

AMNÉSIA GLOBAL TRANSITÓRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA¹

CHEMIM, Evandro de Andrade²

MACARI, Ricardo André³

FARNEDA, Laís Pasqualotto⁴

TORRES, José Ricardo Paintner⁵

IACHINSKI, Renato Endler⁶

RESUMO

Mais de 50 anos após a sua descrição inicial, a amnésia global transitória permanece como uma das mais intrigantes síndromes da neurologia clínica. Apesar de seu caráter benigno, a habitual apresentação do distúrbio é a vinda de pacientes trazidos por familiares sendo esses, preocupados com derrame cerebral ou outras doenças cerebrais graves de seu ente querido. É um distúrbio neurológico caracterizado por uma perda repentina da memória anterógrada, às vezes acompanhada por prejuízo na memória retrógrada, sendo essa de intensidade variável e principalmente para eventos recentes. A amnésia anterógrada dura, em média, entre 4-6 horas e sempre menos do que 24 horas. O diagnóstico é clínico, havendo a necessidade de que o paciente não sofra perda de sua identidade pessoal ou tenha oscilação do nível de consciência. Além disso, não existem sintomas epilépticos, história recente de traumatismo craniano e presença de sinais neurológicos focais. Exames adicionais podem ser solicitados a fim de descartar diagnósticos diferenciais. Eletroencefalograma (EEG) deve ser considerado caso os episódios sejam curtos e recorrentes. Quando há a presença de sinais neurológicos adicionais, exame de imagem é imediatamente mandatório. Em neuroimagens, lesões seletivas são encontradas no setor CA-1 do hipocampo, aparecendo entre 24 a 72 horas após o episódio, porém são reversíveis. Apesar de ser esclarecida a existência de estresse metabólico no hipocampo, a sua etiopatogenia ainda é obscura. Estudos demonstram que o prognóstico é favorável, havendo baixo risco de acidentes vasculares e bom resultado cognitivo.

PALAVRAS-CHAVE: amnésia global transitória. amnésia anterógrada. ressonância magnética. fisiopatologia.

TRANSIENT GLOBAL AMNESIA: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

More than 50 years after its initial description, transient global amnesia remains one of the most intriguing syndromes of clinical neurology. Despite its benign character, the usual presentation of the disorder is the coming of patients brought by relatives and those concerned with stroke or other serious brain disorders. It is a neurological disorder characterized by the sudden onset of anterograde amnesia, sometimes it is accompanied by impaired retrograde memory, especially for recent events. The anterograde amnesia lasts on average between 4-6 hours and always less than 24 hours. The diagnosis is clinical, with the requirement that the patient does not suffer loss of identity neither consciousness altered. Furthermore, there are not epileptic symptoms, recent history of head injury and focal neurological signs. Additional tests may be ordered to rule out differential diagnosis. Electroencephalogram (EEG) should be considered if the episodes are short and recurring. When there is the presence of additional neurological signs, imaging is immediately mandatory. In neuroimaging, selective lesions are found in the hippocampus CA-1 sector, appearing between 24 and 72 hours after the episode, but they are reversible. Although it is clear the existence of metabolic stress in the hippocampus, its pathogenesis is still unclear. Studies have shown that the prognosis is favorable, with low risk of vascular and good cognitive outcome accidents.

KEYWORDS: transient global amnesia, anterograde amnesia, magnetic resonance imaging, pathophysiology.

¹ Artigo elaborado a partir de pesquisa elaborada como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz

² Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. echemim@uol.com.br

³ Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. ricardo_macari@hotmail.com

⁴ Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. laís_pf@yahoo.com.br

⁵ Professor Orientador Mestre em Ciências Animais. ricardo@fag.com.br

⁶ Professor Co-orientador Médico Neurologista. renatoproneuro@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

Amnésia global transitória (AGT) não é uma rara condição. Está tipicamente presente em pacientes entre 50 a 70 anos (ARENA e RABINSTEIN, 2015). As características clínicas da doença são bastante específicas, mas caso esse distúrbio não seja lembrado, pode causar grande confusão diagnóstica. A habitual apresentação do distúrbio é a vinda de pacientes trazidos por familiares sendo esses, preocupados com derrame cerebral ou outras doenças cerebrais graves (HUNTER, 2011). Apesar de ser difícil a comprovação pelos estudos epidemiológicos, muitos familiares de pacientes relatam haver estresse físico e social diante do início do episódio (INZITARI *et al*, 1997). O conhecimento médico desse distúrbio é essencial a fim de tranquilizar os pacientes acometidos, porque eles desconhecem que possuem apenas uma condição benigna (HUNTER, 2011).

Embora AGT seja um distúrbio que neurologistas vêem em suas práticas, como sugerido pela quantidade de artigos acerca deste assunto em sua literatura, é escasso na literatura de outras especialidades médicas como, por exemplo, na geriatria, sendo esse artigo de grande importância para os geriatras e outros tipos de profissionais médicos, com o objetivo de acrescentar conhecimento na abordagem de paciente com perda de memória (FORMAN, 2011). O distúrbio da memória está integrado em diversas patologias como transtornos vasculares cerebrais, amnésia epiléptica transitória, intoxicações medicamentosas, hipoglicemia, encefalites, distúrbios dissociativos e amnésia psicogênica, sendo suas particularidades abordadas a seguir a fim de nos auxiliar na diferenciação com a AGT (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

2 METODOLOGIA

Para a construção da pesquisa foi realizado, primeiramente, um levantamento bibliográfico da literatura sobre o tema escolhido, a partir de artigos científicos e livros no período de 1934 a 2015. Os livros e artigos utilizados foram encontrados nas bases de dados do Pubmed, SCIELO e Google Acadêmico. Após o levantamento bibliográfico dos artigos, fez-se a leitura prévia do material para selecionar aqueles que ajudariam na construção do estudo. Para a seleção desse material, foram descartados textos que não abordavam o tema sob a ótica desejada. Foram selecionados 69 artigos e 2 livros, sendo realizada leitura crítica e o levantamento dos dados a serem trabalhados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 AMNÉSIA GLOBAL TRANSITÓRIA

3.1.1 Definição

Mais de 50 anos após a sua descrição inicial, a AGT permanece como uma das mais misteriosas síndromes da neurologia clínica (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). A AGT foi inicialmente descrita por Bender em 1956, que estudou pacientes com idade pós-menopausa que repentinamente tornavam-se desorientados com súbita perda da memória recente, cuja desorientação durava em torno de 6 horas, sem evidência de afasia sensorial e motora. (BENDER, 1956). No mesmo ano, mas de maneira independente, a doença foi relatada por Courjoun e Guyotat (GUYOTAT e COURJOUN, 1956). Somente em 1964 é que a síndrome foi nomeada por Fisher e Adams com o nome “amnésia global transitória” (FISHER, 1958).

Segundo Zeman e Hodges (2000), a AGT recebeu esse nome pelo episódio de amnésia ser transitório (duração menor do que 24 horas) e ser global (novas informações verbais e não-verbais são prejudicadas). Desde sua primeira descrição, muitas publicações foram feitas retratando as características clínicas da AGT e muitas hipóteses em relação a sua patogenia foram apresentadas, porém a sua causa e mecanismo permanecem ainda incertos (ARENA e RABINSTEIN, 2015)

3.1.2 Conceitos básicos de memória e sua relação com a AGT

Segundo Arena e Rabinstein, “memória é uma função cerebral que nos permite codificar, armazenar e recuperar informações” (ARENA e RABINSTEIN, 2015, p. 264). Com relação ao conteúdo, as memórias podem ser divididas em dois grandes grupos: as declarativas e as de procedimentos ou hábitos (IZQUIERDO *et al*, 2013). Memória declarativa refere-se ao ato de memorizar fatos como o conhecimento de que a capital da Tailândia é Bangcoc, mas também se refere ato de memorizar eventos como a data de um casamento ou a refeição do jantar do dia de ontem. Dentro da chamada memória não-declarativa, o que nos interessa é a memória de procedimentos que é a memória para habilidades, comportamentos e hábitos. Exemplo desse tipo de

memória não-declarativa é a aprendizagem em tocar um instrumento musical, amarrar os sapatos ou chutar a bola em uma partida de futebol. (BEAR *et al*, 2008,)

Memórias declarativas, ou memórias explícitas, são evocadas com o indivíduo em plena consciência e embora sejam fáceis de formarem, são fáceis de esquecerem. No processamento desse tipo de memória participam o hipocampo (uma região cortical filogeneticamente antiga), a amígdala, ambos localizados no lobo temporal, e várias regiões corticais. (IZQUIERDO *et al*, 2013). Podemos dividir a memória declarativa em dois subtipos: memória semântica e memória episódica.

A memória semântica é um subtipo de memória declarativa em que ideias e conceitos são processados, porém não são derivados da experiência pessoal. Também esse tipo de memória pode ser entendido como a memória necessária para o uso da linguagem, é uma encyclopédia mental, sendo o conhecimento que uma pessoa adquire sobre palavras, seus significado e referências, como por exemplo, saber nomear as cores e o nome das capitais de países (TULVING, 1972). Durante o episódio de AGT, a memória semântica permanece intacta (RUIZ-VARGAS, 2002). Segundo Caplan (1990), os pacientes com AGT podem descrever objetos familiares que não estão presentes e descrever detalhes geográficos como nome de cidades e países.

A memória episódica, outro subtipo de memória declarativa, é um sistema que codifica, armazena e recupera informações referentes a eventos experimentados pessoalmente em um determinado lugar e momento específico (RUIZ-VARGAS e MARÍN-GARCÍA, 2008a). A memória episódica é uma memória declarativa, dependente do hipocampo e pode se encontrar prejudicada durante a AGT (RUIZ-VARGAS, 2002). Uma memória episódica refere a um evento único localizado no tempo e espaço sendo a pessoa capaz de descrever detalhes do episódio e relatar o sentimento subjetivo que vem acompanhado quando é relembrado o episódio. Por meio de experimentos, o déficit de memória episódica em pacientes com episódio de AGT tem sido relatado por diversos autores (GUILLERY-GIRARD *et al*, 2004).

Memória procedural é também chamada de implícita, pois resulta diretamente da experiência e prática de uma atividade, de modo que a expressão do conteúdo se produza de maneira automática (GARCÍA e VARGAS, 2008a). Exemplo disso é que quando uma pessoa aprende a andar de bicicleta, dificilmente ela desaprende a prática de pedalar (BEAR, *et al* 2008).

Diferentemente da memória declarativa em que estudos apresentam a participação de estruturas do lobo temporal (hipocampo e amígdala) e outras regiões corticais (pré-frontal, entorrinal, parietal), nas memórias de procedimentos ou hábitos, o hipocampo tem uma discreta participação e apenas na parte inicial da via do aprendizado, sendo elas dependentes de circuitos subcorticais que incluem o núcleo caudado e circuitos cerebelares. (IZQUIERDO, *et al* 2013).

Segundo Arena e Rabinstein (2015), a memória de procedimento é preservada na AGT, portanto o paciente é capaz de reproduzir tarefas aprendidas previamente durante a fase de amnésia.

3.1.3 Amnésia Retrógrada e Anterógrada

Embora exames neuropsicológicos feitos durante a fase aguda da AGT não tenham demonstrado prejuízo nas funções cognitivas gerais ou em outros componentes da memória como a semântica e ou de procedimento, a AGT é caracterizada por uma desordem transitória da memória episódica, havendo repentina e grave amnésia anterógrada, podendo também ser acompanhada de amnésia retrógrada de intensidade variável. (EUSTACHE *et al*, 1999).

Segundo Bear *et al* (2008), a amnésia retrógrada é caracterizada por uma perda de memória para eventos anteriores ao momento atual, ou seja, a pessoa acaba esquecendo o que aprendeu ou conviveu no passado. Apesar de não entrar no critério diagnóstico da AGT, é bastante conhecido que pacientes podem ter algum grau de amnésia retrógrada durante o episódio, principalmente para episódios recentes. (ARENA e RABINSTEIN, 2015). A amnésia retrógrada, quando presente, varia de caso para caso, podendo danificar tanto a memória codificada poucas horas atrás, até mesmo danificando a memória codificada várias décadas atrás. A recordação para eventos recentes é mais afetada do que para eventos antigos. Após o término do episódio da AGT, a memória retrógrada é recuperada quase inteiramente, exceto as informações que ocorreram durante o episódio de AGT, as quais não puderam ser codificadas (ZEMAN e HODGES, 2000). Bartsch *et al* (2006) e Sedlaczek *et al* (2004) avaliaram a duração da amnésia retrógrada em 41 e 31 pacientes, respectivamente, acometidos com o déficit retrógrado e concluíram que a amnésia afeta mais o passado recente (informações codificadas até uma semana atrás) do que o antigo, assim como demonstraram outros estudos com o mesmo objetivo. Os resultados das pesquisas são demonstrados na tabela 1 e 2.

As pessoas com AGT apresentam também um déficit anterógrado, que se manifesta em sua capacidade em codificar uma nova informação. Esse déficit é o mais marcante sinal da AGT. Após o término do episódio, o paciente recupera a capacidade codificante. (ARENA e RABINSTEIN, 2015)

TABELA 01 – Perfil do espaço de tempo afetado pela amnésia retrógrada identificado por Bartsch *et al* (2006).

| ESPAÇO DE TEMPO DA AMNÉSIA RETRÓGRADA | VALOR ABSOLUTO DE INDIVÍDUOS AFETADOS | VALOR RELATIVO DE INDIVÍDUOS AFETADOS (%) |
|--|--|--|
| ≤ 1 dia | 13 | |
| | 32,5 | |
| 1 dia < x ≤ 1 semana | 16 | |
| | 40 | |
| 1 semana < x ≤ 1 mês | 04 | |
| | 10 | |
| 1 mês < x ≤ 1 ano | 02 | |
| | 5 | |
| >1 ano | 05 | |
| | 12,5 | |
| Total | 40 | 100 |

Fonte:BARTSCH, T. et al. (2006)

Nota: devido a 1 indivíduo dentre os 41 pacientes ter possuído dois episódios de AGT, por praticidade didática ele foi descartado da tabela , resultando num total de 40 pacientes.

TABELA 2 – Perfil do espaço de tempo afetado pela amnésia retrógrada identificado por Sedlaczek *et al* (2004).

| ESPAÇO DE TEMPO DA AMNÉSIA RETRÓGRADA | VALOR ABSOLUTO DE INDIVÍDUOS AFETADOS | VALOR RELATIVO DE INDIVÍDUOS AFETADOS (%) |
|--|--|--|
| ≤ 1 dia | 06 | |
| | 19,35 | |
| 1 dia < x ≤ 1 semana | 23 | |
| | 74,19 | |
| 1 semana < x ≤ 1 mês | 00 | |
| | 00 | |
| 1 mês < x ≤ 1 ano | 01 | |
| | 3,22 | |
| >1 ano | 01 | |
| | 3,22 | |
| Total | 31 | 100 |

Fonte: SEDLACZEK, O. et al.(2004)

3.1.4 Epidemiologia

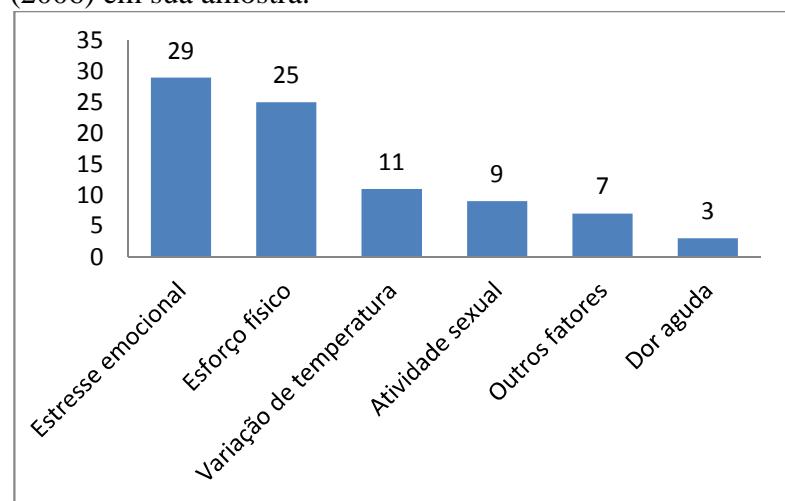
Segundo Quinette *et al* (2006), a maioria dos episódios de AGT ocorre em pessoas com idade entre 50 e 70 anos e raramente acontece em pacientes jovens. Portanto, uma investigação mais extensa e admissão hospitalar são adequadas em pacientes com idade inferior a 40 anos.

Os estudos reportam uma taxa de incidência variando entre 3 a 8 casos a cada 100 mil pessoas num período de um ano (Bartsch e Deuschl, 2010). Em indivíduos com mais de 50 anos, a incidência aumenta para 23,5 casos a cada 100 mil pessoas (MILLER *et al*, 1987).

Em relação ao gênero, foi demonstrada uma prevalência igual em ambos os sexos. A natureza dos eventos desencadeadores dos episódios de AGT tem sido amplamente estudada. Alguns eventos têm sido descritos como desencadeadores do episódio de AGT, variando entre 50-90% a sua presença nos casos relatados e incluem imersão súbita em água fria ou quente, esforço físico, estresse emocional, sentimento de dor, procedimentos médicos, relações性uais e atividades com manobra de Valsalva associada. (Bartsch e Deuschl, 2010). Em um estudo descritivo e transversal realizado por Quinette *et al* (2006), foi analisada a incidência de fatores precipitantes da AGT num total 147 episódios, identificando fatores em 84 episódios (64,12%). Dados específicos desse estudo são apresentados no gráfico 1.

Diversos estudos demonstram variação nos fatores de risco e fatores precipitantes do episódio da AGT em relação ao sexo do indivíduo. Em homens, foram observados que os episódios de AGT ocorrem mais frequentemente após uma atividade física extenuante, enquanto que em mulheres existe uma maior ligação com estresse emocional (Quinette *et al*, 2006).

Gráfico 1- Distribuição em porcentagem dos fatores precipitantes observados por Quinette *et al* (2006) em sua amostra.



Fonte: QUINETTE, Peggy *et al*. (2006)

*Outros fatores: êmese, cessamento de tratamento com benzodiazepínico e sessão de fisioterapia.

Em relação ao fator de risco, segundo Olenses and Jorgensen (1986), duas grandes hipóteses apresentadas até agora para explicar a enigmática patogênese são a isquemia transitória e a depressão alastrante da atividade do córtex cerebral. Quinnete *et al* (2006) buscaram esclarecer esse enigma através da análise dos fatores de risco revisando 6 grandes estudos. O método utilizado foi comparar se a prevalência de fatores de risco para acidente vascular cerebral e a incidência de migrânea (o qual a depressão alastrante da atividade do córtex cerebral é mecanismo atual que explica a existência dos sintomas da aura) é maior em pacientes com AGT em comparação a população controle. Com isso, foi comparada a prevalência de diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e episódio de migrânea entre pacientes com AGT e pacientes controle. O resultado demonstrado foi que apenas a taxa de episódio de migrânea é maior em pacientes com AGT em relação aos pacientes considerados normais.

O stress psicológico tem sido bastante relacionado como um fator precipitante do episódio de AGT. Inzitari *et al* (1997) demonstraram num estudo que dos 25 casos de AGT desencadeados por fatores precipitantes, 11 foram possivelmente relacionados a situações de stress emocional ou fóbicas. Pantoni *et al* (2005) realizaram um estudo demonstrando uma alta taxa de doenças psiquiátricas em comparação com uma população controle num percentual de 39,2% vs 13,7%.

3.1.5 Manifestações clínicas

Amnésia global transitória é uma síndrome clínica caracterizada por uma perda repentina da memória anterógrada, às vezes acompanhada por prejuízo na memória retrógrada. O paciente repetidamente elabora as mesmas perguntas como “Por que estamos aqui?”, “Que horas são agora?”, “Como eu cheguei aqui?”. As respostas são prontamente esquecidas pela incapacidade do paciente em codificar novas informações (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Em contraste com a amnésia anterógrada que é invariavelmente severa, a amnésia retrógrada é variável e pode ser estender de poucas horas até muitos anos. Embora os pacientes, durante o episódio, são capazes de realizar tarefas complexas aprendidas previamente como dirigir um carro ou tocar um instrumento musical (memória de procedimento intacta), eles tornam-se desorientados no tempo e espaço. (Zeman e Hodges, 2000). Apesar da desorientação transitória, os pacientes são capazes de usar informação e conhecimento prévio do mundo para fazer referência sobre sua situação e sabem que algo está errado, porém não tem consciência de que o problema é a perda de memória. Os pacientes podem aparecer inquietos, e confusos, mas sempre alertas e reconhecendo as pessoas próximas e membros da família. Exceto o prejuízo na memória, outras funções

neurológicas estão preservadas como a fala, a coordenação, a função motora e sensitiva. (RUIZ-VARGAS E MARÍN-GARCÍA, 2008b). Para o diagnóstico da AGT, é necessário que o paciente não sofra perda de sua identidade pessoal ou tenha oscilação do nível de consciência. Além disso, não existem sintomas epiléticos, história recente de traumatismo craniano e presença de sinais neurológicos focais (FORMAN, 2012). Uma minoria de pacientes apresenta dor de cabeça, náuseas e vertigens durante ou depois do episódio, mas isento de sintomas neurológicos importantes. (HODGES, 1998). Bartsch e Deuschl (2010) formularam um guia prático para abordar um paciente com evidência de AGT (Quadro 1).

Quadro 1- Guia prática para avaliação de paciente com suspeita de AGT.

| Sinais que suportam o diagnóstico | Sinais que descartam o diagnóstico |
|---|--|
| Existiram fortes eventos emocionais ou atividade física extenuante antes do início do episódio? | Existem evidências de hipoglicemia, trauma, convulsão ou recente mudança em medicação? |
| Os sintomas são limitados a perda de memória? | Existe evidência de mais sinais neurológicos? |
| O paciente repetitivamente faz as mesmas perguntas? | O paciente se encontra extremamente agitado ou sonolento? |
| O paciente se encontra cooperativo, capaz de seguir o que é aconselhado e capaz de nomear corretamente as coisas? | O paciente pode relembrar o curso temporal do episódio? |
| | Existe somente amnésia retrógrada? |
| | Existem repetitivos episódios de amnésia? (> 3 por ano) |

Fonte: Bartsch e Deuschl (2010).

Segundo Quinette *et al* (2006.), a duração exata da amnésia é frequentemente difícil de mensurar com acurácia. Enquanto o início é usualmente fácil de identificar quando testemunhado devido ao o acontecimento ser repentino, a recuperação é gradual e mais difícil de identificar o término do episódio. Tipicamente, o episódio dura entre 4-6 horas e sempre menos de 24 horas. Então progressivamente o paciente recupera a habilidade de registrar e armazenar novas memórias. Sempre permanece um déficit de memória lacunar para o período do episódio da AGT. (ARENA e RABINSTEIN, 2015)

3.1.6 Critérios diagnósticos

O diagnóstico da AGT requer que o paciente esteja alerta e de outro modo se pareça bem. Qualquer paciente com encefalopatia supõe-se ter uma condição aguda subjacente até que se prove o contrário (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

Nenhuma investigação laboratorial pode atualmente confirmar o diagnóstico de AGT. Portanto o diagnóstico se resume a uma história clínica detalhada, avaliação cognitiva e exame físico. O médico deve ter em mente os diagnósticos diferenciais para conduzir os exames necessários e descartar outras doenças quando pertinente (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Desde 1964, quando a síndrome foi descrita pela primeira vez, têm-se buscado padronizar os sintomas e propor critérios diagnósticos para que não incluam casos de AGT em outras doenças. Caplan (1985) descreveu os critérios diagnósticos, que posteriormente foram ampliados e detalhados por Hodges e Warlow (1990). Apesar de não fazer parte dos critérios diagnósticos, é bastante reconhecida a possibilidade de haver amnésia retrógrada, principalmente para eventos recentes (HODGES, 1991). Os critérios diagnósticos são demonstrados no quadro 2.

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para AGT

| |
|---|
| O episódio deve ser testemunhado e a informação avaliada por um observador capaz |
| Clara amnésia anterógrada durante o episódio |
| Prejuízo cognitivo limitado a amnésia, sem oscilação do nível de consciência ou perda da identidade pessoal |
| Ausência de sintomas neurológicos focais durante e depois do episódio |
| Ausência de características epilépticas |
| Resolução do episódio dentro de 24 horas |
| Pacientes com história recente de TCE ou epilepsia ativa devem ser excluídos |

Fonte: HODGES e WARLOW (1990)

3.1.7 Exames adicionais

Ao propôr um diagnóstico de AGT, a questão a ser resolvida é a necessidade de prosseguir com testes adicionais. O principal valor de testes adicionais em AGT é excluir diagnóstico alternativo (ARENA e RABINSTEIN, 2015). Uma avaliação diagnóstica mais completa deve ser feita se os fatores de riscos vasculares estão presentes, testemunha disponível não confiável ou sintomatologia ambígua (BARTCH e DEUSCHL, 2010). Segundo Hunter (2011), uma investigação básica em um departamento de emergência deveria incluir um exame hematológico de rotina,

glicose, triagem para infecção quando indicado, eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética (RM).

Quando a síndrome é clara, EEG e RM não são necessários, mas podem ser solicitados, pelo menos, como seguimento do cuidado. Em muitos casos, tranquilizar a família e o paciente permite alta hospitalar, deixando o cuidado do paciente sob responsabilidade dos membros da família até que os sintomas desapareçam. Admissão hospitalar é sempre razoável, no entanto, apenas para garantir a resolução dos sintomas e proporcionar um ambiente seguro para o paciente.(HUNTER, 2011)

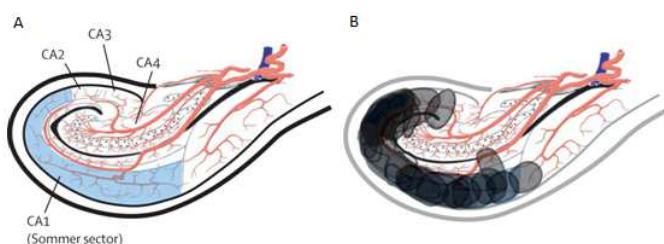
3.1.7.1 Ressonância magnética de crânio

Imagiologia cerebral é frequentemente considerada por clínicos que suspeitam de AGT, porém os achados da tomografia computadorizada de crânio é tipicamente normal e a evidência da utilização da ressonância magnética de crânio é conflitante. Enquanto alguns estudos não reportaram mudanças na RM em pacientes durante ou após o episódio, outros estudos reportaram alterações (ARENA e RABINSTEIN, 2015). Mesmo que o diagnóstico de AGT seja principalmente clínico, o estudo de RM de crânio, além de poder excluir outros diagnósticos, permite confirmar a AGT através da detecção de lesões restrita ao hipocampo. Apesar de ser de grande valia para confirmar o diagnóstico, a detecção das lesões em AGT não altera o curso clínico da doença nem afeta o planejamento do tratamento (CHOI *et al*, 2012).

Segundo Bartsch *et al* (2007), o uso de ressonância magnética detectou anormalidades relevantes nas estruturas da memória da região mesiotemporal. Bartsch *et al* (2006), após análise detalhada da distribuição da lesão na imagem cerebral, concluíram haver lesões focais hiperintensas relacionadas à restrição de difusão localizada no hipocampo lateral. O hipocampo é essencialmente uma faixa de córtex filogeneticamente primitivo (“arquicôrte”, de aproximadamente quatro centímetros de comprimento, localizado na porção medial do lobo temporal que se dobra para formar a superfície ventral da parede interna do ventrículo lateral, fazendo inúmeras conexões com o córtex cerebral e sistema límbico. O hipocampo tem um importante papel no aprendizado, fato verificado pela incapacidade da pessoa em aprender nova informação após a cirurgia de remoção bilateral do hipocampo, ocasionando uma grave amnésia anterógrada. (GUYTON e HALL, 2006). O termo “hipocampo” é normalmente utilizado para descrever conjuntamente duas regiões que se interligam: o giro denteadoo e o hipocampo propriamente dito (“Corno de Amon”; CA). Ambas as estruturas são compostas por dois tipos de células principais: as células granulares do giro denteadoo

e as células piramidais do Corno de Amon, sendo estas últimas divididas nos setores de CA1, CA2 e CA3. Cada uma dessas regiões mantém um padrão organizado de conexões intrínsecas e extrínsecas utilizando o glutamato como principal neurotransmissor (o glutamato é importante para compreender hipóteses sobre a fisiopatologia da AGT). Conforme Dohring *et al* (2014), quando observado em neuroimagens, lesões seletivas são encontradas no setor CA-1 do hipocampo. De acordo com o modelo anatômico de Lorente de Nô (1934), essa região lateral do hipocampo está particularmente envolvida no processamento da memória, stress e da emoção. (Figura 1).

Figura 1- Modelo anatômico hipocampal de Lorente de Nô (1934)



Fonte: BARTSCH, e DEUSCHL (2010)

Nota: A- modelo anatômico do hipocampo descrito por Lorente de Lô (1934) demonstrando a divisão do setores hipocampais. B- Descrição da área atingida por lesões verificadas nas imagens ponderadas DW1/T2. Observa-se que as lesões são quase totalmente confinadas na área do setor CA-1.

Além disso, Bartsch *et al* (2006) concluíram que o número e lateralidade das lesões não foram significativamente correlacionados com o número de episódios de TGA na história médica do passado, a quantidade de fatores de risco vascular, a duração da amnésia retrógrada e anterógrada, idade e sexo. O tamanho das lesões focais hiperintensas varia de 1 a 5 mm. Única ou múltipla lesões nas imagens ponderadas em T2 demostram uma espécie de edema citotóxico no local e que estão claramente separados da cavidade do sulco pré-existente vestigial do hipocampo, localizado em camadas mais profundas subcorticais na vizinhança do giro denteadoo.

Segundo Sedlaczek *et al* (2004) a frequência de sinais anormais em imagens ponderadas em difusão (DWI) tem sido reportadas com bastante variação na literatura, numa extensão 0% a 82%, sugerindo que essa discrepância seja proveniente da variação no horário da captação radiológica após o inicio do episódio de AGT. Além disso, alguns parâmetros da DWI como valor b^4 e a espessura de corte, podem também ter importante influência na taxa de detecção das lesões. Em particular, valor b^4 mais alto que 1000 s/mm^2 pode aumentar a sensibilidade para detectar sutis restrições de difusão causada por lesões pequenas. Além do mais, espessura de corte $< 5 \text{ mm}$ também pode aumentar a taxa de detecção de pequenas lesões pela diminuição dos efeitos parciais do volume médio (WEON *et al*, 2008) . Para uma maior eficácia na detecção das lesões, Bartsch e

Deuschl (2010) fizeram algumas recomendações práticas : RM preferencialmente na unidade de 3 tesla (T); imagiologia captada de 24- 72 horas do ínico do episódio; utilização da ponderação de difusão (DWI) com espessura de corte de 3 mm e T2 com espessura de corte de 2 mm; alto valor b⁴ (2000- 3000 s/mm³). Exemplos de imagiologia detectando lesões focais clássicas do AGT são mostradas na figura 2.

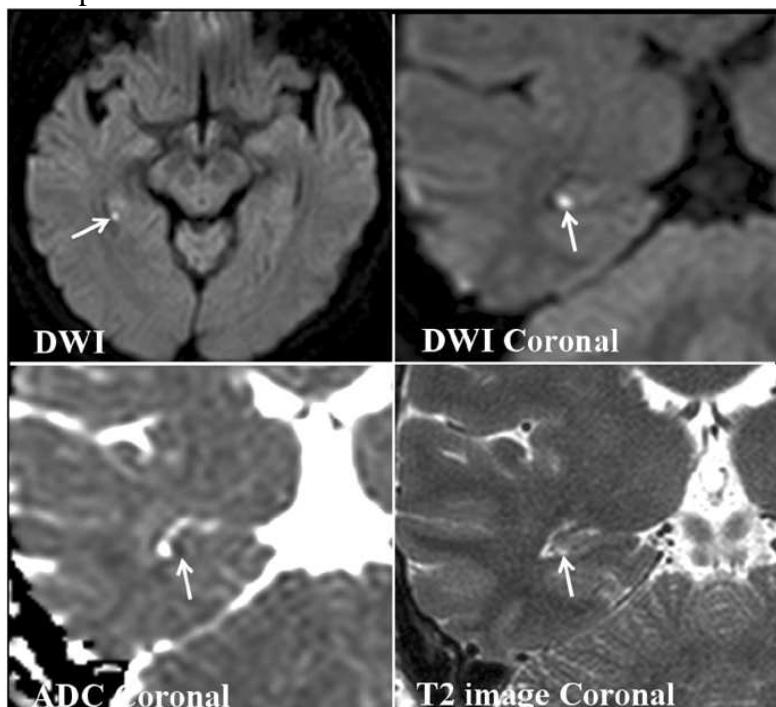
De acordo com Sedlczek *et al* (2004), o nível máximo de detecção ocorre dentro de 48-72 horas após o início dos sintomas, assim imagiologia mais cedo pode não detectar estas lesões. Um exemplo da evolução das lesões é demonstrada na figura 3, a partir do estudo de Weon *et al.* (2008). Conforme afirmou Bartsch e Deuschl (2010), as lesões nas imagens na ponderação DWI desaparecem em torno do décimo dia após o episódio de AGT, portanto as lesões são reversíveis. Essa reversibilidade da lesão descartaria uma lesão isquêmica ou pode até haver isquemia, mas insuficiente para levar a um infarto (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Bartsch e Deuschl (2010) sugerem que existe um fenômeno que ultrapassa o limiar dos mecanismos fisiopatológicos provocando déficits funcionais, mas que muitas vezes não leva a alterações detectáveis na RM. Portanto, essa é a justificativa para os casos em que não há lesão detectável na imagem DWI, embora o paciente possua a sintomatologia típica. O achado mais importante no exame de RM são as anormalidades na região do hipocampo detectadas na ponderação DWI, porém sua origem ainda é matéria de discussão. A ponderação DWI é sensível para isquemia, mas não específico (QUINNETE *et al*, 2006). Edema citotóxico pode ser encontrado em diversas afecções como hipoglicemia, depressão alastrante cortical, crises epilépticas e esclerose múltipla (FISHER e ALBERS, 1999). Portanto, os achados na ponderação DWI são totalmente inconclusivos em relação ao mecanismo fisiopatológico da AGT.

3.1.7.2 PET e SPECT

Por meio de PET e SPECT, foram estudadas as alterações cerebrais em relação ao fluxo sanguíneo, metabolismo de glicose e oxigênio em pacientes com episódio de AGT (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). Apesar dos estudos terem sido conflitantes, a maioria dos resultados desses exames sugere a existência de hipoperfusão e hipometabolismo na região hipocampal (HUNTER, 2011). Porém, os estudos frequentemente observaram também alterações no fluxo sanguíneo em outras estruturas anatômicas como no tálamo, córtex pré- frontal, frontal, corpo estriado e região cerebelar (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

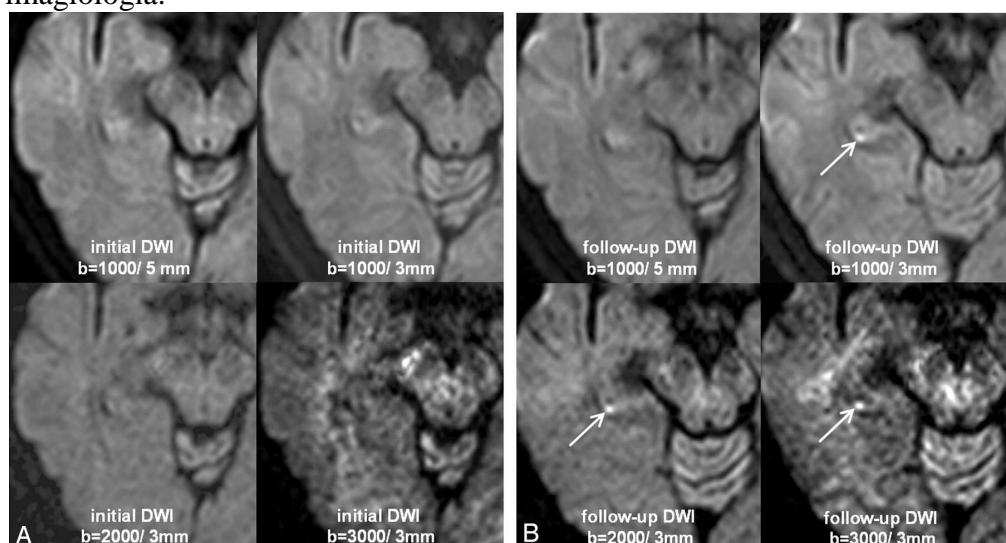
Figura 2 – Representação radiológica de lesões clássicas descritas em pacientes com episódio de AGT por meio da técnica de RM.



⁷Fonte: YANG et al (2008)

Nota: Na imagem ponderada em difusão (DWI) transversa e coronal é demonstrada uma pequena lesão hiperintensa na região lateral do corpo posterior do hipocampo (seta). Um coeficiente de difusão aparente no mapa (ADC) mostra que a lesão possui um baixo valor difusional. Imagem coronal na ponderação T2 coronal mostra uma pequena lesão hiperintensa no mesmo local que na ponderação DWI.

Figura 3 - Processo evolutivo da lesão localizada no hipocampo em relação ao tempo de imagiologia.



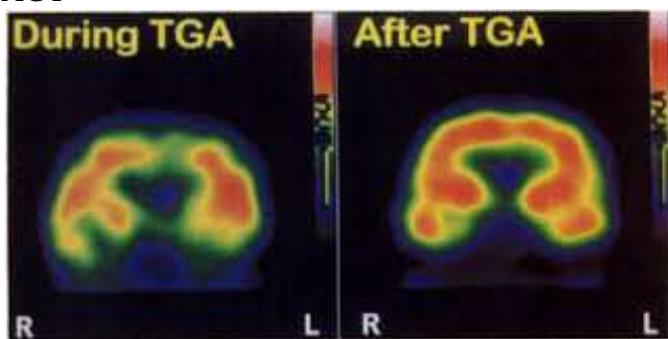
Fonte: WEON et al (2008).

Nota: Imagens obtidas em duas sessões de paciente feminina de 50 anos com AGT. Na primeira sessão, realizada após 4 horas e 30 minutos do início do episódio, não se identificou lesões em qualquer das sequências captadas. Na segunda sessão, realizado após três dias do inicio , foi demonstrado lesão na região hipocampal em três das quatro sequências (seta branca).

⁷ Valor b se refere à amplitude e à duração do gradiente usado para gerar imagens ponderadas em difusão. Quanto maior for o valor b, mais forte o efeito de difusão (STEJSKAL e TANNER, 1965)

Schmidtke *et al* (1998) investigaram o fluxo sanguíneo cerebral por meio de SPECT em 6 pacientes com episódio de AGT. SPECT foi realizada em 6 pacientes durante a fase aguda do episódio e uma outra sessão em 4 dos 6 pacientes depois de 3- 20 semanas do episódio (Figura 4). As lesões desse grupo foram comparadas com o grupo controle de 15 integrantes, formado por pessoas livres de histórico de doenças neuropsiquiátricas. Na fase aguda da AGT, foi identificado hipoperfusão na região têmporo- basal em 4 dos 6 pacientes. Apesar de menos pronunciadas que na região temporal, 5 dos 6 pacientes apresentaram déficit perfusional em outras regiões cerebrais, incluindo o lobo frontal, occipital e parietal. Posteriormente, na segunda sessão, dos 4 pacientes com AGT analisados, 3 apresentaram normalidade na perfusão cerebral, sendo que no indivíduo que ainda apresentou déficit perfusional, foi relatada uma importante melhora em relação a fase aguda do episódio.

Figura 4 – Avaliação da hipoperfusão cerebral comparando o SPECT durante e após o episódio de AGT



Fonte: SCHMIDTKE, K, *et al.* 1998

Nota: Representação radiológica de SPECT de paciente do sexo feminino com 68 anos. Na figura à esquerda está representada a imagem capturada após 8 horas do início do episódio, exibindo uma hipoperfusão na região têmporo-medial direita e de toda região têmporo- basal esquerda. Nota-se também uma hipoperfusão nos gânglios basais (esquerda > direita). Na figura à direita está representada a imagem capturada após 4 semanas do episódio demonstrando uma normal e homogênea perfusão.

Warren *et al* (2000) avaliaram um paciente do sexo masculino com 60 anos de idade durante a fase aguda do episódio de AGT. Por meio do SPECT, identificaram relativa hipoperfusão no lobo temporal esquerdo, mas também no gânglio basal direito. Goldenberg *et al* (1991) realizaram um exame de SPECT em um paciente durante e após o episódio. Na fase aguda do episódio foi verificada importante diminuição do fluxo sanguíneo no tálamo esquerdo e uma diminuição menos acentuada no tálamo direito. No exame após 40 dias do episódio, verificou-se normalização do fluxo sanguíneo. Conforme visto, as alterações observadas nos estudos SPECT/PET são bastante variadas. Isto pode ser devido à diferente metodologia e variação temporal da captação das imagens. No entanto, é proeminente a hipoperfusão nas estruturas do lobo temporal na maioria dos estudos, embora nem todos mostrem esse padrão. Falta esclarecer se a baixa perfusão durante a AGT é uma

característica primária ou uma sequela do hipometabolismo cerebral, pois a hipoperfusão não está confinada e às vezes não é detectada na região medial do lobo temporal, ocorrendo déficit em diversos outros lugares (SCHMIDTKE, 1998). Como a AGT pode afetar áreas neocorticais generalizadas, isso pode explicar as diferenças na expressão de amnésia retrógrada, em que a recuperação de conteúdos existentes de memória requer a integridade do neocôrtex, especificamente, frontal e áreas de associação temporais (HODGES *apud* SCHMIDITKE, 1994).

3.1.7.3 Outros exames adicionais

O valor do eletroencefalograma (EEG) na AGT é limitado. EEG durante a fase aguda da AGT não mostra anormalidades que sugerem atividade epiléptica (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). No entanto, epilepsia pode simular uma AGT causando uma amnésia transitória, epilepsia essa chamada de amnésia epilética transitória. Esse diagnóstico diferencial é caracterizado por episódios curtos e recorrentes de amnésia e acompanhados de algumas outras manifestações, o que diferenciam clinicamente de uma AGT. Portanto EEG deve ser usado para confirmar uma amnésia epilética transitória e não descartar uma AGT (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Fluxo venoso reverso da veio jugular interna e incompetência valvular da veia jugular interna têm sido propostos como umas das possíveis causas de AGT, sendo comprovado por diversos estudos utilizando ultrassonografia por Doppler uma alta taxa dessa deficiência vascular em pacientes com AGT. No entanto, esse tipo de exame não pode ser recomendado como investigação de rotina porque nem todos os pacientes com episódio de AGT mostram deficiência no fluxo venoso na jugular interna e nem todos que possuem essa deficiência vascular, tem histórico de episódio com AGT. Além disso, a confiabilidade no exame da ultrassonografia por Doppler pode variar de casos para caso, visto que esse tipo exame não é geralmente realizado nesses casos. (ARENA e RABINSTEIN, 2015). A figura 6 representa um roteiro para definir quais exames adicionais devem ser solicitados.

3.1.8 Diagnósticos diferenciais

3.1.8.1 Amnésia epiléptica transitória

Assim como AGT, a amnésia transitória epiléptica tipicamente começa na meia-idade ou em pessoas mais velhas. Os episódios de amnésia transitória epiléptica contemplam prejuízo tanto na memória retrógrada, quanto na anterógrada. No entanto, geralmente a amnésia anterógrada é incompleta e o paciente pode ter a consciência de que está havendo dificuldade para processar informações. A duração da amnésia usualmente é menos de 1 hora. (BUTLER *et al*, 2007). A diferença com a AGT, é que na amnésia transitória epiléptica aparece anormalidade no registro do EEG. Além disso, os episódios de amnésia são muito mais breves e recorrentes do que na AGT (RUIZ-VARGAS E MARÍN-GARCÍA, 2008b). Alguns episódios podem ser acompanhados por alucinações olfatórias, automatismos e perda da responsividade, diferentemente da AGT em que o único prejuízo é na memória. Exames de imagens não demonstram anormalidades na amnésia epiléptica transitória (BUTLER *et al*, 2007).

3.1.8.2 Amnésia associada a isquemia na artéria cerebral posterior

Segundo Stephens e Stiwell (1969), a irrigação arterial hipocampal é proveniente principalmente da artéria cerebral posterior e em menor grau proveniente da artéria coroidéa anterior. A artéria cerebral posterior ramifica em artéria hipocampal anterior, média e posterior as quais irrigam 2/3 occipital do hipocampo. Já o terço rostral é dominado pela artéria coroidéa anterior, a qual é derivada da artéria carótida interna (SZABO *et al*, 2009).

Em pacientes idosos o diagnóstico diferencial deve incluir o acidente vascular cerebral, geralmente da artéria cerebral posterior, que irriga o lobo temporal e a maior parte do hipocampo (HUNTER, 2011). No entanto, segundo Szabo *et al* (2009), diferentemente da imagiologia na AGT em que lesões na ponderação DWI se limitam no hipocampo, raramente se observa lesão restrita ao hipocampo no infarto cerebral. Isso sugere que dificilmente a manifestação clínica de infarto no hipocampo seja limitada a sintomas de amnésia. Szabo *et al* (2009) avaliaram 57 pacientes vítimas AVC com infarto no hipocampo (HI), analisando- os em relação aos aspectos clínicos e padrões de lesão isquêmica. Na maioria dos pacientes, os sintomas clínicos foram devido às lesões fora do hipocampo, sendo encontrada lesão no lobo occipital em 42 pacientes (70%) e lesão na região

talâmico-penduncular em 33 pacientes (55%). Os déficits mais comuns foram os defeitos do campo visual em 40/57 (70,2%), seguido de fraqueza motora e perda sensorial em 18/57 (31,6%) e déficit hemissensorial em 16/57 (28,1%). Ainda de acordo com a pesquisa, os sintomas amnésicos só foram proeminentes em 11/57 (19,2%).

Os sintomas mais comuns que acompanham uma isquemia associada à uma amnésia são: ataxia, alteração sensório motora, disartria e nistagmo. Nenhum desses sintomas aparecem quando AGT está presente. (HODGES, 1991)

3.1.8.3 Amnésia dissociativa

Amnésia dissociativa é uma variante de amnésia que surge na ausência de comprometimento orgânico cerebral (BERRIOS, 2000). Classifica-se como um distúrbio psiquiátrico normalmente antecedido por evento autobiográfico traumático, sem qualquer correlação com uma condição médica neurológica (KAPLAN e SADOCK *apud* KIKUCHI *et al* 2010). De acordo com o DSM-5, a amnésia é inclusa na categoria dos Transtornos Dissociativos (ARAÚJO e NETO, 2014). A maioria das amnésias dissociativas são retrógradas, acometendo principalmente o domínio da memória episódico-autobiográfica. São raros os episódios em que o acometimento anterógrado ocorre sem qualquer prejuízo da memória retrógrada (STANILOIU e MARKOWITSCH, 2014). Essa amnésia retrógrada é considerada uma forma de suprimir as lembranças do evento traumático, porém seu mecanismo permanece desconhecido (KIKUCHI *et al*, 2010).

Existem alguns critérios fundamentais para diferenciar a amnésia dissociativa da AGT. Na amnésia dissociativa ocorre perda da identidade pessoal (VERMETTEN e BREMNER, 2000), enquanto que na AGT ela é preservada (HODGES e WARLOW, 1991). Outro critério é a integridade na habilidade em adquirir novas informações, ou seja, normalmente não há amnésia anterógrada (KOPELMAN, 2002), diferentemente da AGT em que é característico o déficit anterógrado (ARENA e RABISSTEIN, 2015). Finalmente, os eventos precipitantes da amnésia dissociativa são altamente emocionais e impactantes como a morte de um ente querido ou a vivência de um acontecimento em que a própria vida corre perigo. Já na AGT, os eventos precipitantes são emocionalmente de intensidade moderada ou neutra (RUIZ-VARGAS e MARÍN-GARCÍA, 2008b).

3.1.8.4 Outros diagnósticos diferenciais

Segundo Bartsch e Deuschl (2010), convulsões causadas por hipoglicemia ou a própria hipoglicemia podem originar uma amnésia e devem ser lembrados em pacientes jovens e diabéticos. A síndrome de Korsakoff, resultado da depleção nutricional de tiamina principalmente devido ao abuso de álcool, pode resultar em déficit de memória. (KOPELMAN, 2002). Entretanto, são descritos extensos déficits na memória retrógrada (KORSAKOFF *apud* KOPELMAN, 2002) diferente do que acontece na AGT em que a amnésia retrógrada é branda (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

Encefalites herpéticas podem cursar com síndromes amnésicas, embora essa seja acompanhada por confusão e sinais neurológicos focais. Além disso, intoxicações por drogas que afetam o sistema nervoso central como hipnóticos, benzodiazepínicos, opiôides e antidepressivos podem simular uma síndrome amnésica aguda, porém nesses casos, o paciente demonstra alteração do nível de consciência. Mesmo assim, diante de uma suspeita de AGT, o histórico medicamentoso deve ser colhido (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

3.1.9 Fisiopatologia

Existe um consenso geral entre os pesquisadores de que as alterações cerebrais que ocorrem durante a AGT são devido a uma disfunção transitória na região medial do lobo temporal, onde se localizam o hipocampo e outras estruturas, as quais desempenham papel crucial na formação de novas memórias (RUIZ-VARGAS e MARÍN-GARCÍA, 2008b). Uma variedade de mecanismos e eventos desencadeadores como embolismo paradoxal, atividade sexual, estresse emocional, exercício físico, tromboembolismo arterial, migrânea, angiografia vertebral, distúrbios psicológicos, doenças dos pequenos vasos cerebrais e incompetência da veia jugular têm sido relacionados à fisiopatologia da AGT. Entretanto, depois de cinco décadas da designação da doença, sua fisiopatologia permanece obscura. Conceitualmente, isquemia cerebral, distúrbio epiléptico e migrânea constituem as principais hipóteses diagnósticas (ENZINGER, 2008).

3.1.9.1 Mecanismo Vascular (distúrbio do fluxo venoso ou isquemia arterial focal)

Uma das hipóteses diagnósticas é a anormal drenagem do fluxo venoso da região medial do lobo temporal. Essa hipótese sugere que eventos associados com manobra de Valsalva, que resultam em aumento da pressão intratorácica, evitariam o retorno venoso da veia jugular para a veia cava superior, levando a um fluxo venoso jugular retrógrado na presença de incompetência valvular. O prejuízo da memória poderia ser causado pela hipertensão venosa na região medial do lobo temporal, levando a uma amnésia anterógrada. (ARENA e RABINSTEIN, 2015)

Este mecanismo venoso implica uma incompetência valvular no fluxo sanguíneo pelo seio transverso, na confluência dos seios, seio reto, veia Galeno, veio basal de Rosenthal e as veias cerebrais internas. (Schreiber *et al*, 2005). A anatomia da drenagem venosa da região medial do lobo temporal é mostrada na figura 5.

Figura 5 – Anatomia venosa da região mesiotemporal cerebral.



Fonte: SCHREIBER, S. J. et al. 2005.

Nota: A região mesiotemporal (1) é drenada pelas veias basais de Rosenthal (2) e cerebrais internas (3), que drenam para a veia de Galeno (4) e posteriormente para o seio reto (5). O seio reto pode drenar para um ou ambos os seios transversos (7), drenando para o seio sigmóide (8) e finalmente para a veia jugular interna (9). Na figura também está indicada a confluência dos seios (6).

Diversos estudos têm demonstrado haver uma maior taxa de incompetência valvular na veia jugular interna em pacientes com AGT em comparação ao grupo controle. Schreiber *et al* (2005) apresentaram um estudo formado por 25 pacientes com episódio prévio de AGT, comparando com um grupo controle formado por 85 pessoas, em relação a funcionalidade valvular por meio de estudo ultrassonográfico. O estudo identificou incompetência valvular na jugular interna em 66% dos pacientes com episódio de AGT contra 33% no grupo controle. Akkawi *et al* (2003) compararam 48 pacientes após episódio de AGT com 48 pacientes controle e identificaram uma

taxa de 79% de insuficiência valvular na jugular interna no primeiro grupo e somente 39,5% no grupo controle. Ainda no mesmo estudo, Akkawi *et al* (2003) demonstraram uma maior taxa de insuficiência valvular venosa em pacientes vítima de AGT em relação à vítima de ataque isquêmico transitório (AIT), após avaliação de um grupo formado 42 pacientes com episódio de AIT (79% contra 35,7%).

Apesar da descoberta da correlação entre insuficiência valvular na veia jugular interna e o episódio de AGT, permanece obscuro como os sintomas na insuficiência jugular acomete apenas a região medial do lobo temporal. Além disso, outra questão é saber a razão de haver um déficit memorial persistente depois da resolução da hipertensão intratorácica (ARENA e RABINSTEIN, 2015). Segundo Caplan (2010 *apud* ARENA e RABINSTEIN, 2015), uma explicação para a persistência da amnésia mesmo após a resolução na hipertensão intratorácica seria uma vasoconstrição local reativa para compensar o aumento do volume cerebral, o que levaria a uma hipoperfusão no lobo temporal, resultando na amnésia.

Porém há controvérsias na hipótese da incompetência jugular. Segundo Schreiber *et al* (2005), somente 36% dos pacientes com episódio de AGT, afirmaram ter realizado um tarefa que inclui manobra de Valsava previamente ao episódio de AGT . Sander *et al* (2000) identificaram uma taxa de 47,6% de episódios de AGT precipitados por manobra de Valsalva. Schreiber *et al* 2005, por meio da realização de angioressonância sem contraste venoso em 20 pacientes com episódio prévio de AGT, não conseguiram encontrar qualquer padrão morfológico de drenagem venosa relacionada à incompetência valvular na veia jugular interna. Portanto muitas questões acerca desse mecanismo precisam ser resolvidas como o fato de episódios de AGT acontecerem em pessoas sem patologia na veia jugular interna e indivíduos com essa patologia nunca desenvolverem episódio de AGT (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Pelo início abrupto e pelos achados radiológicos, uma etiologia arterial isquêmica tem sido bastante sugerida de acordo com os estudos (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). Segundo Ruiz-Vargas e Marín-García (2008b), uma das propostas etiológicas do AGT é a existência de um acidente isquêmico transitório (AIT). A hipótese arterial isquêmica é fortemente argumentada pelos achados radiológicos na ponderação DWI, demonstrando restrição de difusão no tecido cerebral. Winbeck *et al* (2005) analisaram 28 pacientes após episódio de AGT, sendo todos submetidos à RM na ponderação T1, T2 e DWI. Foi identificado que os 10 pacientes em que se foi observado lesão hiperintensa na DWI, possuíam um aumento da incidência de fatores de risco vasculares como hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo. Os outros 18 pacientes em que não foram localizadas lesões nas imagens possuíam uma menor incidência de fatores de risco vascular. Uma maior freqüência de placas ateroscleróticas e uma maior espessura da camada íntima- média da carótida

comum também foram observadas nos pacientes com lesões na ponderação DWI em relação aos pacientes em que não foram observadas alterações radiológicas. Isso sugere que no subgrupo com imagiologia positiva, um êmbolo arterial pode ser considerado. (Winbeck *et al.* 2005)

No entanto, o déficit na difusão tecidual observado em RM na ponderação DWI não é específico para eventos isquêmicos, sendo também observado na encefalite, esclerose múltipla e epilepsia. (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). As lesões na RM podem ser detectadas até 7 a 10 dias após o episódio da AGT, sendo elas reversíveis (BARTSCH *et al.*, 2007). A reversibilidade da lesão indicaria que a lesão não ocorre devido à isquemia ou a isquemia não é suficiente patológica para causar um infarto. (ARENA e RABINSTEIN, 2015). Além disso, o tempo de aparecimento das lesões na RM, aparecendo depois de 24- 48 horas, é totalmente diferente do que se esperaria num acidente vascular agudo (Sedlaczek *et al.*, 2004).

Outro argumento que fala ao contrário do mecanismo arterial isquêmico é em relação à presença de fatores de risco vascular em pacientes com episódio de AGT. Não há um aumento da taxa ou intensidade dos fatores de risco vascular em pacientes com AGT comparando com a população geral. A taxa de doença isquêmica cardíaca, hipertensão arterial, fibrilação atrial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, doença vascular periférica e a doença vascular cerebral é mesma encontrada na população geral (ZORZON *et al.*, 1995). Está amplamente aceito que os fatores para infarto cerebral estão altamente relacionados com a amnésia associada à AIT (RUIZ-VARGAS e MARÍN-GARCÍA, 2008b). Hodges e Warlow (1990) avaliaram os fatores de riscos vasculares como hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, doenças vascular periférica, fibrilação atrial e diabetes melitus entre 114 pacientes diagnosticados com AGT com 212 pacientes diagnosticados com AIT. De acordo com seu estudo, o aumento na prevalência de fatores de risco vascular nos pacientes vítimas de AIT foi significante em comparação aos pacientes vítimas da AGT.

3.1.9.2 Mecanismos fisiopatológicos relacionando a migrânea

A relação da migrânea com AGT têm sido amplamente discutido, com muitos estudos reportando uma alta incidência de história de migrânea em pacientes com AGT em relação à população controle. (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). Melo *et al* (1992) compararam 51 pacientes com AGT com 102 pessoas do grupo controle em relação ao histórico de migrânea, identificando uma maior incidência em pacientes com AGT. Moreno *et al* (1996) também compararam um grupo

de pacientes com AGT (n=24) com grupo controle (n=24), achando uma maior histórico de migrânea na população com AGT.

Um mecanismo fisiopatológico chave na migrânea é a depressão alastrante cortical (DCA) que reflete numa despolarização transitória mediada pelo neurotransmissor glutamato, sendo que após essa despolarização, ocorre uma longa supressão da atividade neuronal. Essa depressão cortical se propaga rapidamente pelo córtex numa velocidade de 3- 5 mm/min e é acompanhada por uma curta hiperperfusão seguida por uma hipoperfusão (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). Há uma crescente evidência de que DCA é o mecanismo subjacente da aura, que pode acompanhar as crises de migrânea (de Vries *et al*, 2009).

Depressão cortical alastrante, através do córtex entorrinal para o hipocampo, ou diretamente propagando para a estrutura do hipocampo, podem perturbar a função hippocampal e levar a sintomas tais como amnésia ou hiperatividade durante os ataques de enxaqueca. (WERNSMANN *et al*, 2006). Embora a literatura não tenha demonstrado danos no tecido neuronal adulto causados por DCA (NEDERGAARD e HANSEN, 1988), foram observados que estímulos elétrico repetitivos causando DCA em tecido neuronal juvenil levam a danos celulares no hipocampo predominantemente na região CA1 e CA3. Além disso, Bradley *et al* (2002) observaram que a DCA é acompanhada por uma diminuição no coeficiente de difusão na ponderação magnética DWI, teste avaliado por meio da utilização de RM em animais felinos após a indução de DCA através de KCL em Agar.

No entanto, raramente pacientes têm crises de migrânea nos meses anteriores ao episódio da AGT (BARTSCH e DEUSCHL, 2010). Quinette *et al* (2006), com base em sua revisão de literatura, concluíram que a cefaleia é o principal sintoma que acompanha o episódio de AGT, porém sendo uma cefaléia relacionada ao estado emocional do paciente, um sintoma somático sem qualquer aspecto migrâneo.

3.1.9.3 Mecanismo relacionado com a epilepsia

Fisher e Adams (1964), os quais designaram o nome da doença, já propuseram uma hipótese epiléptica para a etiologia da AGT. No entanto muitos estudos argumentam contra esse mecanismo. Quinette *et al* (2006) avaliaram 126 pacientes com AGT por meio de EEG durante e após o episódio. O resultado demonstrado foi que 80% dos exames foram normais. O restante dos exames revelou anomalias menores, mas sem características epilépticas. Miller *et al* (1987) obtiveram registro de EEG em 13 pacientes durante episódio de AGT, sendo todos eles relatando ausência de

sinais epilépticos. Registro de EEG mais abrangente por Miller (1987) foi obtido com pacientes após o término do episódio de AGT. Dos 96 pacientes avaliados, a maioria (60,8%) obteve resultado normal. No restante foram observadas pequenas anomalias, sem sinal de epilepsia, exceto os EEG de pacientes com epilepsia previamente comprovada em que demonstraram alterações mais significativas. Estes achados, que foram consistentes na literatura, em combinação com a baixa probabilidade de desenvolver epilepsia em pacientes com TGA, acabam enfraquecendo a hipótese desse mecanismo.

3.1.9.4 Mecanismo relacionado ao estresse

Com base nas observações na literatura, muitos estudos levam a implicação de que o estresse pode exercer um papel fundamental na fisiopatologia da AGT. (GRIEBE *et al*, 2015). Interessantemente, no estudo de Quinette *et al* (2006), eventos que envolvem estresse físico ou emocional estavam presentes em 89% dos pacientes antes do episódio de AGT, incluindo estado de ansiedade e de esgotamento total, sendo essas duas circunstâncias não se limitando à fatores que ocorreram imediatamente antes do episódio e sim, à alguns dias atrás. No estudo realizado por Hodges e Warlow (1990) em um grupo de 63 pacientes, foi verificado que 14% reportaram um episódio de estresse emocional ao menos de moderada intensidade nas últimas 24 horas, enquanto que 17% reportaram que os episódios de AGT começaram durante tarefas de moderado a severo estresse físico.

Bartsch e Deusch (2010) levantaram a hipótese de que a AGT poderia ser causada por uma inibição na formação de memória relacionada ao estresse, por meio de uma vulnerabilidade seletiva ao estresse metabólico na região CA-1. Segundo Howland e Wang (2008), o estresse agudo promove a depressão de longa duração e inibe a potenciação de longa duração, prejudicando a plasticidade sináptica e consequentemente, o mecanismo da memória. Diversas evidências sugerem que os efeitos do estresse agudo na plasticidade sináptica são mediados por neurotransmissores glutamatérgicos, sendo a depressão de longa depressão, resultado de uma maior liberação ou bloqueio da recaptação de glutamato. (Yang *et al*, 2005)

A exposição a um evento estressante é processada em zonas límbicas, as quais se projetam para o núcleo paraventricular do hipotálamo. De lá, o sistema nervoso autônomo (SNA) é ativado, resultando na liberação de adrenalina que indiretamente pode elevar a liberação de noradrenalina (NA) no cérebro, a partir de projeções originárias do locus coeruleus (VALENTINO e VAN BOCKSTAELE, 2008). Estresse também leva à liberação de hormônio liberador de corticotropina

(CRH), o que resulta na secreção pituitária do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Como resultado, corticóide é liberado a partir do córtex adrenal (DE KLOET *et al.*, 2005). Além disso, Robel *et al* (1999) e Baulieu *et al* (2001) descreveram em seus estudos que além dos esteróides produzidos na glândula supra-renal, neuroesteróides podem ser produzidos pelo sistema nervoso central e periférico. Segundo Joels (2009), CRH, neuroesteróides, agonistas β -adrenérgicos e a ação dos corticóides na região CA-1 por meio dos receptores glicocorticoides e mineralocorticoides levam a um aumento no influxo de cálcio na transmissão, potencialmente prejudicando a integridade da estrutura. Além da AGT, a especial susceptibilidade do hipocampo ao estresse comportamental também pode ter um papel essencial nos déficits da memória em distúrbios como a depressão e a síndrome do estresse pós-traumático. (BARTSCH e DEUSCHL, 2010).

3.1.10 Tratamento

Como os episódios são autolimitados e uma melhora espontânea é verificada no máximo dentro de 24 horas após o início da crise, não existe tratamento específico para a AGT. Parece prudente a ação de evitar qualquer atividade que aumente a pressão intratorácica venosa enquanto a amnésia não for resolvida, de acordo com a teoria do mecanismo vascular (ARENA e RABINSTEIN, 2015)

3.1.11 Prognóstico a longo prazo

Amnésia global transitória é considerada uma condição benigna. Por isso existem poucos estudos que rastrearam os pacientes com episódio de AGT a longo prazo, considerando o risco de recorrência e a incidência de declínio cognitivo e acidente vascular cerebral (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

Em relação à taxa de recorrência da AGT, os estudos reportam uma taxa de grande variabilidade, sendo de 2,9% até 23,8%. Um dos estudos com maior abrangência de pacientes e com maior prazo de acompanhamento, foi o estudo de Gandolfo *et al* (1992). No estudo ministrado por Gandolfo *et al* (1992), foram analisados 102 pacientes com uma média de acompanhamento de 7 anos, sendo verificadas 19 recorrências, ou seja, demonstrando uma taxa de recorrência de 18,63%. Estudos mais novos como o de Pantoni *et al* (2005) e Quinette *et al* (2006) demonstraram uma taxa mais baixa de recorrência. Pantoni *et al* (2005) avaliaram 51 pacientes com

acompanhamento de 7 anos e detectou uma taxa de recorrência de 8%. Já Quinette *et al* (2006), após acompanhar 142 pacientes entre 1994 e 2004, identificaram uma taxa de recorrência de 6,3%. A explicação para a variabilidade no índice de recorrência encontrado em diferentes estudos não é clara e parece não haver correlação com o tempo de acompanhamento e o número de pacientes envolvidos. Uma das hipóteses para a variabilidade seria o nível de sensibilidade da pesquisa, portanto níveis mais específicos podem gerar menor taxa de recorrência (ARENA e RABINSTEIN, 2015).

O prognóstico cognitivo é geralmente excelente, embora alguns tenham sugerido que déficit memorial em longo prazo pode persistir na forma subclínica (HUNTER, 2011). Borroni *et al* (2004) realizaram uma avaliação neuropsicológica a fim de avaliar a função cognitiva a longo prazo de pacientes com AGT e comparar com o grupo controle. A amostra de pacientes submetidos à AGT foi de 55 pacientes e o grupo controle, formado por 80 pessoas. Os pacientes foram avaliados após, ao menos um ano do episódio de AGT, demonstrando uma discreta piora no desempenho em testes em que foram avaliadas as memórias verbais e não-verbais a longo prazo. Hodges e Oxbury (1990) analisaram 41 pacientes depois de seis meses após o episódio de AGT e verificaram uma leve piora no desempenho em comparação ao grupo controle na memória verbal. No entanto, Gandolfo *et al* (1992) no mesmo estudo em que abordou a taxa de recorrência, também abordou a função cognitiva dos pacientes ao longo dos 7 anos, detectando uma taxa de demência de 2,9%, a mesma taxa da população geral. Portanto, não são verificadas alterações cognitivas importantes a médio e longo prazo (RUIZ-VARGAS e MARÍN-GARCÍA, 2008b).

Os pacientes com AGT têm um bom prognóstico vascular. O risco de grandes eventos vasculares é inferior a 1% ao ano, provavelmente a mesma taxa de risco esperada para a população geral da mesma idade (HODGES *et al*, 1990). A fim de comparar o prognóstico de pacientes com a AGT e AIT, Zorzon *et al* (1995) acompanharam durante aproximadamente 35 meses, esses dois tipos de grupo com 64 integrantes em cada grupo. O resultado demonstrando foi um prognóstico pior aos pacientes com AIT. Durante o período de acompanhamento, 3 mortes foram identificadas no grupos da AGT, sendo nenhuma de causa vascular e 6 mortes foram confirmadas no grupo da AIT, sendo 3 de causa vascular. Em relação às ocorrências vasculares foram detectados 5 acidentes vasculares cerebrais e 3 infartos do miocárdio no grupo da AIT e nenhuma ocorrência vascular no grupo da AGT.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez abordado e explicado o presente trabalho sobre a ótica de diferentes autores, foi possível verificar que há um considerável conhecimento acerca do quadro clínico, fatores epidemiológicos e prognóstico da AGT, porém ainda há muitas questões a serem respondidas em alguns tópicos, como por exemplo, sua fisiopatogenia.

A AGT é caracterizada por afecção da memória declarativa, em específico a memória episódica. Seu quadro clínico típico é uma severa amnésia anterógrada que dura no máximo 24 horas, podendo haver também déficit no componente retrógrado. A doença predomina na faixa etária dos 50 aos 70 anos, afetando igualmente os sexos e possuindo uma prevalência, por ano, de 3 a 8 casos a cada 100 mil habitantes. Alguns fatores e eventos previamente ao episódio têm sido observados, com destaque ao estresse emocional e físico. O diagnóstico é clínico, baseado na amnésia anterógrada e ausência de outros sintomas neurológicos focais. Exames adicionais geralmente são feitos para descartar diagnósticos diferenciais que são acompanhados por amnésia. Com a evolução dos exames de imagens, foi certificado com clareza que existe um estresse metabólico localizado no setor CA-1 do hipocampo, porém a sua etiologia permanece obscura. A doença é autolimitada e possui um prognóstico favorável. A taxa de recorrência é baixa e os estudos sugerem que não há um maior risco de doença vascular em comparação a população geral.

Mesmo que a AGT não seja uma doença que se vê na prática médica diária, entende-se ser de fundamental importância o conhecimento dessa doença a fim de descartar moléstias mais graves e prevenir uma maior preocupação dos familiares diante da sintomatologia neurológica. Aperfeiçoar a compreensão da causalidade e da patogenia da AGT é um dos desafios para pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Á. C.; LOTUFO NETO, F. A nova classificação americana para os transtornos mentais: o DSM-5. Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.

ARENA, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Transient global amnesia. In: Mayo Clinic Proceedings, p. 264-272, Elsevier, 2015.

BARTSCH, T.; ALFKE, K.; STINGELE, R.; ROHR, A.; FREITAG-WOLF, S.; JANSEN, O.; DEUSCHL, G. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. Brain, v. 129, n. 11, p. 2874-2884, 2006.

BARTSCH, T.; ALFKE, K.; DEUSCHL, G.; JANSEN, O. **Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia.** Annals of neurology, v. 62, n. 5, p. 475-480, 2007.

BARTSCH, T.; DEUSCHL, G. **Transient global amnesia:** functional anatomy and clinical implications. The Lancet Neurology, v. 9, n. 2, p. 205-214, 2010.

BAULIEU, E. E.; ROBEL, PI; SCHUMACHER, M. **Neurosteroids:** beginning of the story. International review of neurobiology, v. 46, p. 1-32, 2001.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências:** desvendando o sistema nervoso. 3ed, Porto Alegre: Artmed, p.726-730, 2008.

BENDER, M. B. **Single episode of confusion with amnesia.** Bulletin of the New York Academy of Medicine, v. 36, n. 3, p. 197, 1960.

BERRIOS, G. E. **Historical aspects of memory and its disorders.** Memory disorders in psychiatric practice, p. 3-34, 2000.

BORRONI, B.; AGOSTI, C.; BRAMBILLA, C.; VERGANI, V.; COTTINI, E.; AKKAWI, N.; PADOVANI, A. **Is transient global amnesia a risk factor for amnestic mild cognitive impairment?** Journal of neurology, v. 251, n. 9, p. 1125-1127, 2004.

BRADLEY, D. P., SMITH, J. M., SMITH, M. I., BOCKHORST, K. H. J., PAPADAKIS, N. G., HALL, L. D.; PARSONS, A.A.; JAMES, M.F.; HUANG, C.L.H. **Cortical spreading depression in the feline brain following sustained and transient stimuli studied using diffusion-weighted imaging.** The Journal of physiology, v. 544, n. 1, p. 39-56, 2002

BUTLER, C. R.; GRAHAM, K. S.; HODGES, J. R.; KAPUR, N.; WARDLAW, J. M.; ZEMAN, A.Z. **The syndrome of transient epileptic amnesia.** Annals of neurology, v. 61, n. 6, p. 587-598, 2007.

CAPLAN L. **Transient global amnesia.** In Fredericks JAM, ed. Handbook of clinical neurology. . p. 205-18.1985

CAPLAN, L.R. **Transient global amnesia:** Characteristic features and overview. 1990.

CHOI, B. S.; KIM, J. H.; JUNG, C.; KIM, S. Y. **High-resolution diffusion-weighted imaging increases lesion detectability in patients with transient global amnesia.** American Journal of Neuroradiology, v. 33, n. 9, p. 1771-1774, 2012.

DE KLOET, E. R; JOËLS, M; HOLSBOER, F. **Stress and the brain: from adaptation to disease.** Nature Reviews Neuroscience, v. 6, n. 6, p. 463-475, 2005.

DE VRIES, B.; FRANTS, R. R.; FERRARI, M. D.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M. **Molecular genetics of migraine.** Human genetics, v. 126, n. 1, p. 115-132, 2009.

DÖHRING, J.; SCHMUCK, A.; BARTSCH, T. **Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesions.** Frontiers in behavioral neuroscience, v. 8, 2014.

ENZINGER, C.; T, F.; KAPELLER, P; ROPELE, S.; SCHMIDT, R.; EBNER, F.; FAZEKAS, F. **Transient global amnesia diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease.** Stroke, v. 39, n. 8, p. 2219-2225, 2008

EUSTACHE, F.; DESGRANGES, B.; LAVILLE, P.; GUILLERY, B.; LALEVÉE, C.; SCHAEFFER, S.; DE LA SAYETTE, V.; IGLESIAS, S.; BARON, J.C.; VIADER, F. **Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit?.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 66, n. 2, p. 148-154, 1999.

FISHER, C. M. **Transient global amnesia.** Trans Am Neurol Assoc, v. 83, p. 143-146, 1958.

FISHER, M.; ALBERS, G. W. **Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke.** Neurology, v. 52, n. 9, p. 1750-1750, 1999.

FORMAN, W. B. **Transient Global Amnesia: A Case Report and Literature Review.** American Journal of Hospice and Palliative Medicine, p. 1049909111429448, 2011.

GANDOLFO, C.; CAPONNETTO, C.; CONTI, M.; DAGNINO, N.; DEL SETTE, M.; PRIMAVERA, A. **Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study.** European neurology, v. 32, n. 1, p. 52-57, 1992.

GOLDENBERG, G., PODREKA; I., PFAFFELMEYER, N.; WESSELY, P.; DEECKE, L. **Thalamic ischemia in transient global amnesia A SPECT study.** Neurology, v. 41, n. 11, p. 1748-1748, 1991.

GRIEBE, M.; NEES, F.; GERBER, B.; EBERT, A.; FLOR, H.; WOLF, O. T.; GASS, A.; HENNERICI, M.G.; SZABO, K.. **Stronger pharmacological cortisol suppression and anticipatory cortisol stress response in transient global amnesia.** Frontiers in behavioral neuroscience, v. 9, 2015.

GUILLERY-GIRARD, B.; DESGRANGES, B.; URBAN, C.; PIOLINO, P.; DE LA SAYETTE, V.; EUSTACHE, F. **The dynamic time course of memory recovery in transient global amnesia.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 75, n. 11, p. 1532-1540, 2004.

GUYOTAT, J.; COURJON, J. **Les ictus amnésiques.** J Med Lyon, v. 37, n. 882, p. 697-701, 1956.

HODGES, John R.; OXBURY, Susan M. **Persistent memory impairment following transient global amnesia.** Journal of clinical and experimental neuropsychology, v. 12, n. 6, p. 904-920, 1990.

HODGES, JOHN R.; WARLOW, CHARLES P. The aetiology of transient global amnesia. **Brain,** v. 113, n. 3, p. 639-657, 1990.

HODGES, J. R.; WARLOW, C. P. **Syndromes of transient amnesia: towards a classification.** A study of 153 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 53, n. 10, p. 834-843, 1990.

HODGES, J. R. **Transient amnesia: clinical and neuropsychological aspects.** WB Saunders Company, 1991.

HODGES, J. R. **Unraveling the enigma of transient global amnesia.** Annals of neurology, v. 43, n. 2, p. 151-153, 1998.

HOWLAND, J. G.; WANG, Y. T. **Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus.** Progress in brain research, v. 169, p. 145-158, 2008.

HUNTER, G. **Transient global amnesia.** Neurologic clinics, v. 29, n. 4, p. 1045-1054, 2011.

INZITARI, D. INZITARI, D., PANTONI, L., LAMASSA, M., PALLANTI, S., PRACUCCI, G., MARINI, P. **Emotional arousal and phobia in transient global amnesia.** Archives of neurology, v. 54, n. 7, p. 866-873, 1997.

IZQUIERDO, I. A. DE CARVALHO MYSKIW, J., BENETTI, F., FURINI, C. R. G. **Memória: tipos e mecanismos—achados recentes.** Revista USP, n. 98, p. 9-16, 2013.

JOËLS, M. **Stress, the hippocampus, and epilepsy.** Epilepsia, v. 50, n. 4, p. 586-597, 2009.

KIKUCHI, H.; TOSHIKATSU, F.; ABE, N.; SUZUKI, M.; TAKAGI, M.; MUGIKURA, S.; TAKAHASHI, S.; MORI, E. **Memory repression:** brain mechanisms underlying dissociative amnesia. Journal of Cognitive Neuroscience, v. 22, n. 3, p. 602-613, 2010.

KOPELMAN, D. **Disorders of memory.** Brain, v. 125, n. 10, p. 2152-2190, 2002. .

LORENTE DE NÓ, R. **Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system.** Journal für Psychologie und Neurologie, 1934.

AKKAWI N.; AGOSTI, C; ANZOLA G.P.; BORRONI B.; MAGONI M.; PEZZINI A.; ROZZI NI L.; VIGNOLO L.A.; PADOVANI, A. **Transient global amnesia: a clinical and sonographic study.** European neurology, v. 49, n. 2, p. 67-71, 2003.

MARÍN-GARCÍA, E.; RUIZ-VARGAS, J. M. **Amnesia global transitoria:** una revisión. I. Aspectos clínicos. Rev Neurol, v. 46, p. 53-60, 2008b.

MELO, T. P.; FERRO, J.; FERRO, H. **Transient global amnesia.** Brain, v. 115, n. 1, p. 261-270, 1992.

MILLER, J. W.; YANAGIHARA, T.; PETERSEN, R. C.; KLASS, D. W. **Transient global amnesia and epilepsy: electroencephalographic distinction.** Archives of neurology, v. 44, n. 6, p. 629-633, 1987..

MORENO-LUGRIS, X. C.; MARTÍNEZ-ALVAREZ, J.; BRANAS, F.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, F.; CORTÉS-LAÍNO, J. A. **Amnesia global transitoria: estudio de 24 casos.** Rev Neurol, v. 24, p. 554-7, 1996.

NEDERGAARD, M; HANSEN, A. J. **Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain.** Brain research, v. 449, n. 1, p. 395-398, 1988.

OLESEN, J.; JØRGENSEN, M. B. **Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia.** Acta neurologica Scandinavica, v. 73, n. 2, p. 219-220, 1986.

PANTONI, L., BERTINI, E.; LAMASSA, M., PRACUCCI, G.; INZITARI, D. **Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia:** a follow-up study. European journal of neurology, v. 12, n. 5, p. 350-356, 2005

QUINETTE,P.; GUILLERY-GIRARD, B.; DAYAN, J.; SAYETTE, V.; MARQUIS, S.; VIADER, F.; DESGRANGES, B.; EUSTACHE, F.; **What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases.** Brain, v. 129, n. 7, p. 1640-1658, 2006.

ROBEL, Paul.; SCHUMACHER, M.; BAULIEU, E. **Neurosteroids:** from definition and biochemistry to physiopathologic function. In: Neurosteroids. Humana Press, 1999. p. 1-25.

RUIZ-VARGAS, J. M. **Memoria y olvido: perspectivas evolucionistas, cognitiva y neurocognitiva.** Trotta, 2002.

RUIZ-VARGAS, J. M.; MARÍN-GARCÍA, E. **Amnesia global transitoria: una revisión II:** Análisis neurocognitivo. Revista de neurología, v. 46, n. 2, p. 115-122, 2008a.

SANDER, D.; WINBECK, K.; ETGEN, T.; KNAPP, R.; KLINGELHÖFER, J.; CONRAD, B. **Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia.** The Lancet, v. 356, n. 9246, p. 1982-1984, 2000.

SCHMIDTKE, K.; REINHARDT, M.; KRAUSE, T. **Cerebral perfusion during transient global amnesia: findings with HMPAO SPECT,** Journal of Nuclear Medicine, v. 39, n. 1, p. 155-158, 1998.

SCHREIBER, S. J.; DOEPP, F.; KLINGEBIEL, R.; VALDUEZA, J. M. **Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 76, n. 4, p. 509-513, 2005.

SEDLACZEK, O.; HIRSCH, J. G.; GRIPS, E.; PETERS, C. N. A.; GASS, A.; WÖHRLE, J.; HENNERICI, M. **Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia.** Neurology, v. 62, n. 12, p. 2165-2170, 2004.

STANILOIU, A.; MARKOWITSCH, H. J. **Dissociative amnesia.** The Lancet Psychiatry, v. 1, n. 3, p. 226-241, 2014.

STEJSKAL, E. O.; TANNER, J. E. **Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient.** The journal of chemical physics, v. 42, n. 1, p. 288-292, 1965.

STEPHENS, R. B.; STIWELL, D. L. **Arteries and Reins of the Human Brain.** Charles C. Thomas, 1969.

SZABO, K., FÖRST, A.; JÄGER, T.; KERN, R.; GRIEBE, M.; HENNERICI, M. G.; GASS, A. **Hippocampal Lesion Patterns in Acute Posterior Cerebral Artery Stroke Clinical and MRI Findings.** Stroke, v. 40, n. 6, p. 2042-2045, 2009. .

TULVING, E. **Episodic and semantic memory.** Organization of Memory. London: Academic, v. 381, n. e402, p. 4, 1972.

VALENTINO, R. J.; VAN BOCKSTAELE, E. **Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress.** European journal of pharmacology, v. 583, n. 2, p. 194-203, 2008.

VERMETTEN, E.; BREMNER, J. D. **Dissociative amnesia:** re-remembering traumatic memories. Memory disorders in psychiatric practice, p. 400-431, 2000.

WARREN, J. D.; CHATTERTON, B.; THOMPSON, P. D. **A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia.** Journal of clinical neuroscience, v. 7, n. 1, p. 57-59, 2000.

WEON, Y. C.; KIM, J. H., LEE, J. S., KIM, S. Y **Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia.** American Journal of Neuroradiology, v. 29, n. 7, p. 1324-1328, 2008.

WERNSMANN, B.; PAPE, H. C.; SPECKMANN, E. J.; GORJI, A. **Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues.** European Journal of Neuroscience, v. 23, n. 5, p. 1103-1110, 2006.

WINBECK, K.; ETGEN, T.; VON EINSIEDEL, H. G.; RÖTTINGER, M.; SANDER, D. **DWI in transient global amnesia and TIA:** proposal for an ischaemic origin of TGA. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 76, n. 3, p. 438-441, 2005.

YANG, C.; HUANG, C.; HSU, K . **Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake.** The Journal of neuroscience, v. 25, n. 17, p. 4288-4293, 2005.

YANG, Y.S.; KIM, S.Y.; KIM, J. H. Ischemic evidence of transient global amnesia: location of the lesion in the hippocampus. **Journal of Clinical Neurology**, v. 4, n. 2, p. 59-66, 2008.

ZEMAN, A.; HODGES, J. R. **Transient global amnesia and transient epileptic amnesia.** Memory disorders in psychiatric practice, p. 187-203, 2000.

ZORZON, M.; ANTONUTTI, L.; MASÈ, G.; BIASUTTI, E.; VITRANI, B.; CAZZATO, G. **Transient global amnesia and transient ischemic attack Natural history, vascular risk factors, and associated conditions.** Stroke, v. 26, n. 9, p. 1536-1542, 1995.