

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento

Luanna Moita

Avaliação das alterações estruturais talâmicas em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal e suas possíveis associações com déficits de linguagem e a presença de sintomas depressivos

Recife

2015

Luanna Moita

Avaliação das alterações estruturais talâmicas em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal e suas possíveis associações com déficits de linguagem e a presença de sintomas depressivos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

RECIFE

2015

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

M715a Moita, Luanna.
Avaliação das alterações estruturais talâmicas em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal e suas possíveis associações com déficits de linguagem e a presença de sintomas depressivos / Luanna Moita. – Recife: O autor, 2015.
94 f.: il. ; 30 cm.

Orientadora: Paula Rejane Bserra Diniz.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2015.

Inclui Referências e anexos.

1. Epilepsia do Lobo Temporal. 2. Tálamo. 3. Linguagem. 4. Imagem por Ressonância Magnética. 5. Depressão. I. Diniz, Paula Rejane Beserra. (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2015-223)

Luanna Moita

Avaliação das alterações estruturais talâmicas em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal e suas possíveis associações com déficits de linguagem e a presença de sintomas depressivos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovada em 13/05/2015.

Banca examinadora:

Profª Drª Paula Rejane Beserra Diniz (Orientadora)

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Sandra Lopes de Souza (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof Drª Carine Carolina Wiesiolek (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Karla Mônica Ferraz Teixeira Lambertz (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS - GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADOR DO PROGRAMA EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO

COMPORTAMENTO

Prof. Marcelo Valença

VICE - COORDENADOR DO PROGRAMA EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO

COMPORTAMENTO

Prof^a. Sandra Lopes de Sousa

RECIFE

2015

Dedico, como muito amor, este manuscrito a Anderson
Lopes de Sousa, meu marido, por tanta felicidade
proporcionada ao viver ao seu lado.

Dedico ainda a todos os pacientes com epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Primeiro gostaria de agradecer a DEUS por guiar-me e confortar-me durante toda a minha caminhada.

A minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Paula Rejane Beserra Diniz, pela oportunidade de aprender, pelo acolhimento, orientação, incentivo, dedicação, pelos esclarecimentos e apoio na solução dos problemas encontrados durante o desenvolvimento deste trabalho, pela sabedoria e paciência com que tratou essa convivência. Muito obrigada professora! A senhora tem toda minha admiração e respeito pela confiança depositada.

Agradeço a meu marido Anderson pela força e confiança, pela serenidade de sempre me ajudando nos momentos de decisões importantes na minha vida, por me tranquilizar nos momentos de dificuldades, por ser a base que sustenta minha vida e por toda alegria que me empolga e me faz querer sempre conquistar mais.

Aos colegas que ganhei durante a etapa deste trabalho no Nutes: Ivanilda da Silva, Luciana de Oliveira, Fernando Sales, Beatriz Gomes, Marília Oliveira, Pedro Reis, Michel Gomes, toda equipe querida do Nutes por me receber tão bem, pela ajuda e pelo apoio.

Agradeço a Carina Wiesiolek, pela força e animação de enfrentar a empreitada do Doutorado. Pessoa muito importante nesta etapa de minha vida.

Aos meus colegas e amigos da Pós-neuro por dividirmos juntos este caminho longo e árduo que é uma pós-graduação.

Aos familiares e amigos que sempre estão na torcida por mim.

Aos colegas professores do Departamento de Anatomia da UFPE pela força e ajuda durante todo o período que trabalhei como professora substituta no mesmo Departamento conciliando os afazeres da docência com os de discente de Pós-graduação. Ao colega professor Etenildo Cabral pela ajuda nas análises estatísticas.

Ao programa de Pós-graduação da Universidade Federal de Pernambuco pelo apoio sempre disponibilizado, pela nova perspectiva de vida e oportunidade de aprendizado. Muito obrigada ao Prof. Marcelo Valença, coordenador do Programa, pela atenção, apoio e pelo trabalho que vem fazendo pela Pós-graduação. Muito obrigada a prof^ª Sandra Lopes, vice-coordenadora do programa pelo carinho que sempre me tratou e pelo apoio ao longo da minha vida de pós-graduanda e da minha vida nos estudos da Anatomia Humana. A Solange, Fátima e Thaís pela atenção, apoio e ajuda.

A Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela concessão de bolsa de estudo. Ao CNPQ que fomentou equipamentos do laboratório de pesquisa, e ao Hospital das Clínicas-UFPE onde funciona o laboratório.

Finalizando, gostaria de agradecer a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para que eu chegasse até aqui. A todos os mencionados e não mencionados meu sincero MUITO OBRIGADA!

RESUMO

Introdução: A epilepsia do lobo temporal medial (ELTM) é o tipo de epilepsia mais comum e refratária. Apesar do nome, esta doença não está limitada ao lobo temporal, podendo também afetar o tálamo e interferir em funções cognitivas, como a linguagem. Essas implicações podem estar associadas a presença de sintomas depressivos. **Objetivo:** Avaliar, através de ressonância magnética quantitativa alterações estruturais do tálamo e as relacionar com variáveis clínicas, com o desempenho na linguagem e com a presença de sintomas depressivos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo, transversal e analítico por amostra de conveniência. Os dados foram obtidos a partir de um grupo de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de novembro de 2008 a 2011. A casuística foi composta por 63 pacientes (37 com lesão à direita), sendo 34 (53,96%) indivíduos do sexo feminino e 29 (46,04%) do sexo masculino, com média de idade de 41 anos ($\pm 10,14$). O grupo controle foi composto por 91 indivíduos saudáveis sendo 41 (45,05%) do sexo feminino e 50 (54,95%) do sexo masculino, com média de idade de 41 anos ($\pm 17,33$). Para as análises foram utilizadas medidas quantitativas de ressonância magnética do tálamo (volume, taxa de transferência da magnetização e relaxometria), dados clínicos (frequência de crise, tempo de doença e presença de sintomas depressivos), nível de escolaridade e avaliação da linguagem pelo teste de FAS e TNB. **Resultados:** Foi encontrado menor volume do tálamo no grupo ELTM Ipsilateral em relação ao Contralateral. Em relação aos controles, houve diferença significativa do volume do tálamo epiléptico no gênero masculino. Houve uma tendência de menor volume do tálamo com maior o tempo de doença. Já a frequência da crise não interferiu nas análises de volume dos pacientes com ELT-EH. A Transferência de Magnetização foi menor nos grupos de pacientes com ELTM Ipsilateral e Contralateral Esquerdos em relação ao Controle Esquerdo. A relaxometria foi maior no tálamo contralateral do paciente em relação ao controle. Não houve correlação da relaxometria com o tempo de doença e a frequência de crise. A doença parece interferir na capacidade de resposta ao teste FAS, visto que 94,6% dos doentes apresentam escores abaixo do esperado, o mesmo não foi observado no teste de TNB. Foi encontrado correlação dos sintomas depressivos com a relaxometria. O tálamo Ipsilateral do grupo com sintomas depressivos apresentou maior tempo de relaxometria que grupo ELTM Ipsilateral sem sintomas depressivos. **Conclusão:** A epilepsia do lobo temporal altera o volume e a integridade do tálamo, sendo os sintomas depressivos um fator agravante, e tal alteração parece influenciar negativamente na função da linguagem.

Palavras-chave: Epilepsia do Lobo Temporal. Tálamo. Linguagem. Imagem por Ressonância Magnética. Depressão.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy medial temporal lobe (TLE) is the most common type of epilepsy and refractory epilepsy. Despite its name, this disease is not limited to the temporal lobe, and may also affect the thalamus and interfere with cognitive functions such as language. These implications may be associated with depressive symptoms. **Objective:** To evaluate, using quantitative magnetic resonance imaging of the thalamus structural changes and relate to clinical variables with performance in language and with the presence of depressive symptoms. **Methodology:** This is a study of retrospective type, cross-sectional analytical sample by convenience. Data were obtained from a group of patients treated at the Hospital of Ribeirão Preto, University of São Paulo, from November 2008 to 2011. The sample consisted of 63 patients (37 with injury to the right) and 34 (53.96%) females and 29 (46.04%) were male, with a mean age of 41 years (± 10.14). The control group had consisted of 91 healthy individuals and 41 (45.05%) and the 50 females (54.95%) were male, with a mean age of 41 years (± 17.33). For the analysis we used quantitative measures of magnetic resonance imaging of the thalamus (volume, throughput magnetization and relaxometry), clinical data (crisis frequency, duration of disease and presence of depressive symptoms), educational attainment and language evaluation by test FAS and TNB. **Results:** It was found smaller volume of the thalamus in MTLE Ipsilateral group compared to the contralateral. Regarding the controls, a significant difference from epileptic thalamic volume in males. There was a trend of lower volume of the thalamus with greater disease duration. Since the frequency of the crisis did not affect the volume of analyzes of patients with TLE-EH. The magnetization transfer was lower in groups of patients with MTLE ipsilateral and contralateral Left against the Left Control. The relaxometry was greater in the contralateral thalamus the patient compared to the control. There was no correlation of relaxometry with disease duration and frequency of crisis. The disease appears to interfere with responsiveness to FAS test, since 94.6% of patients have scores lower than expected, it was not observed in TNB test. It was found correlation of depressive symptoms with relaxometry. The ipsilateral thalamus the group with depressive symptoms had a higher time relaxometry that group MTLE Ipsilateral without depressive symptoms. **Conclusion:** The temporal lobe epilepsy changes the structure of the thalamus, and depressive symptoms an aggravating factor, and this change seems to influence the function of language.

Keywords: Temporal Lobe Epilepsy. Thalamus. Language. Magnetic Resonance Imaging. Depression.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Anisotropia Fracionada

ANOVA – Teste de análise de variância

EEG – Eletroencefalografia

EH – Esclerose Hipocampal

ELT – EH: Epilepsia do Lobo Temporal sem Esclerose Hipocampal

ELT – Epilepsia do lobo temporal

ELT + EH: Epilepsia do Lobo Temporal sem Esclerose Hipocampal

ELTM – Epilepsia do lobo temporal medial

F.A.S. – Teste de Fluência Verbal Fonêmica

FLAIR – Fluid Acquisition Inversion Recovery

IRM – Imagem de Ressonância Magnética

MD – Mediodorsal

NDM – Núcleo dorsal mediano

NRT – Núcleo Reticular do Tálamo

QI – Coeficiente de Inteligência

RM – Ressonância Magnética

S.D. – Sintomas depressivos

SPECT – Single-Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único)

T.N.B – Teste Nomeação de Boston

TM – Transferência de Magnetização

MTR – Taxa de Transferência de Magnetização

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

VA – Ventral Anterior

VEEG – Vídeo Eletroencefalograma

VL – Ventral lateral

SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TDI: tensor de difusão de imagem

VPLO: núcleo ventral posterior lateral

MRQ: ressonância magnética quantitativa

DTI: imagens de tensor de difusão

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Exemplo de imagens de transferência de magnetização e o mapa resultante a) sem pulso de saturação (MT_off), b) Com pulso de saturação (MT_on), c) Mapa de MTR.	35
Gráfico 1 – Boxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre os grupos analisados	40
Gráfico 2 – Boxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre Tálamo ipsilateral e o contralateral	41
Gráfico 3: Gráfico de dispersão mostrando variação do tempo de doença versus o volume do tálamo ipsilateral normalizado em porcentagem (%)	44
Gráfico 4 – Boxplot mostrando a comparação dos valores de MTR entre talamos direito e esquerdo dos controles e Ipsi e Contralateral dos pacientes	47
Gráfico 5 – Boxplot mostrando a Comparação dos Valores de MTR entre os Grupos	48
Gráfico 6 – Boxplot mostrando a comparação dos Valores de Tempo de Relaxação entre Talamos Direito e Esquerdo dos Controles e Ipsi e Contralateral dos Pacientes	50
Gráfico 7 – Gráfico de dispersão mostrando variação do escore do teste de F.A.S. versus a Taxa de Transferência de Magnetização. Através do gráfico é possível observar uma relação negativa, onde quanto maior o MTR menor o Escore de F.A.S	53
Gráfico 8 – Bloxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre os grupos de pacientes com e sem sintomas depressivos	56
Gráfico 9 – Bloxplot mostrando a comparação do MTR entre pacientes com e sem sintomas depressivos	57
Gráfico 10 – Bloxplot mostrando a comparação do MTR entre pacientes com e sem sintomas depressivos	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos casos analisados.	31
Tabela 2 – Volume talâmico segundo a doença e lado da lesão de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial (ELTM).	39
Tabela 3 – Volume Talâmico de acordo com o gênero e lateralidade de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial.	41
Tabela 4 – Diferença volumétrica e Índice de assimetria talâmica de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial	43
Tabela 5 – Correlação do volume talâmico em pacientes com epilepsia com o tempo de doença em anos	43
Tabela 6 – Volume do tálamo ipsilateral em pacientes com epilepsia, de acordo com o tempo de doença, utilizando teste de análise de variância (ANOVA)	44
Tabela 7 – Volume do tálamo contralateral em pacientes com epilepsia, de acordo com o tempo de doença, utilizando teste de análise de variância (ANOVA)	44
Tabela 8 - Correlação do Volume Talâmico com a frequência de crise em pacientes com epilepsia	45
Tabela 9 – Volume do tálamo de acordo com a frequência da crise mensal em pacientes com epilepsia utilizando teste de análise de variância (ANOVA)	45
Tabela 10 – Volume do tálamo contralateral de acordo com a frequência da crise mensal em pacientes com epilepsia utilizando teste de análise de variância (ANOVA).	46
Tabela 11 – Transferência de Magnetização Talâmica em pacientes com ELT	46
Tabela 12 – Correlação do tempo de doença com a Transferência de Magnetização em pacientes com ELTM.	48
Tabela 13 – Correlação da frequência de crise com a Transferência de Magnetização em pacientes com ELTM.	48
Tabela 14 – Relaxometria Talâmica em pacientes com ELT	49
Tabela 15 – Correlação da frequência de crise com a Relaxometria em pacientes com ELTM	50
Tabela 16 – Correlação do tempo de doença com a Relaxometria em pacientes com ELTM	50
Tabela 17 – Escore médio do teste de linguagem em pacientes com epilepsia LTM	51

Tabela 18 – Correlação do Volume Talâmico com Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM	51
Tabela 19 – Correlação do Volume Talâmico com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM	52
Tabela 20 – Correlação da Transferência de Magnetização com o Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM	52
Tabela 21 – Correlação da Transferência de Magnetização com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM	53
Tabela 22 – Correlação da Relaxometria com o Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM	54
Tabela 23 – Correlação da Relaxometria com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM	54
Tabela 24 – Correlação do Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM com frequência de crise e tempo de doença	54
Tabela 25 – Correlação do Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) com frequência de crise e tempo de doença em pacientes com epilepsia LTM	54
Tabela 26 – Volume Talâmico em pacientes com epilepsia do lobo temporal medial de acordo com o gênero, lateralidade e presença de sintomas depressivos	55
Tabela 27 – Transferência de Magnetização Talâmica em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D).	56
Tabela 28 – Relaxometria Talâmica em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D)	57
Tabela 29 – Teste de Linguagem F.A.S. em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D) em relação ao escore de referência F.A.S.	58
Tabela 30 – Teste de Nomeação de Boston (T.N.B) em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D) em relação ao escore de referência T.N.B	59

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	16
2. INTRODUÇÃO	17
3. HIPÓTESE	28
4. OBJETIVOS	28
5. MÉTODOS	29
5.1 Tipo de Estudo	29
5.2 Local de Estudo	29
5.3 Material de Estudo	30
5.4 Amostra	30
5.5 Aspectos Clínicos	31
5.6 Considerações Éticas	32
5.7 Procedimentos Experimentais	32
5.7.1 Avaliação das Variáveis Sociodemográficas	32
5.7.2 Protocolo de Aquisição dos Exames de Ressonância Magnética	32
5.7.3 Avaliação da Linguagem	36
5.7.4 Avaliação dos Sintomas Depressivos	37
5.7.5 Processamento e Análise Estatística	37
6. RESULTADOS	39
7. DISCUSSÃO	60
8. LIMITAÇÃO DO ESTUDO	72
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	72
REFERÊNCIAS	74
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética da UFPE	92

1. APRESENTAÇÃO

Esta tese faz parte da área de concentração de Neurociências e está ligada ao Grupo de pesquisa de Neurociência Comportamental do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

Os estudos realizados neste grupo têm direcionado a atenção para o entendimento de alterações estruturais e comportamentais que ocorrem em indivíduos saudáveis ou portadores de alguma patologia através do uso de técnicas de neuroimagem e testes neuropsicológicos.

Os dados obtidos durante a produção desta tese já resultaram em várias contribuições científicas: projeto de iniciação científica em andamento, apresentação de pôster no XXI Simpósio sobre o Cérebro da UFPE, Recife/Outubro de 2013, aprovação de trabalho no Congresso da sociedade americana de Neurorradiologia de 2015. Além disso, serviu de base para a elaboração de um artigo científico intitulado: “The structural change of the thalamus in patients with medial temporal lobe epilepsy impairs the function of language?” que será enviado para a revista *Epilepsy Research* (fator de impacto 2.190).

2. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica prevalente afetando mais de 40 milhões de pessoas em todo o mundo (Meyer, Dua *et al.*, 2010; Huang, Zhou *et al.*, 2015) e está associada a alta prevalência de comorbidades psiquiátricas, principalmente a depressão (Bosak, Dudek *et al.*, 2012; Tsegabrhan, Negash *et al.*, 2014). É caracterizada pela presença de crises convulsivas recorrentes que conduz gradativamente a alterações cerebrais que podem repercutir tanto em funções do organismo, como no comportamento, afetando consequentemente a qualidade de vida do paciente (Liik, Vahter *et al.*, 2013).

A forma mais comum refratária em adultos é a epilepsia do lobo temporal medial (ELTM). Por sua vez a doença está associada com esclerose hipocampal e alterações patológicas de estruturas vizinhas, incluindo córtex entorrinal, amígdala e giro denteado (Aroniadou-Anderjaska, Fritsch *et al.*, 2008; Kuruba, Hattiangady *et al.*, 2009; Pilli, Abbasi *et al.*, 2012). No entanto, o substrato patológico da ELTM não se limita ao lobo temporal (Bernhardt, Hong *et al.*, 2013). Pesquisa em pacientes com epilepsia refratária submetida à cirurgia sugere que cerca de 30% desses pacientes ainda continuaram a ter convulsões (Mcintosh, Kalnins *et al.*, 2004; Bernhardt, Bernasconi *et al.*, 2010). As razões para o insucesso cirúrgico desses pacientes podem estar relacionadas com a expansão de novos focos desencadeantes das crises convulsivas para áreas além do lobo temporal (Bernhardt, Hong *et al.*, 2013), como no tálamo (Yune, Lee *et al.*, 1998; Barron, Tandon *et al.*, 2014; Keller, O'muirheartaigh *et al.*, 2014).

O tálamo vem sendo alvo de várias pesquisas por estar envolvido em muitos circuitos nervosos e possuir características peculiares: localização anatômica mais central que favorece conexões amplas com outras estruturas encefálicas (Boeckx e Benitez-Burraco, 2014); funciona como uma unidade principal de processamento para informação sensorial (Price, Kennedy *et al.*, 2006) e atua como um centro de retransmissão obrigatória que liga estruturas cerebrais envolvidas em várias funções cognitivas (Lieberman, 2002).

Recentemente tem sido verificada a participação do tálamo em processos epileptogênicos (Keller, O'muirheartaigh *et al.*, 2014). O tálamo é um dos componentes dos circuitos neuronais que pode participar na iniciação e propagação das crises em ELTM. Tem ricas e recíprocas conexões com o córtex cerebral e no sistema límbico (Van Der Werf, Witter *et al.*, 2002; Cavdar, Onat *et al.*, 2008). Essas conexões participam da afinação sensorial e motora de sinais, podendo estar envolvido na gênese ou propagação das crises focais e

generalizadas no estado patológico. Assim, por ser um componente potencial da rede epileptogênica é importante discutir o seu perfil.

Uma das formas de observar estruturas cerebrais e suas alterações *in vivo* é através de ressonância magnética, considerada hoje como o padrão de imageamento para estudo do sistema nervoso central (Kennedy e Raz, 2009; Ferreira e Busatto, 2013). A combinação da IRM e técnicas de processamentos de imagens vêm permitindo a quantificação de uma série de variáveis e uma análise mais criteriosa das mudanças estruturais encefálicas (Walhovd, Westlye *et al.*, 2011; Grillo, 2015), contribuindo fortemente para o conhecimento de alterações cerebrais relacionadas a processos patológicos.

A fim de levantar e aprofundar conceitos importantes para o entendimento deste trabalho, os capítulos seguintes trarão uma breve revisão da literatura e contextualização do problema estudado.

2.1. EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL (ELT)

A epilepsia é uma desordem cerebral crônica caracterizada por uma predisposição persistente em gerar crises espontâneas (Kaplin e Williams, 2007; Memarian, Thompson *et al.*, 2013). É considerada uma das doenças neurológicas mais comuns afetando aproximadamente 1% da população geral (Kaplin e Williams, 2007; Bernhardt, Hong *et al.*, 2013; Memarian, Thompson *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, corresponde o terceiro distúrbio neurológico mais comum (Kaplin e Williams, 2007; Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010, 2013). O Brasil também apresenta uma prevalência elevada (Borges, Min *et al.*, 2004), estima-se que 1.910 mil brasileiros tem epilepsia ativa (prevalência de 1%) (Vancini, Benedito-Silva *et al.*, 2012).

Uma crise epiléptica é o resultado de distúrbios funcionais do cérebro, caracterizada por descarga anormal e excessiva das células nervosas (Sendrowski e Sobaniec, 2013). O grupo de células nervosas excessivamente excitáveis é denominado de foco epiléptico. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam síndromes focais, e até 40% têm convulsões que não são controladas por drogas anticonvulsivantes (Memarian, Thompson *et al.*, 2013).

Epilepsia do lobo temporal medial é o tipo mais comum de epilepsia focal em adultos e o tipo mais comum de resistência a tratamento farmacológico (Engel, 2001; Brodie, Barry *et al.*, 2012). Nos casos considerados intratáveis clinicamente, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha (Wiebe, Blume *et al.*, 2001), entretanto cerca de 30% dos pacientes submetidos à

cirurgia ainda continuam a ter convulsões (Mcintosh, Kalnins et al., 2004; Bernhardt, Bernasconi et al., 2010). As razões para o fracasso cirúrgico ainda não são totalmente esclarecidas. Dados eletrofisiológicos e de imagens evidenciam que as anomalias da ELTM se estendem para áreas além do lobo temporal, que se tornam focos desencadeantes das crises convulsivas. Isso leva a acreditar que a epilepsia humana é um transtorno de distribuição de redes neurais de forma a afetar áreas distantes do foco epilético como o tálamo, bem como as vias que os conectam (Bernhardt, Hong et al., 2013).

2.2. RELAÇÃO ENTRE EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL E O TÁLAMO

O sistema límbico desempenha um papel muito importante em processos mentais de alto nível, tais como memória e comportamento emocional, e é composta por um interconectado grupo de estruturas de substância cinzenta e substância branca que criam um circuito em cada hemisfério cerebral (Mark, Daniels et al., 1993). Os constituintes do sistema límbico incluem: tálamo, hipocampo, corpos mamilares, giro do cíngulo, giro para-hipocampal, amígdala e área septal (Papez, 1995). Há duas conexões mais visíveis de substância branca neste circuito são o fórnice, que se projeta do hipocampo para a região septal e corpos mamilares; e o giro do cíngulo que mantém conexão com o córtex entorrinal. Tais componentes da substância cinzenta e branca do sistema límbico foram estudados utilizando ressonância magnética em vários distúrbios cerebrais, inclusive na epilepsia (Bernasconi, Duchesne et al., 2004; Braga, Yasuda et al., 2012; Winston, Stretton et al., 2013).

A ELT não está restrita ao hipocampo, mas pode englobar uma rede de estruturas límbicas (Bonilha, Nesland et al., 2012). Essa alteração pode estar relacionada com desempenho clínico (Bonilha, Nesland et al., 2012), como as funções de linguagem, memória, cognição, bem como os transtornos do humor como ansiedade e a depressão. Entretanto ainda são escassos estudos que realizam essa associação (Bonilha, Nesland et al., 2012), bem como investigações que abordem a plasticidade nervosa das vias límbicas em decorrência da ELT.

Várias alterações de substância cinzenta encefálicas foram detectadas com imagens de ressonância magnética de pacientes com a ELT-EH (Bell, Rao et al., 2009; Concha, Livy et al., 2010; Keller, O'muircheartaigh et al., 2014). Entre as áreas de substância cinzenta, o tálamo é o local extra-hipocampal mais denso com grande perda de substância cinzenta nesses pacientes (Barron, Fox et al., 2012). O estudo de Barron e colaboradores sugere que o tálamo tem participação em vários estágios da doença e que poderia estar atuando como modulador das

crises (Barron, Fox et al., 2012). Conexões recíprocas ocorrem entre o lobo temporal medial com múltiplos núcleos talâmicos, incluindo o núcleo anterior, o pulvinar medial, e o núcleo dorsomedial (Guye, Regis et al., 2006; Rosenberg, Mauguier et al., 2009). O tálamo parece modular a atividade epileptogênica e influenciar a propagação das crises, independentemente da localização do foco epiléptico (Dreifuss, Vingerhoets et al., 2001). A estimulação talâmica, como meio terapêutico, pode reduzir significativamente a frequência de crises em pacientes que não responderam positivamente aos tratamentos convencionais (drogas antiepilépticas e tratamento cirúrgico) (Fisher, Salanova et al., 2010). No entanto, os mecanismos subjacentes a essa redução da gravidade das crises após a estimulação do tálamo são em grande parte desconhecidos (Barron, Fox et al., 2012).

Entre os núcleos talâmicos, o núcleo dorsal mediano (NDM) tem sido associado especificamente com ELTM. Modelos animais de ELTM têm demonstrado que o NDM do tálamo é um contribuinte fundamental para um começo de crise e atua como um centralizador comum, sincronizador, e talvez até mesmo regulador de generalização secundária da ELTM a neocórtex distantes (Bertram, Zhang et al., 2008). Estudos de SPECT em pacientes com ELTM mostraram consistente aumento na perfusão no tálamo medial ipsilateral no início das crises, o que demonstra a participação da região do tálamo medial em redes na ELTM e sua potencial participação na iniciação da crise (Spencer, 2002). O pulvinar é o núcleo talâmico de maior densidade de conexão com o hipocampo. As vias que conectam o tálamo ao hipocampo também podem sofrer alterações, como a atrofia regional do hipocampo e tálamo evidenciado por Barron e colaboradores, indicando perda neuronal relacionada com a doença e perda axonal na via que os conectam (Barron, Tandon et al., 2014).

O tálamo está situado bilateralmente na porção laterodorsal do diencéfalo, acima do sulco hipotalâmico. Cada tálamo apresenta uma massa volumosa de tecido nervoso unido pela aderência intertalâmica (Engelborghs, Marien et al., 1998; Pearce, 2007). Possui cerca de 30 mm na dimensão rostrocaudal, e cerca de 20 mm de largura, mas apesar do pequeno tamanho, estima-se que existem aproximadamente 10 milhões de neurônios talâmicos em cada hemisfério, organizados em numerosos núcleos (cerca de 55) (Pearce, 2007). Os núcleos talâmicos podem ser agrupados em cinco grandes grupos de acordo com sua posição: anterior, posterior, lateral, mediano e medial (Pearce, 2007). O grupo anterior está situado no tubérculo anterior do tálamo e recebem fibras dos núcleos mamilares, integrando o circuito de Papez, parte do sistema límbico, de função relacionada com a memória e o comportamento emocional. O grupo posterior do tálamo inclui o pulvinar que faz conexões recíprocas com a área de associação temporoparietal e tem influência sobre a linguagem. O grupo lateral mantém

conexões com o globo pálido, cerebelo e áreas motoras do cérebro, também é relé de vias sensitivas, algumas delas relacionadas com a propriocepção. O grupo mediano está associado com funções viscerais, e o núcleo medial é constituído pelos núcleos intralaminares que mantem conexão com a formação reticular, e pelo núcleo dorsomedial que recebe fibras da amígdala e do hipotálamo e mantem conexões recíprocas com a parte anterior do lobo frontal (Engelborghs, Marien et al., 1998; Pearce, 2007). A maioria dos núcleos talâmicos apresenta uma organização topográfica dos aferentes do tipo contralateral. A lateralização das funções do tálamo afeta vários aspectos motores, tais como a produção da fala e memória não-verbal (Johnson e Ojemann, 2000). Devido a seus vários núcleos com diferentes conexões, o tálamo apresenta funções diversas: a) sensibilidade, todos os impulsos sensitivos exceto da olfação antes de chegar ao córtex param em um núcleo talâmico, o tálamo integra esses impulsos e retransmite ao córtex; b) motricidade, por participar dos circuitos pálidos-corticais e cerebelo-corticais; c) comportamento emocional, através de conexões com o sistema límbico e área pré-frontal; e d) ativação do córtex pela conexão com a formação reticular (Herrero, Barcia et al., 2002).

O tálamo possui forte ligação anatômica com a área temporal medial (Kimiwada, Juhasz et al., 2006; Keller e Roberts, 2008; Riederer, Lanzenberger et al., 2008; Kim, Koo et al., 2010). Mudanças talâmicas em pacientes com ELTM têm sido associada com a perda neuronal, gliose e edema extracelular (Concha, Beaulieu et al., 2005; Gross, Concha et al., 2006). Tais alterações nesses pacientes sugerem que o tálamo faz parte da rede de convulsão (Kimiwada, Juhasz et al., 2006; Gong, Concha et al., 2008; Keller e Roberts, 2008; Riederer, Lanzenberger et al., 2008; Bertram, 2009). Além da ligação anatômica, as ligações fisiológicas também contribuem para as alterações no tálamo (Gong, Concha et al., 2008).

Diante do exposto, podemos perceber que a epilepsia do lobo temporal medial não está limitada apenas ao hipocampo, o tálamo também é afetado pela doença e vem ganhando atenção por ter participação no processo epileptogênico. Apesar de alguns relatórios terem sido publicados, as alterações estruturais talâmicas e também das projeções com o lobo temporal ainda não foram determinadas completamente. Ainda não há investigações mais profundas sobre as alterações estruturais que ocorrem no tálamo epileptogênico que possam expressar sua integridade. Desta forma mais estudos devem ser feitos com o intuito de investigar melhor essas alterações.

2.3. EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MEDIAL E ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética é a principal ferramenta de diagnóstico para detectar anormalidades anatômicas e, quando combinado a eletroencefalografia (EEG), pode identificar com mais precisão uma lesão epileptogênica que muitas vezes é a esclerose hipocampal nos casos de ELT (Memarian, Thompson et al., 2013). A imagem estrutural e a análises sofisticadas de imagens podem fornecer informações importantes para identificar as redes capazes de gerar crises espontâneas e, finalmente, ajudar a orientar o tratamento da epilepsia (Memarian, Thompson et al., 2013).

A epilepsia em pacientes com EH pode ser detectada por meio de protocolos de ressonância magnética, pela presença de crises que surgem ou envolvem do lobo temporal medial afetando estruturas que correspondem aos sinais e sintomas clínicos característicos (Thom, Mathern et al., 2010). Embora 60 a 70% dos casos de ELT já mostrarem sinais de esclerose hipocampal na imagem de ressonância magnética, um número significativo de pacientes não possuem essa alteração (Berg, 2008). O padrão clássico da esclerose hipocampal (EH) descritos por Bratz está associado à perda de neurônios significativa e gliose no subcampo CA1 e prosubiculum (Memarian, Thompson et al., 2013; Ver Hoef, Williams et al., 2013). Os critérios para diagnóstico da EH por RM incluem alterações morfológicas e de intensidade do sinal. As alterações morfológicas são a diminuição do volume do hipocampo e a deformação de sua estrutura interna, bem como evidenciadas nas sequências ponderadas em T1. As alterações de sinal se caracterizam por aumento do brilho nas sequências ponderadas em T2, especialmente na sequência FLAIR, e a diminuição de sinal nas sequências ponderadas em T1. O corno temporal do ventrículo lateral pode estar aumentado e o lobo temporal diminuído de volume ou com atenuação da distinção entre substâncias branca e cinzenta (Cendes, Andermann, Dubeau et al., 1993). Na verdade, todo o hemisfério ipsilateral a EH pode evidenciar atrofia, que pode até mesmo ser global. Entretanto, embora existam claras evidências da presença de dano tecidual progressivo em ELT, sua causa não está claramente definida (Liu, Lemieux et al., 2005).

O uso de técnicas quantitativas pode melhorar a sensibilidade da ressonância magnética na detecção anormalidades sutis (Cendes, Andermann, Gloor et al., 1993). Os estudos iniciais empregaram medidas quantitativas de integridade estrutural focados no hipocampo e no lobo temporal medial (Bernasconi, Bernasconi et al., 2003; Bonilha, Kobayashi et al., 2003), mas melhorias na metodologia permitiram avaliação objetiva também de todo o cérebro. Realmente, a morfometria baseada em voxel (Ashburner e Friston, 2001), a medida de espessura cortical (Fischl e Dale, 2000), entre outros métodos, facilitaram a avaliação mais abrangente de danos cerebrais relacionados ELT. Exames de ressonância magnética do cérebro

inteiro utilizando essas duas últimas técnicas demonstraram que as estruturas extra-hipocampais e estruturas límbicas extra-temporais são significativamente atrofiadas em pacientes com ELT (Bonilha, Nesland et al., 2012)

Técnicas dentro da Ressonância magnética de medidas do volume regional cerebral são úteis para comparar grupos de indivíduos epiléticos com grupos de indivíduos saudáveis, pareados por variáveis demográficas. O método mais amplamente utilizado para realizar tais comparações entre os grupos é a técnica de região de interesse que permite selecionar áreas desejadas possibilitando análises mais específicas (Valente e Busatto Filho, 2013),

Os avanços nas técnicas de neuroimagem quantitativa resultaram em um aumento da sensibilidade de RM permitindo análises mais complexas, tais como relaxometria T2, espectroscopia de RM e volumetria em pacientes com ELT (Carne, O'brien et al., 2004). A técnica de relaxometria e de difusão, medem as propriedades intrínsecas do tecido cerebral e facilita a comparação das imagens padronizadas para avaliar a localização e o grau de alterações da neuroanatomia em comparação com controles neurologicamente saudáveis (Khan, Goubran et al., 2014). O tensor de difusão de imagem (TDI) é uma técnica de ressonância magnética que pode medir a magnitude e direcionalidade da difusão de água no tecido (Basser e Pierpaoli, 1996) e fornecer informações indiretas sobre as fibras da substância branca. Nas estruturas direcionais, tais como feixes de fibras nervosas, a difusão é mais fácil ao longo das fibras do que através delas; essa dependência da direção é chamada Anisotropia. A destruição do tecido reduz a anisotropia (Peng, Harnod et al., 2014). Esta técnica proporciona parâmetros quantitativos que refletem a integridade da arquitetura do tecido microscópico, tais como a mielinização axonal (Beaulieu, 2002). Os parâmetros de TDI mais populares são difusividade média (DM) e a anisotropia fracionada (FA). Suas análises fornecem informações sobre a localização e a extensão de desconexão entre estruturas cerebrais em associação com uma doença. Outros dois parâmetros de difusibilidade são a Difusibilidade Perpendicular (D_{\perp}), onde o aumento indica desmielinização; e Difusibilidade Paralela (D_{\parallel}) onde a diminuição pode indicar lesão axonal (Larsson, Thomsen et al., 1992). A especificidade da interpretação depende do processo patológico em estudo (Peng, Harnod et al., 2014). No contexto da epilepsia, todas estas técnicas têm o grande potencial na detecção de anomalias cerebrais na IRM, e podem ajudar na lateralização e localização da zona epileptogênica, sendo meios ricos para avaliar o tecido cerebral (Khan, Goubran et al., 2014), fornecendo informações importantes para o melhor entendimento da rede epileptogênica.

2.4. LINGUAGEM E RELAÇÕES COM O TÁLAMO

A linguagem é uma habilidade cognitiva complexa que usamos para comunicar (Price, 2000). Envolve a associação de sons e símbolos com conceitos significativos que nos permite descrever o nosso ambiente externo e pensamentos abstratos (Price, 2000). O uso eficaz da linguagem requer a interação de memória com sistemas de entrada e saída motora e sensoriais (Price, 2000). Os principais tipos de memória necessários para a linguagem são: fonológica (os sons das palavras), ortográfica (as grafias de palavras) e semântica (o nosso conhecimento do mundo) (Price, 2000). Os impulsos sensoriais para estas memórias podem correr através de processamento auditivo (por palavras faladas, sons ambientais e de música), de processamento visual (por palavras escritas, objetos e rostos), ou de processamento tátil (braile). A saída motora permite a expressão de conceitos através da articulação, da escrita, dos gestos ou do desenho (Price, 2000). Tudo isso envolve uma rede neural complexa e um grande número de áreas corticais e estruturas subcorticais (Arnsten e Li, 2005). Do córtex destacam-se duas áreas para a linguagem: uma anterior e outra posterior. A área anterior da linguagem é a área de Broca (área 44 e 45 de Brodmann) que está relacionada com a expressão da linguagem (Grafton, Fadiga et al., 1997; Friederici, 2006). A área posterior, conhecida como área de Wernicke (área 22 de Brodmann), na junção entre os lobos temporal e parietal, está relacionada com a percepção da linguagem. Essas duas áreas estão conectadas pelo fascículo arqueado (Ayer, Klingner et al., 2013), através do qual informações relevantes para a correta expressão da linguagem passam da área de Wernicke para a área de Broca (Ayer, Klingner et al., 2013).

Em relação às estruturas subcorticais, o tálamo, os núcleos da base e o cerebelo possuem participação importante na referida na função da linguagem (Barbas, Garcia-Cabezas et al., 2013). Os núcleos talâmicos envolvidos com a linguagem são: ventral lateral (VL), ventral anterior (VA), intralaminar e mediodorsal (MD). Esses núcleos mantem ligação com os núcleos da base, cerebelo e córtex frontal, o que justifica as perturbações de linguagem em caso de lesão (Arnsten e Li, 2005). Os núcleos talâmicos anteriores recebem eferências dos núcleos da base e / ou do cerebelo, e enviam projeções para as áreas da linguagem, também para outras áreas pré-motoras e áreas pré-frontal dorsolateral, implicados em tarefas cognitivas e de processamento sequencial, que têm um papel fundamental no processamento da linguagem (Friederici, 2006; Barbas, Garcia-Cabezas et al., 2013; Barron, Tandon et al., 2014).

A função do tálamo na linguagem começou a ser apreciada com a introdução da cirurgia estereotáxica, conduzida numa tentativa de melhorar o tremor e outros sintomas motores em desordens tais como a doença de Parkinson. Pacientes com lesões cirúrgicas no núcleo ventral lateral (VL) apresentaram déficits em nomear objetos e da memória verbal de curto prazo (Petrovici, 1980). O papel do núcleo VL na função da linguagem foi posteriormente

corroborado usando a abordagem de estimulação elétrica (Johnson e Ojemann, 2000). Mais recentemente, estudos de neuroimagem de pacientes afásicos com lesões subcorticais descreveram déficits na linguagem após lesão de núcleos talâmicos, incluindo anomia, parafasias, redução da produção e fluência verbal, com relativa preservação da compreensão da linguagem (Nadeau e Crosson, 1997; Radanovic e Scaff, 2003). Déficits semelhantes foram descritos após lesões vasculares do tálamo que afetaram o núcleo reticular do tálamo (NRT) e os núcleos medial e ventral (Schmahmann, 2003; Nolte, Endres et al., 2011).

Os núcleos talâmicos associados com processos de linguagem recebem a saída dos núcleos da base e do cerebelo e têm ligações bidirecionais com o córtex frontal, sobre controle de um sistema inibitório mediado pelo núcleo reticular do tálamo (NRT), e modulado pela dopamina, cuja regulação precisa é essencial para as operações cognitivas (Arnsten e Li, 2005). Os núcleos talâmicos (VL, VA, MD e intralaminares) recebem eferências dos núcleos da base, provenientes do segmento interno do globo pálido e da substância negra parte reticular (Haber e Mcfarland, 2001), e mantem conexões bidirecionais com áreas de linguagem do córtex frontal e pré-frontal (Middleton e Strick, 2000; Barbas, Garcia-Cabezas et al., 2013). Estudos neuroanatômicos clássicos e recentes estabeleceram que apenas o córtex frontal mantém conexão birectional com os núcleos da base, assim, as aferências de todo córtex chega aos núcleos da base (caudado ou putâmen), mas apenas o córtex frontal recebe um feedback dos núcleos da base através dos núcleos talâmicos (VL, VA e MD). Este circuito sugere que informação a partir de todo o córtex pode chegar seletivamente ao córtex frontal (Barbas, Garcia-Cabezas et al., 2013).

As eferências dos núcleos da base para núcleos talâmicos que por sua vez se projetam na região de córtex frontal provavelmente tem um papel fundamental nas funções motoras, incluindo a produção da fala, o que depende da coordenação de múltiplas áreas corticais para traduzir em som o complexo processo da fala. Neste contexto, outro núcleo talâmico, o medial anterior, está ligado fortemente com áreas límbicas do cíngulo (Xiao, Zikopoulos et al., 2009). Os núcleos da base têm um papel fundamental na mudança de comportamento e no processamento sequencial, que são componentes essenciais para a linguagem (Lieberman, 2002; Chan, Ryan et al., 2013).

Funções associadas com os núcleos da base, como o processamento sequencial e comutação de comportamento são necessários para a fala fluente. Os núcleos da base têm um papel fundamental na aprendizagem e plasticidade, de modo que as rotinas da vida diária tornar-se habitual (Graybiel, 2005; 2008), um processo que pode se estender para a aquisição da linguagem em crianças (Friederici, 2006).

O cerebelo é outra estrutura importante. Sua porção lateral está envolvida em processos cognitivos de alta ordem, incluindo a linguagem, a memória de trabalho e funções executivas (Stoodley e Schmahmann, 2010). As áreas do cerebelo implicadas nestas funções incluem lóbulos IV, V e VI que estão relacionados com áreas motora / pré-motoras e I e II, que são conectados com o córtex pré-frontal e parietal posterior (Stoodley e Schmahmann, 2010). O papel do cerebelo na linguagem está intrinsecamente ligado a um circuito que inclui os núcleos talâmicos, bem como com as zonas de projeção desses núcleos talâmicos para áreas relacionadas à linguagem, como áreas frontais 44/45, áreas pré-frontal dorsolateral adjacentes e regiões mediais do giro do cíngulo anterior. As conexões do cerebelo com o córtex frontal pré-motor e córtex de associação de alta ordem são bidirecionais e indireta, semelhante ao padrão descrito acima para os núcleos da base. Este circuito indireto envolve projeções do córtex a núcleos pontinos, que projetam através do sistema de fibras musgosas para o cerebelo, e em seguida se projetam para os núcleos talâmicos, e posteriormente para córtex frontal e pré-frontal (Strick, Dum et al., 2009).

Assim, os núcleos talâmicos motores (subdivisões de VL, VA e VPLO) e MD ligam-se a saída dos núcleos da base e cerebelo e se projetam ao córtex frontal, em circuitos envolvidos com aspectos motores e cognitivos da linguagem. Por exemplo, o discurso interior e recuperação de palavras apropriadas para o discurso fluente, ativa locais específicos do cerebelo, bem como áreas pré-frontal dorsolateral esquerdo, associada com a memória de trabalho (Canales, Capper-Loup et al., 2002; Marvel e Desmond, 2010; Highnam e Bleile, 2011; Ackermann, 2013).

Apesar da contribuição relativa dos núcleos da base e do cerebelo na linguagem ainda não ser totalmente compreendida, sabe-se que os circuitos das duas estruturas diferem de modo importante: a saída do cerebelo para o tálamo é excitatório, mas para os núcleos da base é inibitória. Além disso, os núcleos da base têm efeitos sobre o sistema desinibitório talamocortical através do circuito direto, ou através de efeitos inibidores do circuito indireto. Estes circuitos sugerem que, enquanto a saída do cerebelo tem uma influência direta sobre sistema excitatório tálamo-cortical, a saída dos núcleos da base tem um efeito permissivo no tálamo, que permite a comunicação com o córtex frontal e o início da atuação. Além disso, os núcleos da base têm um efeito inibidor direto sobre o tálamo, num circuito que é pensado para prevenir movimentos inadequados (Barbas, Garcia-Cabezas et al., 2013).

A forte associação dos núcleos da base com o córtex pré-frontal, e áreas corticais motora e pré-motora tem importância para o controle de movimentos, como articulação da fala, que envolve a boca e a laringe que deve ser controlada por ambos os hemisférios, já as tarefas

linguísticas relacionadas com a memória de trabalho envolvem o cerebelo lateral direito e o córtex pré-frontal esquerdo, de acordo com a projeção do cerebelo para o hemisfério dominante para a linguagem (Gebhart, Petersen et al., 2002).

A linguagem também pode ser interrompida por lesões no núcleo talâmico reticular inibitório (NTR) (Nadeau e Crosson, 1997). O NTR é outro elemento importante a ser referido para completar a descrição dos circuitos de ligação do tálamo com o córtex. Lesões no NTR também interrompem a função da linguagem (Nadeau e Crosson, 1997). O NTR ocupa uma posição estratégica entre o córtex e o tálamo e, corresponde uma folha fina de neurônios inibitórios que cobre o tálamo dorsal como um véu. O NTR recebe projeções de todo o córtex cerebral e de núcleos talâmicos associados de forma topográfica, mas envia a saída inibitória apenas para o tálamo (Zikopoulos e Barbas, 2012). Através deste circuito, o NTR contribui para comunicação e filtro de informações que repassa ao tálamo permitindo atenção focalizada (Jones, 1998; Mcalonan, Cavanaugh et al., 2008; Petrof e Brown, 2010).

A linguagem é portanto uma função cognitiva dependente de áreas corticais, do tálamo, dos núcleos da base e do cerebelo, e de vias nervosas que percorrem, entre outras áreas, o lobo temporal (Poepfel, 2014). Essa relação faz aumentar o risco de comprometimento cognitivo em pacientes com epilepsia do lobo temporal medial (Giovagnoli, Parente et al., 2014). Tal comprometimento pode ser intensificado por fatores endógenos, como a depressão (Nadeau, Bowers et al., 2014). Entretanto ainda são escassos estudos que realizam essa associação (Bonilha, Nesland et al., 2012).

2.5. DEPRESSÃO E O PACIENTE COM EPILEPSIA

A epilepsia do lobo temporal a exemplo das outras formas de epilepsia está associada com comorbidade psiquiátrica (Kanner, 2012) e, os transtornos afetivos (depressão/ansiedade) são as psicopatologias inter-ictais mais comuns (Cleary, Baxendale et al., 2013), levando a uma diminuição da qualidade de vida do doente (Boylan, Flint et al., 2004). A prevalência da depressão é alta em torno de 40%-50% (Hermann, Seidenberg et al., 2000), sendo considerado o transtorno psiquiátrico mais comum entre as pessoas com epilepsia (Bosak, Dudek et al., 2012).

O hipocampo, frequentemente foco inicial na epilepsia do ELTM, tem conexões generalizadas para diversas áreas tanto corticais como o córtex pré-frontal, quanto para áreas subcorticais como núcleos talâmicos anteriores, amígdala, núcleos da base e hipotálamo. Tais

áreas tem participação na regulação do humor (Salloway e Cummings, 1994; Drevets, 2000; Grieve, Korgaonkar et al., 2013). Existe uma relação de redução do volume do hipocampo em pessoas com forte depressão, mesmo em pessoas jovens (idade inferior a 60 anos) (Colla, Kronenberg et al., 2007; Ahdidan, Hviid et al., 2011). Além disso, a depressão parece afetar negativamente funções cognitivas, por exemplo, um estudo observou que pacientes com epilepsia do lobo temporal, concomitante com depressão tiveram desempenho pior nas medidas de inteligência, capacidade de percepção visual, memória, linguagem e função executiva do que pacientes com epilepsia do lobo temporal sem depressão. Foi observado ainda que os efeitos da depressão sobre a cognição foram maiores em doentes com epilepsia do lobo temporal esquerdo, sugerindo uma influência da lateralização da doença (Liik, Vahter et al., 2013). A depressão é, portanto uma das comorbidades que pode ter um impacto negativo na qualidade de vida de pacientes (Stretton, Pope et al., 2014), desta forma a relação entre depressão e funcionamento cognitivo em pacientes com epilepsia é um assunto de interesse e ainda precisa ser mais investigado (Paradiso, Hermann et al., 2001).

3. HIPÓTESE

O tálamo apresenta alterações estruturais em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal, que estão associadas a prejuízos da função da linguagem e são mais intensas em pacientes com sintomas depressivos.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar, através de ressonância magnética quantitativa alterações estruturais do tálamo e verificar sua correlação com variáveis clínicas, presença de sintomas depressivos e o desempenho da linguagem em pacientes com ELTM-EH.

Objetivos Específicos

Em pacientes com ELTM-EH, pretende-se:

- Verificar a existência de alteração no volume talâmico e verificar sua correlação com aspectos clínicos;
- Verificar a existência de alteração da integridade talâmica através de análises por Sequência de Transferência de Magnetização e Relaxometria e verificar sua correlação com aspectos clínicos;
- Correlacionar as medidas quantitativas de ressonância magnética (MRQ) do tálamo com a função da linguagem pelos testes de Nomeação de Boston (TNB) e Fluência Verbal Fonêmica (FAS);
- Verificar se existe diferença significativa entre pacientes com e sem sintomas depressivos, perceptíveis através das medidas de Volume, Transferência de Magnetização e Relaxometria.

5. MÉTODOS

O presente estudo teve como características metodológicas:

5.1. TIPO DE ESTUDO

O estudo é do tipo retrospectivo, transversal, analítico, com base em dados secundários, coletados para a construção da tese de doutorado de Dr^a. Paula Rejane Beserra Diniz, sob título Alterações Extra-hipocampais em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal, defendida em 2011, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

5.2. LOCAL DE ESTUDO

Por se tratar de estudo com dados secundários, admitiu-se como local do estudo o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP), São Paulo, onde foram coletadas as informações que compõem o banco de dados analisado. Porém, as análises foram realizadas no Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco (NUTS/UFPE), localizado no prédio do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

5.3. MATERIAL DO ESTUDO

Os dados foram obtidos a partir de um grupo de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de novembro de 2008 a 2011. O material de estudo foi composto por dados clínicos de prontuários, imagens de ressonância magnética, bem como de pontuações obtidas em testes neuropsicológicos realizados por neuropsicólogos do referido hospital.

5.4. AMOSTRA

A casuística foi composta por 63 pacientes (37 com lesão à direita), composto por 34 (53,96%) indivíduos do sexo feminino e 29 (46,04%) do sexo masculino, com média de idade de 41 anos ($\pm 10,14$). 31 (55,35%) tinham até 8 anos de estudo e 25 (44,65%) tinham mais de 8 anos de estudo. O grupo controle possuía 91 indivíduos saudáveis compostos por 41 (45,05%) indivíduos do sexo feminino e 50 (54,95%) do sexo masculino, com média de idade de 41,3 anos ($\pm 17,33$). (Tabela 1). Não existem diferenças significativas de idade entre os grupos. A amostra foi por conveniência e de acordo com os seguintes critérios:

5.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo, pacientes cujos dados obtidos durante a anamnese, exame neurológico, EEG de rotina e RM sugeriram o diagnóstico de ELTM-EH, a saber:

1. Semiologia ictal compatível com ELT medial, geralmente iniciando com sintomas autonômicos, psíquicos ou fenômenos sensoriais do tipo epigástricos, olfatórios ou gustativos; seguidos de parada comportamental, automatismos oroalimentares e gestuais. Pacientes com crises parciais motoras com automatismos típicos de ELT sem aura também foram incluídos;

2. EEG de escalpe com paroxismos epileptiformes exclusivamente na região temporal anterior ou medial;

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

Além disso, só foram incluídos os pacientes que foram submetidos à cirurgia e que, portanto, apresentam a confirmação histopatológica da EH.

5.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

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

1. Presença de anormalidades focais ao exame neurológico;
2. Descargas interictais generalizadas ou extratemporais ao EEG de escalpe;
3. Outras lesões do SNC visualizadas pela RM que não a atrofia e aumento de sinal nos hipocampos, à exceção da neurocisticercose forma calcificada que foi considerada doença coincidente.
4. Marcado rebaixamento cognitivo revelado pelo exame neuropsicológico (QI < 60);
5. EEG ictal não compatível com crises originadas no lobo temporal durante a avaliação pelo VEEG;

Foram excluídos, também, os pacientes que não foram submetidos à cirurgia e que, portanto, não apresentam a confirmação histopatológica da EH, bem como aqueles com idade inferior a 18 anos.

Tabela 1- Dados demográficos e clínicos dos casos analisados

	Pacientes	Controle
Sexo	Mulher = 34 (53,96%)	Mulher = 41 (45,05%)
	Homem = 29 (46,04%)	Homem = 50 (54,95%)
Escolaridade	Até 8 anos = 31 (55,35%)	-
	Acima de 8 anos = 25 (44,65%)	-
Idade (variação)	41,0 anos (20 – 60)	41,3 anos (19 – 88)
Tempo de doença (variação)	33,5 anos (5 a 53)	-
Frequência de crise (variação)	9,56 crises (1 – 30)	-
Lateralidade da zona epiléptica	Direita = 37 (58,73%)	-
	Esquerda = 26 (41,27%)	-

5.5. ASPECTOS CLÍNICOS

Através de consulta a prontuários, identificou-se a lateralidade da doença, frequência de crises e o tempo de doença. Foi convencionalizada a lateralidade o lado da lesão hipocampal inicial, posteriormente extraído por cirurgia. Foi obtida a frequência de crises, a presença de

sintomas depressivos por relato do paciente e/ou acompanhante, bem como o tempo de doença, desde o nascimento até a data da ressonância magnética.

5.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Utilizamos os dados clínicos obtidos previamente no estudo primário para consubstanciar os dados de imagens calculados a partir dos exames arquivados. Todos os participantes da pesquisa concordaram em participar do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. As análises dos resultados foram feitas utilizando médias amostrais dos grupos, preservando, impreterivelmente, a identidade dos pacientes. Em todas as publicações, foi priorizado o sigilo em relação às informações clínicas, bem como a identidade dos participantes. A utilização das informações foi exclusivamente para fins científicos, estando assegurada a confidencialidade no estudo. Este estudo foi APROVADO pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, de acordo com o processo nº 535/2008, e pelo comitê de ética em pesquisa da UFPE, processo nº 814.967 (Anexo A).

5.7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.7.1. AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Foram analisadas as variáveis sociodemográficas que incluem a idade, expressa em anos completos, o sexo, escolaridade em anos, categorizado em masculino ou feminino e no caso de pacientes, os dados clínicos de tempo de doença, frequência de crise e lateralidade da esclerose hipocampal e escolaridade.

5.7.2. PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DOS EXAMES E PROCESSAMENTO DAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As imagens foram adquiridas em um aparelho de 3,0 teslas, modelo Achieva Extra Series (Philips, Best, Holanda), instalado no Centro de Imagens do HCRP em setembro de 2008. O período de aquisição das imagens foi de 2008 a 2011.

5.7.2.1. SEGMENTAÇÃO E VOLUMETRIA DO TÁLAMO

Para estudos de segmentação e volumetria foi escolhida uma sequência 3D Gradiente de eco (GRE), pesada em T1 (TR/TE=7.2/3.3 ms e ângulo de giro de 8°) com um Campo de Visão (FOV, do inglês, “field of view”) de 240x240x180 mm para cobrir a cabeça totalmente e com uma orientação sagital para otimizar a matriz de aquisição. As dimensões da matriz foram de 240x240x180 para garantir uma resolução isotrópica de 1 mm, gerando-se 180 “cortes” sagitais. Um alto fator Turbo Field Echo (TFE=240) foi utilizado para ter certeza que num único modulo de excitações fosse adquirido um perfil completo. Para melhorar o contraste visual foi adicionado unicamente um pulso binomial (ProSet) para saturação de gordura e pela boa relação sinal ruído das imagens uma única aquisição foi necessária. Para reduzir o tempo de aquisição um fator SENSE=1.6 foi definido, desta forma, o tempo total desta sequência foi de 4 min e 13 segs.

A segmentação e o volume em 3mm do tálamo foram realizados através do software FreeSurfer (versão do pacote 4.5). Este software é um conjunto de ferramentas de processamento de imagens para o estudo da neuroanatomia cortical e subcortical (Nickschmansky, 2009; Morey, Selgrade et al., 2010). Ele possui rotinas para definição das fronteiras entre substância branca e cinzenta cortical, bem como a superfície pial. Uma vez que as superfícies de fronteira são conhecidas, uma série de medidas anatômicas torna-se possível, tais como: cálculo de volume de estrutura e a espessura cortical. A maior parte das etapas de processamento do FreeSurfer é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados (Nickschmansky, 2009). Os valores foram tabulados e utilizados na análise estatística. Por fim, o volume obtido foi normalizado pelo volume intracraniano total seguindo a fórmula: $VN = (\text{Volume do tálamo} / \text{Volume intracraniano Total}) \times 100$. Para o cálculo da diferença de volume inter-talâmica no grupo controle foi subtraído o volume do tálamo esquerdo pelo direito e no grupo epiléptico foi subtraído o volume do tálamo contralateral pelo ipsilateral. O índice de assimetria foi calculado pela seguinte formula: $(\text{Diferença inter-tálamo}) / (\text{Soma inter - tálamo}) \times 100$.

5.7.2.2. RELAXOMETRIA

O tempo de relaxação T2 tecidual foi obtido utilizando-se uma sequência multislice e multieco Spin Eco cobrindo todo o encéfalo. Utilizando-se software específico, desenvolvido localmente, foi realizado o cálculo do tempo T2, medido em diferentes regiões e estruturas

anatômicas a partir de regiões de interesse obtidas pela segmentação, procurando-se inferir a presença de alterações na concentração de água intra e extra-celular destas regiões e consequente aumento do espaço extra-celular e rarefação do neurópilo, marcador do nível de gliose do tecido (Ohn, Sons et al., 2003).

Para a quantificação do tempo de relaxação transversal (T2) foi usada uma sequência chamada de GraSE no modo multi-cortes, que resulta da combinação de uma Turbo Spin Eco (TSE, fator=5) com uma Echo Planar Imaging (EPI, fator=5) para agilizar o processo de aquisição. Os cinco valores de tempo ao eco (20,40,60,80,100 ms) foram otimizados para garantir uma boa reprodução do decaimento exponencial para valores de T2 na faixa de 40-100 ms, onde estão contidos os valores esperados para as substâncias branca e cinzenta. Um FOV de 240x180x144 foi usado para cobrir todo o cérebro com 48 cortes axiais de 3 mm de espessura e sem separação, sendo necessário um tempo de repetição de 3 000 ms. A resolução no plano foi mantida em 1 mm para maior precisão espacial na quantificação. Novamente foi definido um fator SENSE=1.6 para reduzir o tempo de aquisição, que resultou em 3 min e 43 s.

5.7.2.3. TRANSFERÊNCIA DE MAGNETIZAÇÃO

A Transferência de magnetização é uma técnica baseada na interação entre os prótons da água livre e um conjunto de prótons ligados a macromoléculas, que, no cérebro, predominantemente corresponde a lipídios e proteínas das membranas celulares, com curtíssimo tempo de relaxação T2 que se decai completamente antes que possam ser medidos em sequências convencionais de ressonância magnética (Pike, De Stefano *et al.*, 1999). Este conjunto de núcleos de hidrogênio semissólidos é, portanto, não visível nas sequências convencionais de ressonância magnética, mas pode ser exposto através da troca de magnetização entre o componente semissólido e o livre após a saturação do conjunto semissólido com um pulso seletivo de radiofrequência. Porém a metodologia para quantificação da magnetização não é trivial, e exige sequências de RM de programação complexa, não disponível comercialmente e ferramentas de pós processamento não triviais e com alto custo computacional. Uma opção é efetuar as medidas de forma semi-quantitativa. Para tanto, pode-se usar dois conjuntos de imagens, uma com saturação e outro sem, seguido por um cálculo, voxel-a-voxel, da diferença percentual entre as imagens, a imagem final é conhecida como o mapa de MTR (Magnetization transfer Ratio) (Dousset, Grossman *et al.*, 1992). As medidas do MTR podem caracterizar a integridade das estruturas histológicas do cérebro, porque a integridade é proporcional à capacidade de transferência de magnetização (Ohn, 2003). O MTR

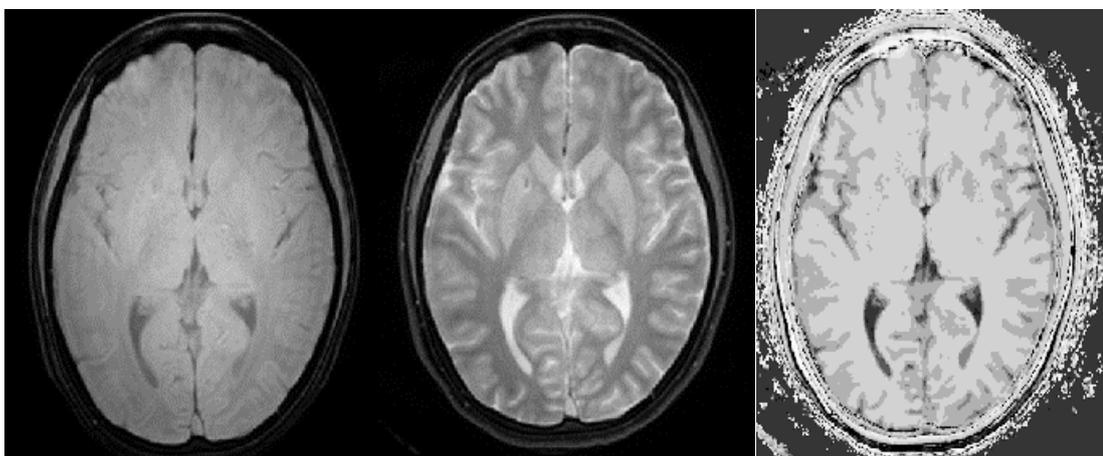
fornece uma indicação da quantidade de prótons ligados presente em um determinado tecido, que é reduzido em muitos processos patológicos, principalmente aqueles associados com desmielinização e dano axonal (Ohn, 2003).

Para estimar a razão de transferência de magnetização foi escolhida uma sequência 3D gradiente de eco com: TR/TE=7.3/3.8 ms, ângulo de giro=8°, resolução 1x1x3 mm, FOV=240x180x144 mm, 1 aquisição e um fator turbo de 3. Nesta modalidade são adquiridos dois conjuntos de imagens sem e com pulso de saturação (MT_off e MT_on). Os melhores resultados na diferenciação entre substâncias foram obtidos com um pulso do tipo on_resonance, que satura quase totalmente a fração de prótons ligados. Novamente foi definido um fator SENSE=1.6 para reduzir o tempo de aquisição, que resultou em 3 min e 43 s.

Os mapas de MTR foram construídos para cada indivíduo O mapa de MTR é uma imagem da diferença percentual de transferência de magnetização (MT) que é calculada, voxel-a-voxel, a partir de um par de sequências idênticas, exceto pelo o pulso de MT, utilizando a fórmula (Dousset, Grossman *et al.*, 1992):

$$MTR = \frac{M_0 - M_s}{M_0} \times 100$$

Onde (M_0) é a intensidade de sinal dos pixels sem pulso MT, M_s é a intensidade de sinal dos pixels com pulso de MT, e MTR é o mapa da diferença percentual. Nós usamos a ferramenta mincmath (Neelin, 1995) para construir o mapa MTR para cada exame. O programas desenvolvidos para a construção automática desses mapas foram denominados MTR_map. Na figura 5 apresenta-se um exemplo das imagens para cálculo e o mapa de MTR.



(a)

(b)

(c)

Figura 1 - Exemplo de imagens de transferência de magnetização e o mapa resultante a) sem pulso de saturação (MT_off), b) Com pulso de saturação (MT_on), c) Mapa de MTR.

5.7.3. AVALIAÇÃO DA LINGUAGEM

Das várias funções relacionadas ao lobo temporal merecem atenção especial a memória e a linguagem. A função da linguagem implica na avaliação do discurso em sua fluência, riqueza de vocabulário e prosódia, bem como na análise da compreensão verbal geral. A avaliação da linguagem foi realizada por equipe do serviço de neuropsicologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto através do Teste de Nomeação de Boston (TNB) e Teste de Fluência Verbal Fonêmica (FAS)

5.7.3.1. TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON

A nomeação é uma das habilidades de linguagem mais estudadas, tanto em sujeitos normais quanto naqueles com desenvolvimento atípico de linguagem (Befi-Lopes e Rodrigues, 2001; Befi-Lopes e Gandara, 2002; Wertzner e Galea, 2002) e doenças neurológicas como afasia, lesões de hemisfério direito, demência e traumatismos cranioencefálicos (Chapey, 2001). O propósito do teste de nomeação de Boston (TNB) é o de avaliar a capacidade de nomeação utilizando desenhos de objetos comuns em preto e branco. O teste foi composto de 60 figuras que são apresentadas individualmente e foi solicitado ao paciente que as nomeasse em voz alta. Em caso de erro ou demora (até 20 segundos) da resposta deve-se fornecer uma pista semântica, e posteriormente, uma pista fonética. A pontuação consistiu na soma das figuras nomeadas de forma correta espontaneamente ou com auxílio de pista semântica (Befi-Lopes, 2000, Befi-Lopes e Galea, 2000; Scheuer, et al. 2003).

É considerada resposta normal ao teste acertos igual ou superior a 25 (42%) para aqueles com oito anos ou menos de estudo e 39 (65%) para aqueles com mais de oito anos de estudo. Valores inferiores a esses pontos de corte indicariam algum grau de afasia (Mansur, 2006)

5.7.3.2. TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL FONÊMICA – F.A.S.

É um teste que avalia a capacidade de evocar palavras (sob condições delimitadas) e estratégias de resolução. O indivíduo deverá dizer o maior número possível de

palavras que iniciem com as letras F, A e S, durante um minuto para cada letra, exceto nomes próprios, conjugação de verbos e palavras derivadas. (Costa, Bagoj *et al.*, 2014). O escore é o total de palavras admissíveis das três letras.

É considerada resposta normal ao teste escores igual ou superior a 38,5 para aqueles com oito anos ou menos de estudo e 40,5 para aqueles com mais de oito anos de estudo. Valores inferiores a esses pontos de corte indicariam algum grau disfunção da fluência verbal fonética (Tombaugh, Kozak *et al.*, 1999).

5.7.4. AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

A avaliação de sintomas depressivos foi feita a partir de consulta de uma neuropsicóloga habilitada do Hospital, partindo da percepção da profissional e dos relatos dos pacientes e seus familiares. Não foram realizados testes específicos dentro desse contexto.

5.7.5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis de descrição amostral foram empregados mediana e/ou média e desvio padrão para caracterização da amostra. Nas variáveis com distribuição normal foram utilizados testes paramétricos como teste T, e nas variáveis de distribuição não normal foram utilizados testes não paramétricos como o teste Mann-Whitney e Wilcoxon. Nas comparações das variáveis normais de estrutura talâmica com dados de um mesmo indivíduo foram utilizados Teste T Pareado, e nas mesmas comparações só que entre o grupo controle e epiléptico foram utilizados Teste T Independente. Já nas variáveis não normais foram utilizados os testes de Wilcoxon para comparar dados do tálamo de mesmo indivíduo, e o teste de Mann-Whitney nas comparações entre dois grupos diferentes (controle e epiléptico).

Na análise de correlação entre a estrutura do tálamo e o tempo de doença foi utilizado o teste paramétrico de Correlação Pearson, já com a frequência de crise foi utilizado o teste não paramétrico de Correlação de Spearman, as mesmas análises de correlação foram feitas entre a estrutura do tálamo e a pontuação dos testes de linguagem de acordo com a normalidade das variáveis analisadas. No estudo das correlações, foram consideradas as correlações moderadas ($0,3 \leq r \leq 0,7$) e fortes ($r > 0,7$).

Também foi utilizado o teste exato de Fischer nas análises de proporção entre a presença de sintomas depressivos e o desempenho do teste de linguagem. Para análise dos dados

foram utilizados o software SPSS versão 22.0 e Microsoft Office Excel 2010. Os resultados serão expressos em tabelas.

6. RESULTADO

6.1. Alterações Talâmicas Relacionadas à Doença

6.1.1. Análise Volumétrica do Tálamo

Foi encontrado menor volume no grupo ELTM Ipsilateral em relação ao Contralateral ($p=0,000$). Comparando o volume do tálamo ipsilateral com o seu Controle, houve menor valor no grupo ELTM Ipsilateral, sem diferença estatisticamente significativa, mas com uma tendência (ELTM Ipsilateral Direito e Controle Direito, $p=0,091$; ELTM Ipsilateral Esquerdo e Controle Esquerdo, $p=0,239$). No contralateral, as comparações também não foram significativas (Tabela 2).

Tabela 2 – Volume talâmico segundo a doença e lado da lesão de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial (ELTM)

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (DP) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	
Vs					0,000*
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
Paciente	Direita ou Esquerda	Ipsilateral	0,47 ($\pm 0,10$)	0,46	
Vs					0,000**
Paciente	Direita ou Esquerda	Contralateral	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
Controle Saudável	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	
Vs					0,091**
Paciente	Direito	Ipsilateral	0,47 ($\pm 0,11$)	0,45	
Controle Saudável	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	
Vs					0,235**
Paciente	Direito	Contralateral	0,52 ($\pm 0,09$)	0,50	

Tabela 2 – Volume talâmico segundo a doença e lado da lesão de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial (ELTM)

(Continuação)

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (DP) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 (\pm 0,08)	0,50	0,239**
Vs	Paciente	Ipsilateral	0,48(\pm 0,08)	0,46	
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 (\pm 0,08)	0,50	0,634**
Vs	Paciente	Contralateral	0,50(\pm 0,08)	0,50	

* Teste T Pareado

** Teste Mann-Whitney/ Wilcoxon Test

Comparação do volume Normalizado entre os Grupos

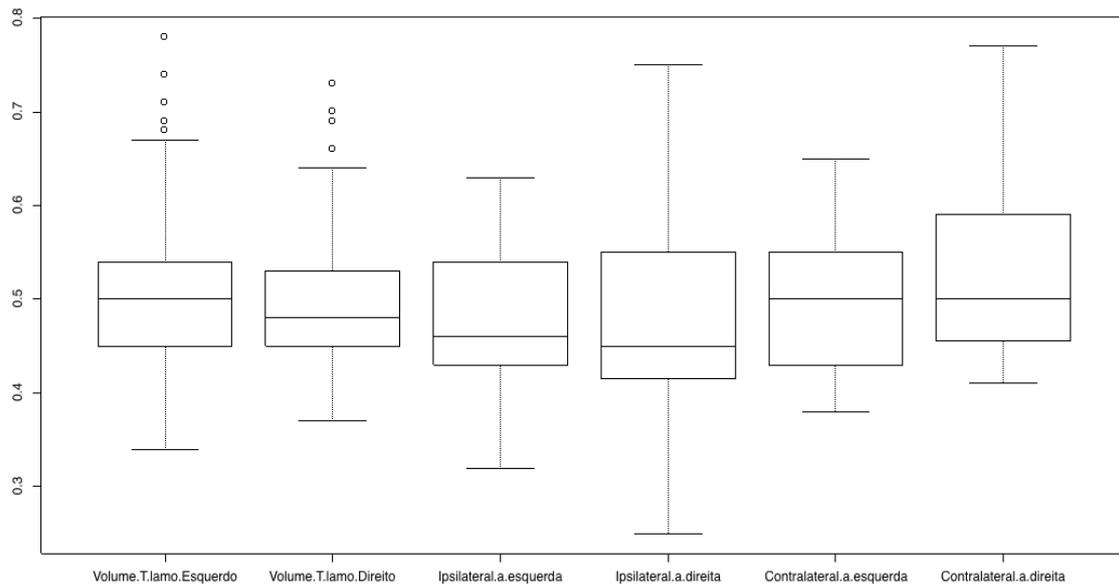


Gráfico 1 – Boxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre os grupos analisados.

Comparação do Volume Normalizado entre o Tálamo Ipsilateral e o Contralateral

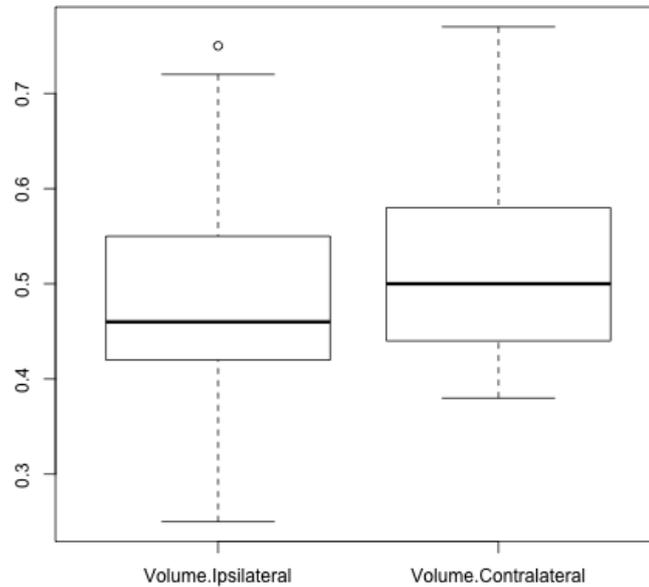


Gráfico 2 – Boxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre Tálamo ipsilateral e o contralateral.

Segregando esses resultados por gênero e lateralidade foram observados que o volume do tálamo do grupo ELTM Ipsilateral tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino foi menor que o volume do tálamo do seu correspondente contralateral ($p=0,000$ e $p=0,002$, respectivamente). Também houve volume menor do tálamo do grupo ELTM Ipsilateral masculino em relação aos controles masculino direito ($p=0,002$) e esquerdo ($p=0,000$). No sexo feminino não encontramos diferença significativa entre os pacientes e os controles. Também não foi encontrado diferença significativa na comparação das médias de volume talâmico contralateral com os controles em ambos os sexos (Tabela 3).

Tabela 3 – Volume Talâmico de acordo com o gênero e lateralidade de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial

Comparações	Média (Desvio Padrão) em %	Valores de p
ELTM Ipsilateral Masculino	0,429 ($\pm 0,091$)	
Vs		0,002*
ELTM Contralateral Masculino	0,469 ($\pm 0,072$)	

Tabela 3 – Volume Talâmico de acordo com o gênero e lateralidade de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial

(Continuação)

Comparações	Média (Desvio Padrão) em %	Valores de p
ELTM Ipsilateral Feminino	0,511 (\pm 0,097)	
Vs		0,000*
ELTM Contralateral Feminino	0,545 (\pm 0,088)	
Controle Direito Feminino	0,527 (\pm 0,092)	
Vs		0,233**
ELTM Ipsilateral Feminino	0,511 (\pm 0,097)	
Controle Direito Masculino	0,476 (\pm 0,559)	
Vs		0,002**
ELTM Ipsilateral Masculino	0,429 (\pm 0,091)	
Controle Esquerdo Masculino	0,491 (\pm 0,058)	
Vs		0,000**
ELTM Ipsilateral Masculino	0,429 (\pm 0,091)	
Controle Esquerdo Feminino	0,533 (0,098)	
Vs		0,166**
ELT Ipsilateral Feminino	0,511 (\pm 0,097)	
Controle Direito Masculino	0,476 (\pm 0,055)	
Vs		0,306**
ELTM Contralateral Masculino	0,469 (\pm 0,072)	
Controle Direito Feminino	0,527 (\pm 0,092)	
Vs		0,205**
ELTM Contralateral Feminino	0,545 (\pm 0,088)	
Controle Esquerdo Masculino	0,491 (\pm 0,058)	
Vs		0,070**
ELTM Contralateral Masculino	0,469 (\pm 0,072)	
Controle Esquerdo Feminino	0,533 (\pm 0,098)	
Vs		0,302**
ELTM Contralateral Feminino	0,545 (\pm 0,088)	

* Teste T Pareado

** Teste T Independente

Quanto à diferença volumétrica e ao Índice de assimetria entre os tálamos de cada indivíduo, podemos observar que existe uma diferença significativa de volume entre os tálamos direito e esquerdo do grupo controle, sendo o esquerdo, o de maior volume ($p=0,000$) (Tabela 2). Também há diferença significativa entre os tálamos dos pacientes do grupo ELTM Ipsilateral e Contralateral, onde o volume do tálamo Ipsilateral a lesão apresenta o menor volume (Tabela 2). O grupo de pacientes com ELTM teve maior diferença de volume e maior índice de assimetria entre tálamos ($p=0,001$) em relação ao grupo controle (Tabela 4).

Tabela 4 – Diferença volumétrica e Índice de assimetria talâmica de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial e indivíduos saudáveis

Grupos	Mediana em %	Valores de p
Diferença entre volume Controle	0,014	0,001**
Diferença entre volume Epiléptico	0,251	
Índice de Assimetria entre volume Controle	1,437	0,001**
Índice de Assimetria entre volume Epiléptico	2,650	

*Wilcoxon Test

**Teste Mann-Whitney

Não houve correlação significativa entre os volumes talâmicos e a variável tempo de doença (Tabela 5), entretanto percebemos uma tendência para redução do volume quanto maior o tempo de doença (Gráfico 3). Considerando um nível de significância de 93%, existe uma correlação fraca, negativa e significativa entre o volume do tálamo ipsilateral e o tempo de doença.

Tabela 5 - Correlação do volume talâmico em pacientes com epilepsia com o tempo de doença em anos.

Variáveis	Correlação de Pearson (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral	-0,246	0,062
Volume do Tálamo contralateral	-0,183	0,168

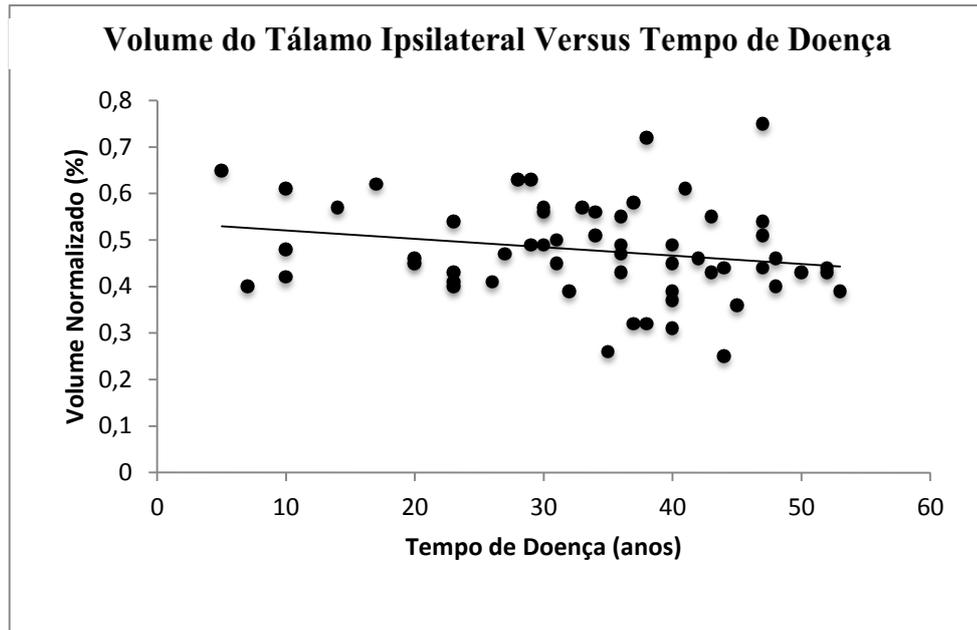


Gráfico 3 – Gráfico de dispersão mostrando variação do tempo de doença versus o volume do tálamo ipsilateral normalizado em porcentagem (%). Através do gráfico é possível observar uma relação negativa, onde quanto maior o tempo de doença menor o volume talâmico.

Apesar dos valores apontarem para um menor volume talâmico para quem tem maior tempo de doença, não houve diferença significativa do volume talâmico Ipsilateral em relação aos diferentes tempos de doença (Tabela 6).

Tabela 6 – Volume do tálamo ipsilateral em pacientes com epilepsia, de acordo com o tempo de doença, utilizando teste de análise de variância (ANOVA).

Tempo com a doença	N	Média (Desvio Padrão) em %	Valor de p
Até 29 anos	20	0,4935 ($\pm 0,100$)	
30 a 39 anos	18	0,4856 ($\pm 0,112$)	0,365
40 ou mais anos	22	0,4500 ($\pm 0,103$)	

Não houve diferença significativa do volume talâmico Contralateral em relação aos diferentes tempos de doença (Tabela 7).

Tabela 7 – Volume do tálamo Contralateral em pacientes com epilepsia, de acordo com o tempo de doença, utilizando teste de análise de variância (ANOVA).

Tempo com a doença	n	Média (Desvio Padrão) em %	Valor de p
--------------------	---	----------------------------	------------

Tabela 7 – Volume do tálamo Contralateral em pacientes com epilepsia, de acordo com o tempo de doença, utilizando teste de análise de variância (ANOVA).

(Continuação)

Tempo com a doença	n	Média (Desvio Padrão) em %	Valor de p
Até 29 anos	20	0,513 (\pm 0,103)	
30 a 39 anos	18	0,538 (\pm 0,664)	0,288
40 ou mais anos	22	0,492 (\pm 0,928)	

Não houve correlação significativa entre o volume talâmico do grupo ELTM e a variável frequência de crise (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação do Volume Talâmico com a frequência de crise mensal em pacientes com epilepsia.

Variáveis	n	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral	60	0,155	0,238
Volume do Tálamo contralateral	60	0,136	0,300
Volume do Tálamo ipsilateral masculino	27	0,108	0,591
Volume do Tálamo contralateral masculino	27	0,074	0,715
Volume do Tálamo ipsilateral feminino	33	0,012	0,949
Volume do Tálamo contralateral feminino	33	-0,012	0,947

Não houve diferença significativa do volume talâmico Ipsilateral com a variável frequência de crise (Tabela 9 e 10).

Tabela 9 – Volume do tálamo Ipsilateral de acordo com a frequência da crise mensal em pacientes com epilepsia utilizando teste de análise de variância (ANOVA).

Frequência da crise mensal	n	Média (Desvio Padrão) em %	Valor de p
Até 4 crises	32	0,4669 (\pm 0,113)	
5 a 8 crises	11	0,506 (\pm 0,100)	0,501
9 ou mais crises	17	0,461 (\pm 0,922)	

Tabela 10 – Volume do tálamo Contralateral de acordo com a frequência da crise mensal em pacientes com epilepsia utilizando teste de análise de variância (ANOVA).

Frequência da crise mensal	n	Média (Desvio Padrão) em %	Valor de p
Até 4 crises	32	0,506 ($\pm 0,103$)	0,809
5 a 8 crises	11	0,527 ($\pm 0,078$)	
9 ou mais crises	17	0,511 ($\pm 0,075$)	

6.1.2. Análise da Transferência de Magnetização

A Transferência de Magnetização foi menor nos grupos de pacientes com ELTM Ipsilateral Esquerdo e Contralateral Esquerdo em relação ao Controle Esquerdo ($p < 0,05$). Também encontramos menor Transferência de Magnetização do ELTM Ipsilateral Direito em relação ao Controle Direito, porém sem diferença significativa ($p=0,074$) (Tabela 11).

Tabela 11 – Transferência de Magnetização Talâmica em pacientes com ELT

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (Desvio Padrão) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável	Direito	-	54,25($\pm 01,00$)	54,31	0,000*
Vs					
Controle Saudável	Esquerdo	-	54,58 ($\pm 1,12$)	54,67	0,149 **
Paciente	Direita ou Esquerda	Ipsilateral	53,11 ($\pm 2,66$)	54,04	
Vs					
Paciente	Direita ou Esquerda	Contralateral	53,72 ($\pm 2,26$)	54,31	0,074**
Controle Saudável	Direito	-	54,25($\pm 01,00$)	54,31	
Vs					
Paciente	Direito	Ipsilateral	53,26 ($\pm 2,30$)	54,11	0,305*
Controle Saudável	Direito	-	54,25($\pm 01,00$)	54,31	
Vs					
Paciente	Direito	Contralateral	53,85 ($\pm 2,22$)	54,59	

Tabela 11 – Transferência de Magnetização Talâmica em pacientes com ELT

(Continuação)

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (Desvio Padrão) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável	Esquerdo	-	54,58 (\pm 1,12)	54,67	0,014*
Vs					
Paciente	Esquerdo	Ipsilateral	52,90(\pm 3,14)	53,84	
Controle Saudável	Esquerdo	-	54,58 (\pm 1,12)	54,67	0,038*
Vs					
Paciente	Esquerdo	Contralateral	53,52(\pm 2,35)	53,78	

*Teste t-student

**Teste Mann-Whitney

Comparação dos Valores de MTR entre Talamos Direito e Esquerdo dos Controles e Ipsi e Contralateral dos Pacientes

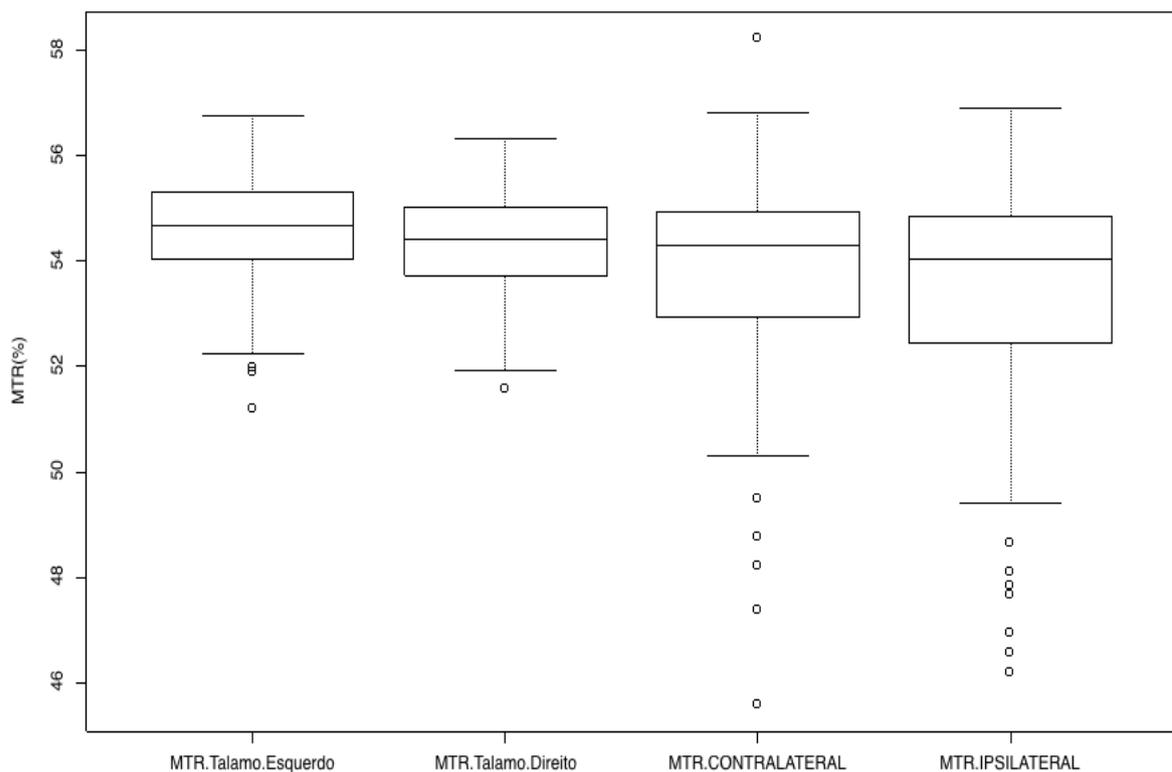


Gráfico 4 – Boxplot mostrando a comparação dos valores de MTR entre talamos direito e esquerdo dos controles e Ipsi e Contralateral dos pacientes.

Comparação dos Valores de MTR entre os Grupos

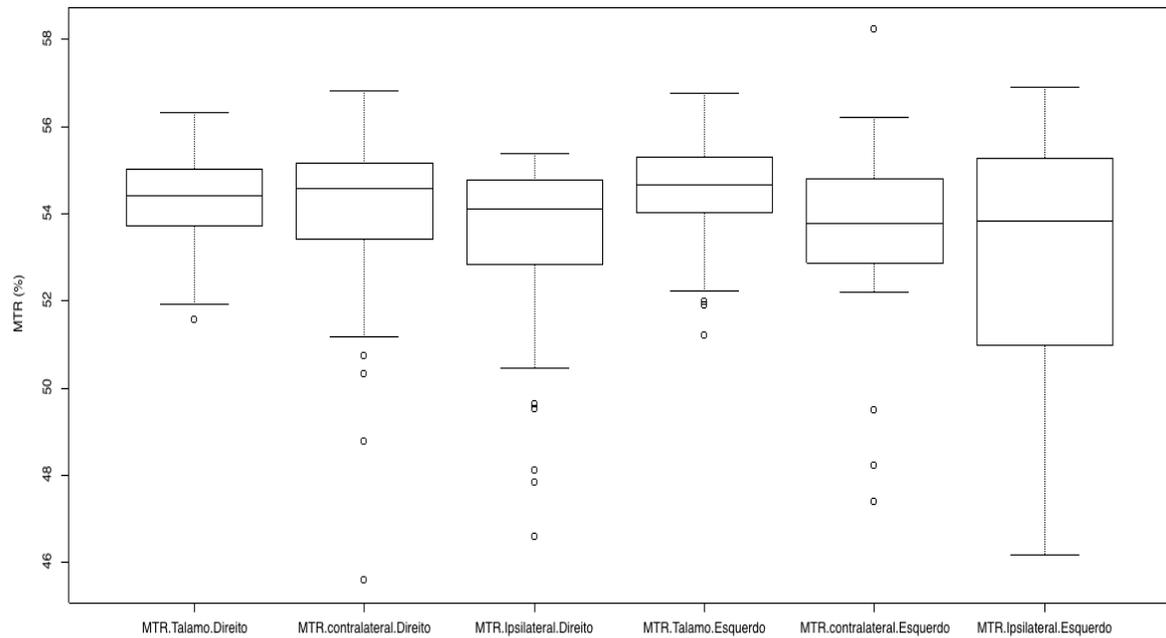


Gráfico 5 – Boxplot mostrando a Comparação dos Valores de MTR entre os Grupos.

Não foi observada diferença significativa na correlação entre tempo de doença e Transferência de Magnetização ($p > 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Correlação do tempo de doença com a Transferência de Magnetização em pacientes com ELTM.

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral	-0,024	0,869
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral	0,044	0,766

Não foi observada diferença significativa na correlação entre frequência de crise e Transferência de Magnetização ($p > 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Correlação da frequência de crise com a Transferência de Magnetização em pacientes com ELTM.

(Continuação)

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral	-0,027	0,853
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral	-0,129	0,370

6.1.3. Análise da Relaxometria

Comparando a Relaxometria dos grupos, houve diferença significativa somente nas comparações envolvendo o grupo de pacientes ELTM Contralateral em relação aos seus Controles Direito ($p=0,013$) e Esquerdo ($p=0,000$) (Tabela 14).

Tabela 14 – Relaxometria Talâmica em pacientes com ELT

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (DP) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável	Direito	-	84,23 ($\pm 7,91$)	81,98	0,000**
Vs					
Controle Saudável	Esquerdo	-	81,25 ($\pm 7,91$)	78,53	0,677**
Paciente	Direita ou Esquerda	Ipsilateral	90,99 ($\pm 22,39$)	81,77	
Vs					
Paciente	Direita ou Esquerda	Contralateral	89,03 ($\pm 22,45$)	81,69	0,439**
Controle Saudável	Direito	-	84,23 ($\pm 7,91$)	81,98	
Vs					
Paciente	Direito	Ipsilateral	91,93 ($\pm 24,15$)	82,07	0,013**
Controle Saudável	Direito	-	84,23 ($\pm 7,91$)	81,98	
Vs					
Paciente	Direito	Contralateral	87,38 ($\pm 27,04$)	79,08	0,244**
Controle Saudável	Esquerdo	-	81,25 ($\pm 7,91$)	78,53	
Vs					
Paciente	Esquerdo	Ipsilateral	89,63 ($\pm 19,98$)	79,17	0,000**
Controle Saudável	Esquerdo	-	81,25 ($\pm 7,91$)	78,53	
Vs					
Paciente	Esquerdo	Contralateral	91,40 ($\pm 13,57$)	85,85	

** Teste Mann-Whitney

Comparação dos Valores de Tempo de Relaxação entre Talamo Direito e Esquerdo dos Controles e Ipsi e Contralateral dos Pacientes

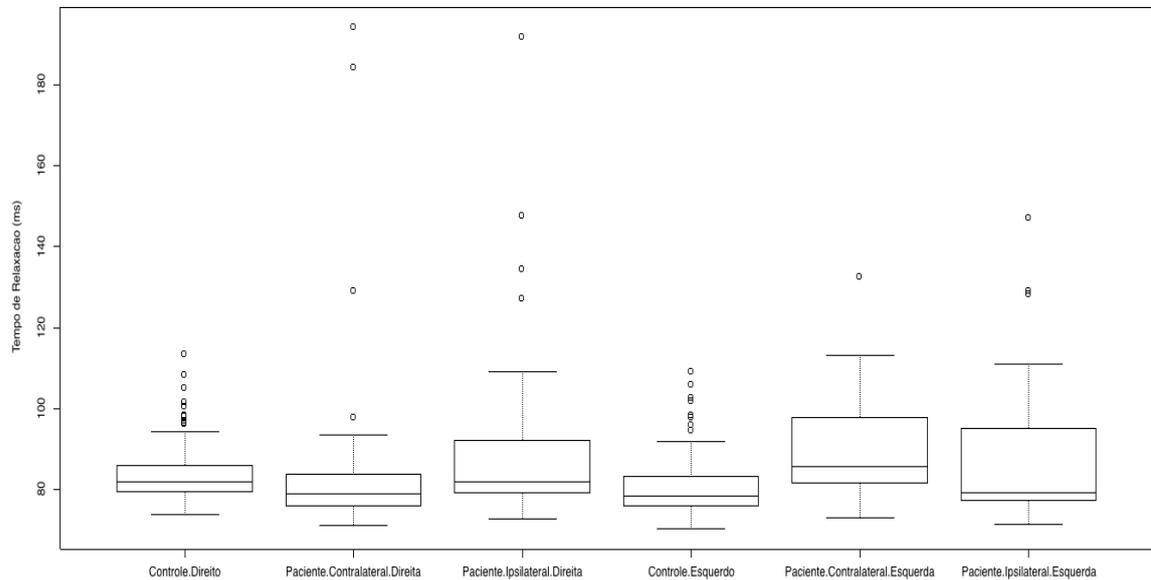


Gráfico 6 – Boxplot mostrando a comparação dos Valores de Tempo de Relaxação entre Talamos Direito e Esquerdo dos Controles e Ipsi e Contralateral dos Pacientes.

Não foi observada diferença significativa na correlação entre frequência de crise e Relaxometria ($p > 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Correlação da frequência de crise com a Relaxometria em pacientes com ELTM.

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Relaxometria no tálamo ipsilateral	0,042	0,772
Relaxometria no tálamo contralateral	0,048	0,740

Não foi observada diferença significativa na correlação entre tempo de doença e Relaxometria ($p > 0,05$) (Tabela 16).

Tabela 16 – Correlação do tempo de doença com a Relaxometria em pacientes com ELTM.

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Relaxometria no tálamo ipsilateral	0,150	0,303
Relaxometria no tálamo contralateral	-0,056	0,703

6.2. Alterações Talâmicas e Linguagem

6.2.1. Análise do desempenho de linguagem (F.A.S. e TNB)

Avaliando o teste de linguagem encontramos melhor desempenho (maior escore) no grupo de indivíduos com maior tempo de escolaridade, porém os resultados somente foram estatisticamente significativos para o Teste de Nomeação de Boston (TNB) ($p = 0,002$) (Tabela 17).

Tabela 17 – Escore médio do teste de linguagem em pacientes com epilepsia LTM.

Teste de Linguagem	Média (Desvio Padrão)	Valor de p
FAS até 8 anos de estudo	22,65 ($\pm 9,857$)	0,111*
FAS mais de 8 anos de estudo	22,46 ($\pm 0,100$)	
TNB até 8 anos de estudo	41,52 ($\pm 7,270$)	0,002*
TNB mais de 8 anos de estudo	48,80 ($\pm 9,274$)	

*Teste T independente

Dos 31 pacientes com até oito anos de estudo, 29 (94%) apresentaram valor do F.A.S. inferior ao valor de referência de Tombaugh e colaboradores (1999). Todos os 25 pacientes com mais de oito anos de estudo apresentaram valor do F.A.S. inferior ao valor de referência, indicando alteração da linguagem. Todos os 31 pacientes com até oito anos de estudo apresentaram valor do T.N.B. normal e dos 25 pacientes com mais de oito anos estudo apenas três apresentavam valor do T.N.B. inferior aos valores de referência de Mansur e colaboradores (2006), indicando alteração da linguagem (dados não expressos em tabela).

6.2.2. Análise Volumétrica e Linguagem

Não foi observada diferença significativa da correlação entre o Volume Talâmico e os testes de linguagem avaliados ($p > 0,05$) (Tabela 18 e 19).

Tabela 18 – Correlação do Volume Talâmico com Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	n	Correlação de Pearson (r)	Valor de p
--------	---	---------------------------	------------

Tabela 18 – Correlação do Volume Talâmico com Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	n	Correlação de Pearson (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral a doença	55	0,052	0,709
Volume do Tálamo contralateral a doença	55	0,040	0,773

Tabela 19 – Correlação do Volume Talâmico com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	n	Correlação de Pearson (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral a doença	56	0,113	0,408
Volume do Tálamo contralateral a doença	56	0,117	0,389

6.2.3. Análise da Transferência de Magnetização e Linguagem

Foi observada uma correlação fraca ($r < 0,3$) e negativa, entre o Teste de F.A.S. e a Transferência de Magnetização do grupo de pacientes ELT Contralateral (Tabela 20). Já em relação ao Teste de Nomeação de Boston não houve correlação (Tabela 21).

Tabela 20 – Correlação da Transferência de Magnetização com o Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral	-0,145	0,288
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral	-0,294	0,029

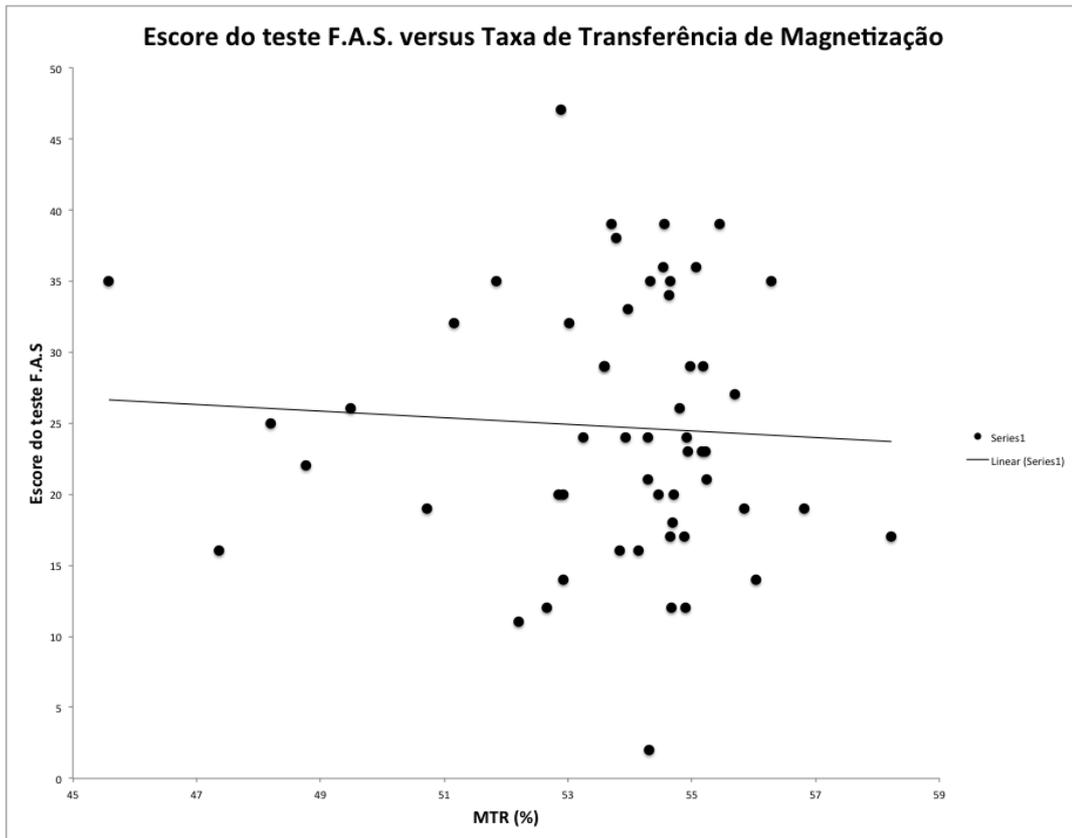


Gráfico 7 – Gráfico de dispersão mostrando variação do escore do teste de F.A.S. versus a Taxa de Transferência de Magnetização. Através do gráfico é possível observar uma relação negativa, onde quanto maior o MTR menor o Escore de F.A.S.

Tabela 21 – Correlação da Transferência de Magnetização com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral	0,041	0,790
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral	0,160	0,295

6.2.4. Análise da Relaxometria e Linguagem

Não foi observada correlação entre Relaxometria Talâmica e os testes de linguagem avaliados ($p > 0,05$) (Tabela 22 e 23).

Tabela 22 – Correlação da Relaxometria com o Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	n	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Relaxometria no tálamo ipsilateral	44	-0,160	0,300
Relaxometria no tálamo contralateral	44	-0,036	0,817

Tabela 23 – Correlação da Relaxometria com o Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	n	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Relaxometria no tálamo ipsilateral	45	0,020	0,897
Relaxometria no tálamo contralateral	45	-0,130	0,395

Não houve correlação entre os testes de linguagem (F.A.S. e T.N.B.) com a frequência de crise e com o tempo de doenças (Tabela 24 e 25)

Tabela 24 – Correlação do Teste de Fluência Verbal Fonêmica (F.A.S.) em pacientes com epilepsia LTM com frequência de crise e tempo de doença.

Grupos	n	Correlação de Pearson (r)	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Frequência de crises no pré-operatório	53		0,159	0,257
Tempo de doença em anos	53	0,063		0,654

Tabela 25 – Correlação do Teste Nomeação de Boston (T.N.B.) com frequência de crise e tempo de doença em pacientes com epilepsia LTM.

Grupos	N	Correlação de Pearson (r)	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Frequência de crises no pré-operatório	54		-0,216	0,117
Tempo de doença em anos	54	-0,127		0,360

6.3. Alterações Talâmicas e Sintomas Depressivos

6.3.1. Análise Volumétrica e Sintomas Depressivos

Não existe diferença significativa de volume talâmico entre os depressivos e não depressivos do grupo ELTM Ipsilateral e Contralateral (Tabela 26).

Tabela 26 – Volume Talâmico em pacientes com epilepsia do lobo temporal medial de acordo com o gênero, lateralidade e presença de sintomas depressivos

Comparações	Média (Desvio Padrão) em %	Valores de p
Ipsilateral sem sintomas depressivos	0,476 (±0,088)	
Vs		0,387**
Ipsilateral com sintomas depressivos	0,468 (±0,123)	
Contralateral sem sintomas depressivos	0,500 (±0,082)	
Vs		0,504*
Contralateral com sintomas depressivos	0,524 (±0,094)	
Ipsilateral feminino sem sintomas depressivos	0,491 (±0,082)	
Vs		0,333**
Ipsilateral feminino com sintomas depressivos	0,530 (±0,122)	
Ipsilateral masculino sem sintomas depressivos	0,461 (±0,094)	
Vs		0,097**
Ipsilateral masculino com sintomas depressivos	0,400 (±0,085)	
Contralateral feminino sem sintomas depressivos	0,520 (±0,093)	
Vs		0,094**
Contralateral feminino com sintomas depressivos	0,580 (±0,084)	
Contralateral masculino sem sintomas depressivos	0,480 (±0,085)	
Vs		0,622**
Contralateral masculino com sintomas depressivos	0,465 (±0,064)	

** Teste T Independente

Comparação do Volume Normalizado entre os Grupos de Pacientes com e sem Sintomas depressivos

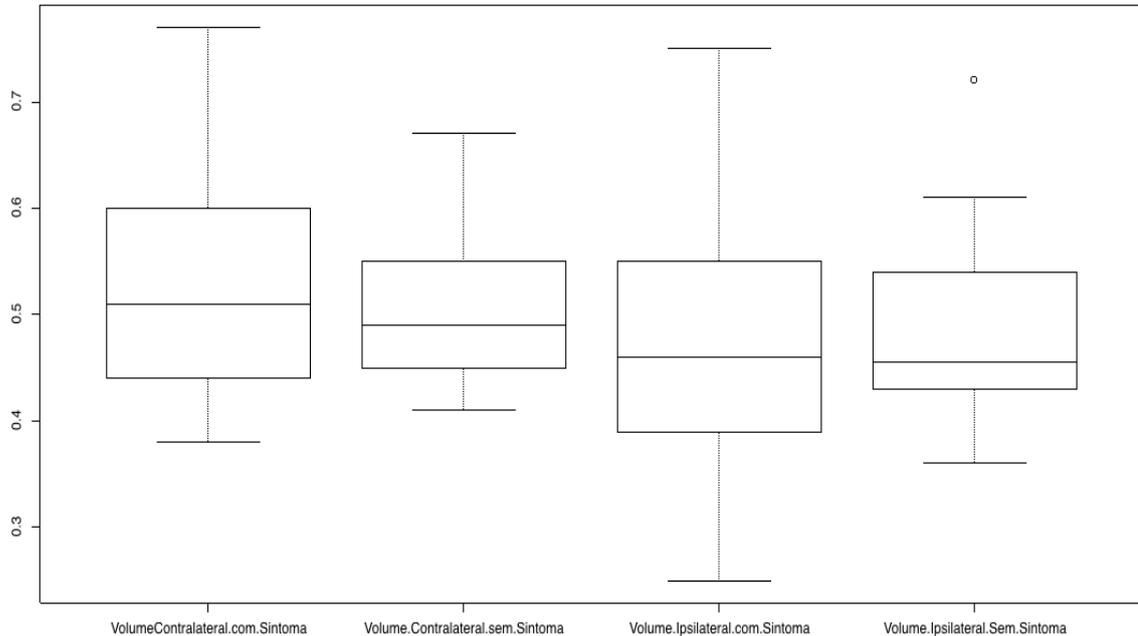


Gráfico 8 – Bloxplot mostrando a comparação do volume normalizado entre os grupos de pacientes com e sem sintomas depressivos

6.3.2. Análise da Transferência de Magnetização e Sintomas Depressivos

Não existe diferença significativa de transferência de magnetização entre os depressivos e não depressivos do grupo ELTM Ipsilateral e Contralateral (Tabela 27).

Tabela 27 – Transferência de Magnetização Talâmica em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D).

Variáveis de Integridade Talâmica	Média (Desvio Padrão) em %	Mediana em %	Valores de p
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral sem S.D.	53,89 (\pm 1,77)	54,30	0,210**
Transferência de Magnetização no tálamo ipsilateral com S.D	52,50 (\pm 3,05)	53,65	
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral sem S.D.	53,89 (\pm 1,72)	54,29	0,541*
Transferência de Magnetização no tálamo contralateral com S.D	53,48 (\pm 2,93)	54,66	

* Teste T Independente

**Teste Mann-Whitney

Comparação do MTR entre Pacientes com e sem Sintomas Depressivos

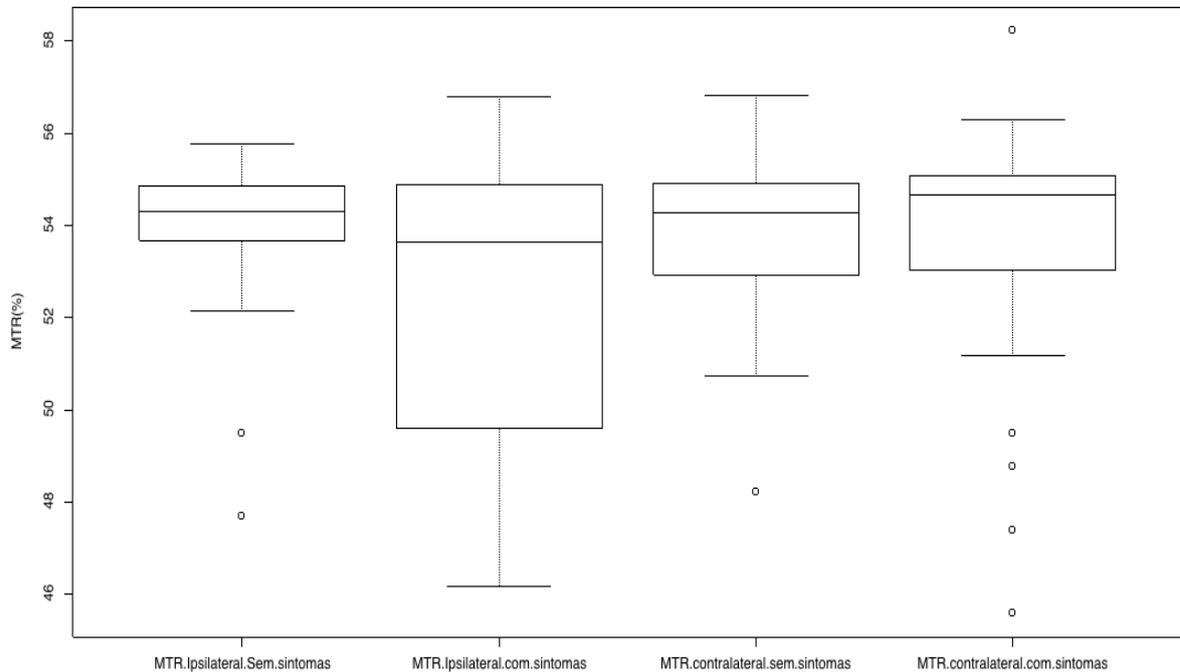


Gráfico 9 – Bloxplot mostrando a comparação do MTR entre pacientes com e sem sintomas depressivos

6.3.3. Análise da Relaxometria e Sintomas Depressivos

Quanto à relaxometria, o grupo Ipsilateral com sintomas depressivos apresentou maiores valores de relaxometria em relação ao grupo Ipsilateral sem sintomas depressivos. Não houve diferença significativa dentro das comparações feitas com o grupo contralateral (Tabela 28).

Tabela 28 – Relaxometria Talâmica em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D).

Variáveis de Integridade Talâmica	Média (Desvio Padrão) em %	Mediana em %	Valores de p
Relaxometria no tálamo ipsilateral sem S.D.	82,01 (\pm 7,19)	79,88	0,009*
Relaxometria no tálamo ipsilateral com S.D	99,57(\pm 30,40)	89,98	
Relaxometria no tálamo contralateral sem S.D.	83,71 (\pm 9,16)	80,46	0,088*
Relaxometria no tálamo contralateral com S.D	95,56 (\pm 32,23)	84,00	

* Teste T Independente

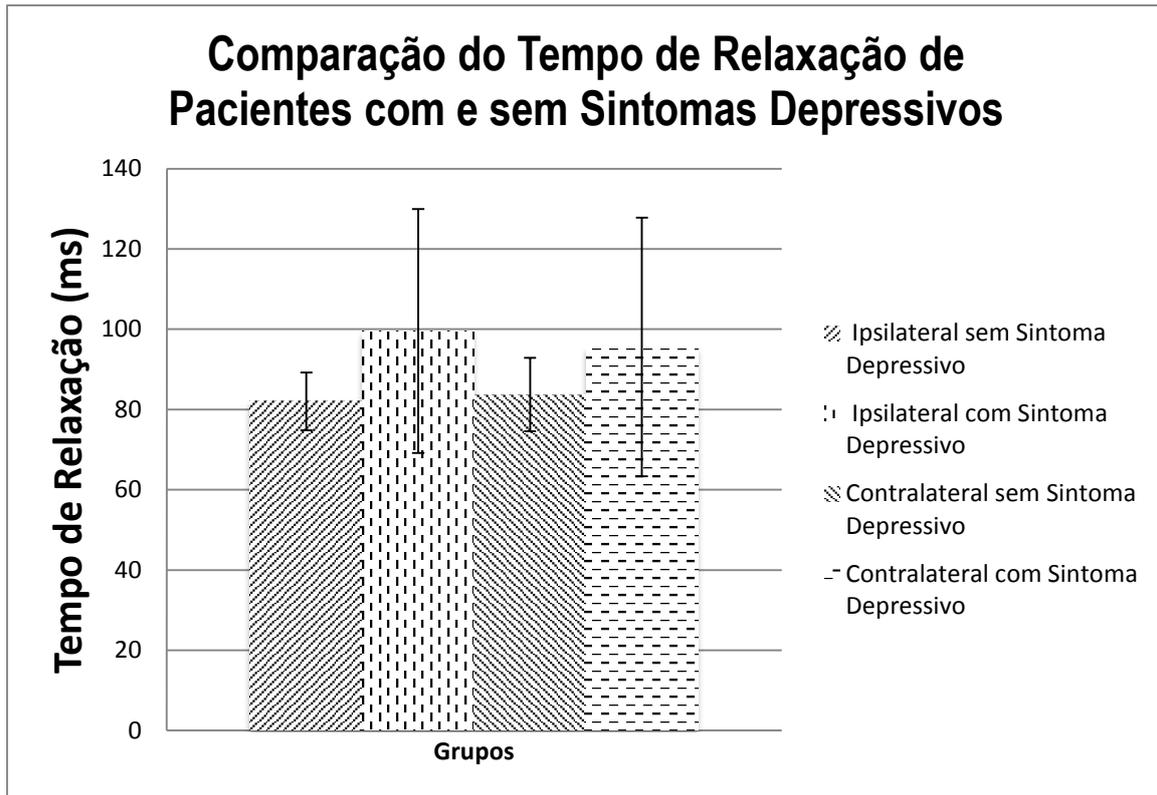


Gráfico 10 – Bloxplot mostrando a comparação do MTR entre pacientes com e sem sintomas depressivos

6.3.4. Sintomas Depressivos e Linguagem

Não foi observada diferença significativa entre os sintomas depressivos e os testes de linguagem avaliados ($p > 0,05$) (Tabela 29 e 30).

Tabela 29 – Teste de Nomeação de Boston (T.N.B) em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D) em relação ao escore de referência T.N.B

Variáveis de Integridade Talâmica	N	Teste de T.N.B. abaixo do esperado	Teste de T.N.B. normal	Valores de p
Pacientes sem sintomas depressivos	28	2 (7,1%)	26 (92,9%)	0,559*
Pacientes com sintomas depressivos	24	1 (5,8%)	23 (95,8%)	

* Teste exato de Fischer

Tabela 30 – Teste de Linguagem F.A.S. em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D) em relação ao escore de referência F.A.S.

Tabela 30 – Teste de Linguagem F.A.S. em pacientes com ELT com e sem sintomas depressivos (S.D) em relação ao escore de referência F.A.S.

Variáveis de Integridade Talâmica	N	Teste de F.A.S. abaixo do esperado	Teste de F.A.S. normal	Valores de p
Pacientes sem sintomas depressivos	27	25 (92,6%)	2 (7,4%)	0,275*
Pacientes com sintomas depressivos	24	24 (100,0%)	0 (0%)	

* Teste exato de Fischer

7. DISCUSSÃO

Na epilepsia do lobo temporal medial (ELTM) a esclerose hipocampal (EH) é a patologia mais comum e por definição de diagnóstico é o principal local de início da crise epiléptica (Wieser, 2004). No entanto outras áreas fora do lobo temporal também são acometidas devido à expansão de focos epileptogênicos (Bonilha, Rorden et al., 2004; Barron, Fox et al., 2012). Vários estudos, inclusive usando a ressonância magnética, verificaram que o tálamo também é umas das regiões afetadas (Barron, Tandon *et al.*, 2014; Keller, O'muirheartaigh *et al.*, 2014; Barron, Fox *et al.*, 2015), correspondendo o local mais denso extra-hipocampal a perder substância cinzenta em pacientes com ELTM (Barron, Fox et al., 2012). Entretanto ainda não existem na literatura estudos que investiguem as alterações talâmicas mais profundamente, especialmente que associem com função a cognitiva da linguagem e outras comorbidades como a depressão.

Em nosso estudo realizamos análise de imagem por ressonância magnética para inferir alterações estruturais do tálamo promovidas pela epilepsia do lobo temporal medial. Para simplificar a leitura deste capítulo, dividimos em partes relacionadas aos objetivos específicos da pesquisa.

7.1. Redução volumétrica do tálamo em pacientes com epilepsia ELTM-EH

A redução do volume do tálamo é um dos resultados mais comuns encontrados em trabalhos que investigaram através de ressonância magnética o comprometimento talâmico em pacientes com ELTM-EH (Dreifuss, Vingerhoets et al., 2001; Natsume, Bernasconi et al., 2003; McDonald, Hagler et al., 2008). Essa atrofia volumétrica do tálamo, além de solidificar a imagem da atrofia extra-hipocampal, dá suporte à conectividade existente entre o tálamo e o hipocampo (Guye, Regis et al., 2006; Vertes, Hoover et al., 2007), e desperta investigações acerca da participação do tálamo dentro da rede epileptogênica.

O primeiro objetivo deste estudo foi avaliar a atrofia talâmica em pacientes com ELTM-EH e correlacionar com aspectos clínicos. Na literatura, a redução do volume talâmico é registrada em pacientes com ELTM com e sem a esclerose hipocampal (Coan, Campos et al., 2014). Em nosso estudo encontramos diminuição volumétrica apenas no tálamo ipsilateral à esclerose hipocampal, sem alteração volumétrica do lado contralateral, sendo concordante com vários trabalhos (Natsume, Bernasconi et al., 2003; Bonilha, Elm et al., 2010; Alhusaini, Doherty et al., 2012). Observamos ainda que o volume do tálamo parece ser influenciado pelo

gênero. O volume do tálamo ipsilateral manteve-se menor que o contralateral em ambos os sexos. Entretanto, em relação ao controle, apenas encontramos uma redução significativa do volume talâmico no sexo masculino. Isso sugere uma possível proteção no sexo feminino quanto às alterações no tálamo, provavelmente devido a ação do hormônio estrogênio que pode aumentar a função neuronal e melhorar a resiliência neuronal, servindo como um agente neuroprotetor (Maki, Zonderman et al., 2001; Henderson, Guthrie et al., 2003). Até onde sabemos fomos o único grupo a investigar as alterações estruturais do tálamo com o gênero.

Alguns autores como Bonilha (2010) e Alhusaini (2012), reportaram redução de volume no tálamo ipsilateral a EH e bilateral em pacientes com EH bilateral (Alhusaini, Doherty *et al.*, 2012). Estudos mais recentes, utilizando técnicas modernas de RM, reportaram redução bilateral do volume talâmico, independente da lateralidade do foco da lesão (Barron, Tandon et al., 2014; Coan, Campos et al., 2014). Sendo a redução mais consistente no tálamo ipsilateral do que no lado contralateral (Barron, Tandon et al., 2014; Coan, Campos et al., 2014), o que nos leva a acreditar que os mecanismos subjacentes responsáveis pela perda volumétrica diferem entre ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico (Gong, Concha et al., 2008).

A relação anatômica da atrofia talâmica com a esclerose hipocampal é facilmente constatada no estudo de Coan e colaboradores (2014), um dos poucos realizados no Brasil nesta temática. Este estudo além de comparar a atrofia entre os tálamos ipsilateral e contralateral, também avaliou a influência da esclerose hipocampal. E observaram que os doentes com esclerose apresentaram atrofia volumétrica mais pronunciada da substância cinzenta que os epiléticos sem esclerose hipocampal (Coan, Campos et al., 2014), sugerindo que o grau de comprometimento talâmico na ELTM tem influência da conexão com o hipocampo.

A diversidade quanto à extensão do dano no tálamo (ipsilateral ou bilateral) pode ser explicada pela heterogeneidade da composição de grupos dos pacientes entre os estudos (Dreifuss, Vingerhoets et al., 2001; Natsume, Bernasconi et al., 2003; Bonilha, Rorden et al., 2005), bem como o tamanho da amostra, e pelas diferenças de variáveis metodológicas (Gong, Concha et al., 2008) como: métodos e critérios para delimitação do tálamo, método da coleta de dados, uso de mesmo tomógrafo, critérios de seleção dos pacientes. Por exemplo, no estudo de Barron e colaboradores (2014) a atrofia bilateral do tálamo pode ser devido à homogeneidade da amostra composta de pacientes com histórico de insucesso no tratamento farmacológico de longa data (Barron, Tandon et al., 2014), o que nos leva a pensar que a amostra foi formada por pacientes com maior gravidade da doença e conseqüentemente maior comprometimento de regiões cerebrais.

Em nosso estudo a amostra foi homogênea quanto à presença unilateral da esclerose hipocampal, permitindo associar com maior segurança as alterações talâmicas com a doença, mas se tratou de amostra por conveniência sem homogeneidade quanto a semiologia e quanto ao uso prévio de medicamentos antiepiléticos. Um ponto positivo de nosso trabalho é o tamanho da amostra, superior a maioria dos já publicados (Barron, Fox *et al.*, 2012; Keller, O'muircheartaigh *et al.*, 2014).

Comparando a diferença de volume inter-tálamo no grupo controle e no grupo epilético, interessantemente observamos que essa diferença e o índice de assimetria foram maiores dentro do grupo epilético, sugerindo que as alterações de volume estão realmente relacionadas com a doença.

Existem algumas regiões talâmicas mais comumente associadas com epilepsia do lobo temporal e inclui o pulvinar, o núcleo anterior e o núcleo médio-dorsal (NMD) (Rosenberg, Mauguiere *et al.*, 2006; Funahashi, 2013). Um estudo de meta-análise baseado em 11 trabalhos que utilizaram morfometria baseada em voxel apontou o núcleo médio-dorsal (NMD) o núcleo de maior atrofia (Barron, Fox *et al.*, 2012). Ainda sugere que o NMD do tálamo ipsilateral e o hipocampo são co-ativados funcionalmente, e pertencentes a uma mesma rede, o que implica que os danos no NMD podem ser originados da rede epilética iniciada no hipocampo (Barron, Fox *et al.*, 2012), um apoio a hipótese de que a ELTM é uma doença de rede nervosa (Vertes, Hoover *et al.*, 2007; Barron, Fox *et al.*, 2012).

Propõe-se que os danos na rede epileptogênica dos núcleos anterior e médio-dorsal facilitam o início da crise em pacientes com ELTM (Coan, Campos *et al.*, 2014), enquanto que os danos no pulvinar medial facilita a generalização da crise (Rosenberg, Mauguiere *et al.*, 2009). Esse quadro prevê o conceito de que é possível uma interrupção da rede e essa interrupção tem base anatômica (Cavazos e Cross, 2006). A neuroimagem suporta este quadro, no entanto são necessários estudos eletrofisiológicos específicos nesses núcleos (Barron, Fox *et al.*, 2015).

A perda de volume talâmica é realmente uma observação comum e implica que os neurônios do tálamo são patologicamente afetados pela atividade convulsiva do lobo temporal (Deasy, Jarosz *et al.*, 2000). Existe a hipótese que a perda neuronal pela morte de células musgosas da região hilar pode provocar epilepsia. Outra hipótese é que o mecanismo de reorganização sináptica e axonal podem ser responsáveis por gerar e perpetuar as crises, e que tanto os mecanismos de reorganização axonal como os de desinibição poderiam estar envolvidos na epileptogênese (Parent e Kron, 2012; Koyama, 2014; Zhang, Thamattoor *et al.*, 2014).

A etiologia das anormalidades do tálamo na ELTM não está ainda esclarecida. Hipóteses de existência de danos por excitotoxicidade e deafferentação (interrupção ou a destruição das conexões aferentes das células nervosas) têm sido propostas para explicar a atrofia extra-hipocampal. Mas é possível que ambos os mecanismos desempenhem papel nesse dano talâmico (Barron, Tandon et al., 2014; Kusmierczak, Lajeunesse et al., 2015).

O dano talâmico pode ser resultado de excitotoxicidade temporal medial causada pela onda de convulsão, visto que as regiões epileptogênicas do hipocampo e a área dorsomedial do tálamo se cruzam dentro de uma mesma rede, proporcionando assim uma via para que ocorra o dano excitotóxico também no tálamo (Barron, Fox et al., 2012; Coan, Campos et al., 2014). Sabe-se ainda que o tálamo serve como uma via de propagação inter-hemisférica no período ictal (Blume, 2009), possibilitando dano tálamo-temporal bilateral (Blume, 2009; Keller, O'muirheartaigh et al., 2014).

Estas interpretações são suportadas no estudo de Keller (2014) onde o grau dos danos talâmicos está correlacionado com a extensão dos danos no lobo temporal medial epileptogênico (Blume, 2009; Keller, O'muirheartaigh et al., 2014).

Enquanto que as anormalidades do tálamo ipsilateral estão associadas à atividade excitotóxica direta da crise convulsiva em curso, as anormalidades no tálamo contralateral poderiam refletir efeitos secundários a deafferentação ao longo das vias inter-hemisférica (Gong, Concha et al., 2008). A deafferentação tálamo-temporal propicia desconexão progressiva, criando uma rede menos estável, o que pode facilitar a passagem para crises dinâmicas (Richardson, 2012). A perda de conectividade entre regiões do cérebro é uma hipótese legítima para a etiologia de crises focais e generalizadas (Terry, Benjamin et al., 2012). Portanto, as explicações possíveis para a redução volumétrica no tálamo em pacientes com ELTM incluem os efeitos crônicos do dano excitotóxico das repetidas descargas epilépticas e da degeneração transneuronal secundária a deafferentação (Coan, Campos et al., 2014; Keller, O'muirheartaigh et al., 2014).

7.2. Transferência de Magnetização e Relaxometria na detecção de perda de integridade talâmica

Os avanços nas técnicas quantitativas de neuroimagem, tais como a transferência de magnetização e a relaxometria, resultaram em um aumento da sensibilidade das imagens de ressonância magnética (MRI) para detectar alterações no tecido nervoso. Essas técnicas são capazes de medir as propriedades intrínsecas do tecido cerebral e facilitar a comparação de

imagens padronizadas para avaliar o grau de alterações da neuroanatomia e comparar com controles neurologicamente saudáveis (Khan, Goubran et al., 2014).

Uma imagem convencional de RM utiliza as diferenças das densidades de prótons entre os vários tecidos, e os tempos de relaxação T1 e T2 promovem o contraste entre os tecidos e entre estes e as lesões. No entanto, existe um contingente de prótons que se encontra ligado às macromoléculas e que tem seu movimento reduzido. Esta condição modifica as características físico-químicas destes prótons, fazendo com que tenham seus tempos de relaxação T1 e T2 muito curtos e não visíveis à RM (Diniz, Velasco et al., 2011; Price, Tozer et al., 2011). Entretanto, há permanentemente uma interação entre estes prótons de hidrogênio livres e aqueles que estão fixos às macromoléculas, resultando em uma contínua troca de magnetização entre eles, reconhecidos em física como transferência de magnetização ou taxa de transferência de magnetização (magnetization transfer ratio - MTR) (Sandhya, Saini et al., 2014). Baseado nesse fenômeno físico é possível obter um contraste adicional nas imagens, aumentando a sensibilidade de identificar doenças (Price, Tozer et al., 2011). Macromoléculas nos tecidos encefálicos estão representadas pela mielina e pela integridade das membranas lipídicas, portanto, a perda de sinal na Transferência de Magnetização reflete uma alteração da integridade das macromoléculas (Price, Tozer et al., 2011). Doenças que promovem perda axonal, desmielinização, gliose ou edema inflamatório resultam em perda de sinal nas sequências que utilizam transferência de magnetização (Tofts, Sisodiya et al., 1995; Li, Narayanan et al., 2000).

A transferência de magnetização tem sido usada para proporcionar medições quantitativas de danos no sistema nervoso central, e tem sido bastante estudada em relação a doenças da substância branca como na esclerose múltipla (Filippi e Rovaris, 2000), já seu uso em epilepsia é bastante recente e pouco explorado.

Em nosso estudo encontramos alteração na MTR no grupo epiléptico. Os pacientes com ELTM-EH apresentaram uma menor taxa de Transferência de Magnetização do tálamo, bilateralmente, em relação ao grupo Controle Esquerdo ($p < 0,05$). Também encontramos menor Transferência de Magnetização do grupo ELTM Ipsilateral Direito em relação ao Controle Direito, porém sem diferença significativa ($p=0,074$), mas sugerindo uma tendência a menor MTR (Tabela 13). Não houve diferença significativa da MTR entre os grupos ELTM Ipsilateral com o Contralateral, isso nos leva a pensar que esses grupos apresentam semelhante alteração da MTR em relação ao grupo controle visto que são estatisticamente iguais quando comparados entre si. Não encontramos nenhum estudo na literatura que permitissem comparar nossos resultados, no entanto alguns trabalhos reportaram menor taxa de magnetização em

outras regiões cerebrais ligadas à crise epiléptica como córtex cerebral e hipocampo (Tofts, Sisodiya et al., 1995; Rugg-Gunn, Eriksson et al., 2003; Diniz, Velasco et al., 2011).

O trabalho de Diniz e colaboradores (2011), mais recente na literatura a investigar alterações cerebrais através de transferência de magnetização em pacientes com ELTM, avaliaram as alterações dos tecidos associados com a perda de volume extrahipocampal e extratemporal, onde encontraram diminuição da taxa de TM nos lobos temporais e diminuição significativa da substância branca e da substância cinzenta de todo o cérebro, possivelmente causada por uma combinação de dano de natureza neuronal e axonal e desmielinização (Diniz, Velasco *et al.*, 2011).

Curiosamente, observamos que já existia diferença significativa entre os tálamos no grupo controle saudável, sendo o tálamo esquerdo o de maior MTR ($p=0,000$). Isso provavelmente se deve a assimetria normal existente entre as estruturas bilaterais, e possivelmente a assimetria funcional relacionada ao hemisfério dominante, frequentemente representado pelo hemisfério esquerdo.

A menor MTR vem sendo associada à atrofia do cérebro, mas correlações patológicas têm demonstrado que o substrato da diminuição da MTR é realmente a desmielinização e a existência de um processo de lesão de membranas neurais (Diniz, Velasco et al., 2011). Portanto, a redução da MTR possivelmente está relacionada a perda neuronal e desmielinização.

Assim, observamos que a redução da taxa de transferência de magnetização no tálamo epiléptico não foi associada a perda de volume, o que indica um processo fisiopatológico adicional, sugerindo que as medições da MTR podem detectar mudança na estrutura cerebral não visível em outras medidas quantitativas de ressonância magnética.

Outra técnica moderna de interpretação das IRM é relaxometria ou medida de tempo de relaxação de T2. É uma técnica quantitativa de IRM que calcula o tempo que os spins levam para se realinhar com o campo magnético após interrupção do pulso eletromagnético durante o exame de ressonância. Esse tempo é diferente conforme a composição tecidual, podendo ser mais longo quando existe a presença de água no tecido ou mais curto com a presença de ferro (Deoni, 2010). Em linhas gerais, permite avaliar alterações nas concentrações de água intra e extracelular dos tecidos cerebrais, aumento do espaço extracelular e rarefação do neurópilo, sendo um importante marcador do nível de gliose do tecido cerebral (Ohn, Sons et al., 2003).

Já alguns anos a literatura tem mostrado correlação dos achados da relaxometria com a esclerose hipocampal nos pacientes com ELTM (Woermann, Barker *et al.*, 1998; Von Oertzen, Urbach *et al.*, 2002; Coan, Kubota *et al.*, 2014). Em nosso estudo procuramos estender o uso da Relaxometria para avaliar possível perda da integridade talâmica, tendo em vista o

importante papel do tálamo na rede epileptogênica e por não haver investigação prévia na literatura.

Encontramos apenas diferença significativa entre o grupo ELTM Contralateral e os controles direito ($p=0,013$) e Controle Esquerdo ($p=0,000$), sendo mais um indicativo de alteração na microestrutura do tálamo contralateral em pacientes com epilepsia unilateral. O aumento do tempo de relaxometria pode sugerir que haja áreas de gliose no tálamo do hemisfério contralateral, e sustenta a teoria de que a ELTM-EH pode causar perda da integridade talâmica também a distância do foco epileptogênico.

7.3. Relação entre tempo de doença e frequência de crise com volume e integridade talâmica

Outra pergunta que tem sido levantada, e que ainda é muito controversa é se as mudanças do tálamo são resultados de crises recorrentes ou uma característica inerente da rede de convulsão (Gong, Concha et al., 2008). Em nosso trabalho não encontramos correlação das variáveis da estrutura talâmica dos pacientes com o tempo de doença e a frequência de crise corroborando com estudos prévios (Gong, Concha et al., 2008; Polli, Malheiros et al., 2014), mas encontramos uma tendência de correlação de menor volume talâmico com o maior tempo de doença. Na literatura, outros trabalhos reportaram correlação positiva entre as mudanças na substância cinzenta subcortical e a idade de início das crises e da duração da epilepsia (Dreifuss, Vingerhoets et al., 2001; Szabo, Lancaster et al., 2006; Gong, Concha et al., 2008; Keller, Ahrens et al., 2011; Luo, Xia et al., 2011; Saini, Sinha et al., 2013; Coan, Campos et al., 2014).

Muitos dos trabalhos encontrados na literatura avaliaram a integridade no tálamo através de variáveis de difusão (DTI) como difusibilidade paralela, perpendicular e anisotropia fracionada (AF). No estudo de Gong e colaboradores (2008) a idade de início foi positivamente correlacionada com alterações na anisotropia fracionada no tálamo (Gong, Concha et al., 2008), apoiando que dano estrutural pode ser o resultado de crises recorrentes (Kimiwada, Juhasz et al., 2006; Gong, Concha et al., 2008). A comparação direta com o controle para a idade de início e duração da epilepsia mostrou diferença significativa no volume do tálamo entre os pacientes, mas não houve diferença significativa na Anisotropia fracionada e difusibilidade média (Gong, Concha et al., 2008). Essa correlação observada da idade de início com a AF talâmica ipsilateral implica que pacientes com início precoce da ELT têm patologia talâmica mais grave (Gong, Concha et al., 2008).

De acordo com estudos que investigaram alterações cerebrais de crianças com epilepsia, o início precoce da doença tem impacto negativo no desenvolvimento neurológico

global sobre a estrutura cerebral (Hermann, Seidenberg et al., 2002; Saute, Dabbs et al., 2014), podendo levar a patologia talâmica mais grave (Gong, Concha et al., 2008). A perda de substância cinzenta observada nesta população pediátrica pode ser também devido a descargas epiléticas recorrentes, causando danos tecidual direto, podendo afetar também o hemisfério contralateral (Keller, Mackay et al., 2002). Outro motivo seria a perda de entrada sináptica no hipocampo (deafferentação) que interfere no desenvolvimento normal de regiões nervosas associadas (Cormack, Gadian et al., 2005). Assim, os primeiros insultos no cérebro em desenvolvimento são fatores significativos para a evolução da doença (Hermann, Seidenberg et al., 2002).

Já o estudo de Kim e colaboradores (2010) que avaliaram mudanças no tálamo com imagens de tensor de difusão (DTI) em pacientes com ELTM, não encontrou correlação de difusibilidade com a duração da convulsão, com o número total de crises ou com a frequência de crises, apoiando a hipótese de que tais alterações podem ser uma característica inerente de uma rede de convulsão (Kim, Koo et al., 2010). No entanto, sem a observação longitudinal, não é possível diferenciar se as mudanças do tálamo são resultado de crises recorrentes ou é uma característica inerente da rede (Kimiwada, Juhasz et al., 2006; Gong, Concha et al., 2008).

A divergência dos resultados entre os estudos pode ser explicada também pela heterogeneidade da composição de grupos dos pacientes ou outros fatores relacionados à cronicidade da epilepsia (como o uso de antiepiléticos) (Bonilha, Rorden et al., 2006; Alhusaini, Doherty et al., 2012). Por exemplo, no estudo Bonilha e colaboradores (2006) a maior duração da epilepsia refratária foi associada com mais intensa atrofia extra-hipocampal e hipocampal em pacientes com ELTM e sugere que o mecanismo da lesão neuronal progressiva na ELTM pode estar relacionado com a atividade convulsiva ativa dentro de uma rede límbica, e que o controle das convulsões precoces pode evitar a atrofia cerebral em pacientes com ELTM refratária, e sugere ainda que a atrofia do cérebro é um processo dinâmico que pode progredir com o tempo (Bonilha, Rorden et al., 2006). Em nosso estudo, os pacientes apresentam tempo de doença muito variável (5 a 53 anos), bem como a frequência de crise mensal (1 a 30) o que pode explicar termos encontrado correlação. Informações associadas com a cronicidade da doença como a frequência de crise, tempo de doença e o uso de medicamentos antiepiléticos são muitas vezes incompletas, pois frequentemente o paciente e o familiar não conseguem precisar essas informações. Recentemente, um estudo mostrou redução de volume em comparação com os controles de sete regiões subcorticais (tálamo, hipocampo, núcleo caudado, putâmen, globo pálido, núcleo accumbens e amígdala) havendo correlação com a idade de início das crises e a duração da doença, no entanto este estudo tinha amostra diferente do nosso,

formada principalmente por pacientes com crises que surgem de estruturas neocorticais (Peng, Harnod et al., 2014).

Estudos longitudinais poderiam com maior segurança avaliar a influência do tempo e da frequência de crise na ELTM-EH. O pequeno número existente de estudos tem demonstrado de forma geral que crises recorrentes podem levar a alterações microestruturais progressistas no encéfalo (Hermann, Dabbs et al., 2010; Tosun, Dabbs et al., 2011), no entanto não encontramos estudos longitudinais que correlacionam de forma mais específica a frequência de crise e o tempo de doença com a estrutura talâmica em pacientes com ELTM-EH.

Existem evidências de um efeito degenerativo no tálamo devido à cronicidade da ELT (Benedek, Juhasz et al., 2004): extensão do dano talâmico relacionada com a duração de epilepsia (Keller, Mackay et al., 2002; Keller, Gerdes et al., 2012); difusibilidade média e anisotropia fracionada correlacionada negativamente com a duração da epilepsia no tálamo ipsilateral e contralateral (Keller, Gerdes et al., 2012). O início precoce de ELT está associado com a redução do volume de tecido cerebral, particularmente o volume total de substância branca, o que sugere um impacto negativo no desenvolvimento neurológico global quando do início precoce da ELT sobre a estrutura do cérebro (Hermann, Seidenberg et al., 2002).

Nosso estudo, assim como o de Kim, não observou diferença significativa na correlação entre tempo de doença ou frequência de crise com nenhuma das variáveis de integridade talâmica aqui analisada (Relaxometria e Transferência de Magnetização) ($p > 0,05$) (Tabelas 11, 12, 14, 15, 17 e 18). Existe uma especulação que as alterações estruturais do tálamo podem estar presentes antes do início das crises nos pacientes, ocorrendo durante o desenvolvimento do circuito epilético. O que pode explicar os resultados da ausência da correlação entre as variáveis clínicas consideradas (Gong, Concha et al., 2008).

7.4. Função da linguagem pelos testes de Nomeação de Boston (TNB) e Fluência Verbal Fonêmica (FAS) e a estrutura talâmica em pacientes com ELTM-EH

A Epilepsia do Lobo Temporal Medial com esclerose hipocampal (ELTM-EH) é frequentemente associada a prejuízos na memória e na linguagem (Hermann, Lin *et al.*, 2009; Rai, Shukla *et al.*, 2015). O dano microestrutural no hipocampo e nos feixes de fibras tálamo-hipocampais têm sido implicados na disfunção da memória em pacientes com ELTM (Leyden, Kucukboyaci et al., 2015), podendo afetar as demais funções cognitivas dependentes da memória, como a linguagem. O comprometimento neuropsicológico em pacientes com epilepsia é amplo e envolve também quociente de inteligência (QI), funções executivas e

habilidades sensório-motoras (Oyegbile, Dow et al., 2004; Rai, Shukla et al., 2015). Vários fatores podem interferir nas funções cognitivas nos pacientes epiléticos, por exemplo, a patologia de base, a idade de início da doença e o tempo de doença, a localização do foco epilético, a adesão de tratamento medicamentoso e até o status pós-cirúrgico (Lah, Lee *et al.*, 2008; Hamed, 2009; Rai, Shukla *et al.*, 2015).

No presente estudo, encontramos uma correlação fraca ($r < 0,3$) e não significativa ($p > 0,05$) dos testes de linguagem F.A.S. e T.N.B. com a frequência de crise, tempo de doença e volume do tálamo, mas encontramos uma correlação fraca, negativa e significativa entre TRM e F.A.S no grupo ELTM Contralateral. Podemos pensar que essas alterações estruturais no tálamo não foram suficientes para influenciar a função de nomeação (avaliada pelo teste de T.N.B), ou houve tempo para uma reorganização microestrutural da rede de forma a não se correlacionar com essa função. Segundo Leyden (2015), ocorrem mudanças adaptativas nas redes de substância branca que podem permitir a reorganização da função inter e intra-hemisférica (Leyden, Kucukboyaci *et al.*, 2015). Entende-se que essa reorganização da microestrutura possa limitar a alteração da linguagem, o que poderia justificar a ausência de correlação com o teste de T.N.B encontrada em nosso estudo. Por outro lado, observamos que 94% dos pacientes apresentaram o F.A.S. abaixo do esperado. Possivelmente essa maior sensibilidade ao teste do F.A.S. pode ser explicada pela associação da capacidade de evocar palavras com a memória. Sabe-se que a memória nos pacientes epiléticos é prejudicada principalmente devido à lesão hipocampal. Nosso estudo mostrou que alterações sutis na estrutura do tálamo podem levar a pior desempenho no teste de F.A.S.

Estudos da memória e da linguagem revelam uma complexa rede de fibras frontotemporal que contribuem para o desempenho da nomeação e da fluência verbal em indivíduos com ELT. Há evidências de que a alteração na conectividade das redes frontoparietal e temporal medial pode ser à base para o prejuízo da memória (Leyden, Kucukboyaci *et al.*, 2015).

Na literatura encontramos correlação entre ELTM e pior desempenho nos testes de linguagem, porém as estruturas cerebrais avaliadas foram o cíngulo e os fascículos: uncinado, occipital, frontal-inferior e arqueado (McDonald, Ahmadi *et al.*, 2008; Alexander, Concha *et al.*, 2014; Leyden, Kucukboyaci *et al.*, 2015). Nenhum desses trabalhos avaliou o tálamo. Não encontramos estudos que correlacionassem os distúrbios de linguagem e a estrutura talâmica, o que torna nossa investigação de interesse, e ajudará a esclarecer se as alterações no tálamo têm influência nos distúrbios de linguagem nos pacientes com ELTM-EH.

7.5. Sintomas depressivos e suas associações em pacientes com ELTM-EH

Até 20 a 55% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) têm sintomas depressivos (Kanner, 2008; Kanner, Schachter *et al.*, 2012). Essa prevalência é significativamente maior do que em pacientes com outras doenças crônicas, como a asma (Ettinger, Reed *et al.*, 2004; Chen, Wu *et al.*, 2012). Percebe-se que a depressão nesses pacientes permanece subdiagnosticada e subtratada. Isto é particularmente preocupante visto que a depressão parece ter maior impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes que a frequência de crises epiléticas (Mula, 2014; Garcia, Garcia-Morales *et al.*, 2015). Além disso, uma história de vida de distúrbios depressivos tem sido associada com uma fraca resposta a farmacoterapia no tratamento da epilepsia (Kanner, 2012).

Nossos resultados mostram que a presença ou ausência dos sintomas não provocou alteração no volume talâmico e nem na transferência de magnetização dos grupos avaliados (tabela 26 e 27). No entanto, o grupo ELTM Ipsilateral com sintomas depressivos apresentou maior tempo de relaxometria em relação ao ELTM Ipsilateral sem sintomas depressivos ($p=0,009$).

Encontramos também uma quantidade considerável de pacientes com sintomas depressivos que apresentaram baixo desempenho no teste de linguagem F.A.S., no entanto as análises estatísticas não mostram associação dos déficits de linguagem com as alterações talâmicas em qualquer grupo. Assim, os sintomas depressivos parecem não influenciar no desempenho da linguagem. Esse resultado, bem como a não alteração do volume e da transferência de magnetização, podem ser explicados pelo grau inespecífico dos sintomas depressivos em cada paciente. Em nosso estudo, a identificação de sintomas depressivos foi feita por neuropsicóloga habilitada, sem a realização de testes específicos.

Na literatura as alterações encefálicas e cognitivas vêm sendo relacionadas com a Depressão Maior, e não a qualquer grau de depressão ou a presença de sintoma depressivo. Mas através do nosso estudo, podemos mostrar que a presença de sintomas depressivos pode provocar alterações microestruturais talâmicas mais intensas, visto que o grupo ELTM Ipsilateral com sintomas depressivos apresentou maior tempo de relaxometria em relação ao ELTM Ipsilateral sem sintomas depressivos.

O estudo de Chen e colaboradores (2012) foi o primeiro a investigar a associação da função talâmica de pacientes epiléticos com os sintomas depressivos. Nosso estudo foi o primeiro a investigar a associação entre integridade talâmica e sintomas depressivos nos pacientes com ELTM-EH.

Os mecanismos subjacentes associando epilepsia com a depressão ainda não estão claros, mas se sabe que a depressão e a epilepsia compartilham anormalidades nas suas redes neuronais (Valente e Busatto Filho, 2013), que incluem o lobo temporal (hipocampo, amígdala e córtex entorrinal); lobo frontal (giro do cíngulo) e estruturas subcorticais (como tálamo e núcleos da base) e ainda as vias que os conectam (Price e Drevets, 2010). Em particular, as redes frontolimbicas e cíngulo estão implicadas tanto na ELT (Hermann, Seidenberg *et al.*, 1991; Price e Drevets, 2010) quanto na depressão (Koolschijn, Van Haren *et al.*, 2009; Kemmotsu, Kucukboyaci *et al.*, 2013).

Mais uma prova da confluência dessas vias é que pessoas com epilepsia têm um alto risco de desenvolver transtornos depressivos e pessoas com transtornos depressivos primários têm um alto risco de desenvolver epilepsia (Kanner, 2008).

No estudo de Chen e colaboradores (2012), os pacientes com sintomas depressivos apresentaram maior atividade no tálamo bilateral, insula e núcleo caudado e cíngulo anterior direito em comparação aos grupos ELT sem sintomas depressivos e grupo controle ($p < 0,05$). Mostrou menor conectividade no sistema pré-frontal-límbico e aumento da conectividade dentro do sistema límbico em pacientes com sintomas depressivos ($p < 0,05$). Este estudo além de mostrar a existência de perturbações na rede de regulação do humor no início das crises (Chen, Wu *et al.*, 2012), é um dos poucos encontrados na literatura a associar as alterações talâmicas de pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) com a depressão.

Portanto, é provável haver uma sobreposição das redes epileptogênicas com as que contribuem para a depressão. A depressão maior divide vias patogênicas comuns com a epilepsia (Kanner, 2008), podendo intensificar as alterações observadas em uma ou outra doença, o que seria mais sutil quando isolada.

Além disso, os núcleos mediodorsais e paraventriculares do tálamo recebem projeções excitatórias das regiões corticais pré-frontal medial que demonstram uma atividade patologicamente aumentada durante a depressão. Esse aumento da transmissão excitatória pode resultar em neurotoxicidade no tálamo (Price e Drevets, 2010). Também a exposição repetida aos níveis elevados de hormônios glicocorticóides e de hipercortisolemia, comum em pacientes com Depressão Maior (Murphy, 1991), pode reduzir o comprimento axonal e número de sinapses no hipocampo que por sua vez leva a comprometimentos nas demais regiões cerebrais anatomicamente relacionadas, incluindo o tálamo (Sheline, 2000; Tata e Anderson, 2010), podendo repercutir inclusive sobre funções cognitivas.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O fato de termos amostra heterogênea quanto as características clínicas como: tempo de doença, frequência de crise, idade de início das crises e uso de medicamentos antiepilépticos podem dificultar as análises de correlação entre as alterações talâmicas, variáveis clínicas e cognitivas. Apesar disso, nossa amostra pode ser considerada como um grupo raro de ELTM-EH, selecionado por critérios de exames neurológicos, de EEG, de RM, semiológicos e histopatológico, o que tornou suficiente para detectar alterações estruturais importantes no tálamo desses indivíduos.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

1. O tálamo está estruturalmente alterado em pacientes com epilepsia do lobo temporal, tal alteração está associado com déficits no desempenho da linguagem. Os sintomas depressivos podem intensificar as alterações da integridade talâmica;
2. Encontramos diminuição volumétrica no tálamo ipsilateral à esclerose hipocampal e alterações na microestrutura do tálamo contralateral;
3. Não encontramos correlação entre a frequência de crise com as variáveis de volume e integridade talâmica analisada (Relaxometria e Transferência de Magnetização);
4. Apesar de fraca, houve correlação entre o teste de F.A.S e transferência de magnetização, indicando que alterações mesmo sutis na estrutura do tálamo podem diminuir o desempenho na capacidade de evocar palavras (fluência verbal).
5. A presença ou ausência dos sintomas depressivos não provocou alteração no volume talâmico dos grupos avaliados, no entanto, observamos que na relaxometria houve alterações mais intensas no tálamo ipsilateral dos pacientes com sintomas depressivos em relação aos sem sintomas depressivos.

PERSPECTIVAS

Diante dos resultados obtidos neste trabalho, é possível delinear algumas perspectivas:

- Avaliar outras medidas de integridade talâmica como difusibilidade paralela, perpendicular e anisotropia fracionada;

- Investigar a hipótese que pacientes com esclerose hipocampal à esquerda apresentam alterações mais pronunciadas do que os pacientes com lesão à direita;
- Estudar as alterações de volume e integridade das principais vias que conectam o tálamo ao sistema límbico (tálamo ao hipocampal e tálamo ao córtex entorrinal), envolvidas na ELTM;
- Avaliar a influência do tempo e da frequência de crise na ELTM-EH sobre as alterações estruturais talâmicas através de estudos longitudinais.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, H. The contribution of the cerebellum to speech and language. **Brain Lang**, v. 127, n. 3, p. 315-6, Dec 2013. ISSN 1090-2155 (Electronic)

AHDIDAN, J. et al. Longitudinal MR study of brain structure and hippocampus volume in major depressive disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 123, n. 3, p. 211-9, Mar 2011. ISSN 1600-0447 (Electronic)

ALEXANDER, R. P. et al. Correlations between Limbic White Matter and Cognitive Function in Temporal-Lobe Epilepsy, Preliminary Findings. **Front Aging Neurosci**, v. 6, p. 142, 2014. ISSN 1663-4365 (Electronic)

ALHUSAINI, S. et al. A cross-sectional MRI study of brain regional atrophy and clinical characteristics of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy Res**, v. 99, n. 1-2, p. 156-66, Mar 2012. ISSN 1872-6844 (Electronic)

ARNSTEN, A. F.; LI, B. M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1377-84, Jun 1 2005. ISSN 0006-3223 (Print)

ARONIADOU-ANDERJASKA, V. et al. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 78, n. 2-3, p. 102-16, Feb 2008. ISSN 0920-1211 (Print)

ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Why voxel-based morphometry should be used. **Neuroimage**, v. 14, n. 6, p. 1238-43, Dec 2001. ISSN 1053-8119 (Print)

AXER, H.; KLINGNER, C. M.; PRESCHER, A. Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. **Brain Lang**, v. 127, n. 2, p. 192-204, Nov 2013. ISSN 1090-2155 (Electronic)

BARBAS, H.; GARCIA-CABEZAS, M. A.; ZIKOPOULOS, B. Frontal-thalamic circuits associated with language. **Brain Lang**, v. 126, n. 1, p. 49-61, Jul 2013. ISSN 1090-2155 (Electronic)

BARRON, D. S. et al. Thalamic medial dorsal nucleus atrophy in medial temporal lobe epilepsy: A VBM meta-analysis. **Neuroimage Clin**, v. 2, p. 25-32, 2012. ISSN 2213-1582 (Electronic)

BARRON, D. S. et al. Thalamic functional connectivity predicts seizure laterality in individual TLE patients: application of a biomarker development strategy. **Neuroimage Clin**, v. 7, p. 273-80, 2015. ISSN 2213-1582 (Electronic)

BARRON, D. S. et al. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. e50-5, Jun 2014. ISSN 1528-1167 (Electronic)

BASSER, P. J.; PIERPAOLI, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. **J Magn Reson B**, v. 111, n. 3, p. 209-19, Jun 1996. ISSN 1064-1866 (Print)

BEAULIEU, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. **NMR Biomed**, v. 15, n. 7-8, p. 435-55, Nov-Dec 2002. ISSN 0952-3480 (Print)

BELL, M. L. et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. **Epilepsia**, v. 50, n. 9, p. 2053-60, Sep 2009. ISSN 1528-1167 (Electronic)

BENEDEK, K. et al. Metabolic changes of subcortical structures in intractable focal epilepsy. **Epilepsia**, v. 45, n. 9, p. 1100-5, Sep 2004. ISSN 0013-9580 (Print)

BERG, A. T. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. **Curr Opin Neurol**, v. 21, n. 2, p. 173-8, Apr 2008. ISSN 1350-7540 (Print)

BERNASCONI, N. et al. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. **Brain**, v. 126, n. Pt 2, p. 462-9, Feb 2003. ISSN 0006-8950 (Print)

BERNASCONI, N. et al. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 23, n. 2, p. 717-23, Oct 2004. ISSN 1053-8119 (Print)

BERNHARDT, B. C. et al. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. **Neurology**, v. 74, n. 22, p. 1776-84, Jun 1 2010. ISSN 1526-632X (Electronic)

BERNHARDT, B. C. et al. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. **Front Hum Neurosci**, v. 7, p. 624, 2013. ISSN 1662-5161 (Electronic)

BERTRAM, E. H. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? **Epilepsy Behav**, v. 14 Suppl 1, p. 32-7, Jan 2009. ISSN 1525-5069 (Electronic)

BERTRAM, E. H.; ZHANG, D.; WILLIAMSON, J. M. Multiple roles of midline dorsal thalamic nuclei in induction and spread of limbic seizures. **Epilepsia**, v. 49, n. 2, p. 256-68, Feb 2008. ISSN 0013-9580 (Print)

BLUME, W. T. Clinical intracranial overview of seizure synchrony and spread. **Can J Neurol Sci**, v. 36 Suppl 2, p. S55-7, Aug 2009. ISSN 0317-1671 (Print)

BOECKX, C.; BENITEZ-BURRACO, A. The shape of the human language-ready brain. **Front Psychol**, v. 5, p. 282, 2014. ISSN 1664-1078 (Electronic).

BONILHA, L. et al. How common is brain atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy? **Epilepsia**, v. 51, n. 9, p. 1774-9, Sep 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)

BONILHA, L. et al. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n. 12, p. 1627-30, Dec 2003. ISSN 0022-3050 (Print)

BONILHA, L. et al. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 83, n. 9, p. 903-9, Sep 2012. ISSN 1468-330X (Electronic)

BONILHA, L. et al. Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 32, n. 3, p. 1070-9, Sep 2006. ISSN 1053-8119 (Print)

BONILHA, L. et al. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 25, n. 3, p. 1016-21, Apr 15 2005. ISSN 1053-8119 (Print)

BONILHA, L. et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol**, v. 61, n. 9, p. 1379-84, Sep 2004. ISSN 0003-9942 (Print)

BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 2A, p. 199-204, Jun 2004. ISSN 0004-282X (Print)

BOSAK, M.; DUDEK, D.; SIWEK, M. [Depression in patients with epilepsy]. **Psychiatr Pol**, v. 46, n. 5, p. 891-902, Sep-Oct 2012. ISSN 0033-2674 (Print)

BOYLAN, L. S. et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. **Neurology**, v. 62, n. 2, p. 258-61, Jan 27 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)

BRAGA, B.; YASUDA, C. L.; CENDES, F. White Matter Atrophy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Voxel-Based Morphometry Analysis of T1- and T2-Weighted MR Images. **Radiol Res Pract**, v. 2012, p. 481378, 2012. ISSN 2090-195X (Electronic)

BRODIE, M. J. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, v. 78, n. 20, p. 1548-54, May 15 2012. ISSN 1526-632X (Electronic)

CANALES, J. J. et al. Shifts in striatal responsivity evoked by chronic stimulation of dopamine and glutamate systems. **Brain**, v. 125, n. Pt 10, p. 2353-63, Oct 2002. ISSN 0006-8950 (Print)

CARNE, R. P. et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. **Brain**, v. 127, n. Pt 10, p. 2276-85, Oct 2004. ISSN 1460-2156 (Electronic)

CAVAZOS, J. E.; CROSS, D. J. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 8, n. 3, p. 483-93, May 2006. ISSN 1525-5050 (Print)

CAVDAR, S. et al. The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. **J Anat**, v. 212, n. 3, p. 249-56, Mar 2008. ISSN 1469-7580 (Electronic)

CENDES, F. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. **Neurology**, v. 43, n. 6, p. 1083-7, Jun 1993. ISSN 0028-3878 (Print)

CENDES, F. et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 43, n. 4, p. 719-25, Apr 1993. ISSN 0028-3878 (Print)

CHAN, S. H.; RYAN, L.; BEVER, T. G. Role of the striatum in language: Syntactic and conceptual sequencing. **Brain Lang**, v. 125, n. 3, p. 283-94, Jun 2013. ISSN 1090-2155 (Electronic)

CHEN, S. et al. Resting-state fMRI study of treatment-naive temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. **Neuroimage**, v. 60, n. 1, p. 299-304, Mar 2012. ISSN 1095-9572 (Electronic)

CLEARY, R. A. et al. Predicting and preventing psychopathology following temporal lobe epilepsy surgery. **Epilepsy Behav**, v. 26, n. 3, p. 322-34, Mar 2013. ISSN 1525-5069 (Electronic)

COAN, A. C. et al. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e85843, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic)

COAN, A. C. et al. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 35, n. 1, p. 77-83, Jan 2014. ISSN 1936-959X (Electronic)

COLLA, M. et al. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. **J Psychiatr Res**, v. 41, n. 7, p. 553-60, Oct 2007. ISSN 0022-3956 (Print)

Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 62, n. 43, p. 849-53, Nov 1 2013. ISSN 1545-861X (Electronic)

CONCHA, L.; BEAULIEU, C.; GROSS, D. W. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, v. 57, n. 2, p. 188-96, Feb 2005. ISSN 0364-5134 (Print)

CONCHA, L. et al. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. **J Neurosci**, v. 30, n. 3, p. 996-1002, Jan 20 2010. ISSN 1529-2401 (Electronic)

CORMACK, F. et al. Extra-hippocampal grey matter density abnormalities in paediatric mesial temporal sclerosis. **Neuroimage**, v. 27, n. 3, p. 635-43, Sep 2005. ISSN 1053-8119 (Print)

COSTA, A. et al. Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. **Neurol Sci**, v. 35, n. 3, p. 365-72, Mar 2014. ISSN 1590-3478 (Electronic)

DEASY, N. P. et al. Thalamic changes with mesial temporal sclerosis: MRI. **Neuroradiology**, v. 42, n. 5, p. 346-51, May 2000. ISSN 0028-3940 (Print)

DEONI, S. C. Quantitative relaxometry of the brain. **Top Magn Reson Imaging**, v. 21, n. 2, p. 101-13, Apr 2010. ISSN 1536-1004 (Electronic)

DINIZ, P. R. et al. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 32, n. 10, p. 1857-61, Nov-Dec 2011. ISSN 1936-959X (Electronic)

DOUSSET, V. et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. **Radiology**, v. 182, n. 2, p. 483-91, Feb 1992. ISSN 0033-8419 (Print)

DREIFUSS, S. et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 57, n. 9, p. 1636-41, Nov 13 2001. ISSN 0028-3878 (Print)

DREVETS, W. C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. **Prog Brain Res**, v. 126, p. 413-31, 2000. ISSN 0079-6123 (Print)

ENGEL, J., JR. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? **Neuroscientist**, v. 7, n. 4, p. 340-52, Aug 2001. ISSN 1073-8584 (Print)

ENGELBORGHES, S. et al. Functional anatomy, vascularisation and pathology of the human thalamus. **Acta Neurol Belg**, v. 98, n. 3, p. 252-65, Sep 1998. ISSN 0300-9009 (Print)

ETTINGER, A.; REED, M.; CRAMER, J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. **Neurology**, v. 63, n. 6, p. 1008-14, Sep 28 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)

FERREIRA, L. K.; BUSATTO, G. F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 37, n. 3, p. 384-400, Mar 2013. ISSN 1873-7528 (Electronic)

FILIPPI, M.; ROVARIS, M. Magnetisation transfer imaging in multiple sclerosis. **J Neurovirol**, v. 6 Suppl 2, p. S115-20, May 2000. ISSN 1355-0284 (Print)

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 20, p. 11050-5, Sep 26 2000. ISSN 0027-8424 (Print)

FISHER, R. et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 899-908, May 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)

FRIEDERICI, A. D. What's in control of language? **Nat Neurosci**, v. 9, n. 8, p. 991-2, Aug 2006. ISSN 1097-6256 (Print)

FUNAHASHI, S. Thalamic mediodorsal nucleus and its participation in spatial working memory processes: comparison with the prefrontal cortex. **Front Syst Neurosci**, v. 7, p. 36, 2013. ISSN 1662-5137 (Electronic)

GARCIA, M. E.; GARCIA-MORALES, I.; GIL-NAGEL, A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). **Epilepsy Res**, v. 110, p. 157-65, Feb 2015. ISSN 1872-6844 (Electronic)

GEBHART, A. L.; PETERSEN, S. E.; THACH, W. T. Role of the posterolateral cerebellum in language. **Ann N Y Acad Sci**, v. 978, p. 318-33, Dec 2002. ISSN 0077-8923 (Print)

GIOVAGNOLI, A. R. et al. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: Impact on quality of life. **Epilepsy Res**, Jul 6 2014. ISSN 1872-6844 (Electronic)

GONG, G. et al. Thalamic diffusion and volumetry in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. **Epilepsy Res**, v. 80, n. 2-3, p. 184-93, Aug 2008. ISSN 0920-1211 (Print)

GRAFTON, S. T. et al. Premotor cortex activation during observation and naming of familiar tools. **Neuroimage**, v. 6, n. 4, p. 231-6, Nov 1997. ISSN 1053-8119 (Print)

GRAYBIEL, A. M. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. **Curr Opin Neurobiol**, v. 15, n. 6, p. 638-44, Dec 2005. ISSN 0959-4388 (Print)

_____. Habits, rituals, and the evaluative brain. **Annu Rev Neurosci**, v. 31, p. 359-87, 2008. ISSN 0147-006X (Print)

GRIEVE, S. M. et al. Widespread reductions in gray matter volume in depression. **Neuroimage Clin**, v. 3, p. 332-9, 2013. ISSN 2213-1582 (Electronic)

GRILLO, E. Postictal MRI abnormalities and seizure-induced brain injury: Notions to be challenged. **Epilepsy Behav**, v. 44C, p. 195-199, Mar 3 2015. ISSN 1525-5069 (Electronic)

GROSS, D. W.; CONCHA, L.; BEAULIEU, C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. **Epilepsia**, v. 47, n. 8, p. 1360-3, Aug 2006. ISSN 0013-9580 (Print)

GUYE, M. et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 129, n. Pt 7, p. 1917-28, Jul 2006. ISSN 1460-2156 (Electronic)

HABER, S.; MCFARLAND, N. R. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. **Neuroscientist**, v. 7, n. 4, p. 315-24, Aug 2001. ISSN 1073-8584 (Print)

HAMED, S. A. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. **CNS Neurosci Ther**, v. 15, n. 2, p. 134-56, Summer 2009. ISSN 1755-5949 (Electronic)

HENDERSON, V. W. et al. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. **Neurology**, v. 60, n. 8, p. 1369-71, Apr 22 2003. ISSN 1526-632X (Electronic)

HERMANN, B. et al. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. **Epilepsia**, v. 43, n. 9, p. 1062-71, Sep 2002. ISSN 0013-9580 (Print)

HERMANN, B. P. et al. Brain development in children with new onset epilepsy: a prospective controlled cohort investigation. **Epilepsia**, v. 51, n. 10, p. 2038-46, Oct 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)

HERMANN, B. P. et al. The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. **Neurol Clin**, v. 27, n. 4, p. 881-907, Nov 2009. ISSN 1557-9875 (Electronic)

HERMANN, B. P.; SEIDENBERG, M.; BELL, B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. **Epilepsia**, v. 41 Suppl 2, p. S31-41, 2000. ISSN 0013-9580 (Print)

HERMANN, B. P. et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. **Biol Psychiatry**, v. 30, n. 12, p. 1205-18, Dec 15 1991. ISSN 0006-3223 (Print)

HERRERO, M. T.; BARCIA, C.; NAVARRO, J. M. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. **Childs Nerv Syst**, v. 18, n. 8, p. 386-404, Aug 2002. ISSN 0256-7040 (Print)

HIGHNAM, C. L.; BLEILE, K. M. Language in the cerebellum. **Am J Speech Lang Pathol**, v. 20, n. 4, p. 337-47, Nov 2011. ISSN 1558-9110 (Electronic)

HUANG, H.; ZHOU, H.; WANG, N. Recent Advances in Epilepsy Management. **Cell Biochem Biophys**, Feb 22 2015. ISSN 1559-0283 (Electronic)

JOHNSON, M. D.; OJEMANN, G. A. The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. **Brain Cogn**, v. 42, n. 2, p. 218-30, Mar 2000. ISSN 0278-2626 (Print)

JONES, E. G. A new view of specific and nonspecific thalamocortical connections. **Adv Neurol**, v. 77, p. 49-71; discussion 72-3, 1998. ISSN 0091-3952 (Print)

KANNER, A. M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. **Curr Opin Neurol**, v. 21, n. 2, p. 190-4, Apr 2008. ISSN 1350-7540 (Print)

_____. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? **Lancet Neurol**, v. 11, n. 12, p. 1093-102, Dec 2012. ISSN 1474-4465 (Electronic)

KANNER, A. M. et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. **Epilepsy Behav**, v. 24, n. 2, p. 156-68, Jun 2012. ISSN 1525-5069 (Electronic)

KAPLIN, A. I.; WILLIAMS, M. How common are the "common" neurologic disorders? **Neurology**, v. 69, n. 4, p. 410; author reply 410-1, Jul 24 2007. ISSN 1526-632X (Electronic)

KELLER, S. S. et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 9, p. 1715-24, Sep 2011. ISSN 1528-1167 (Electronic)

KELLER, S. S. et al. Volume estimation of the thalamus using freesurfer and stereology: consistency between methods. **Neuroinformatics**, v. 10, n. 4, p. 341-50, Oct 2012. ISSN 1559-0089 (Electronic)

KELLER, S. S. et al. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. **Neuroimage**, v. 16, n. 1, p. 23-31, May 2002. ISSN 1053-8119 (Print)

KELLER, S. S. et al. Thalamotemporal impairment in temporal lobe epilepsy: a combined MRI analysis of structure, integrity, and connectivity. **Epilepsia**, v. 55, n. 2, p. 306-15, Feb 2014. ISSN 1528-1167 (Electronic)

KELLER, S. S.; ROBERTS, N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. **Epilepsia**, v. 49, n. 5, p. 741-57, May 2008. ISSN 0013-9580 (Print)

KELLER, S. S. et al. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 648-55, Dec 2002. ISSN 0022-3050 (Print)

KEMMOTSU, N. et al. Alterations in functional connectivity between the hippocampus and prefrontal cortex as a correlate of depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 29, n. 3, p. 552-9, Dec 2013. ISSN 1525-5069 (Electronic)

KENNEDY, K. M.; RAZ, N. Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 3, p. 916-27, Feb 2009. ISSN 0028-3932 (Print)

KHAN, A. R. et al. Quantitative relaxometry and diffusion MRI for lateralization in MTS and non-MTS temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 108, n. 3, p. 506-16, Mar 2014. ISSN 1872-6844 (Electronic)

KIM, C. H. et al. Thalamic changes in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis: a diffusion tensor imaging study. **Epilepsy Res**, v. 90, n. 1-2, p. 21-7, Jun 2010. ISSN 1872-6844 (Electronic)

KIMIWADA, T. et al. Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 47, n. 1, p. 167-75, Jan 2006. ISSN 0013-9580 (Print)

KOOLSCHIJN, P. C. et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Hum Brain Mapp**, v. 30, n. 11, p. 3719-35, Nov 2009. ISSN 1097-0193 (Electronic)

KOYAMA, R. [Cellular and molecular mechanisms underlying aberrant network reorganization in the epileptic brain]. **Yakugaku Zasshi**, v. 134, n. 11, p. 1171-7, 2014. ISSN 1347-5231 (Electronic)

KURUBA, R.; HATTIANGADY, B.; SHETTY, A. K. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 14 Suppl 1, p. 65-73, Jan 2009. ISSN 1525-5069 (Electronic)

KUSMIERCZAK, M. et al. Changes in long-range connectivity and neuronal reorganization in partial cortical deafferentation model of epileptogenesis. **Neuroscience**, v. 284, p. 153-64, Jan 22 2015. ISSN 1873-7544 (Electronic)

LAH, S. et al. Changes in retrograde memory following temporal lobectomy. **Epilepsy Behav**, v. 13, n. 2, p. 391-6, Aug 2008. ISSN 1525-5069 (Electronic)

LARSSON, H. B. et al. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. **Magn Reson Imaging**, v. 10, n. 1, p. 7-12, 1992. ISSN 0730-725X (Print)

LEYDEN, K. M. et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? **Quant Imaging Med Surg**, v. 5, n. 2, p. 247-63, Apr 2015. ISSN 2223-4292 (Print)

LI, L. M. et al. Magnetization transfer ratio is unable to lateralize epileptic foci in patients with temporal lobe epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 21, n. 10, p. 1853-6, Nov-Dec 2000. ISSN 0195-6108 (Print)

LIEBERMAN, P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. **Am J Phys Anthropol**, v. Suppl 35, p. 36-62, 2002. ISSN 0002-9483 (Print)

LIUK, M. et al. Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. **Medicina (Kaunas)**, v. 49, n. 6, p. 254-61, 2013. ISSN 1648-9144 (Electronic)

LIU, R. S. et al. Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study. **Epilepsia**, v. 46, n. 9, p. 1482-94, Sep 2005. ISSN 0013-9580 (Print)

LUO, C. et al. Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1092-9, Jun 2011. ISSN 1528-1167 (Electronic)

MAKI, P. M.; ZONDERMAN, A. B.; RESNICK, S. M. Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 2, p. 227-33, Feb 2001. ISSN 0002-953X (Print)

MANSUR, L. L. R., M.; ARAÚJO, G. C.; TAQUEMORI, L. Y; GRECO, L.L. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. . **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. v. 18, n. 1, 2006.

MARK, L. P. et al. Limbic system anatomy: an overview. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 14, n. 2, p. 349-52, Mar-Apr 1993. ISSN 0195-6108 (Print)

MARVEL, C. L.; DESMOND, J. E. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. **Neuropsychol Rev**, v. 20, n. 3, p. 271-9, Sep 2010. ISSN 1573-6660 (Electronic)

MCALONAN, K.; CAVANAUGH, J.; WURTZ, R. H. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. **Nature**, v. 456, n. 7220, p. 391-4, Nov 20 2008. ISSN 1476-4687 (Electronic)

MCDONALD, C. R. et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 71, n. 23, p. 1869-76, Dec 2 2008. ISSN 1526-632X (Electronic)

MCDONALD, C. R. et al. Subcortical and cerebellar atrophy in mesial temporal lobe epilepsy revealed by automatic segmentation. **Epilepsy Res**, v. 79, n. 2-3, p. 130-8, May 2008. ISSN 0920-1211 (Print)

MCINTOSH, A. M. et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. **Brain**, v. 127, n. Pt 9, p. 2018-30, Sep 2004. ISSN 1460-2156 (Electronic)

MEMARIAN, N. et al. Quantitative analysis of structural neuroimaging of mesial temporal lobe epilepsy. **Imaging Med**, v. 5, n. 3, Jun 1 2013. ISSN 1755-5191 (Print)

MEYER, A. C. et al. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 4, p. 260-6, Apr 2010. ISSN 1564-0604 (Electronic)

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 31, n. 2-3, p. 236-50, Mar 2000.

MOREY, R. A. et al. Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 11, p. 1751-62, Nov 2010. ISSN 1097-0193 (Electronic)

MULA, M. Comments on Jones JE et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003;4(Suppl. 3):S31-38. **Epilepsy Behav**, v. 40, p. 16-7, Nov 2014. ISSN 1525-5069 (Electronic)

MURPHY, B. E. Steroids and depression. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 38, n. 5, p. 537-59, May 1991. ISSN 0960-0760 (Print)

NADEAU, S. E. et al. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. **Cogn Behav Neurol**, v. 27, n. 2, p. 77-87, Jun 2014. ISSN 1543-3641 (Electronic)

NADEAU, S. E.; CROSSON, B. Subcortical aphasia. **Brain Lang**, v. 58, n. 3, p. 355-402; discussion 418-23, Jul 1997. ISSN 0093-934X (Print)

NATSUME, J. et al. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. **Neurology**, v. 60, n. 8, p. 1296-300, Apr 22 2003. ISSN 1526-632X (Electronic)

NEELIN, P. Minc Tools Guide. v. 2009, 1995. Disponível em: < <http://wiki.bic.mni.mcgill.ca/index.php/MincToolsGuide> >.

NICKSCHMANSKY. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>. 2009. Disponível em: < <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki> >.

NOLTE, C. H.; ENDRES, M.; JUNGEHULSING, G. J. [Vascular syndromes of the thalamus]. **Nervenarzt**, v. 82, n. 2, p. 231-41, Feb 2011. ISSN 1433-0407 (Electronic)

OHN, W.; SONS, L.; TOFTS, P. **Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease**. John Wiley & Sons Ltd., 2003. ISBN 9780470847213.

OHN, W. E. A. **Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease**. **John Wiley & Sons Ltd**, 2003.

OYEGBILE, T. O. et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1736-42, May 25 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)

PAPEZ, J. W. A proposed mechanism of emotion. 1937. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 7, n. 1, p. 103-12, Winter 1995. ISSN 0895-0172 (Print)

PARADISO, S. et al. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 180-5, Feb 2001. ISSN 0022-3050 (Print)

PARENT, J. M.; KRON, M. M. Neurogenesis and Epilepsy. In: NOEBELS, J. L.; AVOLI, M., *et al* (Ed.). **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**. 4th. Bethesda (MD), 2012.

PEARCE, J. M. Thalamus. **Eur Neurol**, v. 57, n. 3, p. 188, 2007. ISSN 0014-3022 (Print)

PENG, S. J. et al. Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. **BMC Neurol**, v. 14, p. 104, 2014. ISSN 1471-2377 (Electronic)

PETROF, I.; BROWN, V. J. Attention to visual, but not tactile, properties of a stimulus results in activation of FOS protein in the visual thalamic reticular nucleus of rats. **Behav Brain Res**, v. 211, n. 2, p. 248-52, Aug 25 2010. ISSN 1872-7549 (Electronic)

PETROVICI, J. N. Speech disturbances following stereotaxic surgery in ventrolateral thalamus. **Neurosurg Rev**, v. 3, n. 3, p. 189-95, 1980. ISSN 0344-5607 (Print)

PIKE, G. B. et al. Combined magnetization transfer and proton spectroscopic imaging in the assessment of pathologic brain lesions in multiple sclerosis. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 20, n. 5, p. 829-37, May 1999. ISSN 0195-6108 (Print)

PILLI, J. et al. Diversity and excitability of deep-layer entorhinal cortical neurons in a model of temporal lobe epilepsy. **J Neurophysiol**, v. 108, n. 6, p. 1724-38, Sep 2012. ISSN 1522-1598 (Electronic)

POEPPEL, D. The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language. **Curr Opin Neurobiol**, v. 28C, p. 142-149, Jul 24 2014. ISSN 1873-6882 (Electronic)

POLLI, R. S. et al. Changes in Hippocampal Volume are Correlated with Cell Loss but Not with Seizure Frequency in Two Chronic Models of Temporal Lobe Epilepsy. **Front Neurol**, v. 5, p. 111, 2014. ISSN 1664-2295 (Electronic)

PRICE, C. J. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. **J Anat**, v. 197 Pt 3, p. 335-59, Oct 2000. ISSN 0021-8782 (Print)

PRICE, D. J. et al. The development of cortical connections. **Eur J Neurosci**, v. 23, n. 4, p. 910-20, Feb 2006. ISSN 0953-816X (Print)

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neurocircuitry of mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 192-216, Jan 2010. ISSN 1740-634X (Electronic)

PRICE, S. J.; TOZER, D. J.; GILLARD, J. H. Methodology of diffusion-weighted, diffusion tensor and magnetisation transfer imaging. **Br J Radiol**, v. 84 Spec No 2, p. S121-6, Dec 2011. ISSN 1748-880X (Electronic)

RADANOVIC, M.; SCAFF, M. Speech and language disturbances due to subcortical lesions. **Brain Lang**, v. 84, n. 3, p. 337-52, Mar 2003. ISSN 0093-934X (Print)

RAI, V. K. et al. Memory, executive function and language function are similarly impaired in both temporal and extra temporal refractory epilepsy-A prospective study. **Epilepsy Res**, v. 109, p. 72-80, Jan 2015. ISSN 1872-6844 (Electronic)

RIEDERER, F. et al. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. **Neurology**, v. 71, n. 6, p. 419-25, Aug 5 2008. ISSN 1526-632X (Electronic)

ROSENBERG, D. S. et al. Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain. **Cereb Cortex**, v. 19, n. 6, p. 1462-73, Jun 2009. ISSN 1460-2199 (Electronic)

ROSENBERG, D. S. et al. Involvement of medial pulvinar thalamic nucleus in human temporal lobe seizures. **Epilepsia**, v. 47, n. 1, p. 98-107, Jan 2006. ISSN 0013-9580 (Print)

RUGG-GUNN, F. J. et al. Magnetization transfer imaging in focal epilepsy. **Neurology**, v. 60, n. 10, p. 1638-45, May 27 2003. ISSN 1526-632X (Electronic)

SAINI, J. et al. Subcortical structural abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy (JME): MR volumetry and vertex based analysis. **Seizure**, v. 22, n. 3, p. 230-5, Apr 2013. ISSN 1532-2688 (Electronic)

SALLOWAY, S.; CUMMINGS, J. Subcortical disease and neuropsychiatric illness. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 6, n. 2, p. 93-9, Spring 1994. ISSN 0895-0172 (Print)

SANDHYA, M. et al. A voxel based comparative analysis using magnetization transfer imaging and T1-weighted magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. **Ann Indian Acad Neurol**, v. 17, n. 2, p. 193-8, Apr 2014. ISSN 0972-2327 (Print)

SAUTE, R. et al. Brain morphology in children with epilepsy and ADHD. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e95269, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic)

SCHMAHMANN, J. D. Vascular syndromes of the thalamus. **Stroke**, v. 34, n. 9, p. 2264-78, Sep 2003. ISSN 1524-4628 (Electronic)

SENDROWSKI, K.; SOBANIEC, W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. **Pharmacol Rep**, v. 65, n. 3, p. 555-65, 2013. ISSN 1734-1140 (Print)

SHELIN, Y. I. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. **Biol Psychiatry**, v. 48, n. 8, p. 791-800, Oct 15 2000. ISSN 0006-3223 (Print)

SPENCER, S. S. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? **Lancet Neurol**, v. 1, n. 6, p. 375-82, Oct 2002. ISSN 1474-4422 (Print)

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. **Cortex**, v. 46, n. 7, p. 831-44, Jul-Aug 2010. ISSN 1973-8102 (Electronic)

STRETTON, J. et al. Temporal lobe epilepsy and affective disorders: the role of the subgenual anterior cingulate cortex. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, May 29 2014. ISSN 1468-330X (Electronic)

STRICK, P. L.; DUM, R. P.; FIEZ, J. A. Cerebellum and nonmotor function. **Annu Rev Neurosci**, v. 32, p. 413-34, 2009. ISSN 1545-4126 (Electronic)

SZABO, C. A. et al. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 27, n. 10, p. 2155-60, Nov-Dec 2006. ISSN 0195-6108 (Print)

TATA, D. A.; ANDERSON, B. J. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. **Physiol Behav**, v. 99, n. 2, p. 186-93, Feb 9 2010. ISSN 1873-507X (Electronic)

TERRY, J. R.; BENJAMIN, O.; RICHARDSON, M. P. Seizure generation: the role of nodes and networks. **Epilepsia**, v. 53, n. 9, p. e166-9, Sep 2012. ISSN 1528-1167 (Electronic)

THOM, M. et al. Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome? **Ann Neurol**, v. 68, n. 4, p. 424-34, Oct 2010. ISSN 1531-8249 (Electronic)

TOFTS, P. S. et al. MR magnetization transfer measurements in temporal lobe epilepsy: a preliminary study. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 16, n. 9, p. 1862-3, Oct 1995. ISSN 0195-6108 (Print)

TOMBAUGH, T. N.; KOZAK, J.; REES, L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 14, n. 2, p. 167-77, Feb 1999. ISSN 0887-6177 (Print)

TOSUN, D. et al. Deformation-based morphometry of prospective neurodevelopmental changes in new onset paediatric epilepsy. **Brain**, v. 134, n. Pt 4, p. 1003-14, Apr 2011. ISSN 1460-2156 (Electronic)

TSEGABRHAN, H. et al. Co-morbidity of depression and epilepsy in Jimma University specialized hospital, Southwest Ethiopia. **Neurol India**, v. 62, n. 6, p. 649-55, Nov-Dec 2014. ISSN 0028-3886 (Print)

VALENTE, K. D.; BUSATTO FILHO, G. Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 3, p. 183-90, Mar 2013. ISSN 1678-4227 (Electronic)

VAN DER WERF, Y. D.; WITTER, M. P.; GROENEWEGEN, H. J. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 39, n. 2-3, p. 107-40, Sep 2002.

VANCINI, R. L. et al. Knowledge about epilepsy among health professionals: a cross-sectional survey in Sao Paulo, Brazil. **BMJ Open**, v. 2, n. 2, p. e000919, 2012. ISSN 2044-6055 (Electronic).

VER HOEF, L. W. et al. Predictive value of hippocampal internal architecture asymmetry in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 106, n. 1-2, p. 155-63, Sep 2013. ISSN 1872-6844 (Electronic)

VERTES, R. P. et al. Nucleus reuniens of the midline thalamus: link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. **Brain Res Bull**, v. 71, n. 6, p. 601-9, Mar 30 2007. ISSN 0361-9230 (Print)

VON OERTZEN, J. et al. Time-efficient T2 relaxometry of the entire hippocampus is feasible in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 58, n. 2, p. 257-64, Jan 22 2002. ISSN 0028-3878 (Print)

WALHOVD, K. B. et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. **Neurobiol Aging**, v. 32, n. 5, p. 916-32, May 2011. ISSN 1558-1497 (Electronic)

WIEBE, S. et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **N Engl J Med**, v. 345, n. 5, p. 311-8, Aug 2 2001. ISSN 0028-4793 (Print)

WIESER, H. G. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, v. 45, n. 6, p. 695-714, Jun 2004. ISSN 0013-9580 (Print)

WINSTON, G. P. et al. Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, v. 54, n. 7, p. 1143-53, Jul 2013. ISSN 1528-1167 (Electronic)

WOERMANN, F. G. et al. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 65, n. 5, p. 656-64, Nov 1998. ISSN 0022-3050 (Print)

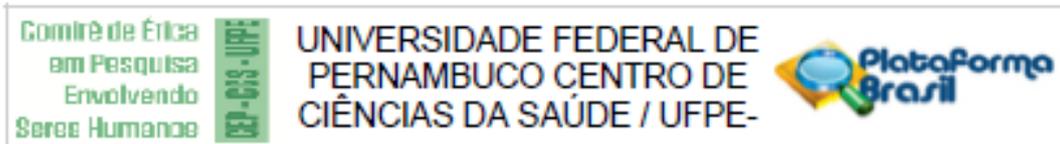
XIAO, D.; ZIKOPOULOS, B.; BARBAS, H. Laminar and modular organization of prefrontal projections to multiple thalamic nuclei. **Neuroscience**, v. 161, n. 4, p. 1067-81, Jul 21 2009. ISSN 1873-7544 (Electronic)

YUNE, M. J. et al. Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. **J Nucl Med**, v. 39, n. 2, p. 281-5, Feb 1998. ISSN 0161-5505 (Print)

ZHANG, W. et al. Surviving mossy cells enlarge and receive more excitatory synaptic input in a mouse model of temporal lobe epilepsy. **Hippocampus**, Dec 9 2014. ISSN 1098-1063 (Electronic)

ZIKOPOULOS, B.; BARBAS, H. Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates. **J Neurosci**, v. 32, n. 15, p. 5338-50, Apr 11 2012. ISSN 1529-2401 (Electronic)

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética da UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações da conectividade estrutural talâmica em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal

Pesquisador: LUANNA MOITA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34907814.0.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 814.967

Data da Relatoria: 01/10/2014

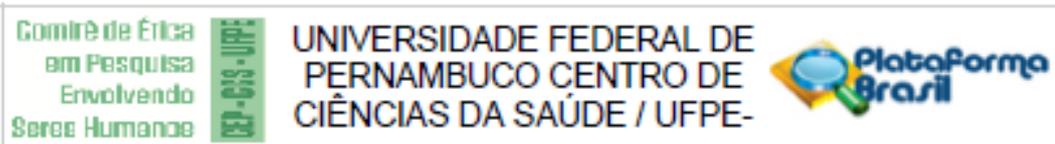
Apresentação do Projeto:

Projeto de Doutorado do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento do CCS/UFPE, desenvolvido através de estudo retrospectivo, transversal, analítico, utilizando imagens de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica obtidas a partir de um grupo de 50 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período de 2008 a 2011. Na análise estatística das variáveis de descrição amostral, serão empregadas distribuições de frequências absolutas e relativas, assim como média, desvio padrão, valores mínimo e máximo para as variáveis quantitativas como idade, pontuações nos testes neuropsicológicos e volumes das regiões cerebrais de interesse. Também serão utilizadas regressões multivariadas para avaliar as relações entre os volumes encefálicos e pontuações nos testes neuropsicológicos. Ao fim, espere-se encontrar as correlações entre a morfologia do tálamo, de estruturas límbicas, de vias nervosas talâmicas e o desempenho na linguagem nos pacientes com ELT, bem como, avaliar a influência dessas alterações na presença de sintomas depressivos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar, através de ressonância magnética quantitativa e exames neuropsicológicos, alterações estruturais do tálamo e de estruturas límbicas, e avaliar a saúde das fibras que compõe essa rede em pacientes com ELT com esclerose hipocampal.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 814.967

Objetivo Secundário: Em pacientes com ELT com esclerose hipocampal, pretende-se:- Verificar a existência de alterações estruturais no tálamo, relacionadas à epilepsia; - Verificar a Integridade das fibras nervosas que conectam regiões do sistema límbico; - Verificar se existe relação entre as alterações estruturais e o desempenho dos pacientes em testes de linguagem;- Verificar se existência de sintomas depressivos promove o agravamento das alterações estruturais e na linguagem; - Relacionar as alterações no tálamo com anormalidades do lobo temporal e a frequência das crises convulsivas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como trata-se de um estudo utilizando dados secundários, poderemos considerar como risco mínimo, uma possível quebra de sigilo, nos casos em que houver identificação da pessoa na ressonância magnética. Que será minimizado por meio do compromisso da pesquisadora em manter absoluto sigilo e confidencialidade.

Benefícios: estão relacionados aos avanços do conhecimento em relação a epilepsia do lobo temporal medial. A epilepsia é uma doença neurológica de prevalência significativa. Desta forma, estudos que busquem entender a rede epileptogênica podem contribuir para um melhor tratamento do paciente e para uma melhora das funções cognitivas. É importante ressaltar também que todos os voluntários e pacientes receberam todos os cuidados necessários na Instituição de origem dos dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho apresenta-se bem elaborado e atende as exigências submetidas a essa comissão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados satisfatórios.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

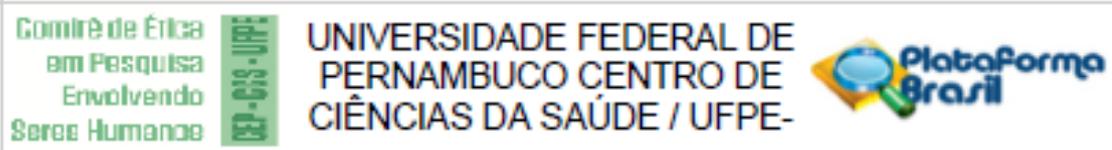
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 814.967

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação" e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado.

RECIFE, 01 de Outubro de 2014

Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br