



Avaliação dos efeitos de um programa de exercício físico aeróbico sobre o volume hipocampal e aspectos cognitivos em pessoas com epilepsia do lobo temporal

Palavras-Chave: Epilepsia lobo temporal; exercício físico; aspectos cognitivos; volume hipocampal

Autores/as:

Nikolas Do Livramento Boyek Coelho [Graduando em Medicina - FCM/Unicamp]

Shai Oisiovici Laks [Graduando em Medicina - FCM/Unicamp]

Dra Nathalia Volpato [Departamento de Neurologia - FCM/Unicamp]

Prof. Dra. Clarissa Lin Yasuda [Departamento de Neurologia - FCM/Unicamp]

Dra. Luciana Ramalho [Departamento de Neurologia - FCM/Unicamp]

Prof. Dr. Fernando Cendes [Departamento de Neurologia - FCM/Unicamp]

INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal do adulto - representando cerca de 40% dos casos.¹ Frequentemente são observados nesses pacientes comprometimentos cognitivos², alteração de memória,³ distúrbios de aprendizagem,⁴ e prejuízo na qualidade de vida.⁵

Alguns estudos têm demonstrado os benefícios do exercício físico sobre alterações cerebrais estruturais e aspectos cognitivos e de qualidade de vida de pacientes com outras comorbidades neurológicas como doença de Parkinson,⁶ doença de Alzheimer.⁷

Outros estudos com ressonância magnética no envelhecimento normal apontam que o treino cognitivo e o exercício físico podem ajudar a minimizar os efeitos do envelhecimento sobre a progressão de alterações estruturais específicas, como a

atrofia hipocampal.⁸ Até o presente momento, não havia estudos avaliando os efeitos do exercício físico aeróbico sobre o dano hipocampal e os déficits cognitivos em pacientes com ELT.

Nesse contexto, o presente projeto propôs avaliar os efeitos de um programa de exercício físico aeróbico (PEFA) sobre o volume hipocampal, medido por RM, e suas correlações com déficits cognitivos, em particular memória verbal e não-verbal, em pessoas com ELT.

A ELT é um problema de saúde pública relevante e que promove alterações comportamentais e cognitivas - sobretudo déficits de memória - além de estigmatização, por isso a integração de diferentes abordagens assistenciais pode ajudar a minimizar os impactos psicossociais e fisiopatológicos associados à ELT.

Assim, espera-se que o exercício físico seja um obstáculo para a progressão de

danos estruturais, sendo o principal a atrofia hipocampal nestes pacientes, além de ser um fator estimulante para melhora no desempenho cognitivo dos pacientes envolvidos no estudo.

OBJETIVOS

- Quantificar o volume hipocampal através do software Hippunfold nos grupos ELT-treino e ELT-controle antes e após o PEFA 6 meses;
- Analisar o desempenho cognitivo nos domínios de memória verbal e não-verbal, por meio de uma bateria de testes neuropsicológicos, dos grupos ELT-treino e ELT-controle antes e após o PEFA de 6 meses;
- Correlacionar alterações hipocampais com os resultados obtidos nos testes neuropsicológicos nos grupos ELT-treino e ELT-controle antes e após o PEFA de 6 meses.

MÉTODOS

O presente trabalho consistiu-se de um estudo longitudinal no qual foram incluídos dados de RM estrutural e de testes neuropsicológicos de pessoas com ELT, divididos em dois grupos: ELT-treino (n = 11), composto por indivíduos que participaram de um programa de exercício físico aeróbico por 6 meses e ELT-controle (n = 25), composto por indivíduos não praticantes de exercício físico regular.

O projeto da presente pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP sob o número de CAAE 39547214.0.0000.5404).

O PEFA constituiu-se de realização de exercícios de caminhada em intensidade aeróbia individualizada, com duas sessões semanais de no máximo 60 minutos, durante 6 meses, elaborados de acordo com a capacidade cardiopulmonar e o consumo de oxigênio de cada participante, sob a supervisão de uma educadora física habilitada.

Foram avaliados os seguintes domínios cognitivos em ambos os grupos de estudo, antes e após o período de

intervenção: memória verbal, não-verbal e quociente de inteligência. Para memória não-verbal, foi utilizado o Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)⁹ e para avaliar memória verbal foi utilizado o Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)¹⁰. O QI foi estimado com a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos¹¹.

Foram obtidos os volumes totais do hipocampo e dos subcampos, utilizando-se o software Hippunfold¹², algoritmo que utiliza aprendizado de máquina do tipo *deep learning* para segmentar automaticamente o hipocampo. A partir dessa análise foram obtidos os volumes dos subcampos CA1, CA2, CA3, CA4, Giro Denteado e Subículo.

Os grupos e o efeito do PEFA foram comparados através de modelos lineares mistos, incluindo sujeitos como efeito aleatório para minimizar heterogeneidade de representação, visto que não foi possível atribuir os pacientes a cada grupo de intervenção aleatoriamente. Por fim, as variáveis de RM após o período de intervenção (pós-PEFA) foram correlacionadas aos resultados dos testes neuropsicológicos através do teste de correlação de Spearman. Foi definido $p < 0.05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Após análise de todos os dados obtidos no período de treinamento dos pacientes, prontuários e aquisições de RM, foram incluídos 11 indivíduos com ELT no grupo PEFA (treino) e 25 no grupo controle.

Não foram encontradas diferenças basais (pré-PEFA) quando comparados os pacientes do grupo ELT-treino e ELT-controle para o volume hipocampal total ipsi ($p = 0,2$) e contralateral ($p = 0,19$) ao foco epileptogênico. No entanto há uma relevante variação e heterogeneidade entre os pacientes incluídos em cada grupo.

Não foram encontradas diferenças significativas na comparação durante o período de intervenção (pré- e pós-PEFA) tanto no grupo ELT-treino para o volume total dos hipocampos ipsi- e contralateral ($p = 0,09$ e $p = 0,53$, respectivamente), quanto no grupo ELT-controle para o volume total dos hipocampos ipsi e contralateral ($p = 0,21$ e $p = 1$, respectivamente).

Os achados indicam que não houve diferença significativa entre os volumes dos subcampos do hipocampo quando comparados os grupos ELT-treino e ELT-controle após o período de intervenção, exceto pela diminuição de volume do subcampo CA4 contralateral após o PEFA no grupo ELT-treino.

Foi encontrada apenas uma correlação positiva significativa, de tamanho de efeito moderado ($r = 0,513$, $p = 0,3$) entre o volume do subcampo CA4 e o quociente de inteligência estimado na avaliação pós-PEFA no grupo ELT-controle. Não foram encontradas correlações entre o CA4 e os seguintes testes: memória verbal imediata, memória verbal tardia, teste de nomeação de Boston, fluência em linguagem semântica; fluência em linguagem fonética; memória visual imediata e memória visual tardia (todos $p > 0,05$).

CONCLUSÃO

Esse estudo avaliou os efeitos de um programa de exercício físico aeróbico em pacientes com ELT, sobre o volume hipocampal, obtido por RM, e correlacionou as possíveis alterações volumétricas hipocampais com o desempenho cognitivo avaliado através de testes neuropsicológicos.

Foi observado que não houve alteração significativa do volume total do hipocampo entre os grupos ELT-Treino e ELT-Controle durante o período de intervenção, exceto para o subcampo CA4 contralateral ao foco epileptogênico no grupo ELT-Controle, em que foi evidenciada redução significativa em seu volume no período pós intervenção. Uma possível explicação é que no hipocampo contralateral, por apresentar menos alterações, tornaria possível observar a progressão do dano estrutural, enquanto o hipocampo ipsilateral pode apresentar “efeito chão”, com a maior parte dos pacientes apresentando atrofia hipocampal mais severa, principalmente no grupo treino.

Finalmente, foi possível observar uma associação moderada entre a diminuição do volume em CA4 contralateral e o menor desempenho em testes de QI após a intervenção no grupo controle. Não houve correlação com os demais testes neuropsicológicos.

Embora houvesse associação entre a redução do subcampo CA4 no grupo

ELT-Controle e a redução do quociente de inteligência, estudos futuros devem esclarecer melhor essa relação para confirmar e separar possíveis efeitos de progressão da epilepsia sobre o QI. Embora não se espere que o QI apresente mudanças relevantes o suficiente em um curto espaço de tempo, principalmente em contextos patológicos como a epilepsia, quando essas alterações podem ter ocorrido antes mesmo da recorrência das crises.^{13,14}

O presente estudo reforça a necessidade do surgimento de mais pesquisas envolvendo a temática exercício físico e seus efeitos neurológicos em pacientes com epilepsia. Outros estudos já reforçaram a relação benéfica entre exercícios físicos e as condições de declínio neurocognitivo sugerindo que medidas de tratamento não invasivas ou medicamentosas podem surtir efeitos sobre a alteração estrutural do cérebro¹⁵.

Em síntese, observamos que não houve diferença significativa quanto ao curso da doença, em relação à atrofia hipocampal, quando comparados os grupos ELT-treino e ELT-controle, exceto por uma alteração regional em CA4. Apesar disso, os achados reforçam a necessidade de melhor investigação acerca da relevância clínica dos efeitos dos exercícios físicos em pacientes com epilepsia do lobo temporal. A exploração deste tema permite ampliar a estratégia de tratamento para pacientes com ELT, sejam eles fármaco-resistentes ou fármaco-responsivos, de maneira não invasiva ou medicamentosa, trazendo benefícios para a qualidade de vida destes pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Engel JJ, Shields WD. Surgically remediable syndromes. In: Engel JJ, Peddley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1687-96.
2. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. Current Opinion in Neurology. 2001 Apr;14(2):211-6.
3. Ono SE, de Carvalho Neto A, Joaquim MJM, dos Santos GR, de Paola L, Silvano CES. Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal

- volumetry with memory deficits. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Nov;100:106516.
4. Fuentes D, Malloy-diniz LF, Gorenstein C, Christe B, Busatto GF. Learning and memory and its relationship with the lateralization of epileptic focus in subjects with temporal lobe epilepsy. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2014 Apr;41(1):1–4.
 5. Volpato N, Cendes F, Yasuda CL. Relação entre qualidade de vida e atividade física em pacientes com epilepsia de lobo temporal refratária. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology [Internet]*. 2011 [cited 2022 May 12];17:127–32.
 6. Rodrigues-de-Paula F, Lima LO, Teixeira-Salmela LF, Cardoso F. Exercício aeróbio e fortalecimento muscular melhoram o desempenho funcional na doença de Parkinson. *Fisioterapia em Movimento*. 2011 Sep;24(3):379–88.
 7. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer’s disease: A randomized controlled pilot trial. Scholey A, editor. *PLOS ONE [Internet]*. 2017 Feb 10;12(2):e0170547.
 8. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature Reviews Neurology*. 2012 Mar 13;8(4):189–202.
 9. Wechsler, D. *Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R): Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1987.
 10. Rey, A. *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*. Paris: Centre de Psychologie Appliquée, 1964.
 11. Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* (Third edition). Nova York: Psychological Corporation
 12. DeKraker, J.; Haast, R.A.M.; Yousif, M.D.; Karat, B.; Lau, J.C.; Köhler, S.; Khan, A.R. Automated hippocampal unfolding for morphometry and subfield segmentation with HippUnfold. *eLife*, 11:e77945, 2022.
 13. Yasuda, C.L., Pimentel-Silva, L.R., Beltramini, G.C., Liu, M., Machado de Campos, B., Coan, A.C., Beaulieu, C., Cendes, F. and Gross, D.W. (2023), Brain volumes and white matter diffusion across the adult lifespan in temporal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*, 10: 1106-1118.
 14. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2822-30. doi: 10.1093/brain/awp182. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19635728.
 15. Haeger A, Costa AS, Schulz JB, Reetz K. Cerebral changes improved by physical activity during cognitive decline: A systematic review on MRI studies. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101933.