deste trabalho, pela compreensão e cooperação.

Ao meu marido, Evandro,

por ter sido o meu companheiro de todas as horas nesta jornada.

Dedico este trabalho para você, que para mim é um exemplo de homem lutador e vencedor, que me ensinou que quanto mais árdua for a luta, maior a satisfação da vitória.

Muito Obrigado.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
DEDICATÓRIA.....	iv
SUMÁRIO.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	03
2.1. Epilepsia Refratária do Lobo Temporal.....	03
2.1.1. Tratamento Cirúrgico da Epilepsia do Lobo Temporal.....	06
2.2. Memória.....	08
2.3. Memória e Lobo Temporal Mesial.....	09
2.4. Dominância Cerebral.....	11
2.5. Inteligência.....	14
2.6. Memória Víscuo-espacial.....	15
2.7. Memória e Orientação Espacial.....	17
2.8. Doença de Alzheimer.....	21
2.8.1. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	23
2.8.2. Teste do Desenho do Relógio (CDT).....	24

2.8.3. Estadiamento Clínico das Demências (CDR).....	24
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. Objetivo Geral.....	26
3.2. Objetivos Específicos.....	26
4. DESENVOLVIMENTO DA DISSERTAÇÃO.....	27
Trabalho 1: Desenvolvimento de um instrumento para identificar o desempenho de memória de orientação espacial em humanos.....	28
5. CASUÍSTICA E MÉTODO DO TRABALHO 1.....	29
5.1. Delineamento da Pesquisa.....	29
5.2. População.....	29
5.3. Controles.....	30
5.4. Cálculo do Tamanho da Amostra.....	30
5.5. Aplicação do Teste de Memória de Orientação Espacial em Pacientes com Doença de Alzheimer.....	30
5.6. Avaliação da Memória de Orientação Espacial: Desenvolvimento do Instrumento....	30
5.7. Considerações Éticas.....	33
5.8. Análise Estatística dos Resultados.....	34
5.9. RESULTADOS DO TRABALHO 1.....	34
Trabalho 2: Participação do Hipocampo na Memória de Orientação Espacial em Pacientes Portadores de Epilepsia com EMT e Pacientes Submetidos à AHS.....	36
6. CASUÍSTICA E MÉTODO DO TRABALHO 2.....	37
6.1. Delineamento da Pesquisa.....	37
6.2. População.....	37
6.2.1. Critérios de Exclusão.....	38
6.3. Controles.....	38

6.4. Cálculo do Tamanho da Amostra.....	38
6.5. Método.....	38
6.6. Avaliação da Memória de Orientação Espacial: Desenvolvimento do Instrumento.....	39
6.7. Análise Estatística dos Resultados.....	39
6.8. RESULTADOS DO TRABALHO 2.....	39
7. DISCUSSÃO.....	43
8. CONCLUSÕES.....	48
9. PERSPECTIVAS.....	49
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
11. ANEXOS.....	57
Artigo: Desenvolvimento de um Instrumento para Avaliar o Desempenho de Memória de Orientação Espacial em Humanos.....	58
Termo de Consentimento Informado.....	78
Teste de Memória de Orientação Espacial.....	79
Características dos Pacientes com Doença de Alzheimer I-A.....	82
Características do Grupo Controle dos Pacientes com Doença de Alzheimer I-B.....	83
Características dos Pacientes com EMT II-A.....	84
Características dos Pacientes com EMT II-B.....	85
Características dos Pacientes com EMT II-C.....	86
Características do Grupo Controle dos Pacientes com EMT II-D.....	87
Características dos pacientes submetidos à AHS II-E.....	88
Estadiamento Clínico das Demências (CDR).....	89
Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação do circuito neural normal envolvendo células granulares (GC), células musgosas (MC) e células em cesto (BC); e representação do circuito neural anormal que propicia a ocorrência das crises epiléticas.....	05
Figura 2	Representação do Circuito Hipocampal.....	11
Figura 3	Representação do Feixe Dorsal e Ventral do Córtex Visual.....	15
Figura 4	Figuras utilizadas no Teste de Memória de Orientação Espacial.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Comparação dos resultados no teste de memória de orientação espacial dos controles com os pacientes com Doença de Alzheimer.....	35
Tabela 2.1	Comparação do desempenho dos pacientes com EMT e grupo controle no teste de memória de orientação espacial.....	40
Tabela 2.2	Comparação do desempenho dos pacientes com EMT e AHS no teste de memória de orientação espacial.....	41
Tabela 2.3	Comparação do desempenho dos pacientes com AHS e do grupo controle no teste da memória de orientação espacial.....	41
Tabela 2.4	Comparação do desempenho dos pacientes com EMT direita e esquerda no teste de memória de orientação espacial.....	42
Tabela 2.5	Comparação do desempenho dos pacientes com AHS direita e esquerda no teste de memória de orientação espacial.....	42

1. INTRODUÇÃO

Desde a década de 70 estudos experimentais vêm investigando a existência de células piramidais no hipocampo envolvidas na memória e na capacidade de orientação espacial²³.

Essas células piramidais especializadas comporiam um mapa cognitivo no hipocampo, o que permitiria aos animais que elaborassem suas memórias espaciais e as relacionassem de tal forma que pudessem se orientar espacialmente nos ambientes. Campos específicos do hipocampo responderiam a determinada região do ambiente depois da ambientação do animal no local, organizando o hipocampo em vários campos de localização, de forma que essas células piramidais do hipocampo acabaram denominadas de “células de localização”^{14,23,29}. Em seres humanos não existe a confirmação científica de existência dessas células de localização no hipocampo.

Primeiramente aplicou-se o teste proposto em pacientes com Doença de Alzheimer em fase inicial, uma vez que a literatura descreve que os mesmos apresentam déficits de memória de orientação espacial, verificando a aptidão do teste na identificação das alterações da memória investigada.

Numa segunda fase, o teste foi aplicado em pacientes com comprometimento do hipocampo decorrente de epilepsia refratária visando analisar-se a participação do hipocampo na memória de orientação espacial.

A possibilidade de lateralizar nos hemisférios cerebrais as memórias verbal e visual para verificar a relação destas funções com a localização do foco epileptogênico (áreas temporal esquerda ou direita) torna-se difícil, já que os testes para memória não-verbal

utilizados nos centros de epilepsia são verbalizados. Na tentativa de minimizar este problema, buscou-se, baseado nos experimentos clássicos de animais, propor um instrumento que fosse específico para a avaliação da memória de orientação espacial, com estímulos, questionamentos e resultados não-verbalizados, na tentativa de verificar, de uma forma mais confiável, as funções de memória do lobo temporal direito. O presente trabalho e seu teste de avaliação da memória de orientação espacial não-verbalizado acabam se justificando pelo seu ineditismo e futuras aplicabilidades clínicas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epilepsia Refratária do Lobo Temporal

A epilepsia é considerada uma atividade anormal no encéfalo, acompanhada de hiperexcitabilidade neuronal. Suas manifestações clínicas (as crises epiléticas) são eventos temporários decorrentes desta hiperexcitabilidade neuronal, que estão relacionadas com a localização anatômica do foco epileptogênico e do tipo de crise, as quais podem ser focais envolvendo parte do encéfalo ou crises generalizadas envolvendo os dois hemisférios cerebrais^{1, 2, 3, 4}.

Fernandes *et al.*¹ estabelecem uma taxa de incidência de epilepsia para Porto Alegre-RS que varia de 11 a 131/100.000 por ano, e prevalência de 1,5-30/1.000, determinando uma prevalência de 16,5 e 20,3/1.000, respectivamente para a epilepsia ativa e não ativa. As faixas etárias das epilepsias variam entre 50% dos pacientes com início das crises antes dos 10 anos, e 75 % antes dos 20 anos^{1, 5}.

Entre os tipos de epilepsias, a forma mais comum é a epilepsia do lobo temporal, respondendo por aproximadamente 40% das epilepsias nos adultos. Essas crises se manifestam no lobo temporal, incluindo a amígdala, o hipocampo e o giro parahipocampal, caracterizando-se por crises focais, e podem apresentar ou não generalização secundária^{1, 2, 3, 4}.

A epilepsia mesial temporal é, dentre as epilepsias do lobo temporal, o acometimento mais comum. Normalmente se inicia na infância ou adolescência, acompanhada em geral por convulsão febril, e quase sempre com uma história familiar de

crises. São, em sua maioria, crises de manifestação ictal e refratárias aos medicamentos e, em muitos casos, com indicação cirúrgica^{3,4}. Sua evolução clínica principia por crises parciais simples (também chamadas de “aura”), caracterizadas por uma sensação epigástrica descrita pelos pacientes como um “peso, ou um mal-estar que sobe do estômago até o pescoço”³. As crises parciais são aquelas em que os achados semiológicos sugerem ativação de uma área específica dos hemisférios cerebrais. Elas são subdivididas em crises parciais simples (quando não há perda de consciência) e crises parciais complexas (quando há alteração da consciência). As crises secundariamente generalizadas são aquelas em que há envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, com perda da consciência^{1,9}.

A epilepsia do lobo temporal frequentemente caracteriza-se por apresentar uma esclerose hipocampal associada a um grau variável de gliose e perda neural na amígdala, uncus e giro parahipocampal. A esclerose hipocampal consiste na redução (atrofia) neuronal com um padrão característico, predominantemente envolvendo a região dos setores CA1, CA3 e giro denteado, com relativa preservação de CA2^{8,10}.

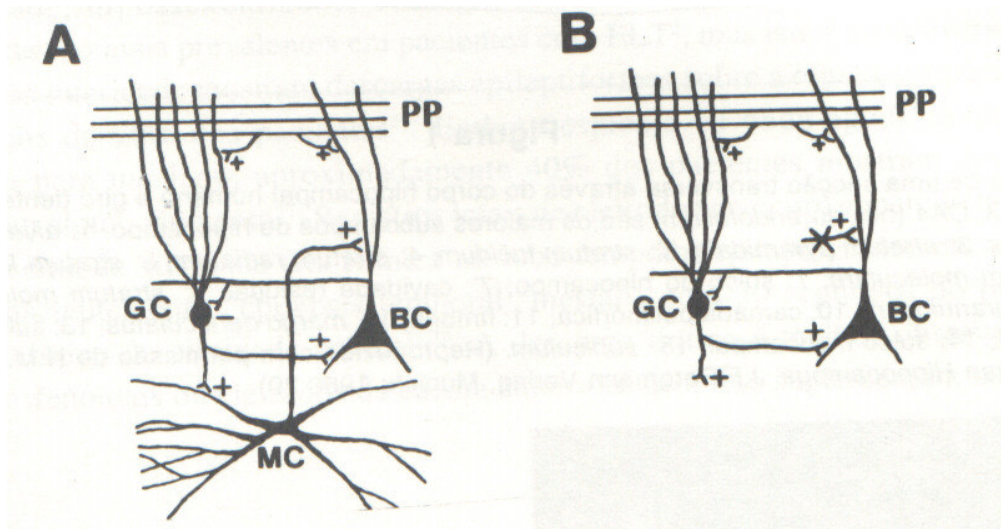
A fisiopatogenia da esclerose hipocampal mesial temporal pode ser explicada sob duas hipóteses:

a) Hipótese das células em cesto dormentes

Sloviter, *apud* Guerreiro *et al*¹⁰, afirma que em circuitos normais, as células granulares são a porta de entrada do córtex entorrinal, através da via perforante, que por sua vez é uma das mais importantes vias de entrada para o hipocampo. As colaterais das células granulares ativam as células musgosas, que contêm o neurotransmissor glutamato, que é excitatório e vai acionar as células em cesto, que contêm o neurotransmissor gaba,

que é inibitório, mantendo assim o equilíbrio biológico. Quando ocorre uma lesão ou destruição das células musgosas, as células em cesto ficam “dormentes”, possibilitando um excesso de glutamato no circuito, resultando na hiperexcitabilidade das células musgosas, favorecendo o surgimento de crises.

FIGURA 1



A figura 1 apresenta na representação “A” um circuito normal envolvendo células granulares (GC), células musgosas (MC) e células em cesto (BC); enquanto a representação “B” apresenta um circuito anormal que propicia a ocorrência das crises¹⁰.

b) Hipótese da Reorganização Sináptica das Fibras Musgosas

Quando há a morte das células musgosas, os axônios das células granulares formariam uma reorganização patológica (mecanismo plástico), formando um brotamento que favorece a hiperexcitabilidade das células granulares, contribuindo para a excitabilidade patológica no hipocampo^{8,10}.

Podemos verificar, então, que a esclerose mesial temporal está relacionada com a

perda neural no hipocampo, tendo como característica a afetação principalmente das áreas CA1 (células do corno de Ammon na região 1), CA3 (células do corno de Ammon na região 3) e hilo do giro denteado^{8, 10}.

A maioria dos pacientes que são candidatos ao tratamento cirúrgico das crises epiléticas apresentam epilepsia do lobo temporal, envolvendo as estruturas mesiais (amígdala e hipocampo), que são fundamentais para a consolidação da memória de longo prazo e de informações recém adquiridas.

Os exames complementares auxiliam na confirmação do diagnóstico, lateralização e localização do foco epileptogênico para, então, poder-se avaliar a viabilidade da remoção do foco.

Os procedimentos diagnósticos mais utilizados para a análise são o vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) e a ressonância magnética (RM). O vídeo-EEG é um exame mais qualitativo, e mostra a atividade elétrica cerebral, unilateral ou bilateral, nas regiões temporais; e a RM classifica de forma mais quantitativa as imagens, fornecendo uma melhor definição anatômica, podendo ter-se o grau de diminuição de volume do hipocampo (atrofia hipocampal), que pode ser unilateral ou bilateral^{6, 7, 8}.

Dependendo, então, da gravidade e do tipo de lesão, da localização do foco, das funções cognitivas, entre outros sinais clínicos, os pacientes são submetidos à cirurgia para ressecção do foco epileptogênico.

2.1.1. Tratamento Cirúrgico da Epilepsia do Lobo Temporal

As estratégias cirúrgicas para tratamento da epilepsia do lobo temporal consistem, em sua grande maioria, em não englobar todas as estruturas anatômicas que compõem o lobo temporal. Através de critérios clínicos: eletrofisiológicos, neuropsicológicos e

estruturais pré-determinados se pode definir a localização do foco epileptogênico, preservando ao máximo as estruturas e conseguindo o controle das crises^{7, 11, 12}.

Os métodos cirúrgicos mais utilizados para o tratamento da epilepsia do lobo temporal são a lobectomia temporal anterior (LTA) em bloco, lobectomia temporal antero-mesial e/ou amígdalo-hipocampectomia seletiva (AHS)^{7, 12}.

A LTA consiste em uma incisão cortical no giro médio aproximadamente a 4,5 cm atrás do pólo temporal do hemisfério dominante e 6cm no hemisfério não-dominante⁹. O hipocampo é ressecado juntamente com o giro hipocampal em 3cm a 3,5cm da ponta *pes hippocampus*. A lobectomia temporal antero-mesial é realizada em duas etapas, visando proporcionar acesso às estruturas mesiais, incluindo o hipocampo posterior, com a mínima e segura ressecção neocortical. Inicia por uma pequena incisão cortical no giro temporal médio e inferior, 3cm a 3,5cm do polo temporal, e com 3cm de profundidade. A etapa final inclui a remoção do hipocampo e a parte do giro hipocampal com auxílio do microscópio cirúrgico. Após a ressecção o material vai para estudo anatomopatológico^{7, 11, 12, 13}.

A AHS é um tipo de procedimento cirúrgico desenvolvido exclusivamente para abordagem das estruturas mesiais (amígdala, hipocampo e giro-hipocampal), minimizando ao máximo a ressecção neocortical. A abordagem se inicia pela aspiração do giro temporal superior (2cm anteriores) e prossegue do corno temporal, com aspiração da amígdala, uncus, e de 1cm a 2cm do hipocampo^{7, 13}.

Atualmente ambas as técnicas são utilizadas nos vários centros do mundo que realizam o tratamento cirúrgico da epilepsia, com excelentes resultados terapêuticos (80% de abolição das crises, mantida por períodos superiores a 8 anos), sem que seja observada uma superioridade no controle das crises entre os procedimentos¹³.

2.2. Memória

Como já descrito anteriormente, 40% dos pacientes com epilepsia apresentam crises do tipo refratárias, envolvendo e atingindo as estruturas mesiais do lobo temporal, que são fundamentais para a consolidação da memória de longo prazo e de informações recém adquiridas.

Memória, por sua vez, é conceituada como a capacidade de guardar a informação aprendida para posteriormente ser utilizada, possuindo diversas fases de processamento e consolidação^{14, 15, 16, 19}.

A memória pode ser dividida em:

a) Memória declarativa ou explícita – está relacionada a fatos, eventos ou conhecimentos. A memória declarativa ou explícita pode ser subdividida em:

- **Memória Imediata:** é recrutada instantaneamente quando a informação está sendo processada, ou seja, ela se mantém por segundos ou poucos minutos (1 a 3 minutos). Este tipo de memória é utilizado, por exemplo, para desenvolver uma conversa ou para guardar números de telefones por minutos, tendo a capacidade de reter aproximadamente 7 itens, que após a utilização podem ou não acabar esquecidos^{14,15,16}.
- **Memória Recente** – este tipo de memória é um pouco mais elaborada, sendo recrutada depois de minutos, horas ou dias após o ato de aprendizagem. Esta memória pode ser associada aos dados de orientação de um indivíduo no que se refere a tempo e lugar^{14, 15}.
- **Memória Remota** – refere-se a eventos autobiográficos e históricos¹⁴.

Assim, estabelecida a divisão da memória declarativa observa-se que a consolidação da memória necessita de um amplo circuito neural, onde as estruturas envolvidas são as áreas de associação visual e de linguagem no neocórtex temporal, a amígdala e o hipocampo. Quando novas informações ou quando a memória é adquirida, além do hipocampo vão estar inclusos o diencéfalo (hipotálamo-tálamo), o giro do cíngulo e o lobo frontal¹⁹.

b) Memória não-declarativa ou implícita: considerada a memória de procedimento, é associada aos comportamentos, hábitos e habilidades¹⁵.

Este tipo de memória é evocado principalmente para eventos não-verbalizados, relacionando-se com o lado não-dominante do lobo temporal. As redes neurais que estão mais ligadas à memória não-declarativa são: as aferências corticais de áreas sensoriais de associação, estriado, caudado, putâmen, cerebelo e as estruturas que envolvam os núcleos da base ou estruturas extrapiramidais¹⁵.

2.3. Memória e Lobo Temporal Mesial

A relação entre memória e lobo temporal mesial passou a ser estudada a partir de 1938 com o trabalho do neurocirurgião Wilder Penfield, que foi o pioneiro no tratamento neurocirúrgico da epilepsia focal. Durante a cirurgia para epilepsia realizada com anestesia local, Penfield utilizava a estimulação elétrica em vários pontos do córtex para mapear funções motoras, sensoriais e de linguagem do paciente, que permanecia consciente durante toda a cirurgia e podia relatar suas sensações e experiências. Penfield estudou a superfície cortical de mais de mil pacientes, sendo que alguns deles, quando estimulado o lobo temporal mesial, descreviam recordações de experiências já vividas^{13, 15, 17}.

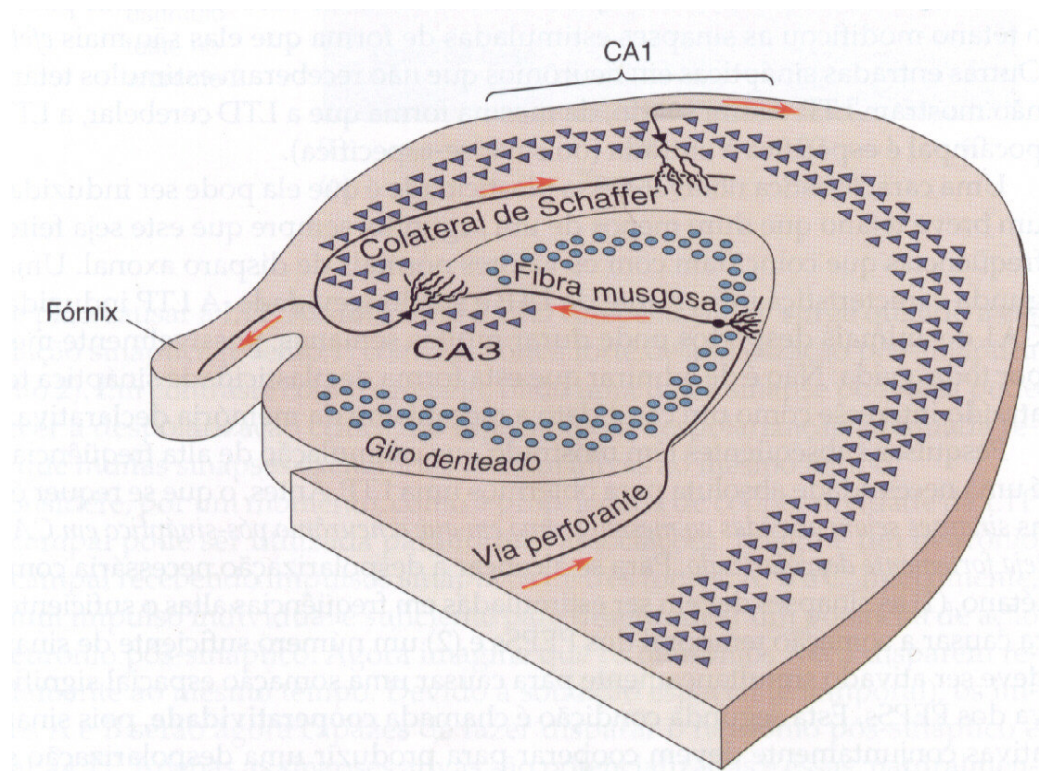
Os resultados dos estudos de Penfield indicavam uma relação entre o lobo temporal mesial e a memória, o que ficou melhor definido com o trabalho de Brenda Milner com o paciente H.M., o primeiro e mais estudado caso de ressecção bilateral de hipocampo resultando em amnésia. O paciente H.M. era um homem com 27 anos, havia 10 anos, sofrendo de crises refratárias do lobo temporal. Imediatamente após a cirurgia H.M. apresentou grave perda de funções da memória: havia perdido a capacidade de se lembrar de fatos recentes ocorridos após a cirurgia. O paciente continuava com as memórias adquiridas antes da cirurgia, mas quando H.M. aprendia uma nova tarefa era incapaz de reter a informação por mais 1 ou 2 minutos. H.M. não conseguia transferir as informações recém aprendidas e transformá-las em uma memória de longo prazo: o novo aprendizado não se consolidava. Com o estudo de H.M. verificou-se que pacientes com lesões nos hipocampos têm alterações no armazenamento de novas informações na memória de longo prazo^{13,43}.

As pesquisas apontam o hipocampo como sendo a estrutura mais importante para o armazenamento da memória declarativa. O hipocampo processa a informação recentemente adquirida por um período de dias, semanas ou até meses, e depois a transfere para áreas importantes do córtex cerebral para um armazenamento mais prolongado^{15,18}.

O hipocampo possui um circuito próprio que se constitui de duas finas camadas de neurônios, dobradas uma sobre a outra, denominadas giro denteado e Corno de Amon. O Corno de Amon apresenta quatro divisões, sendo duas as mais importantes: CA1 e CA3. A via de entrada das informações para o hipocampo é o córtex entorrinal. O córtex entorrinal envia as informações ao hipocampo por meio de um feixe de axônios denominado via perforante (células granulares). Os axônios da via perforante realizam sinapses em neurônios do giro denteado. Por sua vez, o giro denteado projeta axônios (chamados de fibras musgosas) que fazem sinapses em células de CA3 (células piramidais). As células de

CA3 projetam axônios que se ramificam. Um ramo deixa o hipocampo pelo fórnix. O outro ramo, chamado de colateral de Schaffer, faz sinapses em neurônios de CA1 (células piramidais) consolidando a memória declarativa^{42, 43}.

FIGURA 2



Representação do Circuito Hipocampal¹.

2.4. Dominância Cerebral

O cérebro é dividido em dois hemisférios: direito e esquerdo, os quais apresentam diferenças anatômicas e funcionais entre si.

A ligação entre os hemisférios é feita pelo corpo caloso, que se constitui de aproximadamente 200 milhões de neurônios que cruzam de um hemisfério ao outro. Os hemisférios podem manter alguma comunicação através do tronco encefálico ou por comissuras menores, mas a maior parte da comunicação inter-cerebral é perdida²¹.

Em 1864, como resultado de estudos com pacientes que possuíam lesões no lobo frontal do hemisfério esquerdo, o neurologista francês Paul Broca propôs que a linguagem era controlada principalmente pelo hemisfério esquerdo do cérebro.

Uma década depois, em 1874, o alemão Karl Wernicke demonstrou que lesões no hemisfério esquerdo, em uma região distinta da área apontada por Broca também interrompia a fala normal dos pacientes. Essa região está localizada na superfície superior do lobo temporal, entre o córtex auditivo e o giro angular, e foi denominada de área de Wernicke. Estudos encontraram diferenciações na afasia da área de Wernicke e da área de Broca, indicando que há duas áreas de linguagem no lado esquerdo de cérebro¹⁵.

Nos anos 50, Roger Sperry realizou vários experimentos com animais comissurotomizados (onde o crânio é aberto e os axônios que formam o corpo caloso são seccionados) com o objetivo de analisar as funções do corpo caloso e dos hemisférios separados. No estudo verificou-se que a secção do corpo caloso não causava qualquer efeito sobre o comportamento do animal: o temperamento não se modificava e o animal parecia estar normal em termos de coordenação, reações a estímulos e na capacidade de aprender^{13,15,21,27}.

Após os estudos com animais, Sperry voltou-se para a função do corpo caloso em seres humanos, estudando um grupo de pacientes com epilepsia cujos corpos calosos haviam sido seccionados para tratamento da patologia. As análises destes pacientes confirmaram os achados dos estudos em animais, mas também demonstraram que, em condições experimentais, esses pacientes eram severamente limitados quanto à capacidade

de desempenhar certos tipos de tarefas, mesmo quando as tarefas requeriam a operação de apenas um hemisfério. Com a ausência da comunicação direta inter-hemisférica houve uma assimetria nas suas habilidades em verbalizar respostas para questões colocadas separadamente aos dois hemisférios. Por exemplo, números, palavras e figuras mostradas apenas no campo visual direito eram repetidas ou descritas sem dificuldades, pois o hemisfério esquerdo é frequentemente dominante para a linguagem. Da mesma forma, objetos que eram manipulados apenas com a mão direita (fora da visão de ambos os olhos) podiam ser descritos. Estes achados seriam completamente sem importância se não fosse pelo fato de que estas simples descrições verbais de entradas sensoriais eram impossíveis de ser realizadas pelo hemisfério direito^{21, 27}.

Os resultados destes estudos com comissurotomizados demonstraram que os dois hemisférios podem funcionar como cérebros independentes, e que eles têm diferentes habilidades de linguagem. Apesar de o hemisfério esquerdo ser normalmente o dominante, o hemisfério direito também tem significativas habilidades de compreensão da linguagem^{21, 47}.

A evolução dos estudos da dominância cerebral demonstrou, então, a existência de diferenças entre o hemisfério esquerdo (também denominado de hemisfério dominante, que está relacionado com a linguagem e o raciocínio lógico) e o hemisfério direito (ou não-dominante, que está mais relacionado com as relações perceptuais e espaciais)^{21, 27}.

Estes dados são confirmados por trabalhos realizados com pacientes com epilepsia do lobo temporal que apontam alterações na memória verbal quando a lesão se localiza no lado esquerdo do lobo temporal, enquanto lesões localizadas no lado direito do lobo temporal resultam em alterações de memória e orientação espaciais^{26, 45, 46}.

Estudos recentes comprovam que em torno de 95% de indivíduos destros, e 70% sinistros têm o hemisfério oposto dominante para suas funções de linguagem²⁵.

2.5. Inteligência

A inteligência integra uma série de funções intelectuais, relacionadas com as habilidades verbais e não-verbais¹³.

Para avaliar a inteligência de um indivíduo utilizam-se avaliações neuropsicológicas próprias para determinar-se o nível básico de funcionamento intelectual do paciente, o qual é avaliado primeiramente através do seu quociente intelectual (QI). Para esta avaliação se aplica a escala de Wechsler de inteligência para adultos revisada (“Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised”- WAIS-R)³².

A escala WAIS-R auxilia na avaliação tanto das habilidades verbais, como das não-verbais. Porém os resultados não apresentam correlação precisa com o hemisfério dominante ou não-dominante, sendo que existe uma tendência geral em se relacionar o QI verbal com o lado dominante e o QI não-verbal com o lado não-dominante^{32, 33}.

Mesmo que o teste de QI não seja preciso para determinar a localização de disfunções cerebrais, o seu resultado auxilia na determinação do nível de funcionamento intelectual do paciente, servindo como referência mais específica para a análise de memória e linguagem.

O teste WAIS-R é utilizado para indivíduos com idade entre 16 e 74 anos, sendo composto por 11 sub-testes (6 verbais e 5 de execução)^{32, 13, 35}.

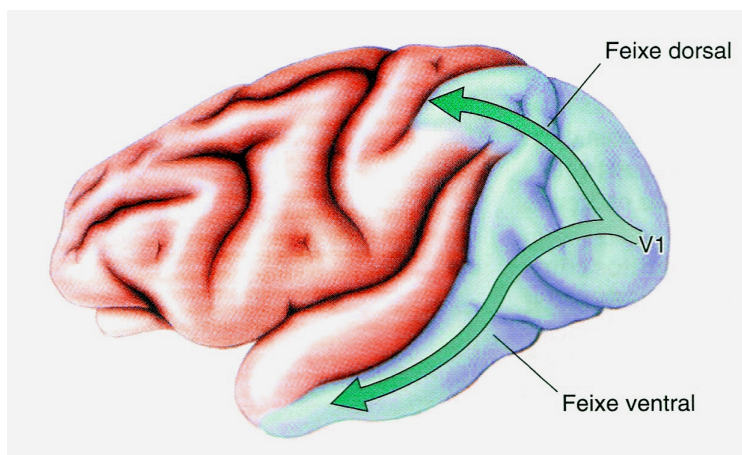
Estes testes investigam capacidades intelectuais do paciente como a inteligência, resoluções de problemas, atenção, aprendizado, memória, linguagem e habilidades visuo-espaciais¹³.

2.6. Memória Visuo-espacial

Memória repita-se, é a capacidade de guardar a informação aprendida, para posteriormente ser utilizada^{14,16,19}, possuindo diversas fases de processamento e consolidação.

Para que a visualização de um objeto seja armazenada na memória é necessário ser processado pelo sistema visual. Este sistema é organizado de tal forma que as informações provenientes da retina chegam primeiro à região posterior do cérebro, no córtex estriado, também chamado de V1 (área visual 1). O processamento visual continua à frente, a partir de V1, seguindo dois feixes principais: um dirigindo-se ventralmente pela parte inferior do cérebro, e outro feixe dorsal pela parte superior. Um feixe ventral segue pela região ventral em direção ao lobo temporal, indo até o córtex temporal inferior. A área visual superior está envolvida com a análise do formato visual e da qualidade dos objetos. O feixe dorsal de processamento da informação segue pela região dorsal, a partir de V1, em direção ao córtex parietal, e está relacionado com a localização dos objetos no espaço, as relações espaciais entre os objetos e os cálculos necessários para alcançar determinadas localizações no espaço^{14, 15}.

FIGURA 3



Representação do Feixe Dorsal e do Feixe Ventral⁴⁴.

Acredita-se que os feixes ventral e dorsal contribuam para o processamento da informação necessária à percepção visual, sendo que ambos são simultaneamente ativados quando percebemos um objeto no espaço¹⁴.

As informações recebidas podem ser transformadas em memória, num processo que depende principalmente de estruturas do lobo temporal mesial. Porém o lobo temporal mesial não é o repositório final da memória de longa duração, acreditando-se que ela fique armazenada nas próprias estruturas de captação, processamento e análise da informação. Assim, se espera que a memória de um objeto recentemente encontrado esteja distribuída entre a área do córtex temporal inferior, área do lobo parietal e outras áreas. Acredita-se que alterações persistentes ocorram na intensidade das conexões entre os neurônios dessas áreas e que estes respondam diferentemente após o aprendizado, de forma que a atividade agregada no conjunto de neurônios alterados contenha a memória de longa duração^{17,36}.

Para a maioria dos estudos referentes ao sistema visual, a representação de objetos envolve uma atividade distribuída por muitos neurônios corticais. Uma vez que esses objetos tenham muitas propriedades, tais como cor, orientação e direção do movimento, pode também ser necessário comparar ou integrar essa atividade por meio de múltiplas áreas corticais para determinar a percepção^{14,17}.

Os estudos que buscam relacionar a localização da memória visuo-espacial e memória visual em pacientes com lobectomia do lobo temporal apontam uma alteração nessas memórias quando a lobectomia está localizada no lado direito do lobo temporal. Em um dos estudos, com 131 pacientes com epilepsia do lobo temporal (sendo 55 com lesão no lobo temporal esquerdo, 39 com lesão do lobo temporal direito e 36 controles) foram comparados os desempenhos das memórias visual e verbal, correlacionados com a localização do foco epileptogênico. Os achados desse trabalho apontam que a memória visual apresenta alterações quando a lesão está localizada no lado direito do lobo temporal⁴⁸.

Contra-pondo-se a esses estudos, trabalho recente, publicado em 2004, avaliou a memória visuo-espacial de 14 pacientes com lesão no lobo temporal mesial (sendo 10 com lesão no hipocampo direito e 4 do hipocampo esquerdo) através de um programa de computador que relacionava a posição de objetos. As conclusões deste estudo apontam que não houve diferença significativa entre os resultados dos pacientes com lesão do lado direito do córtex e do lado esquerdo; e os autores afirmam que a memória espacial que se mensura através da memória visuo-espacial não é função exclusiva do lobo temporal mesial direito⁴⁹.

Em outro trabalho realizado com 20 pacientes com atrofia hipocampal e 15 controles, foi aplicada o WMS-R - Escalas de Memória Weschler ³⁰ (*Weschler Memory Scale*) para avaliar a memória visual. Os resultados apontaram que os pacientes com atrofia hipocampal à direita não apresentaram déficit de memória visual significativo. Já os pacientes com atrofia hipocampal à esquerda apresentaram alterações significativa de memória verbal¹³. Os autores concluíram que tais resultados talvez tenham se apresentado em razão dos testes utilizados para avaliar a memória visual não conseguirem detectar as alterações deste tipo de memória ou, ainda, porque a representação cortical da memória visual é difusa e bilateral^{50,56}.

2.7. Memória e Orientação Espacial

Em 1971, John O'Keefe e John Dostrovsky descobriram em experimentos que o hipocampo dos ratos podem formar uma representação interna, um mapa cognitivo, de seu ambiente espacial. Eles perceberam que a localização do animal no espaço podia ser codificada em estímulos de células piramidais hipocampais^{14,29,37,51}.

O hipocampo de um camundongo tem cerca de um milhão de células piramidais (CA1, CA3). Cada uma dessas células pode ajudar a codificar as características do ambiente e a relação entre elas. Com o animal se movendo, circulando entre diferentes regiões em um ambiente, diferentes células de localização se manifestavam no hipocampo. Algumas células são estimuladas apenas quando a cabeça do animal apresentava uma determinada posição em um dado espaço. Outras são estimuladas quando o animal estava em outra posição no mesmo espaço. Quando um animal entra em novo ambiente, novos campos de localização formam-se em questões de minutos. Essas observações originaram a idéia de que o hipocampo contém uma representação semelhante a um mapa do ambiente, e que os estímulos das células de localização no hipocampo sinalizem a localização momento a momento do animal dentro de seu ambiente⁵⁴. Assim o encéfalo do camundongo divide o espaço no qual se movimenta em muitos campos de localização pequenos e parcialmente superpostos, e cada campo recebe o seu lugar no hipocampo. Acredita-se que desta forma o animal consiga formar um mapa espacial de suas vizinhanças. Uma vez que essas células piramidais codificam informações sobre lugares foram então denominadas células de localização^{29,43,51,52,53,54}.

Esse mapa espacial é o melhor exemplo de uma representação interna complexa no encéfalo, um verdadeiro mapa cognitivo. Ele difere de várias maneiras dos mapas sensoriais clássicos, encontrados, por exemplo, no sistema visual ou somatossensorial. Diferentemente dos mapas sensoriais, o mapa do espaço não é topográfico, isto é, células vizinhas no hipocampo não representam áreas vizinhas na localização do ambiente. Além disto, as células de localização podem persistir com suas indicações de posição após dicas sensoriais pertinentes terem sido removidas, e inclusive no escuro^{18,36,39}.

Outro estudo de autoria de John O'Keefe e seus colaboradores em 1973, relatam que dependendo da localização do rato em um ambiente, os neurônios do hipocampo

seriam ativados seletivamente. Neste estudo foram colocados micro-eletrodos nos hipocampos dos ratos enquanto eles se movimentavam dentro de uma grande caixa. Quando o rato estava sem se movimentar, determinadas células ficavam sem nenhuma reação. Mas quando o rato se locomovia dentro da caixa, conforme sua posição, essas células se manifestavam. Com a mudança de um canto da caixa para o outro, determinadas células deixavam de manifestar-se e outras reagiam, indicando a mudança topográfica e as relações espaciais entre a localização e células específicas do hipocampo. Diante de tais reações específicas e restritas dessas células, entendeu-se que as mesmas efetivamente indicavam um campo de localização^{14,36,38,39}.

Ainda no mesmo experimento foram colocadas imagens nos quatro cantos da caixa (uma estrela no canto noroeste, uma figura que representava um rosto alegre no canto sudeste, e assim por diante) e se fez com que o rato se ambientasse com as imagens, relacionando sua posição topográfica com o estímulo visual que recebia gerando sinais em determinadas células no hipocampo. Depois o rato foi retirado da caixa e a mesma foi girada a 180°, isto é, foi invertida a posição das figuras, de forma que a estrela passou a encontra-se no canto sudeste da caixa e rosto alegre no canto noroeste. Observou-se que quando o rato era recolocado na caixa, começava a explorar novamente o ambiente, relacionando a estrela em seu hipocampo como se a mesma estivesse ainda no canto noroeste, o que demonstrou que estímulos visuais podem modificar a percepção espacial do hipocampo. Por fim, percebeu-se que as células de localização ainda poderiam mostrar algumas diferenciações importantes, como quando o animal teve tempo suficiente para se ambientar na caixa e mesmo com as luzes apagadas (impedindo a percepção dos estímulos visuais) as células de localização indicam corretamente a relação entre o canto noroeste e a área específica do hipocampo que anteriormente havia reagido a tal local com as luzes acesas^{42,49,55}. Em 1978 Nade e O'Keefe também publicaram um estudo afirmando que

quando um rato se locomove em um ambiente e as dicas de localização lhe são retiradas, mesmo assim o animal lembra das dicas, determinando sua memória e orientação espacial^{14,53}. Estes elementos de localização seriam um mapa cognitivo que residiria no hipocampo. Uma característica importante deste mapa cognitivo é que ele inclui uma visão holística do espaço e pode permanecer por meses na memória, mesmo sem novos estímulos³⁶. Esse mapa cognitivo seria uma estrutura aloclétrica (onde as coordenadas espaciais dependem de características do ambiente, independente da posição do sujeito), como indica um estudo realizado em Londres, publicado em 2004, onde foram avaliados 21 pacientes com lobectomia do lobo temporal mesial (sendo que destes, 7 realizaram lobectomia à esquerda, e 14 à direita) e 15 controles. Os pacientes foram submetidos a três tipos diferentes de tarefas, divididas em fases aloclétricas e egocêntricas. Constatou-se que os pacientes com lobectomia tiveram mais dificuldades em realizar as tarefas aloclétricas em relação às tarefas egocêntricas; e que os pacientes com lobectomia à direita apresentaram mais dificuldades nas tarefas, principalmente quando comparados com os controles. Com base em seus resultados afirmam que o hipocampo é uma estrutura crucial para fase aloclétrica da memória espacial, a qual envolve uma estruturação coesiva e sistemática, já coordenada alocletricamente dentro de características do meio ambiente em que foi codificada⁴⁹.

A maioria absoluta dos resultados encontrados na literatura a respeito de células de localização são trabalhos com animais, sendo que em humanos os trabalhos sobre a relação do hipocampo com a memória espacial envolvem pacientes com lobectomia temporal direita e esquerda, e indicam que o lado direito do córtex está relacionado com memória visual e memória espacial.

Estudos com a utilização de neuroimagem vêm possibilitando uma melhor investigação dessa relação. Em um desses estudos, utilizando-se da tomografia por emissão

de pósitrons (PET), 17 taxistas de Londres foram posicionados em um tomógrafo com uma tela de computador instalada de forma tal que pudessem assistir a programa de computador com deslocamentos espaciais em 3D. Neste programa de computador eles podiam navegar em uma cidade virtual, utilizando botões para se deslocarem à frente, para trás e para girar. Após os taxistas se movimentarem pela cidade virtual, a tomografia indicava atividades cerebrais principalmente em seus hipocampos direitos⁵⁷.

Em 2001 John O'Keefe e seus colaboradores realizaram um estudo semelhante com um programa 3D de vídeo-game, envolveu 34 pacientes com lobectomia temporal unilateral decorrente de epilepsia, sendo 13 do lado esquerdo e 16 do lado direito, bem como um grupo controle de 16 pessoas. O programa continha uma cidade virtual onde os pacientes tinham que percorrer rotas e caminhos através de botões. Observou-se que o grupo de pacientes com lobectomia à direita acabou apresentando um desempenho inferior quando comparado aos dois grupos²⁴.

Estes e outros trabalhos publicados recentemente envolvendo pacientes com lobectomia temporal, indicaram que a memória espacial está intimamente relacionada com o lobo temporal direito, e que problemas nessa estrutura causam alterações nesse tipo de memória gerando conseqüentemente, déficits ou alterações de orientação espacial, uma vez, que a orientação dependeria diretamente da memória para se processar^{28,41,47}.

2.8. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença cerebral degenerativa, caracterizada por perda progressiva da memória, de outras funções cognitivas e por alterações de comportamento^{59,60}. Segundo o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders) é classificada como uma demência de desenvolvimento progressivo, de déficits cognitivos múltiplos, suficientemente para causar comprometimento nas ocupações cotidianas, sociais ou ocupacionais, incluindo comprometimento da memória, entre outros sinais e sintomas⁶².

Fisiologicamente a DA ocasiona alterações em nível celular, como a atrofia difusa, com aplainamentos dos sulcos corticais e aumento dos ventrículos cerebrais. Os achados microscópicos clássicos são de placas senis, emaranhados neurofibrilares, perda neuronal (particularmente no córtex e hipocampo), perda sináptica (talvez até 50% no córtex)^{59,61}.

Os sintomas da DA começam a ficar mais aparentes após os 60 anos de idade, normalmente seguindo-se ao óbito 08 anos depois. Dentre as alterações clínicas se inclui principalmente o comprometimento de memória (prejuízos na capacidade de aprender nova informação ou recordar informações previamente aprendidas) e ao menos uma ou mais das seguintes alterações cognitivas: agnosia (dificuldades em reconhecer estímulos do meio através da visão, tato ou audição), afasia (dificuldade na expressão e compreensão da linguagem), apraxia (dificuldades na execução de movimentos) e as alterações de funções executivas (capacidade para planejar, iniciar, seqüenciar e realizar um comportamento complexo) e em estabelecer raciocínio lógico^{59,61,60}.

A evolução da DA pode ser classificada em três estágios^{58,61}:

- Estágio inicial: apresenta uma duração média de 2 a 3 anos, caracterizando por sintomas leves, tais como apresentar dificuldades de linguagem, perda da memória (em particular da memória recente), desorientação espaço-temporal como, perder-se em lugares familiares, dificuldade em tomar decisões, sinais de depressão e agressividade.

- Estágio intermediário: está fase é caracterizada por um comprometimento maior da memória e pelo surgimento de sinais focais como a afasia, apraxia, e alterações visuo-

espacial. A capacidade de julgamento, cálculos, e na realização de atividades de vida diária ficam comprometidas com a progressão da doença.

- Estágio Avançado: todas as funções mentais ficam gravemente afetadas e o aspecto físico da doença começa a se tornar mais evidente, com dificuldade na deambulação, incontinência intestinal ou urinária, problemas respiratórios, e o doente acaba ficando restrito ao leito^{61,66}.

2.8.1. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM (“*Minimal State Examination*”) foi publicado em 1975 por Folstein e colaboradores⁶⁷. É um teste composto de 30 itens que procura examinar de forma relativamente simples e rápida as funções cognitivas. Sua aplicação é simples e concisa, levando de 5 a 10 minutos. Este exame é especialmente útil quando se suspeita ou diagnostica-se uma síndrome demencial.

No exame avalia-se orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem.

Em sua pontuação máxima de 30 pontos tem que ser considerado o nível educacional do paciente quando se interpreta os escores obtidos no MEEM.

Através de estudo epidemiológico recentemente realizado no Brasil³³, adotou-se como normais as seguintes notas de corte:

- Para analfabetos: 18 pontos;
- Indivíduos com 1 a 3 anos de escolaridade: 21 pontos;
- Indivíduos com 4 a 7 anos de escolaridade: 24 pontos;
- Indivíduos com 7 anos de escolaridade: 26 pontos.

2.8.2. Teste do Desenho do Relógio (CDT)

O CDT (*Clock Draw Test*) é outro teste rápido usado para detecção de déficits cognitivos³⁴.

Solicita-se ao paciente que desenhe um relógio indicando uma determinada hora (por exemplo 11:15h). Esta tarefa requer memória preservada, habilidade visuo-espacial e função executiva.

A pontuação é dada conforme os seguintes critérios:

Desenho do círculo fechado = 1 ponto;

Posição correta dos números no espaço = 1 ponto;

Colocar 12 números = 1 ponto;

Marcar a hora certa = 1 ponto.

Uma pontuação de 0 a 2 indica demência; de 3 a 4 indica função cognitiva normal^{34,66}.

2.8.3. Estadiamento Clínico das Demências (CDR)

O CDR (“Clinical Dementia Rating”) é um instrumento para estadiamento clínico das demências. Serve para caracterizar 6 fases de domínio do desempenho funcional e cognitivo⁶³.

A tabela CDR descreve as características dos domínios cognitivos e funcionais que servem para guiar o avaliador na marcação dos escores, baseada nos dados da entrevista semi-estruturada com o paciente e o informante.

O CDR é usado tanto na avaliação clínica como na pesquisa para caracterizar o nível cognitivo e funcional do desempenho de pacientes com risco ou suspeita de DA ou outro tipo de demência.

Conforme a escala do CDR, classifica-se o resultado como^{6,3,66}:

0 = sem demência

0,5 = demência incerta ou diagnóstico a ser confirmado

1 = demência leve

2 = demência moderada

3 = demência severa

4 = demência profunda

5 = demência terminal

Qualquer profissional treinado da área da saúde pode administrar esta escala.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Desenvolver um teste para avaliar a memória de orientação espacial e verificar a participação do hipocampo na memória de orientação espacial em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal, associada à esclerose mesial temporal.

3.2. Objetivos Específicos

- Verificar se o teste utilizado identifica alterações de memória de orientação espacial, comparando o desempenho dos indivíduos saudáveis e pacientes com Doença de Alzheimer;
- Comparar o desempenho no teste de memória de orientação espacial dos pacientes com EMT e AHS com o grupo controle;
- Comparar o desempenho no teste de memória de orientação espacial dos pacientes com EMT e AHS;
- Verificar a possível lateralização da memória de orientação espacial no hipocampo direito e esquerdo dos pacientes com EMT e AHS.

4. DESENVOLVIMENTO DA DISSERTAÇÃO

Foram realizados, na elaboração da presente dissertação, a fim de responder os objetivos supracitados, dois diferentes estudos.

No primeiro trabalho, a partir de pesquisas experimentais com ratos, foi desenvolvido um instrumento para identificar o desempenho de memória de orientação espacial adaptado para utilização em humanos, aplicando-se em indivíduos saudáveis e em pacientes com Doença de Alzheimer. Como esses pacientes na fase inicial da doença apresentam déficits de memória de orientação espacial, possibilitaram apurar se o teste proposto se mostraria apto ao objetivo pretendido.

Uma vez que o teste adaptado conseguiu identificar déficits de memória de orientação espacial nos pacientes com Doença de Alzheimer e embasado em estudos experimentais que sugerem o envolvimento do hipocampo em animais na memória de orientação espacial, empreendeu-se o segundo estudo. Neste foram selecionados pacientes com EMT e AHS e submetidos ao teste proposto. Esta segunda pesquisa buscou identificar a participação do hipocampo na memória de orientação espacial.

Abordar-se-á, a seguir, separadamente, os Materiais e Métodos, e os Resultados do Estudo 1 e, posteriormente, far-se-á o mesmo com o Estudo 2.

TRABALHO 1:

Desenvolvimento de um instrumento para identificar o desempenho de memória de orientação espacial em humanos

5. CASUÍSTICA E MÉTODO DO TRABALHO 1

5.1. Delineamento da Pesquisa

A presente pesquisa trata-se de um estudo transversal com grupo controle.

5.2. População

Foram selecionados 10 pacientes com Doença de Alzheimer, escolhidos entre os componentes do Grupo de Alzheimer de Criciúma-SC, e daqueles com a doença diagnosticada no prontuário médico entre os residentes do Lar São Vicente de Paula de Criciúma-SC, todos com idade entre 60 e 80 anos. Foram incluídos pacientes com Doença de Alzheimer com escores no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) igual ou acima de 21³³, no “Teste do Desenho do Relógio” igual ou acima de 2, e classificação no Estadiamento Clínico das Demências (CDR) em 1. Os pacientes com DA foram avaliados por estes testes, visando identificar os sujeitos com DA leve, com preservação da compreensão e de outras funções, com exceção da memória. Este cuidado deveu-se para excluir aqueles idosos que não possuíam capacidade de entendimento do teste de orientação e memória espacial.

5.3. Controles

Na amostra dos controles foram incluídos 10 voluntários saudáveis, pareados em relação à amostra de pacientes com Doença de Alzheimer quanto ao sexo, idade e grau de escolaridade, recrutados dentre sujeitos oriundos da comunidade de Criciúma.

5.4. Cálculo do Tamanho da Amostra

Por magnitude de efeito moderado para maior com $E/S=1$, foi estimado um tamanho de amostra de 10 indivíduos para cada grupo.

5.5. Aplicação do Teste de Memória de Orientação Espacial em Pacientes com Doença de Alzheimer

Visando apurar se o teste de memória de orientação espacial proposto avaliaria o desempenho da memória espacial, principalmente em razão de seu ineditismo, submeteu-se um grupo de 10 pacientes com DA em estágio inicial ao teste, uma vez que tal estágio apresenta quadro clínico associado a déficits cognitivos, com comprometimento da orientação espacial^{57,60,62}.

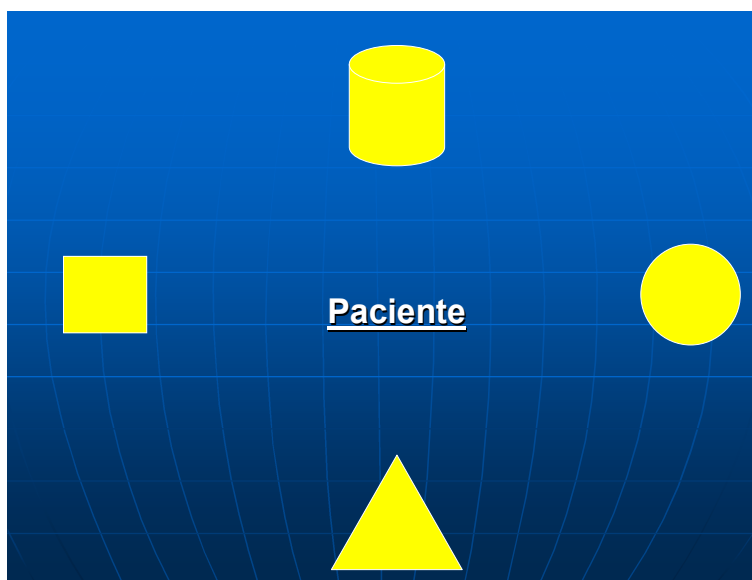
5.6. Avaliação da Memória de Orientação Espacial: Desenvolvimento do Instrumento

O teste de memória de orientação espacial aplicado aos indivíduos da amostra trata-

se de um instrumento inédito para humanos, e se baseou em experimentos com animais amplamente referendados pela literatura na investigação dos efeitos de lesões nos hipocampos de ratos, como os realizados por John O'Keefe na década de 1970, que exigia a percepção de elementos visuais inseridos no espaço e a associação dos mesmos com coordenadas e orientação corporal, resultando na composição e consolidação de um mapa espacial do ambiente, exigido através de movimentos específicos e memórias de posições de figuras, gerando escores em percentuais de acertos e erros.

No teste de memória de orientação espacial os pacientes e controles eram colocados sentados em uma cadeira, instalada no centro de uma sala montada pelo avaliador sem dicas espaciais, onde se encontravam dispostas grandes figuras geométricas na cor amarela, no formato de um cilindro, uma bola, um quadrado e um triângulo, distribuídos pela área da sala, com o cilindro defronte à cadeira, a bola à direita, o quadrado à esquerda e o triângulo atrás, como pode ser visualizada na figura 01.

Figura 1: Figuras utilizadas no teste de memória de orientação espacial



A figura 1 apresenta o esquema gráfico do posicionamento do paciente e das figuras geométricas para a aplicação do teste de memória de orientação espacial.

O avaliador apresentava os objetos aos pacientes e controles para que estes fizessem o reconhecimento das figuras com suas formas, denominações e posições, possibilitando a ambientação com a sala e seus elementos, associando-os entre si, suas disposições em relação a sua própria posição, e a associação de todos esses elementos visuais e disposições espaciais, possibilitando que os mesmos criassem e memorizassem um mapa espacial da sala e das dicas de posição.

Dividiu-se o teste em 3 fases distintas, realizando-se a primeira fase após a ambientação e associação do indivíduo com os elementos visuais dispostos na sala, retirando-se progressivamente esses elementos nas duas últimas fases.

A primeira fase era composta por 04 questões e prestava-se à análise da orientação corporal dos pacientes e controles, onde apenas era solicitado que se dirigissem para frente, esquerda, direita e para trás, sem qualquer evocação das figuras existentes na sala ou a posição das mesmas.

A segunda fase também era composta por 04 questões. Nessa fase os pacientes e controles foram vendados para evitar a percepção visual, e as figuras geométricas, com exceção do cilindro, eram retiradas da sala, possibilitando assim que os mesmos fizessem a relação dessa figura com a posição das demais que foram retiradas. Uma vez sem a venda, era solicitado aos pacientes e controles que se dirigissem às posições das figuras, uma de cada vez, começando pelo cilindro que estava à sua frente e as demais sucessivamente. Essa avaliação exigia capacidade de associação dos pacientes e controles, pois eles precisariam utilizar o cilindro para esquematizar e memorizar a posição das demais figuras; memória espacial, para recordar as posições das outras figuras dentro da sala; e orientação espacial, a fim de conseguir orientar-se dentro da sala, de sua posição do centro para o lado direito, esquerdo e para trás.

A terceira fase possuía 08 questões. Vendava-se novamente os pacientes e controles, impedindo a percepção visual do ambiente, e o cilindro era retirado para fora da sala.

Mantendo-se a venda, era solicitado aos pacientes e controles que se movimentassem para frente, direita, esquerda e para trás, analisando-se novamente suas orientações corporais e possibilitando uma nova ambientação, desta vez sem a percepção visual.

Ultrapassada essa nova ambientação, solicitava-se ao paciente ainda vendado que se dirigisse à posição do cilindro, da bola, do quadrado e do triângulo, exigindo-se dos mesmos que fizessem uso de sua memória e orientação espacial dentro do ambiente já conhecido, porém sem nenhum tipo de estímulo visual. Era necessário que eles evocassem no mapa espacial que haviam formado em sua memória a localização das figuras dentro da sala e conseguissem se orientar no espaço dentro do mapa espacial que haviam formado a partir da orientação corporal, ambientação, e dicas espaciais, para atingir o local correto das figuras em relação à sua posição inicial sem a visão.

Todas as três fases do teste da memória de orientação espacial proposto geraram escores de acerto e erro para os pacientes e controles, num total máximo de 16 acertos, representando 100% das questões.

5.7. Considerações Éticas

O projeto da presente pesquisa foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HSL-PUCRS. Todos os indivíduos que fizeram parte deste trabalho foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa.

5.8. Análise Estatística dos Resultados

Foi utilizado para as variáveis categóricas o teste de Fischer para amostras independentes, e para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste *t* Student, obtendo-se a estimativa para diferentes médias. A correlação dos resultados foi apurada com o teste de correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de 95% ($P < 0,05$). Os dados foram analisados com auxílio do Programa “SPSS 10.0 para Windows”.

5.9. RESULTADOS DO TRABALHO 1

Foram estudados 10 pacientes com Doença de Alzheimer e 10 voluntários saudáveis. Nos anexos I-A e I-B estão descritas as características clínicas de cada indivíduo. Nos pacientes com Doença de Alzheimer a idade variou de 65 a 80 anos, com média de idade de 71,6 anos e grau de escolaridade de 3,1 anos; nos voluntários do grupo controle a idade variou de 65 a 80 anos, com média de idade de 72,8 anos e grau de escolaridade de 1,8 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de idade entre os grupos ($P = 0,536$).

O grupo de pacientes com Doença de Alzheimer foi submetido ao teste MEEM e a média de pontos ficou em 21,10 com ponto de corte em 21 pontos, dado o nível de escolaridade da amostra. No Teste do Relógio a média do escore foi de 2 pontos e na avaliação no CDR, foram classificados no estágio 1 (demência inicial). Dos pacientes com Doença de Alzheimer 07 (70%) eram mulheres e 03 (30%) homens. Dos controles saudáveis havia 07 (70%) mulheres e 03 (30%) homens. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros nos diferentes grupos ($P = 1,00$).

Os pacientes com Doença de Alzheimer apresentaram uma média de acertos no teste de memória de orientação espacial de 48,13%, enquanto o grupo controle teve uma média de 89,35% ($p < 0,001$).

Tabela 1.1: Comparação dos resultados no teste de memória de orientação espacial dos controles com os pacientes com Doença de Alzheimer

A Tabela 1.1 demonstra as médias de acerto dos controles e dos pacientes com a Doença de Alzheimer, apontando uma superioridade dos indivíduos saudáveis e gerando uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com $P < 0,001$.

Grupo	Nº	Média	D.P.	P
Controles	10	89,375	22,83	
Pacientes com Doença de Alzheimer	10	48,130	11,04	<0,001

TRABALHO 2:

**Participação do Hipocampo na Memória
de Orientação Espacial em Pacientes Portadores de Epilepsia
com EMT e Pacientes Submetidos à AHS**

6. CASUÍSTICA E MÉTODO DO TRABALHO 2

6.1. Delineamento do Estudo

A presente pesquisa trata-se de um estudo transversal com grupo controle de comparação.

6.2. População

O estudo foi desenvolvido com 43 pacientes do Programa de Cirurgia da Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da PUCRS, sendo 23 pacientes acometidos de epilepsia refratária associada à EMT, candidatos à cirurgia para o tratamento da epilepsia, selecionados de forma consecutiva; e 20 pacientes com AHS, com mais de 08 meses de cirurgia, selecionados consecutivamente do atendimento do ambulatório de epilepsia.

Todos os pacientes com EMT possuíam diagnóstico médico de epilepsia de lobo temporal associado à EMT unilateral, com comprovação por exames complementares (vídeo-EEG, RM) e com “QI médio-inferior” ou acima.

A maioria dos pacientes da amostra colhida era oriunda do Estado de Santa Catarina. A amostra foi eleita no período de abril de 2004 a dezembro de 2004, no PCE do HSL-PUCRS.

6.2.1. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra pacientes menores de 18 anos ou que apresentassem alguma patologia neurológica que afetasse outras estruturas cerebrais; e pacientes com AHS que houvessem realizado ressecção em outra área cerebral além de estruturas mesiais.

6.3. Controles

Na amostra dos controles foram incluídos 23 voluntários saudáveis, pareados em relação aos pacientes com EMT e AHS quanto ao sexo, idade, e ao nível de escolaridade, recrutados dentre os indivíduos da comunidade de Criciúma, visando proporcionar o pareamento também quanto ao nível sócio-cultural.

6.4. Cálculo do Tamanho da Amostra

Por magnitude de efeito moderado para maior com $E/S=1$, foi estimado um tamanho de amostra de 23 indivíduos para cada grupo.

6.5. Método

Para a avaliação do quociente de inteligência reduzido (QI) foi utilizada a Escala “WAIS-R”, através de dois sub-testes: cubos (avalia a capacidade de análise, síntese e

planejamento de coordenadas visuo-espaciais) e vocabulário (avalia as habilidades verbais gerais), gerando escores ponderados.

6.6. Avaliação da Memória de Orientação Espacial: Desenvolvimento do Instrumento

O teste da memória de orientação espacial é o mesmo descrito no estudo 1 (item 5.6).

6.7. Análise Estatística dos Resultados

Foram utilizados os mesmos instrumentos de análises estatísticas do Estudo 1 (item 5.8).

6.8. RESULTADOS DO TRABALHO 2

Foram avaliados 43 pacientes com epilepsia do lobo temporal associada à esclerose mesial, dos quais 20 pacientes com EMT e 23 com AHS. Também foram avaliados 23 voluntários saudáveis no grupo controle. Nos anexos II e III estão descritas as características clínicas de cada indivíduo.

Dos 23 pacientes com EMT incluídos no estudo, 15 (65%) apresentavam EMT à esquerda, e 08 (35%) apresentavam EMT à direita, sendo 13 (57%) do sexo masculino e 10 (43%) do sexo feminino. Esses pacientes apresentaram uma média de idade de 38,26 anos ($\pm 6,48$ DP) e média de “QI” de 90,52.

Dos 20 pacientes com AHS, 10 (50%) realizaram AHS à esquerda, e 10 (50%) realizaram AHS à direita, sendo 13 (65%) do sexo masculino e 7 (35%) do sexo feminino, com média de idade de 35,06 anos ($\pm 5,58$ DP).

Os voluntários saudáveis avaliados como grupo controle apresentaram uma média de idade de 38,48 ($\pm 6,60$ DP), sendo 11 (48%) do sexo masculino e 12 (52%) do sexo feminino.

Na comparação desses grupos não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero dos indivíduos ($P > 0,05$)

Visando-se alcançar os objetivos propostos neste trabalho, nas tabelas abaixo se pode visualizar os demais resultados alcançados no presente estudo.

Tabela 2.1: Comparação do desempenho dos pacientes com EMT e grupo controle no teste de memória de orientação espacial

A tabela 2.1 apresenta as médias de acerto dos pacientes com EMT e do grupo controle no teste de memória de orientação espacial.

Grupo	N	Média	D.P.	P
EMT	23	91,848	11,834	0,682
Controles	23	90,217	14,817	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,682$.

Tabela 2.2: Comparação do desempenho dos pacientes com EMT e AHS no teste de memória de orientação espacial

A tabela 2.2 demonstra que a comparação do percentual de acertos no teste de memória de orientação espacial entre os dois grupos apontou uma diferença significativa entre os pacientes com AHS em relação aos pacientes com EMT, com $P < 0,05$.

Grupo	N	Média	D.P.	P
EMT	23	91,848	11,834	0,041
AHS	20	97,5	4,253	

Resultados analisados com a aplicação do Teste t , gerando um $P = 0,041$.

Tabela 2.3: Comparação do desempenho dos pacientes com AHS e do grupo controle no teste de memória de orientação espacial.

A tabela 2.3 mostra que o resultado também foi estatisticamente significante na comparação de acertos no teste de memória de orientação espacial entre o grupo controle e os pacientes com AHS, gerando um $P < 0,05$.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Controles	23	90,217	14,817	0,033
AHS	20	97,5	4,253	

Resultados analisados com a aplicação do Teste t , gerando um $P = 0,033$.

Tabela 2.4: Comparação do desempenho dos pacientes com EMT direita e esquerda no teste de memória de orientação espacial

A lateralização da EMT (direita e esquerda) nos pacientes resultou em uma média de acertos próxima entre os grupos no teste de memória de orientação espacial.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Hipocampo esquerdo	15	92,083	11,197	0,907
Hipocampo direito	8	91,406	13,749	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,907$.

Tabela 2.5: Comparação do desempenho dos pacientes com AHS direita e esquerda no teste de memória de orientação espacial

A mesma situação também se apresentou quanto à lateralização da AHS no teste de memória de orientação espacial, conforme indica a tabela 2.5.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Hipocampo esquerdo	10	97,5	4,37	1,000
Hipocampo direito	10	97,5	4,37	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 1,000$.

7. DISCUSSÃO

Comparação dos resultados no teste de memória de orientação espacial entre os controles e os pacientes com Doença de Alzheimer

Os resultados do teste de memória de orientação espacial proposto e aplicado confirmaram os achados da literatura quanto ao comprometimento da orientação espacial nos pacientes com DA inicial^{59,61}. Salienta-se que esta referência ao comprometimento da orientação espacial em pacientes com DA é baseada nos relatos de história clínica quanto a dificuldade em retornar para casa, orientar-se na vizinhança ou até mesmo dentro de sua residência, além das dificuldades nos testes visuo-espaciais. Neste trabalho empregamos um instrumento de avaliação que permite quantificar o comprometimento destes pacientes.

Para fins de análise, a sensibilidade do teste proposto foi calculada em 87% e a especificidade em 90%, e foi eleito o patamar médio, em porcentagem, de acertos dos controles, calculado em 89,40%, como ponto de indicação de alteração da memória de orientação espacial dos pacientes.

Os pacientes com a Doença de Alzheimer apresentaram uma média de acertos baixa, ficando em 48,13%, enquanto o grupo controle teve uma média de 89,35% ($p < 0,001$), indicando que o teste da memória de orientação espacial proposto é sensível à identificação de déficits desse tipo de memória, servindo como sugestão de instrumento para uso clínico e científico.

Considerando que o comprometimento estrutural na DA é maior no hipocampo^{59,61} e que os trabalhos experimentais com ratos localizaram a função da memória de orientação espacial no hipocampo, desenvolvemos o segundo estudo.

Comparação do desempenho no teste de memória de orientação espacial dos pacientes com EMT e AHS com os controles

A comparação dos escores dos grupos constantes da amostra apontou que os controles apresentaram a menor média de acertos no teste de memória de orientação espacial. Os pacientes que apresentaram as melhores médias de acerto foram os pacientes submetidos à AHS. A comparação de seus resultados com o grupo controle gerou uma diferença estatisticamente significativa, com $P < 0,05$.

Surpreendentemente os pacientes com EMT também obtiveram uma média de acertos superior aos controles, resultado que não era esperado, uma vez que esses pacientes ainda sofrem dos efeitos da epilepsia, o que deveria gerar um déficit de memória.

Acredita-se que tais resultados sejam oriundos de fatores independentes ao quadro clínico dos pacientes, decorrendo provavelmente em parte do fato deles estarem habituados a realizar esses tipos de testes (alguns inclusive relacionavam o teste de memória de orientação espacial com o sub-teste cubos do WAIS-R). Esses pacientes possuem uma certa vivência com avaliações clínicas e neuropsicológicas, uma vez que são submetidos a uma grande quantidade de exames durante a internação e após a cirurgia, o que facilitaria a compreensão a realização da avaliação. Tal situação não ocorreria com indivíduos saudáveis, inclusive deve-se também considerar os fatores novidade e ansiedade, os quais puderam ser observados nos indivíduos do grupo controle.

Ainda, não se pode afastar o papel da amígdala nesta aparente tranquilidade dos pacientes, eis que essa estrutura está fortemente relacionada com as emoções e medos dos indivíduos, e uma vez lesionada pela EMT ou pela intervenção cirúrgica, estariam atenuadas eventuais reações que pudessem interferir no resultado do teste. Nesta perspectiva, macacos submetidos à lesão da amígdala, poupando o córtex, demonstraram uma redução na neofobia, isto é, na exploração do novo estímulo visual^{64,65}. Assim, uma hipótese é que os pacientes com lesão na amígdala (grupo com EMT e AHS) apresentem uma reação neofóbica menor que o grupo controle possibilitando melhores resultados no teste aplicado.

Comparação entre o desempenho dos pacientes com EMT e AHS

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos pacientes com EMT e AHS no teste de memória de orientação espacial, com $P < 0,05$.

Os resultados superiores dos pacientes com AHS frente aos pacientes com EMT no teste de memória de orientação espacial poderiam ser esperados, uma vez que submetidos à AHS os mesmos se encontravam mais livres de crises epileptogênicas. A epilepsia é uma hiperexcitabilidade neuronal, que por si só compromete o funcionamento cerebral^{1,2,3,4}. Porém, mesmo que o foco epileptogênico estivesse localizado em uma única área cerebral, ele acabaria influenciando no funcionamento das outras áreas cerebrais, interferindo provavelmente na memória de orientação espacial dos pacientes com EMT.

Ainda, esses resultados também sugerem que a intervenção cirúrgica com a ressecção do foco epileptogênico para o tratamento da epilepsia resulta em benefícios diretos para o bom funcionamento da memória de orientação espacial dos pacientes.

Lateralização da memória de orientação espacial nos hipocampos (direito e esquerdo) dos pacientes com EMT e AHS

A lateralização hemisférica das funções da memória de orientação espacial dos pacientes apontou médias de acertos muito parecidas entre aqueles com EMT ou AHS no hipocampo direito comparando-se com os resultados daqueles com EMT ou AHS no hipocampo esquerdo, resultando na ausência de significância estatística entre os escores.

Ainda, além da não lateralização das funções de memória de orientação espacial, observou-se que os pacientes com EMT e AHS obtiveram índices de acertos muito altos no teste, indicando que a atrofia nos hipocampos, independente da lateralização, não ocasionou déficit de memória de orientação espacial, o que nos sugere que a memória de orientação espacial não é função limitada e específica dos hipocampos.

Há, contudo, uma contradição entre os estudos realizados em humanos e animais. John O'Keefe e seus colaboradores, em estudos realizados com animais, concluíram que o hipocampo dos ratos pode formar uma representação interna, um mapa cognitivo, de seu ambiente no espaço. O hipocampo do animal apresenta células piramidais, e cada uma dessas células poderia auxiliar na codificação das informações sobre lugares, movimentações e posições dentro de um ambiente, de forma que estas então poderiam ser denominadas de células de localização^{14,29,37,51,57}.

Em estudos com humanos como o presente, onde todos os pacientes apresentassem EMT, ou seja, as células piramidais se encontrariam comprometidas, os pacientes antes e após a retirada do hipocampo deveriam apresentar alterações de memória de orientação espacial.

Porém viu-se que este tipo de déficit não se manifestou no teste da memória de orientação espacial, o que leva a entender que a memória de orientação espacial não é função exclusiva do hipocampo, como os resultados que são apontados nos estudos com animais.

Os dados do presente trabalho são confirmados com outros estudos, como um trabalho recente que avaliou a memória visuo-espacial de 14 pacientes com lesão no lobo temporal mesial (sendo 10 com lesão no hipocampo direito e 4 do hipocampo esquerdo) através de um programa de computador que relacionava a posição de objetos. As conclusões deste estudo apontam que não houve diferença significativa entre os resultados dos pacientes com lesão do lado direito do lobo temporal e do lado esquerdo; e os autores afirmam que a memória espacial que se mensura através da memória visuo-espacial não é função exclusiva do lobo temporal mesial direito⁴⁹.

Em outro trabalho realizado com 20 pacientes com atrofia hipocampal e 15 controles, foi aplicada o WMS-R - Escalas de Memória Weschler (*Weschler Memory Scale*) para avaliar a memória visual. Os resultados apontaram que os pacientes com atrofia hipocampal à direita não apresentaram déficit de memória visual significativo. Já os pacientes com atrofia hipocampal à esquerda apresentaram alterações significativa de memória verbal¹³. Os autores concluíram que a presença de tais resultados se deveu principalmente aos tipos de testes utilizados para avaliar a memória visual, os quais provavelmente não sejam adequados para detectar as alterações de memória ou, porque a representação cortical da memória visual é difusa e bilateral⁵⁰ o que deve ocorrer também com a memória de orientação espacial ou ainda, porque são testes facilmente verbalizados.

Com relação aos resultados dos pacientes com DA, é importante salientar que embora esses pacientes tenham lesão no hipocampo, eles também apresentam lesão em outras áreas, tais como o córtex cerebral, o que provavelmente poderia no seu conjunto ser responsável pelos baixos escores na memória de orientação espacial.

Assim, diante de tais estudos, e principalmente, dos resultados do presente trabalho, observou-se que em humanos provavelmente não existam células ou campos de localização como nos animais, de forma que a memória de orientação espacial dos humanos vai além do hipocampo, envolvendo outras estruturas cerebrais.

8. CONCLUSÕES

- O instrumento proposto para avaliar a memória de orientação espacial mostrou-se sensível à investigação de déficits de memória de orientação espacial em pacientes com DA (fase inicial).
- Pacientes que realizaram AHS, e em menor grau a EMT unilateral, mostraram melhor desempenho no teste de memória de orientação espacial em relação ao grupo controle.
- Não se encontrou déficit de memória de orientação espacial no comprometimento unilateral do hipocampo (EMT) em pacientes submetidos à AHS.

9. PERSPECTIVAS

Este estudo investigou o desempenho da memória de orientação espacial em pacientes com EMT e AHS, propondo um teste inédito para humanos.

Apesar das dificuldades encontradas pela diferenciação da pesquisa, o trabalho mostrou-se desafiador e promissor, apontando a direção para novos estudos que dêem continuidade à temática abordada.

Os resultados mostraram que o hipocampo não comporta com exclusividade a função da memória de orientação espacial, bem como, que o instrumento proposto é apto para a investigação do desempenho da memória de orientação espacial.

Para aprofundar a investigação e acrescentar informações aos nossos dados pretendemos no futuro estender o estudo à:

- Pacientes portadores de epilepsia com comprometimento hipocampal bilateral isolado.
- Comparar o desempenho no teste de memória de orientação espacial entre pacientes com epilepsia extratemporal e com EMT para testar o papel habituação e eventualmente da amígdala.
- Aprofundar o instrumento, inserindo itens de maior complexidade que permitam a detecção de alterações leves no teste de memória de orientação espacial.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa JC. Síndromes Epiléticas. In Nunes ML, Marrone CH. Semiologia Neurológica. Porto Alegre : Edipucrs, 2000.
2. Guerreiro CAM. Aspectos Gerais. In CAM Guerreiro, Guerreiro MM. Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
3. Costa JC. Avaliação Pré-Cirúrgica em Pacientes com Epilepsia Parcial Refratária. In: Costa JC, Palmira A, Jacobian E, Cavalheiro E. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Vol.2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
4. Cukiert A (editor). Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.
5. Valença MM *et al.* Etiologia das Crises Epiléticas na Cidade de Recife, Brasil: Estudo de 249 Pacientes. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2000 (58) 4: 1064-1072.
6. Rocha AJ, Maia AC. Neuroimagem da Epilepsia Refratária do Lobo Temporal. In Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.
7. Viera JO. Tratamento Cirúrgico da Epilepsia do Lobo Temporal. In Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.
8. Leite JP, Cavalheiro EA. Neurobiologia da Esclerose Mesial Temporal. In: Costa JC, Palmira A, Jacobian E, Cavalheiro E. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
9. Cendes F, Kobayashi E. Epilepsia do lobo temporal. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM. Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial, 1999.
10. Pedley T. Neurobiologia da Epilepsia de Lobo Temporal. SP: Lemos, 2000.

11. Silvado C. *et al.* Seleção de Candidatos ao Tratamento Cirúrgico de Epilepsia (Lobectomia Temporal Aterior): *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2003 (9) 3: 189-191.
12. Paglioli-Neto E, Cendes F. Tratamento Cirúrgico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
13. Portuguez M. Memória, Epilepsia e Lobectomia Temporal: Um Estudo Neuropsicológico [Tese de Doutorado]. São Paulo : Universidade de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, 1999.
14. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (Autor). *Sistemas de Memória. Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso Central*. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
15. Kandel ER, Schwatz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 4th.ed. McGraw-Hill, 2000.
16. Izquiedo, Ivan (editor). *A Memória de curta e a de Longa Duração*. In: *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
17. Larry RS, Kandel ER (editores). *Sistemas Encefálicos para a Memória Declarativa*. In: *Memória da Mente às Moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
18. Larry RS, Kandel ER (editores). *Um Mecanismo de Armazenamento Sináptico para a Memória Declarativa*. In: *Memória da Mente às Moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
19. Larry RS, Kandel ER (editores). *Da Memória de Curta à de longa Duração*. In: *Memória da Mente às Moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
20. Janes-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. *Neuropsychological Testing for Localizing and Lateralizing the Epileptogenic Region*. Engel Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993.
21. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (Autor). *Linguagem e Atenção. Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso Central*. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

22. KG Davies. Prediction of verbal memory loss individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998 (39) 8: 820-8.
23. O'Keefe JA, Nabel L. *The Hippocampus as a cognitive Map*. London: Oxford University Press, 1978.
24. O'Keefe J, Maguire EA. *et.al.* Unilateral Temporal Lobectomy Patients show Lateralized Topographical and Episodic Memory Deficits in a Virtual Town. Vol 124, 12, 2476-2489. *Brain*, December 2003.
25. Portuguez MW, Veras J. *Teste do Amital Sódico na Avaliação Pré-Cirúrgica*. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos, 2000.
26. Portuguez MW. *Avaliação Pré-Cirúrgica do Lobo Temporal: Linguagem e Memória*. In: Costa JC, Palmini A, Jacobian E, Cavalheiro E. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
27. Kandel ER, Schwatz JH, Jessel TM (autores). *A Cognição e o Córtex - Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*. 4th. Ed. McGraw-Hill, 2000.
28. Nunn JA, Morris RG. Differential Spatial Memory Impairment after Righth Temporal Lobectomy demonstrated Using Temporal Titration. Vol. 22,1, 47-59, *Brain*, January 1999.
29. O'Keefe J, and Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.*34,171-175, 1971.
30. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Memory Scale - Revised*. New York: The Psychological Corporation 1981.
31. Schmidt M. *Rey Auditory Verbal Learning Test*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1996.

32. Brooker BH, Cyr JJ. Tables for Clinicians to use to Convert WAIS-R on short form. *Journal of Clinical Psychology*, 1986 (42): 982-986.
33. Caramelli P, Nitrini R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental de um paciente? *Rev. Ass. Med. Brasil* 46(4):301, 2000.
34. Sunderland T, Hill J.L, Mellow AM. Clock Drawing in Alzheimer Disease. *J. AM. Geriatric Soc.* 37:725-9, 1989.
35. Costa D, Azambuja L, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação Neuropsicológica da Criança. *Jornal de Pediatria* 2004 (80/2) S111-S116.
36. Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H. The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is It Spatial Memory or a Memory Space? *Neuron*, 1999(23) 209-226.
37. Moser E, Paulsen O. New excitement in cognitive space: between place cells and spatial memory. *Neurobiology of Behaviour* 2001(11) 745-751.
38. Best P, White A, Minai A. Spatial Processing in the Brain: The Activity of Hippocampal Place Cells 2001(24) 459-486.
39. Pouzet B, Zhang W, Feldon J, Rawlins N. Hippocampal lesioned rats are able to learn a spatial position using non- spatial strategies. *Behavioural Brain Research*, 2002(133):279-291.
40. Bruyan, Kolb, Ian Q. Whishaw, *Fundamentals of Human Neuropsychology*. Ed. W.H Freeman and Company, New York, 1998.
41. Abrahams S, Morris RG, Polkey CE, Jarosz JM, Graves M. Pickering. Hippocampal Involvement in Spatial and Working Memory: A Structural MRI Analysis of Patients with Unilateral Mesial Temporal Lobe Sclerosis. *Brain and Cognition* 1999; 41, 39 –65.

42. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (Autor). Mecanismos Moleculares da Aprendizagem e da Memória. Neurociências – desvendando o Sistema Nervoso Central. 2^a ed. Porto Alegre : Artmed, 2001.
43. Kandel ER, Schwatz JH, Jessel TM (autores). Mecanismos Celulares do Aprendizagem e da Memória. Fundamentos da Neurociência e do Comportamento. 4th. Ed. McGraw-Hill, 2000.
44. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (Autor). O Sistema Visual Central. Neurociências – desvendando o Sistema Nervoso Central. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
45. Martin R, Kretzmer A. *et al.* Risk to Verbal Memory Following Temporal Lobectomy in Patients With Severe Left-Sided Hippocampal Sclerosis. Arch. Neuro. Vol 59. Dec. 2002.
46. Bell B, Herman B. *et al.* Ipsilateral Reorganization of Language in Early Onset Left Lobe Epilepsy.
47. Ekstrom A, Kahana M. *et al.* Cellular Networks Underlying Human Spatial Navigation. Vol. 425, Nature, September 2003.
48. Givagnoli AR, Avanzini G. Learning and Memory Impairment in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Relation to the Presence, Type and Location of Brain Lesion. Epilepsia 40(7):904-911. 1999.
49. Stepankova K, Fenton A. *et al.* Object-Location Impairment in Patients with Thermal Lesions to the Right or Left Hippocampus. Neuropsychologia 42(2004) 1017-1028.
50. Alessio A, Damasceno BP. *et al.* Differences in Memory Performance and other Clinical Characteristics in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy with and without Hippocampal Atrophy. Epilepsy e Behavior 5(2004) 22-27.

51. Hollup AS, Molden S. *et al.* Place Fields of Rat Hippocampal Pyramodal Cells and Spatial Learning in the Watermaze. *European Journal of Neuroscience*. Vol. 13(2001) 1197-1208.
52. Bose A, Booth V. A Temporal Mechanism for Generating the Phase Precession of Hippocampal Place Cells. *Journal of Computational Neuroscience* 9, 5-30,2000.
53. Hayman R, Subhojit C. *et al.* Context-specific acquisition of Location Discrimination by Hippocampal Place Cell. *European Journal of Neuroscience*, Vol.18, 2825-2834, 2003.
54. Muir MG, Bilkey DK. Instability in the Place Field Location of Hippocampal Place Cells after Lesions Centered on the Perirhinal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 21(11): 4016-4025, 2001.
55. Poucet B, Save E, Lenck-santini PP. Sensory and Memory Properties of Hippocampal Place Cells. *Reviews in the Neurosciences*, 11,95-111, 2000.
56. Denos M, Hasboun D, Baulac M. Memory for Visuospatial Location Following Selective Hippocampal Sclerosis: The Use of Different Coordinate Systems. *Neuropsychology*. Vol. 18, 1,15-28, 2004.
57. Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD. Recalling Routes around London: Activation of the Right Hippocampus in Taxi Drivers. *The Journal of Neuroscience*, Vol. 17, n.18, 1997.
58. Bottino CMC. *et al.* Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. In: *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. v.60, n.1, São Paulo, mar. 2002.
59. Ebert MH. *Psiquiatria: Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
60. Portuguese MW. Demências. In: Nunes ML, Marrone CH. *Semiologia Neurológica*. Edipucrs, 2000.

61. Nitrini R, Almeida OP. (editor). Demências - Quadro Clínico e Critérios Diagnósticos. In: Demência. Fundo Editorial BYK, 1995.
62. DSM- IV: Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
63. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): *Neurology*, 43:2412-2414, 1993.
64. Zola, Morgan S, Squire LR, *et al.* Independence of memory functions and emotional behaviour: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala hippocampus, 1:207-220; 1991.
65. Pierre G. The temporal lobe and limbic system. Oxford University Press, N.Y 1997.
66. Ribeira S, *et.al*, Avaliação inicial da Demência. *Rev. Por.Clin.* 2004; 20:569-77.
67. Folstein MF, Folstein SE,McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiat Res* 1975; 12:129-133.

11. ANEXOS

ARTIGO

Memória de Orientação Espacial:

Avaliação em Pacientes com Doença de Alzheimer e com

Epilepsia Mesial temporal Refratária

**Memória de Orientação Espacial:
Avaliação em Pacientes com Doença de Alzheimer e com
Epilepsia Mesial temporal Refratária**

Tuon L¹, Portuguesez M², Costa JC³.

(1) Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Clínica

Médica, com área de concentração em Neurociências, da Pontifícia

Universidade do Rio Grande do Sul - PUC-RS;

(2) Professora Adjunta, Departamento de medicina Interna e Pediatria, Disciplina

de neurologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade do Rio Grande

do Sul (FAMED-PUCRS);

(3) Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Disciplina Neurologia,

(FAMED-PUCRS).

Endereço para correspondência:

Lisiane Tuon

Av.Universitária 1105- Bairro Universitário, Bloco S, Departamento de Fisioterapia.

Criciúma-SC

BRASIL

CEP: 88.806-000

Telefone: 0-XX-48-431-26-52.

E-mail: lisiane@contato.net

Unitermos: Instrumento, memória, orientação espacial, epilepsia, esclerose mesial temporal, amígdalo-hipocampectomia seletiva.

RESUMO

Introdução

Estudos experimentais clássicos descobriram a existência de células piramidais no hipocampo que teriam uma função importante na memória de orientação espacial e na localização do animal no espaço. Uma vez que estas células piramidais codificam informações sobre lugares, foram então, denominadas de células de localização. Baseado nos experimentos com ratos, foi adaptado um procedimento para tentar identificar o desempenho de memória de orientação espacial em humanos.

Objetivos

Desenvolver um teste para verificar o desempenho de memória de orientação espacial e verificar a participação do hipocampo na memória de orientação espacial em pacientes com epilepsia refratária no lobo temporal, associada à esclerose mesial temporal.

Métodos

A presente pesquisa foi dividida em dois trabalhos.

No primeiro trabalho, adaptou-se um instrumento para identificar o desempenho de memória de orientação espacial em humanos, a partir de estudos experimentais com ratos. O instrumento foi aplicado em 10 indivíduos idosos saudáveis e em 10 pacientes com Doença de Alzheimer.

Desenvolveu-se um segundo estudo visando avaliar a participação do hipocampo na memória de orientação espacial. Participaram 43 pacientes com epilepsia refratária, sendo

23 com EMT (Esclerose Mesial Temporal) para o tratamento da epilepsia, 20 submetidos à AHS (Amígdalo-hipocampectomia seletiva) e 23 voluntários saudáveis. Todos foram submetidos ao teste da memória de orientação espacial.

Resultados

No primeiro estudo houve significância estatística ($P < 0,001$), na comparação dos resultados no teste da memória de orientação espacial dos pacientes com Doença de Alzheimer (DA) e controles, identificando-se déficits de memória de orientação espacial nos sujeitos com DA.

No segundo estudo houve diferença estatisticamente significativa ($P = 0,033$) quando comparados os resultados dos pacientes com AHS e controles no teste proposto. A comparação entre os desempenhos dos pacientes com EMT e AHS apresentou diferença estatisticamente significativa, enquanto a comparação entre o grupo controle de pacientes com EMT e os controles, não mostrou diferença estatisticamente relevante.

Conclusão

O instrumento proposto mostrou-se adequado à investigação do desempenho de memória de orientação espacial em humanos. Entretanto, a memória de orientação espacial no homem parece não ser função específica do hipocampo, como acontece nos roedores.

INTRODUÇÃO

Desde a década de 70 estudos experimentais vêm investigando a existência de células piramidais no hipocampo envolvidas na memória e na capacidade de orientação espacial. Essas células piramidais especializadas comporiam um mapa cognitivo no hipocampo, o que permitiria aos animais que elaborassem suas memórias espaciais e as relacionassem de tal forma que pudessem se orientar espacialmente nos ambientes. Campos específicos do hipocampo responderiam a determinada região do ambiente depois da ambientação do animal no local, organizando o hipocampo em vários campos de localização, de forma que essas células piramidais do hipocampo acabaram denominadas de “células de localização”^{4,5,6}. Em seres humanos não existe a confirmação científica de existência dessas células de localização no hipocampo, contudo em um estudo com humanos como o presente, onde todos os pacientes apresentam EMT, ou seja, as células piramidais se encontrariam comprometidas, os pacientes antes e após a retirada do hipocampo deveriam apresentar alterações da memória de orientação espacial, indicando a medida de participação do hipocampo na memória de orientação espacial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado em um estudo transversal com grupo controle. A presente pesquisa foi composta por dois estudos o primeiro, foram selecionados 10 pacientes com Doença de

Alzheimer, escolhidos entre os componentes do Grupo de Alzheimer de Criciúma-SC, e daqueles com a doença diagnosticada no prontuário médico entre os residentes do Lar São Vicente de Paula de Criciúma-SC, todos com idade entre 60 e 80 anos. Foram incluídos pacientes com Doença de Alzheimer com escores no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) igual ou acima de 21^{7,20}, no “Teste do Desenho do Relógio”⁸ igual ou acima de 2, e classificação no Estadiamento Clínico das Demências (CDR)¹⁷ em 1. Os pacientes com DA foram avaliados por estes testes, visando identificar os sujeitos com DA leve, com preservação da compreensão e de outras funções, com exceção da memória. Este cuidado deveu-se para excluir aqueles idosos que não possuíam capacidade de entendimento do teste de orientação e memória espacial. E na amostra dos controles foram incluídos 10 voluntários saudáveis, pareados em relação à amostra de pacientes com Doença de Alzheimer quanto ao sexo, idade e grau de escolaridade, recrutados dentre sujeitos oriundos da comunidade de Criciúma.

E na segunda parte do estudo foi desenvolvido com 43 pacientes do Programa de Cirurgia da Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da PUCRS, sendo 23 pacientes acometidos de epilepsia refratária associada à EMT, candidatos à cirurgia para o tratamento da epilepsia, selecionados de forma consecutiva; e 20 pacientes com AHS, com mais de 08 meses de cirurgia, selecionados consecutivamente do atendimento do ambulatório de epilepsia.

Todos os pacientes com EMT possuíam diagnóstico médico de epilepsia de lobo temporal associado à EMT unilateral, com comprovação por exames complementares (vídeo-EEG, RM). A amostra foi eleita no período de abril de 2004 a dezembro de 2004, no PCE do HSL-PUCRS. E na amostra do grupo controle foram incluídos 23 voluntários saudáveis, pareados em relação aos pacientes com EMT e AHS quanto ao sexo, idade, e ao nível de escolaridade, recrutados dentre os indivíduos da comunidade de Criciúma, visando

proporcionar o pareamento também quanto ao nível sócio-cultural. Nas duas fases do estudo todos incluídos no presente estudo foram submetidos ao teste de memória de orientação espacial.

Avaliação da memória de orientação espacial: desenvolvimento do instrumento

O teste de memória de orientação espacial aplicado aos indivíduos da amostra trata-se de um instrumento inédito para humanos, e se baseou em experimentos com animais amplamente referendados pela literatura na investigação dos efeitos de lesões nos hipocampos de ratos, como os realizados por John O'Keefe na década de 1970, que exigia a percepção de elementos visuais inseridos no espaço e a associação dos mesmos com coordenadas e orientação corporal, resultando na composição e consolidação de um mapa espacial do ambiente, exigido através de movimentos específicos e memórias de posições de figuras, gerando escores em percentuais de acertos e erros.

No teste de memória de orientação espacial os pacientes e controles eram colocados sentados em uma cadeira, instalada no centro de uma sala montada pelo avaliador sem dicas espaciais, onde se encontravam dispostas grandes figuras geométricas na cor amarela, no formato de um cilindro, uma bola, um quadrado e um triângulo, distribuídos pela área da sala, com o cilindro defronte à cadeira, a bola à direita, o quadrado à esquerda e o triângulo atrás, como pode ser visualizada na figura 01.

O avaliador apresentava os objetos aos pacientes e controles para que estes fizessem o reconhecimento das figuras com suas formas, denominações e posições, possibilitando a ambientação com a sala e seus elementos, associando-os entre si, suas

disposições em relação a sua própria posição, e a associação de todos esses elementos visuais e disposições espaciais, possibilitando que os mesmos criassem e memorizassem um mapa espacial da sala e das dicas de posição.

Dividiu-se o teste em 3 fases distintas, realizando-se a primeira fase após a ambientação e associação do indivíduo com os elementos visuais dispostos na sala, retirando-se progressivamente esses elementos nas duas últimas fases.

A primeira fase era composta por 04 questões e prestava-se à análise da orientação corporal dos pacientes e controles, onde apenas era solicitado que se dirigissem para frente, esquerda, direita e para trás, sem qualquer evocação das figuras existentes na sala ou a posição das mesmas.

A segunda fase também era composta por 04 questões. Nessa fase os pacientes e controles foram vendados para evitar a percepção visual, e as figuras geométricas, com exceção do cilindro, eram retiradas da sala, possibilitando assim que os mesmos fizessem a relação dessa figura com a posição das demais que foram retiradas. Uma vez sem a venda, era solicitado aos pacientes e controles que se dirigissem às posições das figuras, uma de cada vez, começando pelo cilindro que estava à sua frente e as demais sucessivamente. Essa avaliação exigia **capacidade de associação** dos pacientes e controles, pois eles precisariam utilizar o cilindro para esquematizar e memorizar a posição das demais figuras; **memória espacial**, para recordar as posições das outras figuras dentro da sala; e **orientação espacial**, a fim de conseguir orientar-se dentro da sala, de sua posição do centro para o lado direito, esquerdo e para trás.

A terceira fase possuía 08 questões. Vendava-se novamente os pacientes e controles, impedindo a percepção visual do ambiente, e o cilindro era retirado para fora da sala.

Mantendo-se a venda, era solicitado aos pacientes e controles que se movimentassem para frente, direita, esquerda e para trás, analisando-se novamente suas orientações corporais e possibilitando uma nova ambientação, desta vez sem a percepção visual.

Ultrapassada essa nova ambientação, solicitava-se ao paciente ainda vendado que se dirigisse à posição do cilindro, da bola, do quadrado e do triângulo, exigindo-se dos mesmos que fizessem uso de sua memória e orientação espacial dentro do ambiente já conhecido, porém sem nenhum tipo de estímulo visual. Era necessário que eles evocassem no mapa espacial que haviam formado em sua memória a localização das figuras dentro da sala e conseguissem se orientar no espaço dentro do mapa espacial que haviam formado a partir da orientação corporal, ambientação, e dicas espaciais, para atingir o local correto das figuras em relação à sua posição inicial sem a visão.

Todas as três fases do teste da memória de orientação espacial proposto geraram escores de acerto e erro para os pacientes e controles, num total máximo de 16 acertos, representando 100% das questões.

Para fins de análise estatística a sensibilidade do teste proposto foi calculada em 87% e a especificidade em 90%, e foi eleito o patamar médio, em porcentagem, de acertos dos controles, calculado em 89,40% das questões proposto, como ponto de indicação de alteração de memória e orientação espacial dos pacientes.

O projeto da presente pesquisa foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HSL-PUCRS. Todos os indivíduos que fizeram parte deste trabalho foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa. Os dados foram analisados: para as variáveis categóricas o teste de Fischer para amostras independentes, e para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste *t* Student, obtendo-se a estimativa para diferentes médias. A correlação dos resultados foi apurada com o teste de correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de 95% ($P < 0,05$). Os dados foram analisados com auxílio do Programa “SPSS 10.0 para Windows”.

RESULTADOS

Foram estudados 10 pacientes com doença de Alzheimer e 10 voluntários saudáveis. Nos pacientes com Doença de Alzheimer a idade variou de 65 a 80 anos, com média de idade de 71,6 anos e grau de escolaridade de 02 anos; nos voluntários do grupo controle a idade variou de 65 a 80 anos, com média de idade de 72,8 anos e grau de escolaridade de 1,8 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de idade entre os grupos ($P=0,536$).

O grupo de pacientes com Doença de Alzheimer foi submetido ao teste MEEM e a média de pontos ficou em 21,10 com ponto de corte em 21 pontos, dado o nível de escolaridade da amostra. No Teste do Relógio a média do escore foi de 2 pontos e na avaliação no CDR, foram classificados no estágio 1 (demência inicial). Dos pacientes com Doença de Alzheimer 07 (70%) eram mulheres e 03 (30%) homens. Dos controles saudáveis havia 07 (70%) mulheres e 03 (30%) homens. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros nos diferentes grupos ($P=1,00$).

Os pacientes com Doença de Alzheimer apresentaram uma média de acertos no teste de memória de orientação espacial de 48,13%, enquanto o grupo controle teve uma média de 89,35% ($p<0,001$).

A Tabela 1.1 demonstra as médias de acerto dos controles e dos pacientes com a Doença de Alzheimer, apontando uma superioridade dos indivíduos saudáveis e gerando uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com $P<0,001$.

Grupo	Nº	Média	D.P.	P
Grupo Controle	10	89,375	22,83	
Pacientes com Doença de Alzheimer	10	48,130	11,04	<0,001

Na segunda parte do estudo no qual foram avaliados 43 pacientes com epilepsia do lobo temporal associada à esclerose mesial, dos quais 20 pacientes com EMT e 23 com AHS. Também foram avaliados 23 voluntários saudáveis no grupo controle. Nos anexos II e III estão descritas as características clínicas de cada indivíduo.

Dos 23 pacientes com EMT incluídos no estudo, 15 (65%) apresentavam EMT à esquerda, e 08 (35%) apresentavam EMT à direita, sendo 13 (57%) do sexo masculino e 10 (43%) do sexo feminino. Esses pacientes apresentaram uma média de idade de 38,26 anos ($\pm 6,48$ DP).

Dos 20 pacientes com AHS, 10 (50%) realizaram AHS à esquerda, e 10 (50%) realizaram AHS à direita, sendo 13 (65%) do sexo masculino e 7 (35%) do sexo feminino, com média de idade de 35,06 anos ($\pm 5,58$ DP).

Os voluntários saudáveis avaliados como grupo controle apresentaram uma média de idade de 38,48 ($\pm 6,60$ DP), sendo 11 (48%) do sexo masculino e 12 (52%) do sexo feminino.

Na comparação desses grupos não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero dos indivíduos ($P > 0,05$)

A tabela 2.1 apresenta as médias de acerto dos pacientes com EMT e do grupo controle no teste da memória de orientação espacial.

Grupo	N	Média	D.P.	P
EMT	23	91,848	11,834	0,682
Controles	23	90,217	14,817	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,682$.

A tabela 2.2 demonstra que a comparação do percentual de acertos no teste de avaliação da memória e orientação espacial entre os dois grupos apontou uma diferença significativa entre os pacientes com AHS em relação aos pacientes com EMT, com $P < 0,05$.

Grupo	N	Média	D.P.	P
EMT	23	91,848	11,834	0,041
AHS	20	97,5	4,253	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,041$.

A tabela 2.3 mostra que o resultado também foi estatisticamente significativo na comparação de acertos no teste de avaliação da memória e orientação espacial entre o grupo controle e os pacientes com AHS, gerando um $P < 0,05$.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Controles	23	90,217	14,817	0,033
AHS	20	97,5	4,253	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,033$.

A lateralização da EMT (direita e esquerda) nos pacientes resultou em uma média de acertos próxima entre os grupos no teste de avaliação de memória de orientação espacial.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Hipocampo esquerdo	15	92,083	11,197	0,907
Hipocampo direito	8	91,406	13,749	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um $P = 0,907$.

A mesma situação também se apresentou quanto à lateralização da AHS no teste da memória de orientação espacial, conforme indica a tabela 2.5.

Grupo	N	Média	D.P.	P
Hipocampo esquerdo	10	97,5	4,37	1,000
Hipocampo direito	10	97,5	4,37	

Resultados analisados com a aplicação do Teste *t*, gerando um P = 1,000.

DISCUSSÃO

Comparação dos resultados no teste da memória de orientação espacial entre os controles e os pacientes com Doença de Alzheimer

Os resultados do teste da memória de orientação espacial proposto e aplicado confirmaram os achados da literatura quanto ao comprometimento da orientação espacial nos pacientes com DA inicial^{15,16}. Salienta-se que esta referência ao comprometimento da orientação espacial em pacientes com DA é baseada nos relatos de história clínica quanto a dificuldade em retornar para casa, orientar-se na vizinhança ou até mesmo dentro de sua residência, além das dificuldades nos testes visuo-espaciais. Neste trabalho empregamos um instrumento de avaliação que permite quantificar o comprometimento destes pacientes.

Para fins de análise, a sensibilidade do teste proposto foi calculada em 87% e a especificidade em 90%, e foi eleito o patamar médio, em porcentagem, de acertos dos controles, calculado em 89,40%, como ponto de indicação de alteração de memória e orientação espacial dos pacientes.

Os pacientes com a Doença de Alzheimer apresentaram uma média de acertos baixa, ficando em 48,13%, enquanto o grupo controle teve uma média de 89,35%

($p < 0,001$), indicando que o teste da memória de orientação espacial proposto é sensível à identificação de déficits desse tipo de memória, servindo como sugestão de instrumento para uso clínico e científico.

Considerando que o comprometimento estrutural na DA é maior no hipocampo^{15,16} e que os trabalhos experimentais com ratos localizaram a função da memória de orientação espacial no hipocampo, desenvolvemos o segundo estudo.

Comparação do desempenho no teste de memória de orientação espacial dos pacientes com EMT e AHS com os controles

A comparação dos escores dos grupos constantes da amostra apontou que os controles apresentaram a menor média de acertos no teste da memória de orientação espacial. Os pacientes que apresentaram as melhores médias de acerto foram os pacientes submetidos à AHS. A comparação de seus resultados com o grupo controle gerou uma diferença estatisticamente significativa, com $P < 0,05$.

Surpreendentemente os pacientes com EMT também obtiveram uma média de acertos superior aos controles, resultado que não era esperado, uma vez que esses pacientes ainda sofrem dos efeitos da epilepsia, o que deveria gerar um déficit de memória.

Acredita-se que tais resultados sejam oriundos de fatores independentes ao quadro clínico dos pacientes, decorrendo provavelmente em parte do fato deles estarem habituados a realizar esses tipos de testes (alguns inclusive relacionavam o teste da memória de orientação espacial com o sub-teste cubos do WAIS-R). Esses pacientes possuem uma certa vivência com avaliações clínicas e neuropsicológicas, uma vez que são submetidos a uma grande quantidade de exames durante a internação e após a cirurgia, o que facilitaria a compreensão

a realização da avaliação. Tal situação não ocorreria com indivíduos saudáveis, inclusive deve-se também considerar os fatores novidade e ansiedade, os quais puderam ser observados nos indivíduos do grupo controle.

Ainda, não se pode afastar o papel da amígdala nesta aparente tranquilidade dos pacientes, eis que essa estrutura está fortemente relacionada com as emoções e medos dos indivíduos, e uma vez lesionada pela EMT ou pela intervenção cirúrgica, estariam atenuadas eventuais reações que pudessem interferir no resultado do teste. Nesta perspectiva, macacos submetidos à lesão da amígdala, poupando o córtex, demonstraram uma redução na neofobia, isto é, na exploração do novo estímulo visual^{18,19}. Assim, uma hipótese é que os pacientes com lesão na amígdala (grupo com EMT e AHS) apresentem uma reação neofóbica menor que o grupo controle possibilitando melhores resultados no teste aplicado.

Comparação entre o desempenho dos pacientes com EMT e AHS

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos pacientes com EMT e AHS no teste da memória de orientação espacial, com $P < 0,05$.

Os resultados superiores dos pacientes com AHS frente aos pacientes com EMT no teste de memória de orientação espacial poderiam ser esperados, uma vez que submetidos à AHS os mesmos se encontravam mais livres de crises epileptogênicas. A epilepsia é uma hiperexcitabilidade neuronal, que por si só compromete o funcionamento cerebral^{1,2,3,4}. Porém, mesmo que o foco epileptogênico estivesse localizado em uma única área cerebral, ele acabaria influenciando no funcionamento das outras áreas cerebrais, interferindo provavelmente na memória de orientação espacial dos pacientes com EMT.

Ainda, esses resultados também sugerem que a intervenção cirúrgica com a ressecção do foco epileptogênico para o tratamento da epilepsia resulta em benefícios diretos para o bom funcionamento da memória de orientação espacial dos pacientes.

Lateralização da memória de orientação espacial nos hipocampos (direito e esquerdo) dos pacientes com EMT e AHS

A lateralização hemisférica das funções da memória de orientação espacial dos pacientes apontou médias de acertos muito parecidas entre aqueles com EMT ou AHS no hipocampo direito comparando-se com os resultados daqueles com EMT ou AHS no hipocampo esquerdo, resultando na ausência de significância estatística entre os escores.

Ainda, além da não lateralização das funções de memória de orientação espacial, observou-se que os pacientes com EMT e AHS obtiveram índices de acertos muito altos no teste, indicando que a atrofia nos hipocampos, independente da lateralização, não ocasionou déficit de memória de orientação espacial, o que nos sugere que a memória de orientação espacial não é função limitada e específica dos hipocampos.

Há, contudo, uma contradição entre os estudos realizados em humanos e animais. John O'Keefe e seus colaboradores, em estudos realizados com animais, concluíram que o hipocampo dos ratos pode formar uma representação interna, um mapa cognitivo, de seu ambiente no espaço. O hipocampo do animal apresenta células piramidais, e cada uma dessas células poderia auxiliar na codificação das informações sobre lugares, movimentações e posições dentro de um ambiente, de forma que estas então poderiam ser denominadas de células de localização^{4,6,9,12,14}.

Em estudos com humanos como o presente, onde todos os pacientes apresentassem

EMT, ou seja, as células piramidais se encontrariam comprometidas, os pacientes antes e após a retirada do hipocampo deveriam apresentar alterações de memória de orientação espacial.

Porém viu-se que este tipo de déficit não se manifestou no teste da memória de orientação espacial, o que leva a entender que a memória de orientação espacial não é função exclusiva do hipocampo, como os resultados que são apontados nos estudos com animais.

Os dados do presente trabalho são confirmados com outros estudos, como um trabalho recente que avaliou a memória visuo-espacial de 14 pacientes com lesão no lobo temporal mesial (sendo 10 com lesão no hipocampo direito e 4 do hipocampo esquerdo) através de um programa de computador que relacionava a posição de objetos. As conclusões deste estudo apontam que não houve diferença significativa entre os resultados dos pacientes com lesão do lado direito do lobo temporal e do lado esquerdo; e os autores afirmam que a memória espacial que se mensura através da memória visuo-espacial não é função exclusiva do lobo temporal mesial direito¹⁰.

Em outro trabalho realizado com 20 pacientes com atrofia hipocampal e 15 controles, foi aplicada o WMS-R - Escalas de Memória Weschler (*Weschler Memory Scale*) para avaliar a memória visual. Os resultados apontaram que os pacientes com atrofia hipocampal à direita não apresentaram déficit de memória visual significativo. Já os pacientes com atrofia hipocampal à esquerda apresentaram alterações significativa de memória verbal³. Os autores concluíram que a presença de tais resultados se deveu principalmente aos tipos de testes utilizados para avaliar a memória visual, os quais provavelmente não sejam adequados para detectar as alterações de memória ou, porque a representação cortical da memória visual é difusa e bilateral¹¹ o que deve ocorrer também com a memória de orientação espacial ou ainda, porque são testes facilmente verbalizados.

Com relação aos resultados dos pacientes com DA, é importante salientar que embora esses pacientes tenham lesão no hipocampo, eles também apresentam lesão em

outras áreas, tais como o córtex cerebral, o que provavelmente poderia no seu conjunto ser responsável pelos baixos escores na memória de orientação espacial.

Assim, diante de tais estudos, e principalmente, dos resultados do presente trabalho, observou-se que em humanos provavelmente não existam células ou campos de localização como nos animais, de forma que a memória de orientação espacial dos humanos vai além do hipocampo, envolvendo outras estruturas cerebrais.

Conclusões

- O instrumento proposto para avaliar a memória de orientação espacial mostrou-se sensível à investigação de déficits de memória de orientação espacial em pacientes com DA leve.
- Pacientes que realizaram AHS, e em menor grau a EMT unilateral, mostraram melhor desempenho no teste de memória de orientação espacial em relação ao grupo controle.
- Não se encontrou déficit de memória de orientação espacial no comprometimento unilateral do hipocampo (EMT) em pacientes submetidos à AHS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa JC. Síndromes Epiléticas. In Nunes ML, Marrone CH. Semiologia Neurológica. Porto Alegre : Edipucrs, 2000.
2. Guerreiro CAM. Aspectos Gerais. In CAM Guerreiro, Guerreiro MM. Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
3. Costa JC. Avaliação Pré-Cirúrgica em Pacientes com Epilepsia Parcial Refratária. In: Costa JC, Palmini A, Jacobian E, Cavalheiro E. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Vol.2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
4. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (Autor). Sistemas de Memória. Neurociências—Desvendando o Sistema Nervoso Central. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
5. O'Keefe JA, Nabel L. The Hippocampus as a cognitive Map. London: Oxford University Press, 1978.
6. O'Keefe J, and Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res.34,171-175, 1971.
7. Caramelli P, Nitri R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental de um paciente? Rev.Ass.Med. Brasil 46(4):301, 2000.
8. Sunderland T, Hill J.L, Mellow AM. Clock Drawing in Alzheimer Disease. J. AM. Geriatric Soc. 37:725-9, 1989.
9. Moser E, Paulsen O. New excitement in cognitive space: between place cells and spatial memory. Neurobiology of Behaviour 2001(11) 745-751.
10. Stepankova K, Fenton A. *et al.* Object-Location Impairment in Patients with Thermal Lesions to the Right or Left Hippocampus. Neuropsychologia 42(2004) 1017-1028.

11. Alessio A, Damasceno BP. *et al.* Differences in Memory Performance and other Clinical Characteristics in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy with and without Hippocampal Atrophy. *Epilepsy e Behavior* 5(2004) 22-27.
12. Hollup AS, Molden S. *et al.* Place Fields of Rat Hippocampal Pyramodal Cells and Spatial Learning in the Watermaze. *European Journal of Neuroscience*. Vol. 13(2001) 1197-1208.
13. Denos M, Hasboun D, Baulac M. Memory for Visuospatial Location Following Selective Hippocampal Sclerosis: The Use of Different Coordinate Systems. *Neuropsychology*. Vol. 18, 1,15-28, 2004.
14. Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD. Recalling Routes around London: Activation of the Right Hippocampus in Taxi Drivers. *The Journal of Neuroscience*, Vol. 17, n.18, 1997.
15. Ebert MH. *Psiquiatria: Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
16. Nitrini R, Almeida OP. (editor). *Demências - Quadro Clínico e Critérios Diagnósticos*. In: *Demência*. Fundo Editorial BYK, 1995.
17. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): *Neurology*, 43:2412-2414, 1993.
18. Zola, Morgan S, Squire LR, *et al.* Independence of memory functions and emotional behaviour: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala hippocampus, 1:207-220; 1991.
19. Pierre G. *The temporal lobe and limbic system*. Oxford University Press, N.Y 1997.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiat Res* 1975; 189-98.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Teste de Memória de Orientação Espacial**

O abaixo assinado e identificado, que assina este documento, declara ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

1. Foi explicado que o objetivo da pesquisa é ajudar a medicina a entender melhor a maneira a pela qual a lesão no hipocampo interfere na memória de orientação espacial dos portadores da patologia.
2. Foi explicado que ao participar da pesquisa responderá a um questionário padronizado e se submeterá a um teste de memória de orientação espacial.
3. Foi dada a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou qualquer dúvida acerca dos riscos e benefícios da pesquisa e do teste. Se tiver novas dúvidas poderá contatar a Mestranda Lisiane Tuon Generoso Bitencourt, no telefone (48) 9985-1739, para perguntar sobre seus direitos como participante deste estudo ou se desejar poderá entrar em contato com a Orientadora desse estudo, Dra. Mirna Wetters Portuguesez, no Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifca Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS).
4. Foi dada a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.
5. Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial da informação em relação à sua privacidade.
6. Foi dada a garantia de que não terá gastos em participar da pesquisa.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Compromisso.

Porto Alegre, ____ de _____ 2004.

Assinatura do paciente

Mestranda responsável: _____
Lisiane Tuon Generoso Bitencourt

Teste de Memória de Orientação Espacial

Identificação:

Ambientação:

A cadeira deve estar no centro da sala, sendo que o cone, a bola, o quadrado e o triângulo estarão distribuídos nos quatro cantos da sala, com o cilindro defronte à cadeira, a bola à direita, o quadrado à esquerda e o triângulo atrás.

O paciente senta na cadeira.

O avaliador, então, apresenta os objetos ao paciente para que o mesmo reconheça as figuras com suas formas, denominações e posições, possibilitando a ambientação com a sala e seus elementos.

Após, o avaliador pede que o paciente levante-se e se dirija até o cilindro, retornando posteriormente à cadeira – **primeira associação de posição: frente.**

Depois do paciente se sentar, o avaliador pede que o mesmo levante-se novamente e vá ao cilindro, e do cilindro que vá à direita, onde está a bola, retornando à cadeira – **segunda associação de posição: direita.**

Depois de o paciente se sentar, o avaliador pede que o mesmo levante-se novamente e vá ao cilindro, e do cilindro que vá à esquerda, onde está o quadrado, retornando à cadeira – **terceira associação de posição: esquerda.**

Após o paciente se sentar, o avaliador pede que o mesmo levante-se novamente e vá ao cilindro, e do cilindro que vá para a posição atrás da cadeira, onde está o triângulo, retornando à cadeira – **quarta associação de posição: atrás.**

Feitos estes procedimentos considera-se consolidada a ambientação, relação e noção do espaço com seus elementos na sala.

Avaliação:

O avaliador dá os comandos ao paciente, anotando o resultado das ações:

Fase 1

Com o paciente sentado, pede-se que o mesmo:

1.1) Dirija-se à frente:

frente direita esquerda atrás não sabe

1.2) Dirija-se à direita:

frente direita esquerda atrás não sabe

1.3) Dirija-se à esquerda:

frente direita esquerda atrás não sabe

1.4) Dirija-se para trás:

frente direita esquerda atrás não sabe

Fase 2

Feito isto, o paciente é vendado (percepção visual) e se retira todos os objetos da sala, com exceção do cilindro, possibilitando assim que o mesmo faça a relação da figura com a posição das demais que foram retiradas. Retira-se a venda e se ordena:

2.1) Dirija-se à posição do cilindro:

frente direita esquerda atrás não sabe

2.2) Dirija-se à posição da bola:

frente direita esquerda atrás não sabe

2.3) Dirija-se à posição do quadrado:

frente direita esquerda atrás não sabe

2.4) Dirija-se à posição do triângulo:

frente direita esquerda atrás não sabe

Fase 3

Por fim, venda-se novamente o paciente, retirando-se toda a percepção visual, e inclusive o cilindro é posto para fora da sala. Mantendo a venda, pede-se ao paciente que o mesmo identifique:

3.1) Direita:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.2) Esquerda:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.3) Frente:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.4) Atrás:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.5) Dirija-se à posição do cilindro:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.6) Dirija-se à posição da bola:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.7) Dirija-se à posição do quadrado:

frente direita esquerda atrás não sabe

3.8) Dirija-se à posição do triângulo:

frente direita esquerda atrás não sabe

Anexo I-A**Características dos Pacientes com Doença de Alzheimer**

Paciente	Idade	Gênero	Escolaridade	Relógio	MEEM	Teste de Memória
01	78	F	12	4	26	81,25%
02	73	F	5	2	21	50,00%
03	80	F	1	2	23	37,50%
04	70	M	4	2	20	37,50%
05	71	F	1	2	20	87,50%
06	70	M	4	2	21	62,50%
07	70	M	3	2	21	37,50%
08	69	F	1	2	20	37,50%
09	70	F	6	2	21	37,50%
10	65	F	1	2	18	12,50%

Anexo I-B**Características dos Controles dos Pacientes com Doença de Alzheimer**

Controle	Idade	Gênero	Escolaridade	Teste de Memória
01	73	F	9	81,25%
02	65	F	4	100,00%
03	80	F	1	93,75%
04	70	M	3	93,75%
05	72	F	1	93,75%
06	77	M	3	100,00%
07	75	F	2	62,50%
08	73	M	1	87,50%
09	73	F	5	87,50%
10	70	F	2	93,75%

Anexo II-A**Características dos Pacientes com EMT**

Paciente	Idade	Gênero	Escolaridade	Teste de Memória
01	41	F	I/4	62,50%
02	31	M	S	100,00%
03	32	M	II/3	81,25%
04	36	M	II/3	100,00%
05	31	F	I/4	100,00%
06	42	F	II/3	100,00%
07	32	M	I/6	100,00%
08	44	F	I/4	62,50%
09	35	M	II/1	100,00%
10	38	M	I/6	87,50%
11	35	F	II/1	87,50%
12	50	F	II/3	100,00%
13	34	M	I/6	100,00%
14	47	F	S	100,00%
15	35	M	I/1	93,75%
16	47	F	I/5	87,50%
17	48	M	I/8	100,00%
18	41	M	I/4	100,00%
19	40	F	I/4	100,00%
20	26	M	I/8	100,00%
21	32	F	I/4	87,50%
22	45	F	I/4	87,50%
23	38	F	I/4	75,00%

Anexo II-B

Características dos Pacientes com EMT

Paciente	Hipocampo	Cubos	Fig. Rey cópia	Fig. Rey Tardia	Mem. Visual I	Mem. Visual II
01	D	18	0,1 DP	-1,8 DP	-0,8 DP	-0,9 DP
02	E	39	1,3 DP	1,4 DP	1 DP	-0,1 DP
03	D	43	1 DP	0,5 DP	-0,2 DP	0,3 DP
04	E	32	0 DP	-1,3 DP	0,5 DP	-0,1 DP
05	D	18	-0,3 DP	-0,7 DP	-0,2 DP	-2,3 DP
06	E	29	1 DP	-0,6 DP	-0,3 DP	-0,4 DP
07	E	23	1 DP	-1,1 DP	0,2 DP	0,3 DP
08	E	36	-0,1 DP	0,1 DP	-1,2 DP	-1,3 DP
09	E	32	0,2 DP	-0,6 DP	0,3 DP	0,6 DP
10	E	21	0,4 DP	-0,8 DP	-0,3 DP	-1,2 DP
11	E	18	0,4 DP	-1,3 DP	1 DP	-0,7 DP
12	D	23	-0,6 DP	0,4 DP	0,9 DP	0,6 DP
13	E	15	0,7 DP	0 DP	-0,6 DP	-0,5 DP
14	E	39	0,6 DP	0,9 DP	1,7 DP	1,5 DP
15	E	17	-0,4 DP	-0,4 DP	-2 DP	-2,46 DP
16	E	10	-0,1 DP	-1,1 DP	-0,3 DP	-1,3 DP
17	D	16	0,6 DP	-0,2 DP	0 DP	-0,7 DP
18	D	18	1,4 DP	-0,6 DP	1,3 DP	1,3 DP
19	D	18	0,8 DP	-0,4 DP	0,8 DP	-0,3 DP
20	E	30	1,4 DP	-0,7 DP	1,3 DP	1,3 DP
21	D	19	0,7 DP	-1 DP	-2 DP	-1,3 DP
22	E	18	0 DP	-0,5 DP	-0,9 DP	0 DP
23	E	18	0,8 DP	-0,8 DP	-1,8 DP	-1,8 DP

Anexo II-C

Características dos Pacientes com EMT

Paciente	Mem. Lógica I	Mem. Lógica II	Início da Crise	Tempo de epilepsia	QI
01	-0,4	-0,6	2anos	39	MI
02	-0,3	0	9anos	22	M
03	0	0	10anos	22	M
04	-1,5	-1,6	1mês	24	MI
05	-1,1	-0,9	16anos	15	MI
06	-0,3	-0,4	14anos	28	M
07	-0,9	0,1	12anos	20	MI
08	-2	-2,3	11anos	33	M
09	0,3	0	2anos	33	M
10	0	0,1	6meses	37	MI
11	-0,8	-1	16anos	19	M
12	0,8	1,1	30anos	29	M
13	-0,2	-0,3	6meses	33	MI
14	2,5	1,8	15anos	32	M
15	-1,25	-0,96	3anos	32	MI
16	-0,4	-0,1	19anos	28	MI
17	0,1	0,1	7anos	41	MI
18	-0,3	-0,3	10meses	41	M
19	-1,5	-0,9	7anos	33	MI
20	-0,3	-0,3	11anos	15	M
21	-2,5	-2,2	9 meses	30	MI
22	-2,2	-2,2	18anos	30	MI
23	-1,8	-1,8	2anos	43	MI

Anexo II-D**Características do Grupo Controle dos Pacientes com EMT**

Controle	Idade controle	Gênero	Escolaridade	Teste de Memória
01	42	F	I/5	93,75%
02	31	M	S	93,75%
03	32	M	II/3	100,00%
04	36	M	II/3	93,75%
05	31	F	I/4	93,75%
06	42	F	II/3	100,00%
07	33	M	I/7	100,00%
08	44	F	I/4	87,50%
09	35	M	II/1	75,00%
10	38	M	I/6	100,00%
11	35	F	II/1	93,75%
12	51	F	II/3	93,75%
13	34	M	I/4	100,00%
14	48	F	S	68,75%
15	35	M	I/1	50,00%
16	47	F	I/5	100,00%
17	48	M	I/8	100,00%
18	41	M	I/4	100,00%
19	42	F	I/4	56,25%
20	26	M	I/8	75,00%
21	32	F	I/4	100,00%
22	44	F	I/5	100,00%
23	38	F	I/4	100,00%

Anexo II-E**Características dos pacientes submetidos à AHS**

Paciente	Idade	Gênero	Escolaridade	Teste de Memória
01	40	M	I/7	93,75%
02	43	M	S	100,00%
03	28	M	II/1	93,75%
04	28	F	II/3	100,00%
05	30	M	I/1	100,00%
06	30	M	II/3	87,50%
07	38	M	I/7	100,00%
08	40	M	I/3	100,00%
09	38	F	II/1	100,00%
10	27	M	I/5	100,00%
11	43	M	II/1	100,00%
12	34	M	II/3	100,00%
13	38	F	II/1	100,00%
14	32	F	I/4	93,75%
15	33	F	II/3	87,50%
16	38	F	I/1	100,00%
17	43	M	I/5	100,00%
18	33	F	I/7	93,75%
19	32	M	I/5	100,00%
20	44	M	I/4	100,00%

ESTADIAMENTO CLÍNICO DAS DEMÊNCIAS

Paciente: _____ Idade: _____ Data de Avaliação: _____

	Sem Demência CDR = 0	Demência Questionável CDR = 0,5	Demência Média CDR = 1	Demência Moderada CDR = 2	Demência Severa CDR = 3	Resp.
MEMÓRIA	Sem perda de memória ou pequenos e ocasionais esquecimentos.	Pequenos mas frequentes esquecimentos; lembrança parcial de acontecimentos; "esquecimento benigno".	Moderada perda de memória, mais marcadamente para acontecimentos recentes, interferindo nas atividades do cotidiano.	Severa perda de memória; lembra-se apenas de assuntos interessante vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas.	Severa perda de memória, somente fragmentos permanecem.	
ORIENTAÇÃO	Orientação Perfeita.	Totalmente orientado, exceto por pequenas dificuldades relacionadas com o tempo (horário).	Moderada dificuldade com orientação temporal; orientado com relação ao local do exame; pode haver desorientação geográfica para outros locais.	Severa dificuldade relacionada com o tempo; frequentemente desorientado com relação ao tempo e espaço.	Total desorientação apenas as pessoas mais íntimas.	
JULGAMENTO E DISCERNIMENTO	Resolve bem os problemas do cotidiano: bom discernimento.	Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças.	Moderada dificuldade em resolver problemas por si mesmo; dificuldades no discernimento de semelhanças e diferenças.	Importante dificuldade em resolver problemas com independência; discernir entre semelhanças e diferenças, crítica e julgamento comprometidos.	Incapaz de resolver problemas.	
PARTICIPAÇÃO SOCIAL	Independência no desempenho profissional, nas compras, finanças e nas atividades sociais.	Algumas dificuldade nessas atividades.	Apresenta dependência nessas atividades; apesar de poder participar de algumas; aparenta não apresentar anormalidades à primeira vista.	Sem interesse em manter atividades fora de casa; aparenta estar bem para sair e manter atividades fora de casa.	Aparenta não ter condições de desempenhar atividades fora de casa.	
AFAZERES DOMÉSTICOS E PASSATEMPOS	Vive em família, passatempos e interesses intelectuais mantidos.	Vive em família, passatempos e interesse intelectual levemente afetado.	Sua vez mas definitiva dificuldade com atividades domésticas; deixa de realizar atividades domésticas; abandona as tarefas e passatempos mais difíceis.	Apenas atividades simplificadas interesses muito restritos.	Atividade doméstica praticamente inexistente.	
CUIDADOS PESSOAIS	Totalmente capaz e independente.	Totalmente capaz e independente.	Precisa ser incentivado/instruído.	Necessita de assistência para vestir-se e assear-se.	Requer muita ajuda para seus cuidados pessoais, frequentemente incontinente.	

Apesar de regras para avaliar estágios CDR, acima de 3 (três) não estarem estabelecidos, foi proposto o seguinte para distinguir níveis adicionais de prejuízo em demência avançada:

Profunda (4) - Faia ininteligível; incapaz de seguir instruções simples ou compreender comandos; ocasionalmente reconhece esposa ou cuidador; usa os dedos que mais talheres, requer muita assistência ou treinamento. Capaz de andar poucos passos sem apoio; geralmente restrito à cadeira; raramente fora de casa; movimentos sem objetivo frequentes.

Terminal (5) - Sem compreensão ou resposta. Sem reconhecimento. Precisa ser alimentado; pode ter dificuldade para engolir e/ou tubo NG. Incontinência total. Restrito ao leito, incapaz de sentar ou andar, contratações.

Estadiamento atual da demência
 0 = sem demência
 0,5 = incerta ou diagnóstico a ser confirmado
 1 = demência leve
 2 = demência moderada

3 = demência severa
 4 = demência profunda
 5 = demência terminal

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)