

*Ana Carolina Nunes Bovi*

**“PROGRESSÃO DA ATROFIA HIPOCAMPAL E DO CORPO  
CALOSO EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO  
TEMPORAL SUBMETIDOS A TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO OU CIRURGICO”**

*Campinas*

**2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

B669p Bovi, Ana Carolina Nunes  
Progressão da atrofia hipocampal e do corpo caloso em pacientes com epilepsia de lobo temporal submetidos a tratamento medicamentoso ou cirúrgico / Thalita Regina Vieira e Oliveira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Fernando Cendes  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Hipocampo. 3. Ressonância magnética. 4. Atrofia.  
I. Passeri, Luis Augusto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês: Assessment of hippocampi and corpus callosum atrophy progression in MTLT patients who underwent medical or surgical treatment**

**Keywords:** • Epilepsy  
• Hippocampi  
• Magnetic resonance  
• Atrophy

**Titulação: Mestrado em Fisiopatologia Médica**  
**Área de concentração: Neurociências**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Ricardo Arida**  
**Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Junior**  
**Prof. Dr. Fúlvio Scorza**  
**Prof. Dr. Priscila Barioni Salgado**

**Data da defesa: 01-02-2011**

*Ana Carolina Nunes Bovi*

*“PROGRESSÃO DA ATROFIA HIPOCAMPAL E DO CORPO  
CALOSO EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO  
TEMPORAL SUBMETIDOS A TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO OU CIRURGICO”*

*Dissertação de Mestrado  
apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para  
obtenção do título de Mestre em  
Fisiopatologia Médica, área de  
concentração de neurociências.*

*ORIENTADOR: PROF.DR. FERNANDO CENDES*

*Campinas  
2010*

---

## **Banca examinadora de Dissertação de Mestrado**

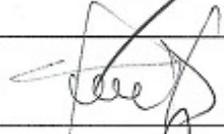
---

Ana Carolina Nunes Bovi

---

**Orientadora(a): Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes**

---

<b>Membros:</b>	
Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes -	
Prof(a). Dr(a). Marcondes Cavalcante França Júnior -	
Prof(a). Dr(a). Ricardo Mario Arida -	

Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 01/02/2011**

---

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, por todo apoio e incentivo  
À minha irmã, amiga e conselheira  
Aos pacientes com Epilepsia, que o estudo possa contribuir com novas  
perspectivas de tratamento

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre se mostrou presente nos momentos mais difíceis;

Ao prof. Dr. Fernando Cendes que me confiou tão importante missão e sempre se fez um exemplo;

À colaboradora Dra. Clarissa Yasuda, que foi uma grande professora e incentivadora;

Aos meus pais Maria Lúcia e José Eduardo, que sempre me apoiaram em tudo, muitas vezes sacrificando-se para contribuir com minha formação;

À minha querida irmã Cyntia, que sempre me aconselhou e me direcionou quando já não podia ver as coisas tão claramente;

Ao meu noivo Flávio, que se fez paciente e compreensivo nos momentos finais de minha defesa;

Aos pacientes do ambulatório de Epilepsia do Hospital de Clínicas, os quais foram o incentivo para realização desse estudo;

Aos neurocirurgiões Prof. Dr. Helder Tedeschi e Prof. Dr. Evandro de Oliveira, pelo cuidado e atenção aos pacientes;

Aos colegas de laboratório: Márcia, Ana Carolina, Fabrício, Fábio Cappabianco, André, Jefferson, Elizabeth, Marcondes e Anelyssa pelo apoio constante;

As amigas Tatiane, Nayene, Giselle, Núbia, Greize e Denise, pela amizade e apoio que sempre dedicaram principalmente nas horas mais difíceis.

# **RESUMO**

Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é uma doença que apresenta atrofia das estruturas mesiais temporais, como resultado da esclerose mesial temporal (EMT), presente em 60-70% dos casos em que a cirurgia é a mais recomendada. A ELTM associada EMT possui um alto grau de refratariedade, em que pequena percentagem de indivíduos alcança o controle das crises, uma vez que a causa do EMT é desconhecida. Muitos estudos mostram que a atrofia do hipocampo contralateral ao foco epileptogênico também sofre alterações. A ressonância magnética tem sido uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e quantificação dessas mudanças. Assim, o estudo avaliou 60 pacientes, sendo 30 indivíduos em tratamento medicamentoso e 30 em tratamento cirúrgico, com o objetivo de avaliar e quantificar essas alterações morfológicas encontradas nas estruturas envolvidas na ELTM por meio de um software manual que permite o traçado das estruturas e a sua associação com os achados clínicos da doença, a fim de elucidar o impacto dos tratamentos clínico e cirúrgicos. Os resultados mostraram que o grupo controle não apresentou progressão da atrofia tanto o hipocampo considerado menor ( $p = 0,533$ ), o hipocampo considerado maior ( $p = 0,494$ ) e nem do corpo caloso ( $p = 0,260$ ). A análise do grupo clínico identificou uma redução no volume do hipocampo, tanto ipsilateral quanto contralateral nos dois subgrupos, refratários e benignos, e em relação ao hipocampo ipsilateral (atrófico) ocorreu redução volumétrica significativa no subgrupo benigno ( $p = 0,001$ ) e também no subgrupo refratário ( $p = 0,003$ ). O hipocampo contralateral ao foco epileptogênico no grupo CLR apresentou um grau significativo de atrofia ( $p = 0,001$ ) sendo que o mesmo ocorreu com o subgrupo CLB ( $p = 0,011$ ). No grupo cirúrgico (CX), o hipocampo contralateral (remanescente/saudável) mostrou uma progressão de atrofia que foi pronunciada em ambos os casos, sendo para o subgrupo CX sem controle de crises (CXR) ( $p = 0,001$ ) e para o subgrupo CX com controle de crises após a cirurgia (CXB) ( $p = 0,002$ ). A comparação do volume do hipocampo na RM1 entre os dois subgrupos não revelou diferenças significativas tanto para o hipocampo ipsilateral ( $p = 0,852$ ) e para o hipocampo contralateral ( $p = 0,290$ ), afirmando que os pacientes foram igualmente selecionados para a cirurgia. A análise pareada entre os grupos revelou uma diminuição significativa no volume do corpo caloso para o 4 subgrupos.

# **ABSTRACT**

Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is a condition that is associated to atrophy of the mesial temporal structures as a result of mesial temporal sclerosis (MTS), present in 60 to 70% of patients who undergo surgery. The MTLE associated with MTS has a high degree of resistance to antiepileptic drugs, as a small proportion of individuals can achieve seizure control. Many studies show that the atrophy of the hippocampus contralateral to the epileptogenic focus also undergoes changes. The MR imaging has been a fundamental tool for the diagnosis and quantification of these changes. Thus the study investigate 60 patients, being 30 individuals in drug treatment and 30 in surgical treatment, with the objective of assessing and quantifying these morphological changes found in structures involved in MTLE by means of a software which enables the tracing of the structure; and the association of these volumes with the clinical findings, in order to elucidate on the different responses to medical and surgical treatments. The results shown that the control group had no progression of atrophy of either hippocampus ( $p > 0.05$ ) or corpus callosum ( $p = 0.260$ ). The analysis of clinical group identified a reduction in the volume of the hippocampi, both the ipsilateral (affected) and the contralateral in both subgroups, resistant and benign. In relation to the hippocampus ipsilateral there was significant volumetric reduction in the benign group ( $p = 0.001$ ) and also in the refractory group ( $p = 0.003$ ). The hippocampus contralateral to the epileptogenic focus in the CLR group presented a significant atrophy ( $p = 0.001$ ) and the same occurred to CLB ( $p = 0.011$ ). In the surgery group (SG), the contralateral hippocampus (healthy remnant) showed a progression of atrophy that was pronounced in both the subgroup who continued with seizures after surgery ( $p = 0.001$ ) and the subgroup who became seizure-free after surgery ( $p = 0.002$ ). The paired analysis between the subgroups revealed a significant decrease in volume of the corpus callosum for the 4 subgroups.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ELT</b>	<i>Epilepsia de Lobo Temporal</i>
<b>ELTM</b>	<i>Epilepsia de Lobo Temporal Mesial</i>
<b>EET</b>	<i>Epilepsia Extra-Temporal</i>
<b>EMT</b>	<i>Esclerose Mesial Temporal</i>
<b>LTM</b>	<i>Lobo Temporal Mesial</i>
<b>CPS</b>	<i>Crise Parcial Simples</i>
<b>CPC</b>	<i>Crise Parcial Complexa</i>
<b>CTCG</b>	<i>Crise Tônico-Clônica Generalizada</i>
<b>RM</b>	<i>Ressonância Magnética</i>
<b>EEG</b>	<i>Eletroencefalograma</i>
<b>DAE</b>	<i>Drogas Anti-Epilépticas</i>
<b>CL</b>	<i>Clínicos</i>
<b>CLR</b>	<i>Clínicos Refratários</i>
<b>CLB</b>	<i>Clínicos Benignos</i>
<b>CX</b>	<i>Cirúrgicos</i>
<b>CXR</b>	<i>Cirúrgicos Refratários</i>
<b>CXB</b>	<i>Cirúrgicos Benignos</i>

## LISTA DE TABELAS

	<b>PÁG.</b>
Tabela 1a – Características das amostras _____	39
Tabela 1b – Características dos pacientes _____	39
Tabela 2 – Resultados da Volumetria _____	47
Tabela 3 – Taxa de atrofia das estruturas entre RM1 e RM2 _____	48
Tabela Anexo – Classificação final quanto às crises _____	75

## LISTA DE FIGURAS

	<b>PÁG.</b>
Figura 1a – Imagem ponderada em T1(atrofia hipocampal)_____	29
Figura 1b – Imagem ponderada em T2 (hipersinal)_____	29
Figura 2a – Tela de apresentação da imagem (Display)_____	32
Figura 2b – Tela de apresentação dos dados (Display)_____	32
Figura 2c – Tela de comandos (Display)_____	33
Figura 3a – Segmentação manual dos hipocampos_____	33
Figura 3b – Segmentação manual do corpo caloso_____	34

## *SUMÁRIO*

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xii
INTRODUÇÃO	16
OBJETIVOS	25
Objetivos Específicos	26
METODOLOGIA	27
Grupos de Estudo	28
Critérios de Inclusão	29
Critérios de Exclusão	30
Protocolo	30
Aquisição de imagens de RM	31
Volumetria	31
Classificação pós-operatória	34
Análise dos dados	35
Aspectos Éticos	36
RESULTADOS	38
Avaliação Clínica	39
Resultados da Volumetria	47
Análise Volumétrica do Hipocampo	48
Análise Volumétrica do Corpo Caloso	52
Progressão da atrofia nos diferentes grupos	52

DISCUSSÃO	58
CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	75

# **INTRODUÇÃO**

## INTRODUÇÃO

Epilepsia é definida como um grupo de doenças que têm em comum crises epiléticas que ocorrem na ausência de condição tóxica-metabólica ou febril. As crises epiléticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises parciais ou focais) ou de área mais extensa envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas) e os sintomas dessas crises dependem das partes do cérebro envolvidas (GUERREIRO *et al.* 2000).

Trata-se uma síndrome neurológica comum, com alta prevalência mundial, estimada em aproximadamente 0,4 a 2% da população em geral (TREVISOLO-BITTENCOURT *et al.*, 1998), acometendo pessoas de qualquer idade, sexo ou classe social (SANDER, 2003). Muitos estudos observaram a prevalência da epilepsia em diversas situações diferentes, sendo considerada entre 4 e 10/1000 pessoas (JALLON, 2002; SANDER e SHORVON, 1996).

Existem fatores que podem estar diretamente relacionados à ocorrência da epilepsia tais como predisposição individual, lesões da substância branca, cinzenta ou até mesmo doenças sistêmicas, além de fatores tóxicos, trauma ou agentes físicos, distúrbios vasculares, metabólicos e nutricionais, doenças degenerativas e hereditárias que podem gerar alterações bioquímicas ou elétricas cerebrais que desencadeiam as crises (GUERREIRO *et al.* 2000).

A definição de etiologia e fatores de risco para o desenvolvimento da epilepsia varia de acordo com idade e localização geográfica (SANDER e SHORVON, 1996; BELL e SANDER, 2001). Condições congênitas, do desenvolvimento e genéticas apresentam maior associação com o surgimento da epilepsia na infância, adolescência e início da fase adulta (SANDER, 2003). A presença de história familiar de epilepsia parece realçar outros fatores de risco e sugere que se trata de uma doença com etiologia multifatorial (JOHNSON e SANDER, 2001; ANDERSON *et al.*, 2002).

Para a classificação das diferentes síndromes epiléticas é necessária caracterização quanto ao tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados eletroencefalográficos e prognóstico (GUERREIRO *et al.* 2000).

Para o conhecimento desta classificação é importante a familiarização com os termos *idiopáticas*, que se refere às epilepsias transmitidas geneticamente e com maior expressão em determinadas faixas etárias; *sintomáticas*, que se refere às epilepsias de etiologias identificadas e as *criptogênicas*, que são epilepsias de presumível base orgânica, sem etiologia definida (GUERREIRO *et al.* 2000).

Tanto as síndromes e epilepsias localizadas (locais, focais ou parciais) quanto as síndromes e epilepsias generalizadas podem apresentar as formas idiopática, sintomática e criptogênica; já as síndromes e epilepsias indeterminadas podem apresentar crises focais ou generalizadas ou sem inequívocas características; e as síndromes especiais podem apresentar o que se chama de crises circunstanciais (por exemplo, convulsões febris ou crises isoladas) (GUERREIRO *et al.* 2000).

Existem ainda algumas classificações para os tipos de crises epiléticas. As crises parciais são aquelas nas quais, em geral, as primeiras manifestações clínicas e eletroencefalográficas indicam ativação de um sistema neuronal limitado à parte de um hemisfério cerebral (GUERREIRO *et al.* 2000).

O que distingue a crise parcial simples (CPS) da crise parcial complexa (CPC) é o comprometimento da consciência nesta última, de forma que o indivíduo é capaz de perceber e interagir, porém de forma inadequada e pode ocorrer conjuntamente com sinais motores (leves ou focais), sensitivos, autonômicos e psíquicos. Já as crises generalizadas, são caracterizadas por perda da consciência, ou seja, o indivíduo não percebe e não interage com o meio, situação que pode ser acompanhada por sinais motores específicos como crises tônico-clônicas, atônicas, tônicas, clônicas ou mioclônicas (GUERREIRO *et al.* 2000).

Epilepsia de Lobo Temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia parcial em adultos, responsabilizando-se por, pelo menos, 40 % de todos os casos (CENDES e KOBAYASHI, 2000) e apresentando relevância não somente por acometer grande número de indivíduos, mas também pelo alto grau de refratariedade ao tratamento medicamentoso. Mas não se trata de uma doença exclusiva do adulto, ocorrendo também em crianças.

Atualmente, muitos estudos têm sido focados em crianças e incluindo largas proporções de pacientes com epilepsias idiopáticas tradicionais da infância (BERG e ENGEL, 2006).

Os tipos de crises que geralmente ocorrem na ELT são a crise parcial complexa, classificada como um subtipo das crises parciais, e caracterizada por início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência, e que podem ou não evoluir para crise tônico-clônica generalizada (CENDES, 2005a). As crises de lobo temporal podem cursar com sensação epigástrica, alucinações olfatórias ou gustativas, “deja vu”, “jamais vu”, automatismos oralimentares, postura distônica de mão (contralateral ao foco epileptogênico), alucinações visuais complexas e confusão pós-ictal proeminente (CENDES e KOBAYASHI, 2000).

De acordo com Engel 2001, algumas definições sofreram alterações e redefinições. Dessa forma, Síndrome Epiléptica é definida como um conjunto de sinais e sintomas que definem uma condição única de epilepsia, envolvendo mais de um tipo de crise, sendo assim, as alterações de lobo frontal por si só, por exemplo, não constituem uma síndrome. Já Doença Epiléptica ou Epilepsia vem redefinida como uma condição patológica com uma única e específica etiologia bem definida; portanto a epilepsia mioclônica progressiva é uma síndrome e Unverricht-Lundborg é uma doença. Já as crises focais e síndromes foram substituídas pelos termos crises parciais e síndromes relacionadas com a localização, bem como as crises epilépticas parciais simples e complexas são considerados termos não recomendáveis e não serão substituídos. Assim, o comprometimento ictal da consciência será descrito apenas quando apropriado de acordo com características individuais porém não será utilizado para classificar tipos específicos de crises (ENGEL, 2001).

A Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM) envolve regiões como o hipocampo e estruturas relacionadas (CENDES, 2005a). Dentre as supostas causas de ELTM pode-se citar esclerose hipocampal, pequenas lesões de tecidos assim como hamartomas ou tumores gliais, malformações vasculares e congênitas, e lesões gliais decorrentes de trauma ou infecções (CENDES, 2005a).

O Corpo Caloso, estrutura subcortical envolvida também nos processos de cognição parece sofrer alterações morfológicas e estruturais nas ELT (BERNASCONI *et al.* 2004). Muitos estudos têm focado na investigação dos efeitos da epilepsia nessas funções

cognitivas e em estruturas corticais e no desenvolvimento, porém apenas alguns deles focaram nas alterações do corpo caloso em associação com a ELT (WEBER *et al.* 2007). Esta estrutura desempenha um papel fundamental nas funções cognitivas e parece estar especialmente propensa a distúrbios ao longo do desenvolvimento cortical (WEBER *et al.* 2007).

A ELT associada à Esclerose Mesial Temporal (EMT) é hoje a síndrome epiléptica mais detalhadamente estudada tanto no âmbito clínico quanto no experimental (CENDES e KOBAYASHI, 2000). A EMT é a principal e fundamental causa da ELTM e está presente em 60 a 70% dos pacientes que são submetidos à cirurgia para tratamento de crises refratárias à medicação (CENDES, 2005a). Estudos indicam que pacientes que apresentam ELTM associada a esclerose hipocampal apresentam alto grau de refratariedade e o controle total das crises é alcançado em apenas 11% dos casos (SEMAH *et al.*, 1998).

A causa da EMT é desconhecida (CENDES e KOBAYASHI, 2000). O que se sabe é que existe uma alta incidência de convulsões febris complexas (crises febris prolongadas ou com sinais focais) geralmente no final da infância ou início da adolescência nos pacientes com EMT (CENDES, 2005a; CENDES *et al.* 1993a), porém existem evidências sugestivas de que a EMT é a causa das crises recorrentes e não consequência destas (CENDES, 2005a; CENDES *et al.*, 1993a; MEENCKE e VEITH, 1991), ou seja, por não haverem estudos populacionais mostrando uma relação significativa entre as crises febris na infância e subsequente Epilepsia de Lobo Temporal, apenas pode-se dizer que uma das possibilidades é que as crises febris precoces causam dano ao hipocampo e levam à EMT, e a outra sugere que ocorra crise febril devido à um hipocampo lesado por um insulto pré ou perinatal ou por pré-disposição genética, por exemplo anormalidades do desenvolvimento como displasia cortical focal e heterotopia (CENDES e ANDERMANN, 2003). Além disso, muitos estudos retrospectivos não têm mostrado relação significativa entre a atrofia das estruturas do LTM e a duração e frequência das crises (KULKS *et al.*, 1993; CENDES *et al.*, 1993b; CENDES, *et al.*, 1995).

Os termos Esclerose do Corno de Ammon, Esclerose Hipocampal e Esclerose Mesial Temporal são similarmente utilizados. Determinam a redução e endurecimento da estrutura em questão e histologicamente caracterizada por uma perda neuronal seletiva, com

proliferação astrogliar secundária que afetam várias partes do hipocampo e em diferentes níveis (CENDES, 2005a). Esta perda neuronal, se suficientemente pronunciada será evidenciada em imagens de ressonância magnética (RM) como uma redução do volume do hipocampo, freqüentemente associada com mudanças na intensidade de sinal (CENDES, 2005a).

As diferenças entre a ELT e as Epilepsias Extra-Temporais (EET) são basicamente a idade de início, que ocorre mais precocemente na infância ou na idade avançada nas EETs, enquanto que na ELT, a idade em que ocorre a primeira crise é o final da infância e o início da adolescência. As manifestações clínicas também são distintas, obedecendo a área afetada (GUERREIRO *et al.* 2000).

A utilização de drogas antiepilépticas (DAEs) deve ser iniciada após classificação adequada das crises e síndromes epiléticas (THEODORE, 1990), para um manejo adequado do paciente epilético, pois se sabe que durante as crises existem alguns riscos de dano físico. Apesar disso a principal justificativa para o início do tratamento medicamentoso em um paciente com epilepsia recém-diagnosticada são as conseqüências psicossociais (GUERREIRO *et al.*, 1998).

Muitos tipos de DAEs são utilizadas no tratamento das epilepsias. Geralmente são utilizadas como monoterapia (MARCO *et al.*, 2003), ou seja, há uma preferência em utilizar apenas um medicamento por vez no tratamento das epilepsias. A carbamazepina (CBZ) é eficaz na profilaxia de crises parciais simples (CPS) ou complexas (CPC) e crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) (GUERREIRO e PALMINI, 2000) sendo a mais bem tolerada (MATTSON, 1998) A Fenitoína (DHP) é bastante eficaz e não há diferenças estatisticamente significativas entre ela e a CBZ na prevenção de crises parciais e CTCG (MATTSON, 1998), porém seu uso contínuo e prolongado pode produzir toxicidade e como efeito adverso inclusive atrofia cerebelar (MARCO *et al.*, 2003). O Valproato de Sódio (VPA) age nas CTCG, crises de ausência e crises mioclônicas, crises generalizadas primárias (GUERREIRO e PALMINI, 2000). O Fenobarbital (PB) é o mais tradicional e tem eficácia terapêutica confirmada no controle das crises parciais e CTCG, porém causa mais efeitos colaterais nas esferas cognitivas (fadiga, falta de concentração) e comportamentais (irritabilidade, hipercinesia e agressão, em crianças), além da tolerância à

medicação (ENGEL, 1989). O Clobazan (CLB) é um benzodiazepínico e geralmente não é aplicado como monoterapia, ou seja, não é utilizada sozinha para o controle de crises, mas sim com adjuvante de outros tais como a CBZ e VPA (politerapia) (GUBERMAN, 1990). O Clonazepan (CLP) é também um benzodiazepínico reconhecido para crises mioclônicas e CTG sendo reservado ao tratamento de epilepsias refratárias a outros fármacos, geralmente em politerapia (GUERREIRO e PALMINI, 2000).

A cirurgia também é uma forma de tratamento disponível e eficaz para a epilepsia, sendo indicada para os pacientes refratários, ou seja, para os indivíduos que já tentaram diversos tratamentos medicamentosos, utilizando inclusive doses máximas toleradas de diversas drogas e até mesmo a politerapia, sem controle absoluto das crises; além da caracterização da refratariedade medicamentosa, a indicação de cirurgia depende também da localização precisa do foco epileptogênico, que é alcançada através da análise dos exames de eletroencefalograma em conjunto com exames de imagem Ressonância Magnética, PET e SPECT. (SAKAMOTO 2004; KNOWLTON *et al.* 2008; ENGEL, 1996). A remoção cirúrgica do tecido cerebral acometido (foco epileptogênico) levará a um melhor controle das crises (NETO e CENDES, 2000).

A remoção cirúrgica no tratamento de algumas formas de epilepsia refratária tem sido utilizada há mais de 100 anos e os recentes avanços no diagnóstico, na microcirurgia e na neuroimagem aumentaram o interesse dos especialistas pela terapia cirúrgica nas duas últimas décadas (NETO e CENDES, 2000; ENGEL *et al.*, 2003a; FEINDEL, 2003; WIEBE *et al.*, 2001, YASUDA *et al.* 2006). O objetivo da cirurgia é a remoção da zona epileptogênica (LURDERS e AWAD, 1991), que é definida como aquela necessária e suficiente para a geração de crises epiléticas, além de oferecer maior probabilidade de reabilitação psicossocial do indivíduo (NETO e CENDES, 2000). Os tipos de cirurgia variam de acordo com o tipo de epilepsia ou síndrome epilética, e dessa forma, podem ser realizadas desde lobectomias parciais até ressecção seletiva de estruturas envolvidas do lobo temporal. Quando o procedimento cirúrgico envolve estruturas de outras áreas cerebrais, como nas epilepsias extra-temporais, os exames de imagem como a Ressonância Magnética (RM) e a eletrocorticografia (EEG) são os recursos escolhidos para a

determinação da área de ressecção cirúrgica mais adequada (NETO e CENDES, 2000), associados a outras técnicas de imagem como PET e SPECT (KNOWLTON *et al.*, 2008).

Exames como EEG e RM são importantes no diagnóstico da epilepsia e de síndromes epiléticas, porém não conseguem estabelecê-lo por si só. São como um complemento, que juntamente com a história clínica do paciente, torna-se muito importante para o diagnóstico. O EEG fornece dados importantes a respeito da natureza das crises, podendo contribuir com diagnósticos diferenciais (SAKAMOTO *et al.*, 2000). A RM fornece dados na evolução e lateralização do foco epileptogênico, e ainda na evolução do volume das estruturas relacionadas (LAAKSO *et al.*, 1997), que também serve de parâmetro para o controle das intervenções adequadas.

A RM tem sido uma ferramenta fundamental na identificação pré-operatória da atrofia hipocampal, com confiabilidade de 97% para se identificar anormalidades associadas à esclerose hipocampal (BERKOVIC *et al.*, 1991; CENDES *et al.*, 1993c; JACKSON *et al.*, 1990). Além disso, facilita a avaliação da cirurgia de epilepsia por revelar anormalidades estruturais cerebrais adjacentes (ERIKSSON *et al.*, 2007). Quando um modelo ideal de RM e exame neuropatológico pós-operatório da ressecção cirúrgica não identificam anormalidades estruturais adjacentes, o resultado após a cirurgia tende a ser menos satisfatórios ((BLUME *et al.*, 2004; JEHA *et al.*, 2006), refletindo uma ausência de remoção total do foco ou anormalidade tecidual não detectada por imagem ou pela patologia (ERIKSSON *et al.*, 2007).

Dentre as anormalidades hipocampais encontradas na RM dos pacientes com ELTM associada a esclerose hipocampal, as principais são: atrofia do hipocampo (sendo que em 90-95% há diagnóstico histopatológico), perda da arquitetura interna (60-95% dos casos), aumento do sinal em T2 (80-85% dos casos) e diminuição do sinal em T1 (10-95% dos casos) (JACKSON *et al.*, 1993; KUZNIECKY *et al.*, 1993, WIESER, 2004).

A possibilidade de estudos volumétricos por meio da imagem de RM possibilita estudos da anatomia cerebral *in vivo* (BONILHA *et al.*, 2004), além de ser ferramenta eficaz para se determinar prejuízos teciduais, particularmente nas epilepsias de lobo temporal (CENDES *et al.*, 1993d).

A mensuração do volume hipocampal por RM é capaz de detectar atrofia em 12 a 88% dos pacientes com epilepsia refratária (KUZNIECKY *et al.*, 1987; ORMSON *et al.*, 1986) além de ser uma técnica de grande valor potencial na localização de regiões epiléticas. Estudo comparativo de RM, EEG e CT demonstrou que a RM volumétrica apresenta 64% de especificidade e 75% de sensibilidade para quantificar atrofia hipocampal em pacientes que apresentam crises temporais mesiais, sendo assim um método válido, não invasivo e de boa acurácia quando comparado com outras formas de avaliação quantitativa de estruturas de interesse (SPENCER *et al.*, 1993).

Muitos estudos têm estabelecido a RM como forma de se localizar lesões estruturais que não são detectáveis com outras técnicas de imagem em pacientes com epilepsia (THEODORE *et al.*, 1986; FRANCESCHI *et al.*, 1989).

A volumetria utilizada em imagens de RM é um dos mais confiáveis métodos para acessar uma patologia, oferecendo alta precisão e em menos tempo que outros tipos de abordagem (LAAKSO *et al.*, 1997). A análise volumétrica é aplicada principalmente com finalidade de pesquisa, uma vez que imagens com boa resolução permitem o diagnóstico de atrofia hipocampal baseado em critérios de análise visual como os descritos anteriormente (CENDES *et al.*, 1993d; JACK *et al.*, 1995). Os resultados da volumetria têm elevado valor tanto para o estudo da história natural quanto para a compreensão da epileptogênese da epilepsia de lobo temporal mesial.

Estudos prévios têm demonstrado que a ELT apresenta características de patologia progressiva com piora dos danos estruturais bem como declínio cognitivo, principalmente em pacientes com crises refratárias (NEARING *et al.*, 2007; CENDES, 2005b); um estudo realizado com a técnica de morfometria baseada em voxel revelou uma piora da atrofia de substância branca e cinzenta nos pacientes com ELTM, associada à duração prolongada da epilepsia bem como a refratariedade às medicações (COAN, 2009). Desta forma, neste estudo pretendemos investigar a progressão de atrofia de estruturas subcorticais (hipocampo e corpo caloso) através da volumetria manual em pacientes com ELTM submetidos ao tratamento clínico ou cirúrgico, bem como a relação com o controle das crises dentro desses dois grupos.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

O presente estudo tem como objetivo avaliar a progressão da atrofia hipocampal e do corpo caloso, em pacientes com epilepsia de lobo temporal (ELT), refratários ou não aos tratamentos clínico ou cirúrgico.

### **Objetivos Específicos:**

1. Avaliar se o tipo de tratamento (clínico ou cirúrgico) está associado à progressão da atrofia nas estruturas:
  - a. Hipocampo ipsilateral (atrófico) e contralateral
  - b. Corpo caloso
  
2. Avaliar se o controle de crises está associado à progressão da atrofia das mesmas estruturas;

# **METODOLOGIA**

## **METODOLOGIA**

O estudo é do tipo retrospectivo. Neste estudo incluímos todos os pacientes que consecutivamente tiveram consultas em nosso ambulatório de epilepsia e preenchem os critérios de inclusão abaixo citados.

### ***1. Identificação dos grupos de estudo***

Foram selecionados pacientes com ELTM (operados ou sob tratamento clínico), acompanhados nos ambulatórios de Epilepsia do Hospital das Clínicas - Unicamp. Utilizamos neste estudo as imagens de RM já adquiridas rotineiramente para avaliação pré e pós-operatória.

#### *Caracterização dos grupos:*

Os pacientes do Ambulatório de Epilepsia que compareceram para as consultas no período entre agosto de 2002 e outubro de 2004 foram divididos em 2 grupos:

#### *A. Grupo Clínico (30 indivíduos)*

A.1 Com controle de crises (benignos): 15 indivíduos; CLB

A.2 Sem controle de crises (candidatos ao tratamento cirúrgico - refratários): 15 indivíduos; CLR

#### *B. Grupo Cirúrgico (30 indivíduos)*

B.1 Com controle de crises (benignos): 15 indivíduos; CXB

B.2 Sem controle de crises (falha do tratamento cirúrgico - refratários): 15 indivíduos; CXR

Pacientes com ELTM controlada: pacientes sob tratamento clínico exclusivo e pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico que obtiveram controle de crises, com manutenção de DAEs.

Pacientes com ELTM refratária: uso em dose máxima tolerada de no mínimo duas DAE`s, adequadas ao tipo de crise, por um período mínimo de um ano e manutenção de

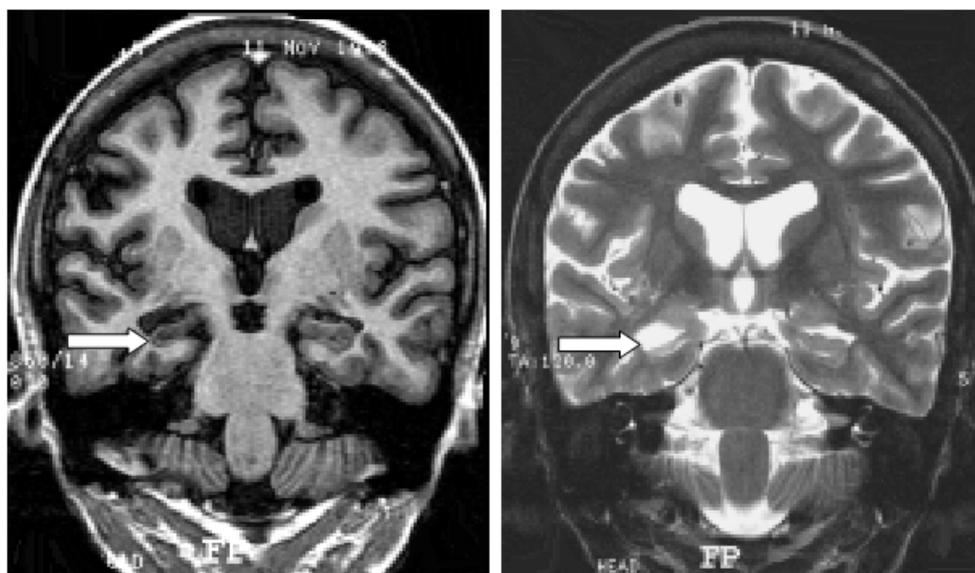
crises na frequência mínima de um episódio por mês (critério para investigação pré-operatória); pacientes do grupo cirúrgico que permaneceram com crises após o procedimento.

### *C. Grupo Controle*

Incluimos 19 controles que apresentavam dois exames de RM em nosso banco de imagens, indivíduos com faixa etária e gênero semelhante aos grupos de pacientes estudados, sem patologia neurológica e RM normal.

## **2. Critérios de Inclusão**

- Idade acima de 12 anos;
- Ter realizado dois exames de RM em alta resolução; os pacientes dos grupos clínicos deveriam ter duas imagens e os pacientes submetidos à cirurgia deveriam ter o exame pré e pós-operatório. Diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de ELTM;
- RM inicial com evidências de atrofia hipocampal unilateral (*Figura 1*).



*Fig 1a.* Imagem Ponderada em T1 e *Fig 1b.* Imagem Ponderada em T2

*Figura 1-* Achados de RM em pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal. Diminuição do volume, alteração do formato, hipersinal em T2, aumento relativo do volume do corno temporal do ventrículo lateral (setas brancas).

### **3. Critérios de exclusão:**

- Lesões cerebrais que requerem cirurgia de urgência;
- Contra-indicações para o exame de RM; por exemplo: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intracranianos (para aneurisma), claustrofobia severa;
- Co-existência de outra doença afetando o SNC;
- Gravidez;
- Não consentimento para participação no estudo.

### **4. Protocolo:**

Pacientes submetidos à cirurgia - protocolo de investigação pré-operatória: Os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico conforme rotina do serviço. EEGs interictais;

- Vídeo – EEG conforme rotina em nosso serviço;
- SPECT ictal e interictal quando indicados;
- Avaliação neuropsicológica;
- Exame neurológico detalhado
- Ressonância magnética: 1) *Imagens sagitais* T1 ponderadas “spin echo” (espessura de 6 mm, ângulo de excitação de  $180^{\circ}$  - TR= 430 ms, TE= 12 ms, matriz de 200x350, FOV= 25x25 cm). 2) *Imagens no plano coronal oblíquo*, obtidas em um plano perpendicular ao longo eixo da formação hipocampal, definidas nas imagens sagitais. T2 ponderadas “fast spin echo” (espessura de 4 mm; ângulo de excitação de  $120^{\circ}$ ; TR= 5800; TE= 129; matriz de 252x320; FOV= 18x18 cm). T1 ponderadas “inversion recovery” (espessura de 3 mm; ângulo de excitação de  $200^{\circ}$ ; TR IR 2800; TE= 14; TI= 840; matriz de 130x256; FOV= 16x18 cm). 3) *Imagens no plano axial: FLAIR*; TE= 90; TR=10099; TI=2.550.000; ângulo de excitação  $110^{\circ}$ ; matriz de 250x250; FOV= 24x24cm; espessura de 5mm. *Aquisição 3D obtida no plano sagital “gradient-echo”* T1 ponderadas (espessura de 1 mm; ângulo de excitação de  $35^{\circ}$ ; TR= 22; TE= 9; matriz de 256x220; FOV= 230x250, com voxels isotrópicos de 1 mm.
- Cirurgia: Os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico conforme rotina do serviço. Os procedimentos cirúrgicos são amigdalohipocampectomia seletiva via

transsilviana e lobectomia temporal anterior associada à amigdalohipocampectomia. As cirurgias foram realizadas pela equipe de Cirurgia de Epilepsia.

### **5. Aquisição das imagens de RM**

As imagens de RM dos indivíduos foram adquiridas previamente e fazem parte de um banco de imagens do Laboratório de Neuroimagem do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Utilizamos imagens de RM adquiridas em um sistema de RM de 2 Tesla (Elscent Prestige, Haifa, Israel). Aquisição 3D obtida no plano sagital "gradient-echo" T1 ponderadas (espessura de 1 mm; ângulo de excitação de 35 °; TR= 22; TE= 9; matriz de 256x220; FOV= 230x250, com voxels isotrópicos de 1 mm.

### **6. Volumetria Manual:**

Realizamos a volumetria manual das estruturas de interesse em 2 RM de cada paciente adquiridas com um intervalo de aproximadamente 2,5 anos para todos os grupos.

- Pré-processamento: Inicialmente as imagens adquiridas com o formato DICOM foram transformadas para o formato MNC (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>). Após a transformação para o formato MNC as imagens foram normalizadas para um espaço padrão (TAILARACH e TOURNOUX, 1988) a fim de se corrigir diferenças no volume cerebral e orientação das estruturas (BONILHA *et al.*, 2004). Finalmente as imagens passaram por uma etapa para correção de não-homogeneidade através do software N3 (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3>) (SLED *et al.*, 1998).
- Renomeação das imagens: todas as imagens foram renomeadas com códigos para ocultar o nome e o momento de sua realização. Desta forma a segmentação foi realizada totalmente às cegas, ou seja, o executor não tinha nenhum conhecimento sobre o status da imagem que estava segmentando. Não sabia se era paciente ou

controle, nem tinha informação sobre a condição clínica (benigno ou refratário). A exceção ocorria em relação às imagens pós- operatórias em que a lacuna cirúrgica era evidente.

- Segmentação manual: foram realizadas em um computador tipo PC, utilizando um aplicativo semi-automático (Display-  
<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display/Display.html>) (Figura2) que permite o traçado manual dos contornos das estruturas de interesse, gerando também o volume em voxels, mm<sup>3</sup> e cm<sup>3</sup> (Figura 3). Os limites anatômicos das estruturas foram delineados manualmente nas “fatias” individualmente, seguindo protocolos validados previamente (PRUESSNER *et al.*, 2000; BONILHA *et al.*, 2004) bem como orientação em atlas anatômicos (DUVERNOY, 1988; duvernoy, 1991).  
 Figuras 2a, 2b, 2c, 3a e 3b

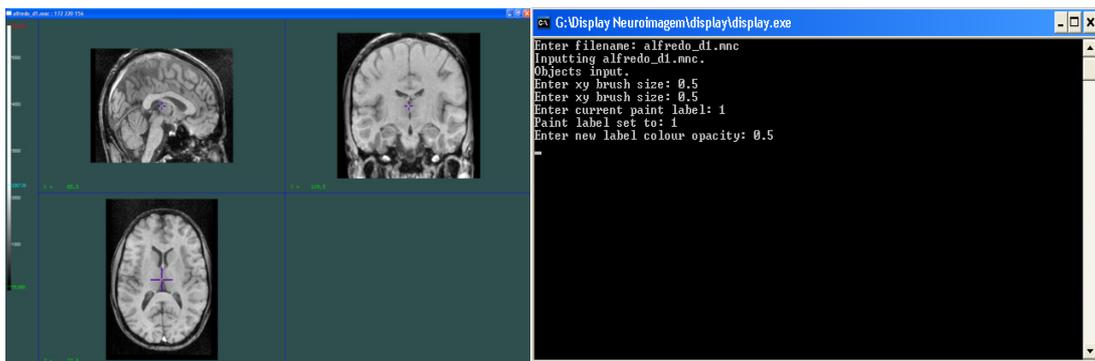


Fig 2a. Display: apresentação da imagem e Fig 2b. Apresentação dos dados

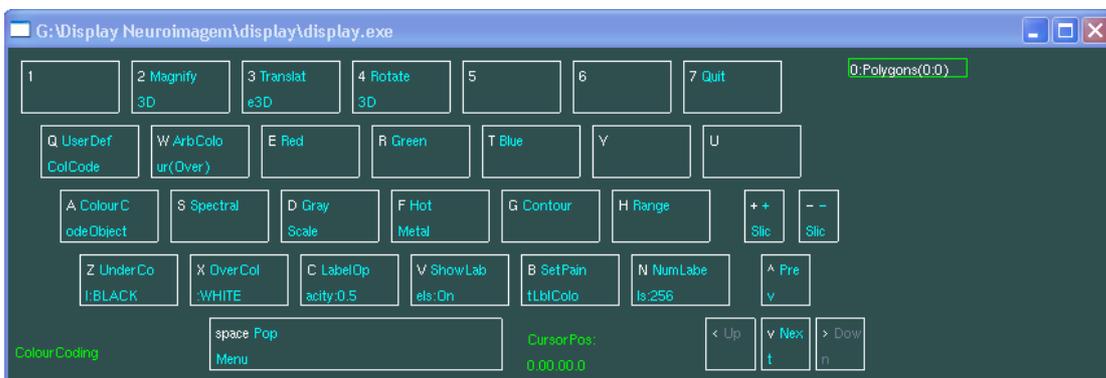
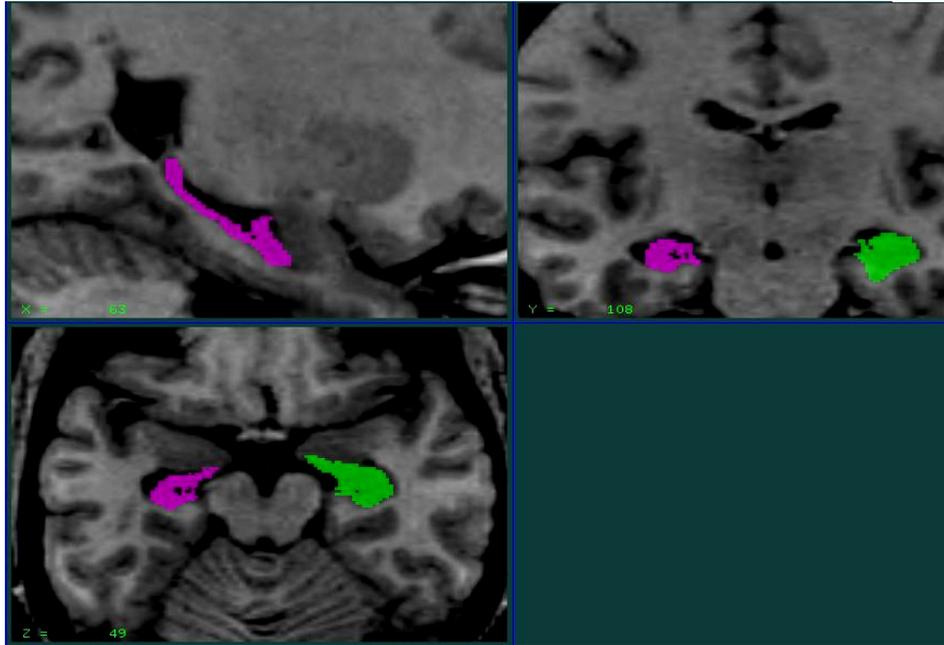
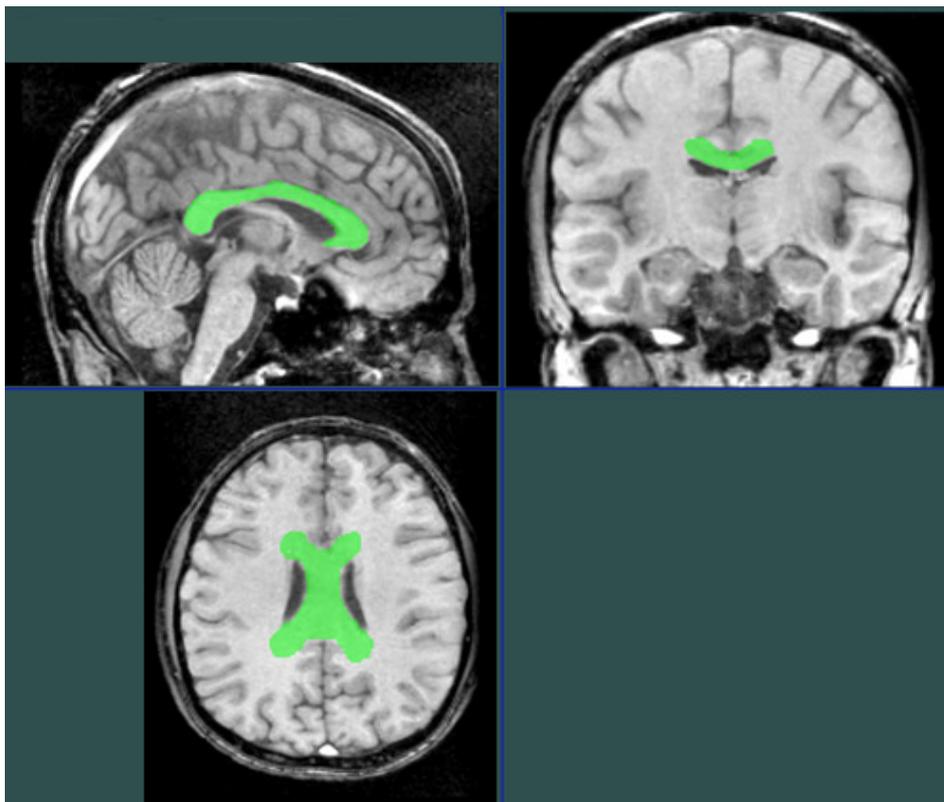


Figura 2c. Tela de comandos



*Figura 3a.* Segmentação manual dos hipocampos acometido (roxo) e contralateral (verde).



*Figura 3b.* Segmentação manual do corpo caloso.

Os seguintes parâmetros foram utilizados para a avaliação dos indivíduos participantes:

- Atrofia das estruturas: volume da estrutura segmentada;
- Assimetria das estruturas: razão entre o volume da estrutura ipsilateral ao hipocampo atrofico/estrutura contralateral;
- Comparação destas duas variáveis com os resultados dos controles normais.

Para avaliar a progressão de dano (atrofia) das estruturas mensuradas, utilizamos o z-score da razão obtida entre o volume da estrutura da RM2 e o volume da estrutura na RM1. Desta forma, calculamos a razão de progressão para cada estrutura.

Razão: volume da estrutura na RM2/volume da estrutura na RM1

Z-score: (Razão do paciente – média da razão nos controles)/desvio padrão dos controles

*Obtivemos então:*

Grupo Cirúrgico:

- Z-score da razão de progressão do hipocampo contralateral;
- Z-score da razão de progressão do corpo caloso;

Grupo Clínico:

- Z-score da razão de progressão do hipocampo ipsilateral;
- Z-score da razão de progressão do hipocampo contralateral; Z-score da razão de progressão do corpo caloso.

## ***7. Classificação pós-operatória de Engel***

Os pacientes operados foram classificados de acordo com os resultados propostos por Engel (ENGEL J JR. *et al.*, 1993).

I. Livre de crises incapacitantes:

IA. Completamente livre de crises desde a cirurgia;

IB. Presença de CPS desde a cirurgia;

IC. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas totalmente livre de crises nos últimos dois anos;

ID. Crise convulsiva generalizada decorrente de abstinência de DAE.

II. Crises incapacitantes raras (“quase totalmente livre de crises”):

IIA. Inicialmente livre de crises, mas atualmente com crises raras;

IIB. Crises incapacitantes raras desde a cirurgia;

IIC. Crises incapacitantes desde a cirurgia, mas que se tornaram raras durante o período mínimo de dois anos;

IID. Somente crises noturnas.

III. Melhora (crises, funções cognitivas, qualidade de vida):

IIIA. Redução das crises;

IIIB. Períodos prolongados sem crises até maiores do que a metade do tempo de seguimento, mas não inferiores a dois anos.

IV. Sem melhora:

IV A. Redução significativa das crises;

IV B. Nenhuma mudança;

IV C. Piora das crises.

## **8. Análise crítica dos dados**

Analisamos as características populacionais dos pacientes selecionados incluindo idades de entrada no estudo, antecedentes de crise febril, idade de início das crises, gênero, história de estado de mal, frequência mensal de crises. Realizamos análise estatística para

testar as hipóteses já citadas, utilizando testes apropriados para cada tipo de variável a fim de comparar a progressão de atrofia nas duas formas de tratamento. Utilizamos testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis para comparar médias entre dois grupos e teste de Wilcoxon para as análises pareadas entre os subgrupos. Utilizamos ainda o Teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste T simples para variáveis contínuas quando comparamos os grupos de 30 indivíduos (grupos clínico e cirúrgico).

Para a comparação do z-score entre os 4 grupos realizamos o teste de ANCOVA, covariando para o tempo entre a RM1 e RM2.

Utilizares o pacote estatístico SYSTAT 9 (San Jose, California, USA, Systat Software Inc. -SSI).

### ***9. Aspectos éticos da pesquisa***

Os pacientes foram informados previamente quanto ao conteúdo e importância dos estudos realizados no laboratório de Neuroimagem e o termo de consentimento já havia sido assinado anteriormente pelos participantes da pesquisa, visto que o presente estudo se trata de um aprofundamento de um estudo já realizado. Os pacientes assinaram um termo de consentimento informado que inclui as informações sobre a pesquisa bem como a possibilidade de desistência da mesma em qualquer etapa de seu tratamento sem que venha sofrer prejuízos pela desistência. Os pacientes foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados, e informados de que sua participação seria voluntária e que a recusa em participar de tal estudo não acarretaria prejuízos para seu tratamento. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um formulário de consentimento específico para tal estudo.

O exame de Ressonância Magnética (RM) é seguro e não apresenta complicações ou efeitos colaterais. As únicas possíveis contra-indicações para o exame de RM são próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intra-cranianos (para aneurisma), devido à possibilidade de descolamento de partes ferro-magnéticas em um campo magnético potente como o de um sistema de RM e que foram devidamente respeitadas.

A realização do procedimento cirúrgico foi explicada em detalhes para todos os pacientes, bem como os riscos envolvidos na sua execução, incluindo os déficits transitórios e ou permanentes. Os pacientes do grupo clínico, recebendo tratamento clínico-farmacológico, foram convidados a participar da pesquisa enquanto aguardavam realização da investigação complementar e a convocação para a cirurgia.

Todos os pacientes foram informados que poderiam desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que ocorresse constrangimento ou qualquer espécie de prejuízo em seu tratamento.

Este projeto é parte integrante do Programa Temático Cinapce (Centro Multimodal de Neuroimagem Para Estudos Em Epilepsia) – Processo # 05/56578-4 – e está vinculado ao projeto de doutorado # 05/59258-0, aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

### *Avaliação clínica:*

Neste estudo, incluímos 30 pacientes no grupo clínico e 30 pacientes no grupo cirúrgico, ambos subdivididos em benignos (n=15) e refratários (n=15). Não encontramos diferenças significativas entre os grupos de pacientes e controles quanto à distribuição de gênero (p=0,595); a comparação entre os grupos clínico e cirúrgico também mostrou que os dois grupos eram equilibrados quanto ao gênero (p=0,589) (Tabelas 1a e 1b).

Características da amostra:

	<b>Pacientes</b>	<b>Controles</b>	<b>P</b>
<i>Gênero</i>	65%F / 35%M	58%F / 42%M	p= 0,589
<i>Idade(anos)</i>	38±10,2	35,9±8,8	p= 0,323

*Tabela 1a:* Características dos indivíduos recrutados, pacientes e controles.

	<b>Clínico</b>	<b>Cirúrgico</b>	<b>P</b>
<i>Gênero</i>	60%F	70%F	p= 0,595
<i>Idade(anos)</i>	41,2±10,4	34,8±9,1	p= 0,015
<i>Idade início das crises (anos)</i>	13,2±11,7	6,2±5,6	p= 0,004

*Tabela 1b:* Características dos pacientes do grupo clínico e cirúrgico.

Quanto à idade dos indivíduos, não houve diferença significativa quando comparados grupo total de pacientes (n=60), com idade média de 38±10,2 anos com o grupo controle (n=19), com idade média de 35,9±8,8 (p=0,323), (Gráfico 1a). Porém quando comparados os indivíduos tratados, o grupo clínico (n=30) apresentava idade média de 41,2±10,4 enquanto o grupo cirúrgico apresentava idade média de 34,8±9,1 (p=0,015) (Gráficos 1b e 1c).

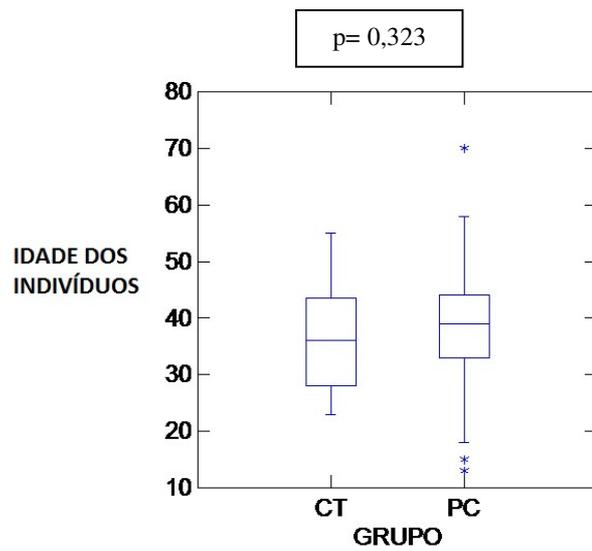
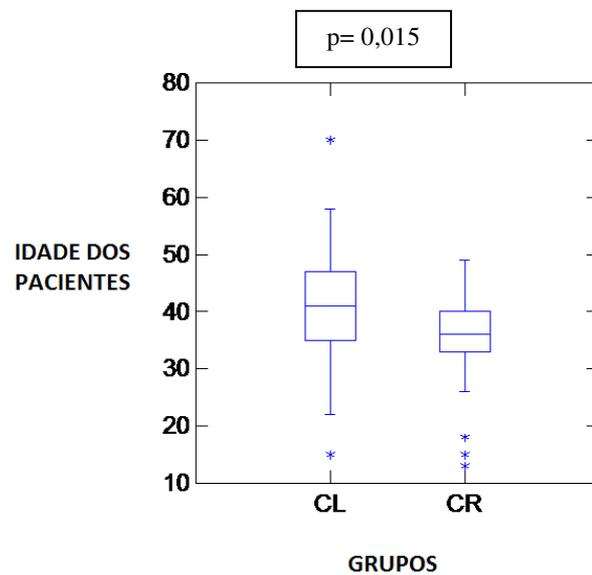


Gráfico 1a: Idade dos indivíduos - pacientes (PC) X controles (CT).



Gráficos 1b: Comparação de idade entre os indivíduos dos grupos Clínico (CL) e Cirúrgico (CR).

Comparando os indivíduos dentro do mesmo grupo, não encontramos diferença entre a idade dos sujeitos do grupo clínico benigno comparado com o grupo clínico

refratário ( $p=0,852$ ), nem entre os indivíduos do grupo cirúrgico controlado (benigno – Engel IA) e cirúrgico com crises após a cirurgia ( $p=0,467$ ) (Gráficos 2a e 2b).

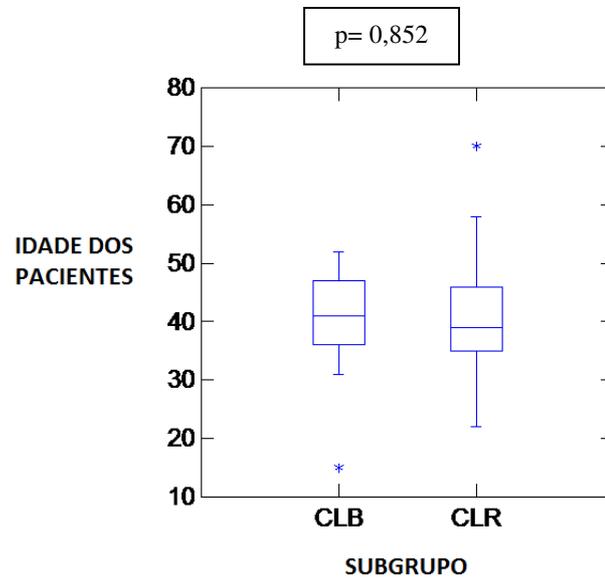


Gráfico 2a: Comparação de idade entre os indivíduos dos subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR).

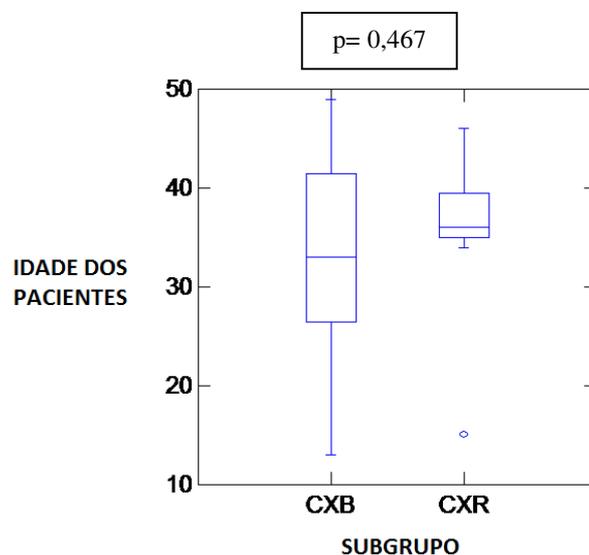


Gráfico 2b: Comparação da idade entre os indivíduos dos subgrupos Cirúrgico com controle de crises (CXB) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (CXR).

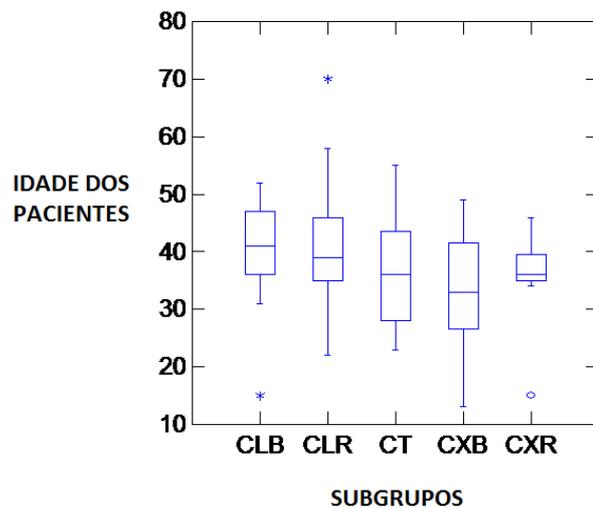


Gráfico 2c: Idade de todos os grupos de estudo.

Com relação à idade de início das crises, os indivíduos do grupo cirúrgico foram os que apresentaram um início mais precoce das crises, com uma idade média em anos de  $6,2 \pm 5,6$  anos (Média  $\pm$  Desvio Padrão) comparada a uma idade média de  $13,2 \pm 11,7$  anos no grupo clínico ( $p=0,004$ ), (Gráficos 3a). Quando realizamos a mesma comparação entre os subgrupos, não houve diferença significativa entre os indivíduos do grupo clínico benigno versus o grupo clínico refratário ( $p=0,771$ ) (Gráfico 3b), nem entre os subgrupos cirúrgicos ( $p=0,073$ ) (Gráfico 3c).

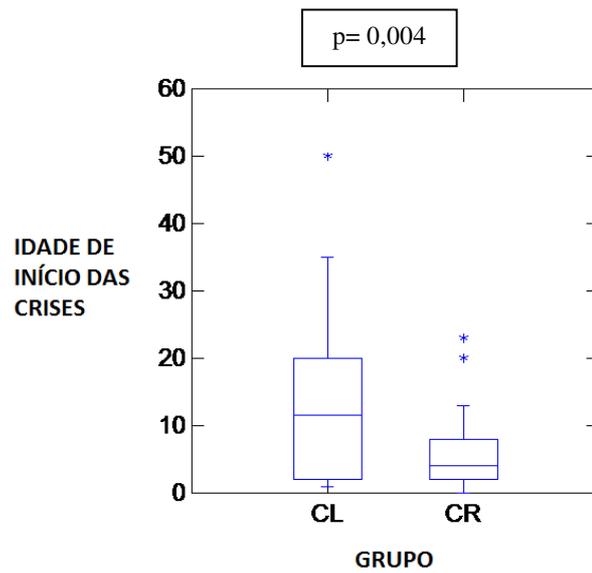


Gráfico 3a: Comparação de idade de início das crises entre os grupos Clínico (CL) e Cirúrgico (CR) .

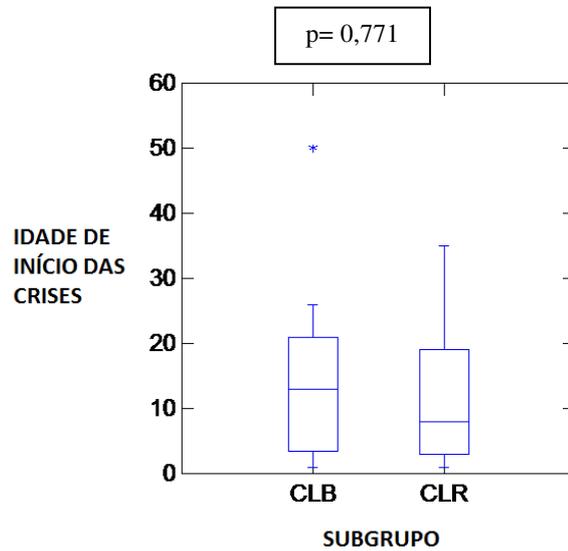
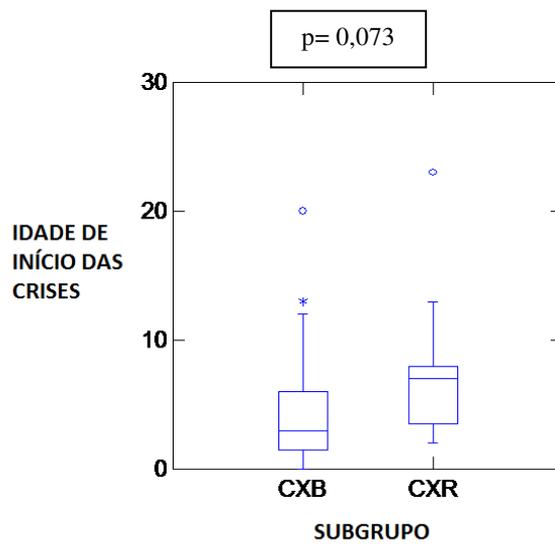
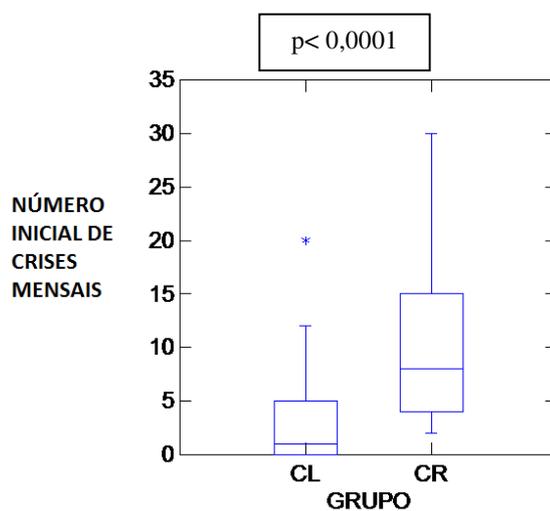


Gráfico 3b: Comparação de idade de início das crises entre os indivíduos dos subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR).



*Gráfico 3c:* Comparação de idade de início das crises entre os indivíduos dos subgrupos Cirúrgico com controle de crises (CXB) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (CXR).

A frequência mensal média de crises no início do estudo foi maior para o grupo cirúrgico ( $11,7 \pm 9,7$ ) que para o grupo clínico ( $3,6 \pm 4,7$ ) com  $p < 0,0001$  (Gráfico 4a).



*Gráficos 4a:* Comparação da frequência mensal de crises entre os grupos Clínico (CL) e Cirúrgico (CR).

Realizando a mesma comparação entre o subgrupo clínico benigno versus refratário, encontramos uma diferença significativa ( $p < 0,0001$ ) em relação ao número de crises iniciais do estudo, porém o mesmo não ocorreu quando a mesma comparação foi feita para os outros dois subgrupos, cirúrgico com controle de crises e cirúrgico com persistência de crises após cirurgia. ( $p = 0,769$ ), sugerindo não existir diferença significativa com relação ao número inicial de crises (Gráficos 4b e 4c).

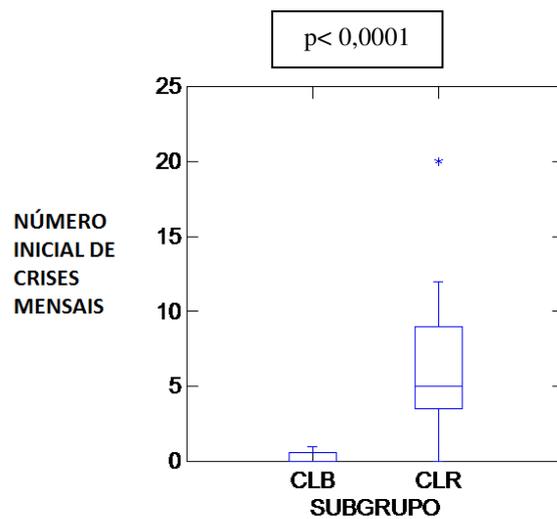
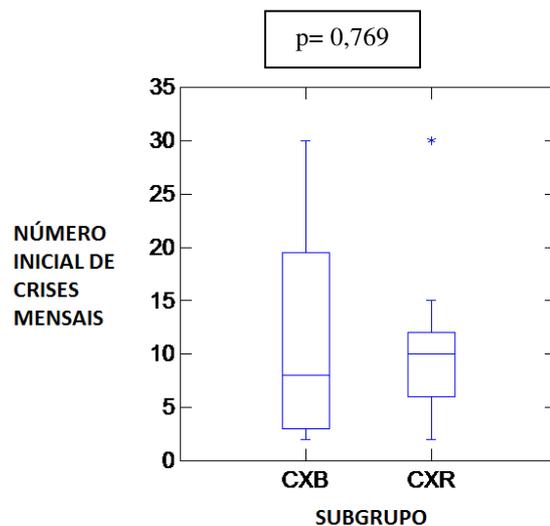
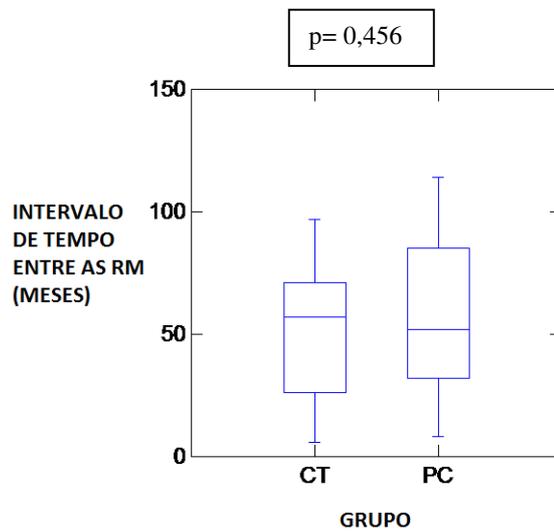


Gráfico 4b: Comparação da frequência mensal de crises entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR).



*Gráfico 4c:* Comparação da frequência mensal de crises entre os subgrupos Cirúrgico com controle de crises (CXB) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (CXR).

A média de tempo de intervalo entre as duas ressonâncias foi de  $45,4 \pm 26,2$  meses (intervalo de 19-72 meses) para o grupo cirúrgico e  $72 \pm 32,3$  (intervalo de 40-104 meses) para o grupo clínico ( $p=0,001$ ), porém não encontramos diferença significativa quando comparamos o grupo de pacientes (MÉDIA $\pm$ DP) com o grupo controle  $53 \pm 29$  (intervalo de 24 a 82 meses) com  $p=0,456$  (Gráficos 5a e 5b, Tabelas 1a e 1b).



*Gráfico 5a:* Intervalo de tempo entre as duas imagens de RM nos grupos Controle (CT) e Pacientes (PC).

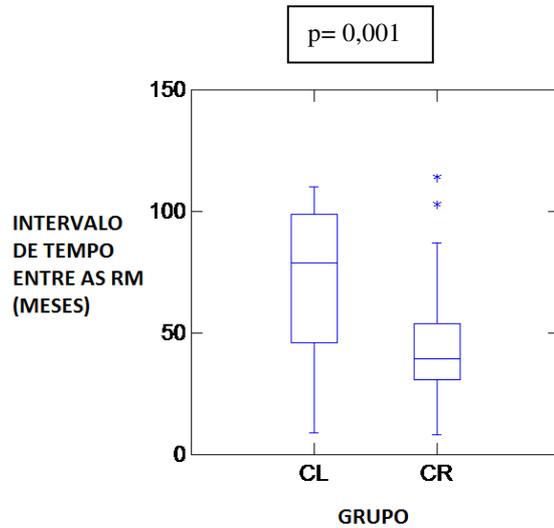


Gráfico 5b: Intervalo de tempo entre as duas imagens de RM nos grupos Clínico (CL) e Cirúrgico (CR).

**Resultados da volumetria:**

Análise do volume absoluto das estruturas e classificação de crises nas RM1 e RM2 (Tabela 2).

	Volume Hipocampo Contralateral		Volume Hipocampo Ipsilateral		Volume Corpo Caloso		Nº Crises Mensais/ Classificação Engel	
	RM1	RM2	RM1	RM2	RM1	RM2	RM1	RM2
<b>CLB</b>	3997±399	3799±473	3328±498	2920±450	12726±1916	11722±1599	0,2±0,4	0
<b>CLR</b>	3663±398	3391±526	2788±730	2523±751	11837±2197	10835±1980	6,3±5,1	5,5±5,1
<b>CXB</b>	3759±384	3436±325	----	----	12372±2120	11502±2343	12,2±11	IA (100%)
<b>CXR</b>	3808±760	3361±602	----	----	12119±1332	11325±1330	11,2±8,5	IB (20%) IC (6,6%) IIA(60%) IIIA(13,3%)

*Tabela 2:* Resultados da volumetria das estruturas de acordo com todos os subgrupos e classificação das crises. (Dados volumétricos em mm<sup>3</sup>, dispostos como média+ desvio padrão).

<b>Taxa de Atrofia das Estruturas entre RM1 e RM2 (%)</b>			
	<b>Hipocampo Ipsilateral</b>	<b>Hipocampo Contralateral</b>	<b>Corpo Caloso</b>
<b>CLB</b>	12,2%	4,9%%	7,8%
<b>CLR</b>	9,5%	7,4%	8,4%
<b>CXB</b>	-----	8,5%	7,0%
<b>CXR</b>	-----	11,7%	6,5%

*Tabela 3:* Taxa de atrofia de todas as estruturas no intervalo de tempo entre a RM1 e RM2. Dados dispostos em porcentagem (%).

A análise do grupo controle, não revelou progressão de atrofia tanto para o hipocampo considerado menor ( $p= 0,533$ ), quanto o hipocampo considerado maior ( $p= 0,494$ ). O corpo caloso desses indivíduos também não apresentou alteração significativa ( $p= 0,260$ ), Gráficos 6a, 6b e 6c.

Na avaliação volumétrica em questão, obtivemos valores estatisticamente significativos quanto à alteração de volume de todas as estruturas avaliadas.

### ***Análise volumétrica do hipocampo***

#### ***a) Grupo Clínico:***

Identificamos uma diminuição do volume dos hipocampos, tanto ipsilateral quanto os contralaterais, nos dois subgrupos, benigno e refratário (Gráfico 6a). Em relação ao hipocampo ipsilateral (atrófico) houve redução volumétrica significativa tanto no grupo benigno ( $p=0,001$ ), quanto no grupo refratário ( $p= 0,003$ ); devemos ressaltar porém que os dois grupos diferiam na RM1, uma vez que o grupo clínico benigno apresentava um hipocampo ipsilateral com volume maior que o grupo refratário ( $p=0,049$ ). (Gráfico 6b)

O hipocampo contralateral ao foco epileptogênico do grupo CLR também apresentou um grau de atrofia significativo ( $p= 0,001$ ), e o mesmo ocorreu para CLB ( $p=$

0,011), também neste caso o hipocampo contralateral do grupo refratário eram menor inicialmente que o do grupo benigno ( $p=0,049$ ). (Gráfico 6a e 6c).

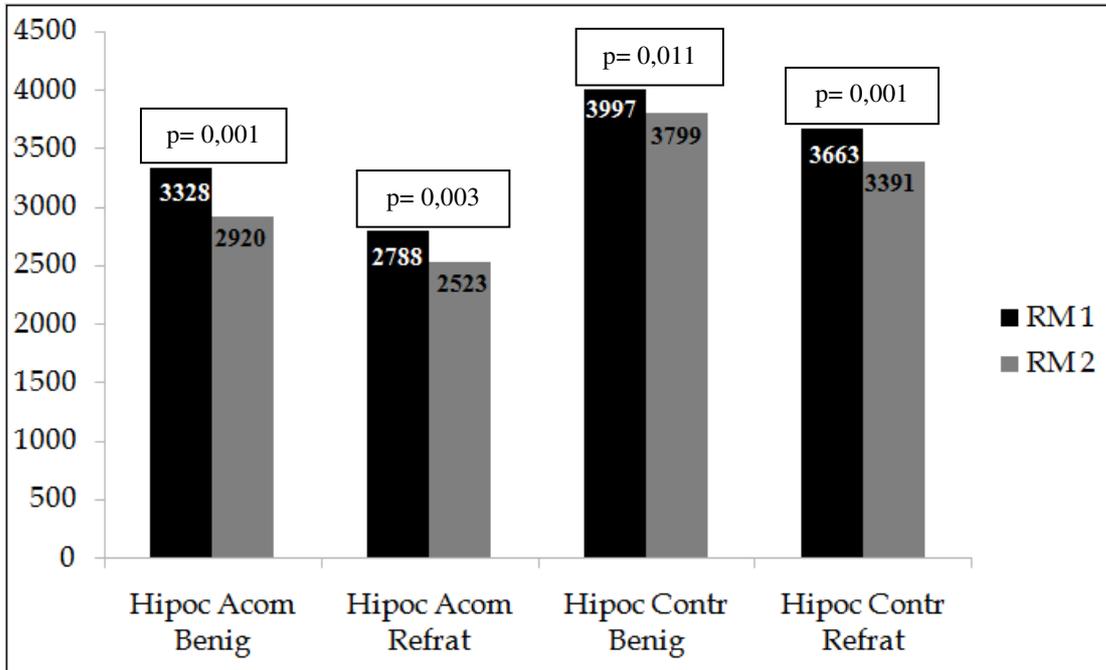


Gráfico 6a: Comparação do volume dos hipocampus ipsilateral e contralateral entre os subgrupos clínico benigno e clínico refratário.

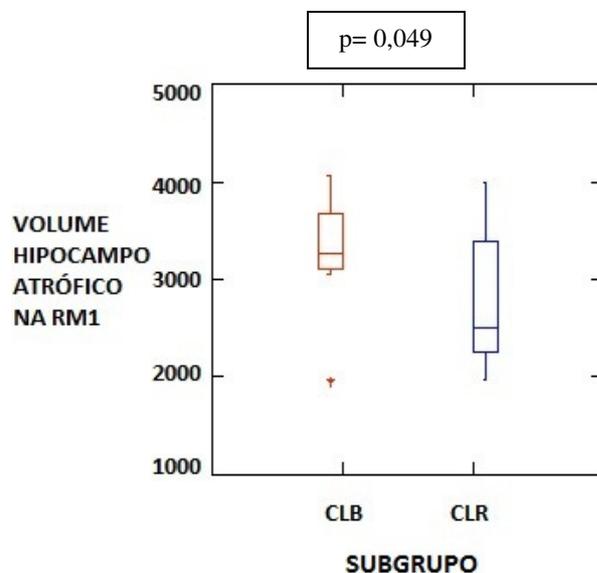
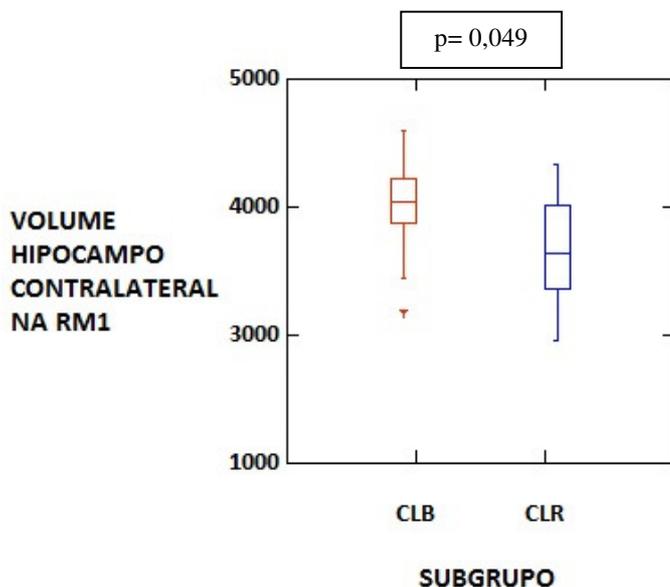


Gráfico 6b: Comparação do volume inicial do hipocampo ipsilateral na RM1 entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR).



*Gráfico 6c:* Comparação do volume inicial do hipocampo contralateral na RM1 entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR).

*b) Grupo Cirúrgico*

No grupo cirúrgico (CX), o hipocampo contralateral (sadio/remanescente) apresentou uma progressão de atrofia mais acentuada para o subgrupo refratário CXR ( $p=0.001$ ) quando comparada com o grupo benigno CXB ( $p= 0.002$ ) (Gráfico 6d).

A comparação do volume dos hipocampos na RM1 entre os dois subgrupos não revelou diferença significativa, tanto para o hipocampo ipsilateral ( $p=0,852$ ) (Gráfico 6e) quanto para o hipocampo contralateral ( $p=0,290$ ). Tais achados confirmam que os pacientes foram selecionados igualmente para a cirurgia.

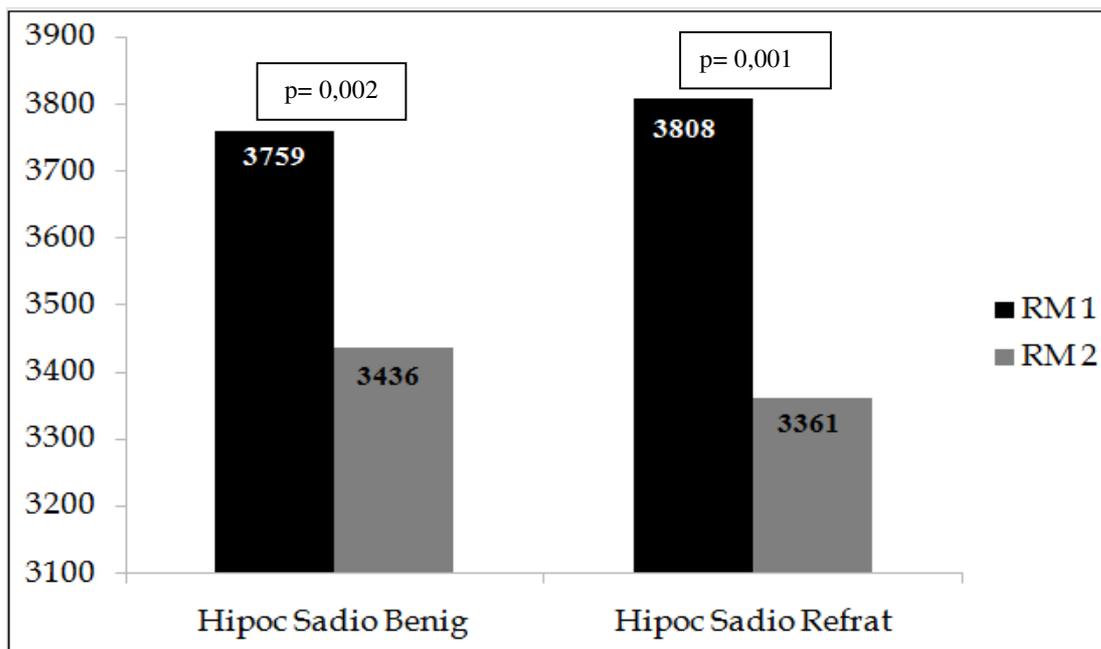


Gráfico 6d: Comparação do volume dos hipocampos contralaterais entre RM1 e RM2, para os subgrupos cirúrgico com controle de crises (Benig) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (Refrat).

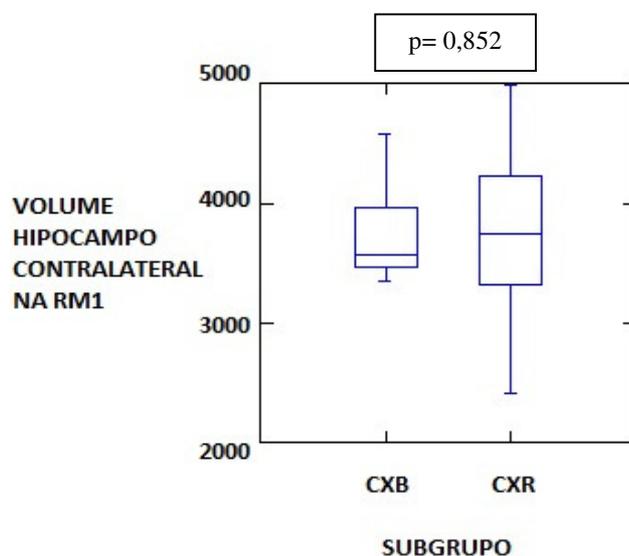


Gráfico 6e: Comparação do volume do hipocampo contralateral na RM1 entre os subgrupos Cirúrgico com controle de crises (CXB) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (CXR).

### *Análise volumétrica do Corpo Caloso*

Não encontramos diferenças em relação ao volume do corpo caloso ao analisarmos os volumes obtidos na RM1, tanto para a comparação entre subgrupos clínicos (clínicos benignos e clínicos refratários) ( $p=0,290$ ) quanto para a comparação entre os subgrupos cirúrgicos (cirúrgicos benignos e cirúrgicos refratários) ( $p=0,694$ ).

A análise pareada entre os subgrupos revelou uma diminuição volumétrica significativa do corpo caloso para os 4 subgrupos (Gráfico 6e).

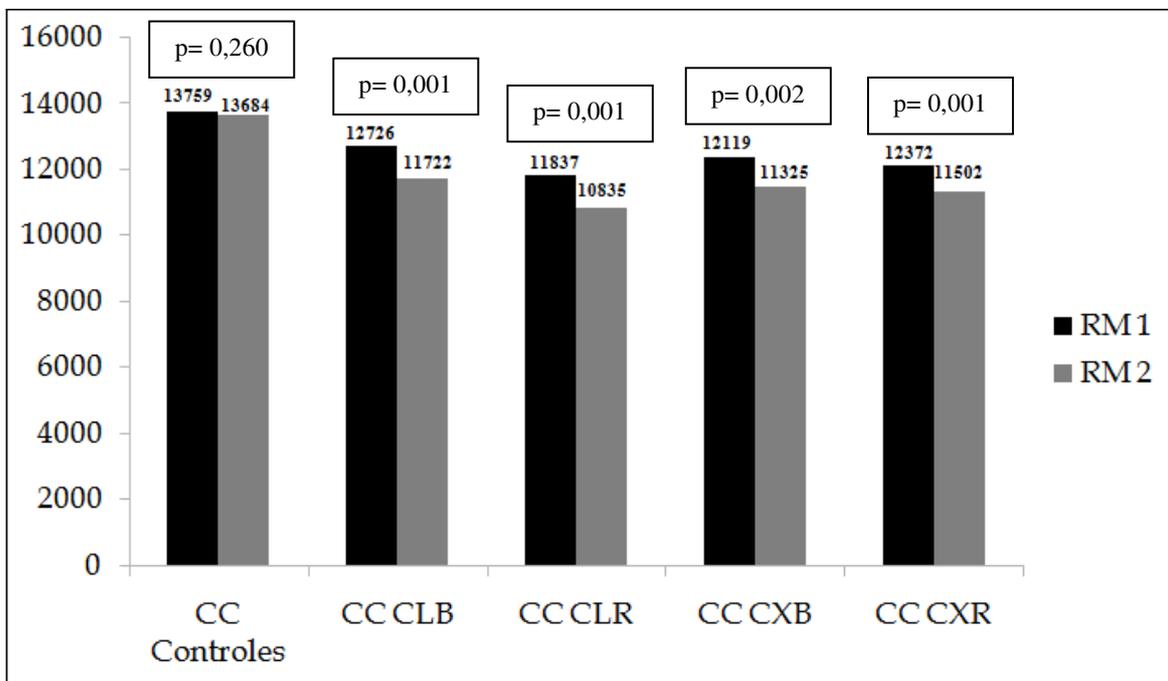


Gráfico 6e: Comparação pareada do volume do corpo caloso entre RM1 e RM2 para todos os subgrupos; (B= benignos, R=refratários).

### *Comparação da progressão de atrofia entre os diferentes grupos*

Para compararmos as diferenças de progressão entre os subgrupos utilizamos o Z score da razão entre o volume da estrutura da RM2/RM1 (Tabela 4).

Sub-grupo	Z-score Corpo Caloso	Z-score Hipocampo Contralateral	Z-score Hipocampo Ipsilateral
<i>CLB</i>	-3,25±3,08	-1,30±3,13	-3,23±2,29
<i>CLR</i>	-14,30±12,2	-3,59±4,71	-4,53±6,33
<i>CXB</i>	-12,81±14,0	-3,63±3,63	-----
<i>CXR</i>	-10,91±11,3	-4,90±4,87	-----

Tabela 4: Zscore da razão entre o volume das estruturas da RM2/RM1

a) *Análise do corpo caloso*

Observamos progressão de atrofia do corpo caloso significativamente mais acentuada no grupo CLR quanto comparado ao subgrupo CLB ( $p=0,005$ ) (Gráfico 7a); a comparação entre os subgrupos CXR e CXB não mostrou diferença significativa ( $p=0,364$ ) (Gráfico 7b). A análise dos 4 grupos simultaneamente, covariando com o intervalo entre as RMs não foi significativa ( $p=0,207$ ) (Gráfico 7c).

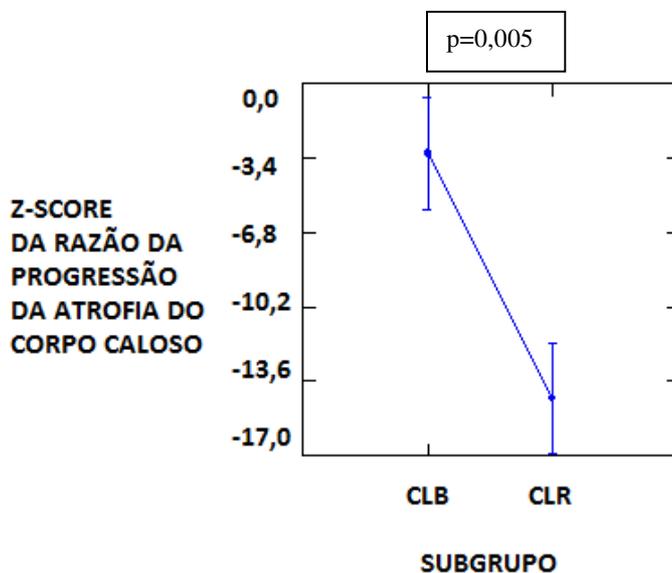


Gráfico 7a: Análise do z-score da razão da progressão de atrofia do corpo caloso entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR), covariada com o intervalo entre as duas RMs.

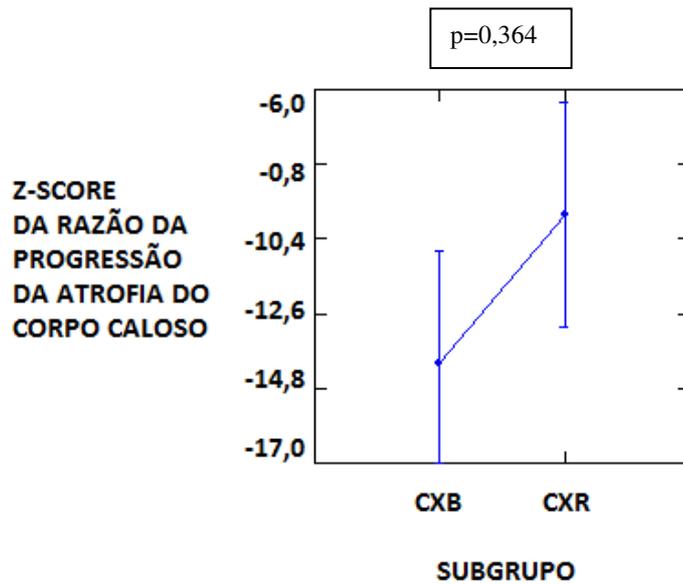


Gráfico 7b: Análise do z-score da razão da progressão de atrofia do corpo caloso entre os subgrupos Cirúrgico com controle de crises (CXB) e Cirúrgico com persistência de crises após cirurgia (CXR), covariada com o intervalo entre as duas RMs.

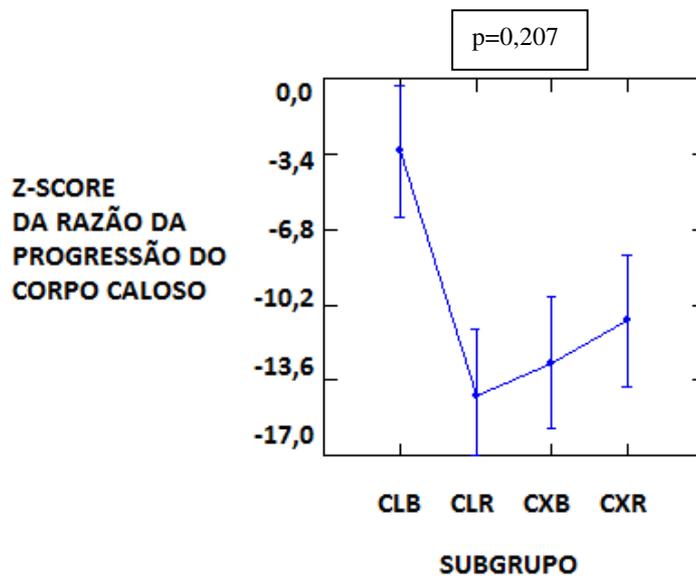
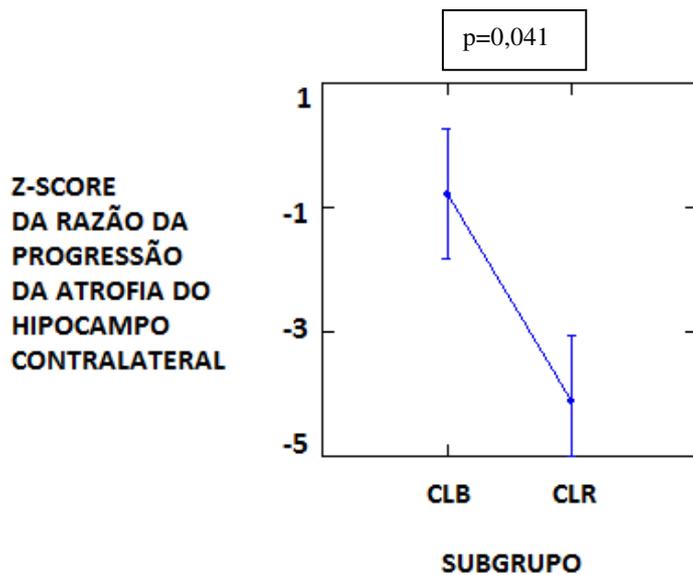


Gráfico 7c: Análise de covariância da alteração volumétrica do corpo caloso com o intervalo de tempo entre as duas RM entre os 4 subgrupos.

*b) Análise do hipocampo contralateral*

Ao analisarmos a progressão de dano no hipocampo contralateral, observamos uma piora significativa no subgrupo de pacientes CLR quando comparados aos pacientes CLB ( $p=0,041$ ) (Gráfico8a). Por outro lado, no grupo cirúrgico, a progressão não diferiu significativamente entre os subgrupos benigno e refratário ( $p=0,480$ ) (Gráfico8b). A análise dos 4 grupos por ANCOVA mostrou diferença significativa ( $p=0,092$ ) (Gráfico 8c).



*Gráfico 8a:* Análise do z-score da razão da progressão do hipocampo contralateral entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR), covariada com o intervalo entre as duas RMs.

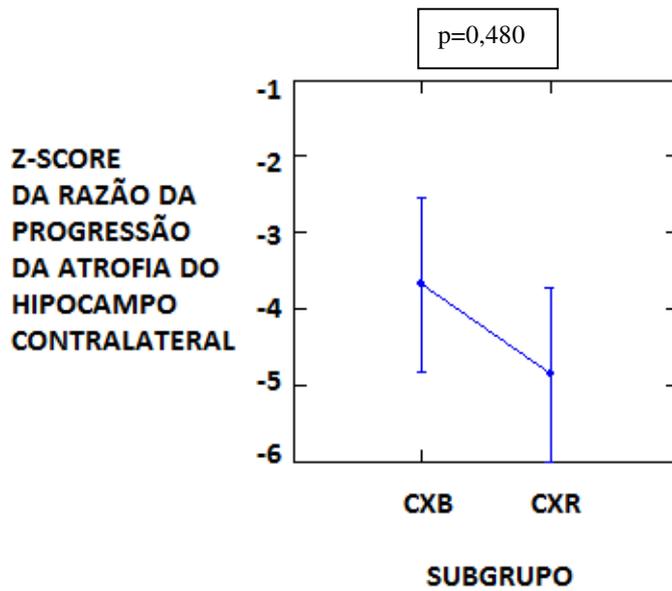


Gráfico 8b: Análise do z-score da razão da progressão de atrofia do hipocampo contralateral entre os subgrupos Cirúrgico Benigno com controle de crises (CXB) e Cirúrgico Refratário com persistência de crises após cirurgia (CXR), covariada com o intervalo entre as duas RMs.

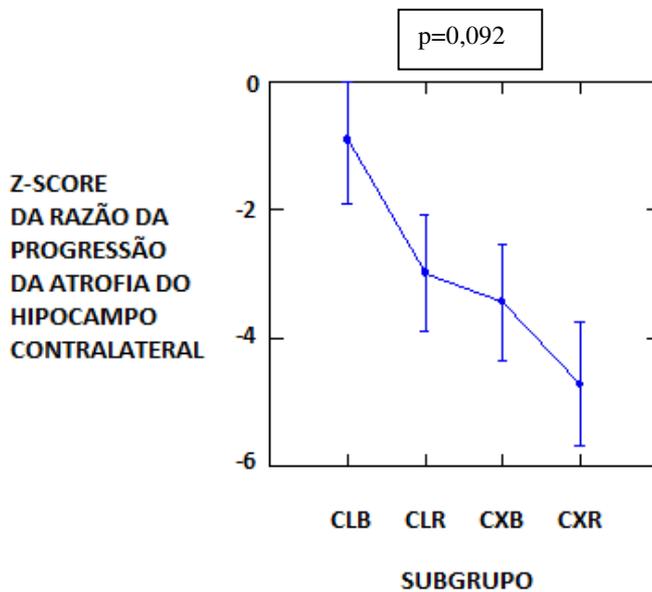
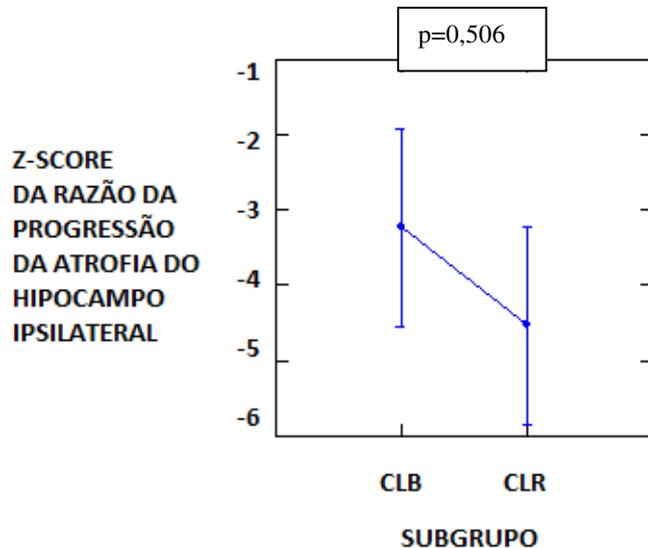


Gráfico 8c: Análise de covariância da alteração volumétrica do hipocampo contralateral com o intervalo de tempo entre as duas RM entre os 4 subgrupos.

c) *Análise do hipocampo ipsilateral entre os subgrupos CLB e CLR*

Não encontramos diferença de progressão entre os dois subgrupos em relação ao hipocampo ipsilateral ( $p=0,506$ ). Gráfico 9



*Gráfico 8b:* Análise do z-score da razão da progressão de atrofia do hipocampo ipsilateral entre os subgrupos Clínico Benigno (CLB) e Clínico Refratário (CLR), covariada com o intervalo entre as duas RMs.

Pudemos observar que os indivíduos refratários apresentam piora mais significativa pós-seguimento do que os indivíduos considerados benignos tanto no grupo Clínico quanto no grupo Cirúrgico. Todos esses dados podem ser confirmados ainda na tabela de crises individuais pré e pós tratamento (*anexo I*).

# **DISCUSSÃO**

## DISCUSSÃO

Ao contrário dos resultados encontrados nos controles, identificamos redução volumétrica das estruturas na maioria dos pacientes, levando em conta todos os subgrupos. Tanto pacientes do grupo clínico quanto do grupo cirúrgico apresentaram algum grau de progressão de atrofia, independente do controle de suas crises (status benigno ou refratário).

Nossos resultados mostraram que inicialmente os pacientes do subgrupo clínico refratário apresentavam volumes reduzidos tanto para o *hipocampo ipsilateral* (atrófico) ( $p=0,049$ ) quanto para o hipocampo contralateral ( $p=0,049$ ), quando comparado ao subgrupo clínico benigno. Tal achado sugere que pacientes refratários possam apresentar uma atrofia hipocampal mais acentuada, porém existem estudos que não comprovaram a relação entre grau de atrofia e frequência de crises e ou duração de epilepsia (KULKS 1993 e CENDES 1995). A análise pareada dos volumes das estruturas sugere que a progressão do *hipocampo contralateral* foi mais acentuada no grupo refratário (CLR), confirmada pela taxa de progressão da atrofia de 7,4% para o subgrupo CLR contra 4,9% para o subgrupo CLB, provavelmente relacionada à maior frequência de crises. Já o *hipocampo ipsilateral* apresentou uma progressão de atrofia mais acentuada no grupo benigno (CLB) comprovada pela análise da taxa de progressão da atrofia desta estrutura entre a RM1 e a RM2 que mostrou que a progressão foi mais acentuada no grupo CLB (12%) que no grupo CLR (9,5%); como descrito inicialmente, os pacientes refratários apresentavam um hipocampo ipsilateral com volume menor que os pacientes benignos, de tal forma que provavelmente estariam apresentando o chamado “floor effect”, ou seja, o grau de atrofia era tão intenso que não poderiam atrofiar ainda mais. A análise de covariância do Z-score com o intervalo de tempo da RM entre os dois subgrupos confirmou que o subgrupo CLR apresentou uma progressão de atrofia do hipocampo contralateral significativamente maior que o subgrupo CLB. Este achado está em concordância com estudos prévios que mostraram piora do dano estrutural e metabólico, associado à persistência de crises (principalmente crises secundariamente generalizadas)(LEE *et al.* 2005; BENASCONI *et al.* 2002; NEARING *et al.* 2007). Uma das hipóteses para explicar a progressão do dano estrutural está relacionada

à persistência de processos inflamatórios, que funcionariam como gatilho desencadeador da progressão (YANG *et al.* 2010).

Os dois subgrupos cirúrgicos apresentaram progressão da atrofia do *hipocampo contralateral*, porém a análise de covariância entre os dois subgrupos não revelou diferença significativa entre eles, sugerindo que para esses pacientes a persistência de crises talvez não seja um fator determinante para a progressão da atrofia, visto que existe uma comunicação entre as estruturas de ambos os lados do encéfalo. Já a análise da taxa de porcentagem de atrofia mostrou que existiu uma discreta diferença entre os subgrupos, sendo que o CXB apresentou uma taxa de atrofia de 8,5% e o CXR apresentou uma diferença discretamente mais acentuada de 11,7% de redução do volume entre as RM1 e RM2.

A ocorrência de diminuição de volume cerebral após a cirurgia de epilepsia tem sido descrita, porém ainda não foram elucidados os mecanismos envolvidos na diminuição volumétrica tampouco estudada por completo as conseqüências clínicas e cognitivas (ELAMUSHI *et al.* 2000). O estudo de MUELLER *et al.* 2009 sugere que o grau de atrofia dos resquícios de hipocampo ressecado possa estar associado a uma piora cognitiva em pacientes com atrofia hipocampal esquerda. É possível que um fenômeno de *atrofia do hipocampo contralateral* ocorra por deafferentação justificando, portanto, a ocorrência similar nos pacientes livres de crises e nos pacientes que permaneceram com crises após a cirurgia. Talvez nesses últimos a perpetuação de crises possa colaborar com a progressão da atrofia no *hipocampo contralateral*, e talvez o seguimento de um número maior de indivíduos permita uma avaliação mais detalhada da interação entre esses dois fatores.

Em relação ao *hipocampo ipsilateral* ou acometido, observamos diminuição de volume significativa na RM2 tanto no grupo CLB quanto CLR, porém a comparação da razão de progressão entre os dois grupos não revelou diferença significativa. Apesar de não encontrarmos diferenças significativas entre os dois grupos, nossos resultados sugerem que a progressão de dano estrutural seja multifatorial e que as crises freqüentes pode ser apenas um desses fatores. A piora da atrofia hipocampal em pacientes benignos, com crises bem controladas, dá suporte à idéia de uma “doença progressiva” para a ELT. Podemos especular que uma vez desencadeado o início da atrofia hipocampal, o fenômeno seja

perpetuado por outros mecanismos diferentes do fator desencadeante e que então, processos genéticos possam também estar envolvidos nessa perpetuação. A repercussão clínica dessa progressão pode não estar necessariamente relacionada às crises recorrentes, porém pode estar associada a algum grau de declínio cognitivo. Desta forma, estudos posteriores com um número maior de pacientes e com avaliação cognitiva se fazem necessários a fim de se tentar compreender melhor as conseqüências da atrofia hipocampal em pacientes com crises controladas.

Quanto à atrofia do corpo caloso, identificamos uma redução de volume na RM2 em todos os 4 subgrupos, por ser uma estrutura responsável pela comunicação inter-hemisférica também sofre alteração de volume, devido sua participação na função de transmissão de informação. Com relação à taxa de atrofia durante o seguimento, pudemos observar que houve uma redução de 7,8% do volume desta estrutura para o subgrupo CLB, 8,4% para CLR, 7% para CXB e 6,5% para o subgrupo CXR, tornando ainda mais concreta a conclusão de que a atrofia ocorre em todos os casos, independente da existência de controle ou não das crises. A ocorrência de atrofia de estruturas subcorticais em pacientes com ELTM já foi descrita previamente (YASUDA *et al.* 2010, BONILHA *et al.* 2004), e nossos resultados mostraram uma piora acentuada desta estrutura no subgrupo CLR, em comparação ao subgrupo CLB.

Os resultados mostraram a existência da atrofia do hipocampo acometido e também do hipocampo contralateral, além do corpo caloso, estrutura subcortical envolvida nos processos de comunicação entre os dois hipocampos no encéfalo, e que também sofre danos devido à persistência de crises e pela deafferentação promovida por ressecção cirúrgica ou mesmo pela atrofia acentuada do hipocampo ipsilateral dos indivíduos com ELTM refratária associada à esclerose hipocampal. Porém mesmo após o controle das crises foi observada persistência da atrofia mesial temporal, principalmente do hipocampo, sugerindo que é possível se conseguir um controle das crises, porém não o mesmo controle para a atrofia, que se mostrou progressiva para todos subgrupos durante todo o tempo de seguimento. Portanto a existência de atrofia de estruturas relacionadas e não somente das acometidas na ELTM entra em concordância com a literatura.

Esse fator sugere que a atrofia hipocampal pode ser consequência da esclerose mesial e da recorrência das crises, porém não deixa de existir mesmo após o controle das mesmas, tornando questionável a causa dessa atrofia, sugerindo que possa existir outro fator contribuinte para esta condição.

A persistência das crises interfere na progressão da atrofia das estruturas envolvidas na ELTM, porém não é fator determinante, questionando dessa forma a hipótese de muitos estudos retrospectivos, que não têm mostrado relação significativa entre a atrofia das estruturas do LTM e a duração e frequência das crises segundo KULKS 1993 e CENDES 1995.

A atrofia do corpo caloso manteve-se com o mesmo nível de atrofia, mostrando que não existe diferença estatística considerável entre ambos os grupos tratados, porém quando feita uma análise de covariância do Z-score com relação ao intervalo de RM, podemos observar que a piora mais significativa do corpo caloso ocorre no grupo CLR, pode ser explicada pela persistência das crises. Já os subgrupos CXB e CXR podem justificar essa piora devido à deaferentação promovida pela ressecção cirúrgica no primeiro e pela persistência de crises associada à deaferentação no segundo.

Como esta estrutura desempenha um papel fundamental nas funções cognitivas e parece estar especialmente propensos a distúrbios ao longo do desenvolvimento cortical, a persistência de crises durante o desenvolvimento pode ser fator fundamental em sua atrofia. Num estudo de Weber 2007, comparando a distinção da atrofia nas diferentes regiões do corpo caloso, puderam encontrar uma diminuição mais acentuada na região posterior do corpo caloso em pacientes com ELT. As medições aplicadas neste estudo foram diferentes de outras abordagens, em que nenhuma das seções arbitrárias do corpo caloso precisavam ser definidas, ou seja, o método permitiu a investigação de diferenças mais sutis entre os grupos com alta resolução espacial e sem um viés a priori (WEBER *et al.* 2007).

A melhora geral no grupo clínico benigno (100% dos pacientes com ausência de crise) foi tão significativa quanto a observada no grupo cirúrgico controlado (100% dos pacientes com Engel IA), resultados que estão de acordo com estudos realizados previamente, principalmente com relação ao grupo cirúrgico (CASCINO, 2004; ENGEL J JR. *et al.*, 1993; SPENCER *et al.*, 2003).

Os dados mostraram que no tratamento cirúrgico, os indivíduos considerados benignos apresentaram resultados superiores ao tratamento medicamentoso no controle das crises mesmo com um menor tempo de seguimento (ENGEL J JR. *et al.*, 1993; WIEBE *et al.*, 2001), podendo justificar os demais não apenas pela refratariedade da doença ou pela possível não remoção total da zona epileptogênica.

Outros estudos relatam resultados do tratamento cirúrgico de pacientes com seguimento inferior a dois anos, sem deixarem de ressaltar a importância do seguimento prolongado para se avaliar o impacto da cirurgia e o subsequente controle de crises na qualidade de vida e nos aspectos psicossociais dos pacientes (SPENCER *et al.*, 2003). A importância do seguimento prolongado deve-se ao fato conhecido de que o estado de controle de crises pode variar com o passar do tempo, e que pacientes inicialmente livres de crise, após a cirurgia podem apresentar recidiva das mesmas até anos após a cirurgia (ENGEL J JR. *et al.*, 1993).

## **CONCLUSÃO**

## CONCLUSÃO

A persistência das crises é fator contribuinte na progressão da atrofia das estruturas envolvidas na ELTM, porém não determinante;

Dentre os grupos estudados, o que apresentou melhor resposta ao tipo de tratamento adotado foi o cirúrgico controlado (Engel IA), onde todos os indivíduos permaneceram totalmente livres de crises durante o seguimento do estudo.

O hipocampo contralateral ao foco epileptogênico também sofre alterações, bem como o corpo caloso. E estas alterações são visíveis e quantificáveis através da imagem de RM.

Portanto, a imagem de RM é um meio fidedigno para avaliar e quantificar alterações das estruturas envolvidas na ELTM.

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

ANDERSON E, BERKOVIC S, DULAC O, GARDINER M, JAIN S, LAUE-FRIIS M, LINDHOUT D, NOEBELS J, OTTMAN R, SCARAMELLI A, SERRATOSA J, STEINLEIN O. ILAE genetics commission conference report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43: 1262-1267.

BELL GS, SANDER JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10:306-314.

BERG AT, ENGEL J. Hippocampal atrophy and the prognosis of epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 12-13.

BERKOVIC SF, ANDERMANN F, OLIVER A, ETHIER R, MELANSON D, ROBITAILLE Y, ZUNIECKY R, PETERS T, FEINDEL W. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29: 175-182.

BERNASCONI A, TASCH E, CENDES F, LI LM, ARNOLD DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging suggests progressive neuronal damage in human temporal lobe epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 297-304.

BERNASCONI N, DUCHESNE S, JANKE A, LERCH J, COLLINS DL, BERNASCONI A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004; 23: 717-723.

BLUME WT, GANAPATHY GR, MUNOZ D, LEE DH. Indices of respective surgery effectiveness for intractable nonlesional focal epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 46-53.

BONILHA L, KOBAYASHI E, CENDES F, MIN LL. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3D magnetic resonance imaging. *Human brain mapping* 2004; 22:145-154.

CASCINO GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 60:179-186.

CENDES F, ANDERMANN F, GLOOR P, LOPES-CENDES I, ANDERMANN E, MELANSON D, JONES-GOTMAN M, EVANS A, PETERS T. Atrophy of mesial

structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993a; 34: 795-801.

CENDES F, ANDERMANN F, GLOOR P, LOPES-CENDES I, ANDERMAN E, MELANSON D. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Annals of Neurology* 1993b; 34: 795-801.

CENDES F, LEPROUX F, MELANSON D, ETHIER R, EVANS A, PETERS T, ANDERMANN F. MRI of amygdalae and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr* 1993c; 17: 206-210.

CENDES F, ANDERMANN F, GLOOR P, EVANS A, JONES-GOTMAN M, WATSON C, MELANSON D, OLIVIER A, PETERS T, LOPES-CENDES I. MRI volumetric measurement of amygdale and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993d; 43: 719-725.

CENDES F, ANDERMANN F, DUBEAU F, ARNOLD DL. Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13:1187-1191.

CENDES F, KOBAYASH E. *Epilepsia de Lobo Temporal*. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Editora Lemos Editorial, São Paulo 2000; Cap. 18; p. 201-213.

CENDES F, ANDERMANN F. Do seizures promote mesial temporal sclerosis? *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 2003; 9: 145-148.

CENDES F. Mesial Temporal Lobe Epilepsy Syndrome: An Updated Overview. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 2005a; 11: 141-144.

CENDES F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2005b; 18: 173-177.

COAN AC, APPENZELLER S, BONILHA L, MIN LL, CENDES F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009; 73:834-842.

DUVERNOY HM. The Human Hippocampus: An Atlas of Applied Anatomy. New York: Springer; 1988.

DUVERNOY HM. The Human Brain: Surface, Three-dimensional Sectional Anatomy. New York: Springer Verlag Wien; 1991.

ELLAMUSHI H, MORAN NF, KITCHEN ND, STEVENS JM, KENDALL BE, LEMIEUX L. Generalised cerebral atrophy following temporal lobectomy for intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 269-274.

ENGEL J JR. Seizures and Epilepsy Philadelphia: F.A. Davis Company, 1989: 410-442.

ENGEL J JR, NESS PCV, RASMUSSEN T, OJEMAN LM, 1993. Outcome with Respect to Epileptic Seizures. Engel J Jr. (Ed.) *Surgical Treatment of Epilepsies*. Raven Press, New York, pp. 609-621.

ENGEL J. Surgery for seizures. *N Engl Med* 1996; 334:647-52.

ENGEL J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.

ENGEL J, WIEBE S, FRENCH J, SPERLING M, WILLIAMSON P, SPENCER D, GUMNIT R, ZAHN C, WESTBROOK E, ENOS B. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741-751.

ERIKSSON SH, FREE SL, THOM M, MARTINIAN L, SYMMS MR, SALMENPERA TM, McEVOY AW, HARKNESS W, DUNCAN JS, SISODIYA SM. Correlation of quantitative MRI and neuropathology in epilepsy surgical resection specimens – T2 correlates with neuronal tissue in gray matter. *Neuroimage* 2007; 37: 48-55.

FEINDEL W. Osler and the “medical-chirurgical neurologists”: Horsley, Cushing, and Penfield. *J Neurosurgery* 2003; 99: 188-199.

FRANCESCHI M, TRIULZI F, FERINI-STRAMBIL L, GIUSTI MC, MINICUCCI F, FAZIO F, SMIRNE S, DEL MASCHIO A. Focal cerebral lesions found

by magnetic resonance imaging in cryptogenic nonrefractory temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia* 1989, 30:540-46.

FRENCH, J.A., WILLIAMSON, P.D., THADANI, V.M., DARCEY, T.M., MATTSON, R.H., SPENCER, S.S., SPENCER, D.D., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34, 774-780.

GASTAUT H, GASTAUT JL, GONÇALVES E SILVA GE, FERNANDEZ SANCHEZ GR. Relative frequency of different types of epilepsy: A study employing the classification of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16:457-61.

GUBERMAN A, COUTURE M, BLASCHUK K, SHERVIN A. Addon trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 311-316.

GUERREIRO CAM, GUERREIRO MM, CARDOSO TAM. Tratamento medicamentoso: quando e como iniciar? In: Costa JC, Palmira A, Yakubian EMT, Cavalheiro EA, eds. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. Editora Lemos Editorial, São Paulo 1998; p. 707-719.

GUERREIRO CAM, GUERREIRO MM, CENDES F, LOPES-CENDES I. Considerações Gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Editora Lemos Editorial; São Paulo 2000; Cap.1, p. 1-10.

GUERREIRO, C.A.M.; PALMINI, A. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Editora Lemos Editorial, São Paulo 2000; Cap. 29; p. 319-337.

JACK CR, TRENERRY MR, CASCINO GD, SHARBROUGH FW, SO EL, O'BRIEN PC. Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome. *Neurology* 1995; 45: 1353-1358.

JACKSON GD, BERKOVIC S F, TRESS BM, KALNINS RM, FABINYI GC, BLADIN PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990; 40: 1869-1875.

JACKSON GD, CONNELLY A, DUNCAN JS, GRUNEWALD RA, GADIAN DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increase sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43: 1793-99.

JALLON P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contributions of descriptive epidemiology. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 1-13.

JEHA LE, NAJM IM, BINGAMAN WE, KHANDWALA F, WIDDESS-WALSH P, MORRIS HH, DINNER DS, NAIR D, FOLDVARY-SCHAEFFER N, PRAYSON RA, COMAYR Y, O'BRIEN R, BULACIO J, GUPTA A, LUDERS HO. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1938-1940.

JOHNSON MR, SANDER JW. The clinical impact of epilepsy genetics. *Jorn Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:428-430.

KNOWLTON RC, ELGAVISH RA, BARTOLUCCI A et al. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol* 2008; 64: 35-41.

KULKS JB, COOK MJ, FISH DR, STEVENS JM, SHORVON SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993; 342: 1391-1394.

KUZNIECKY R, DE LA SAYETTE V, ETHIER R, MELANSON D, ANDERMANN F, BERKOVIC S, ROBITAILLE Y, OLIVER A, PETERS T, FEINDEL W. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurolog* 1987; 22:341-47.

KUZNIECKY RC, CASCINO GD, PALMINI A, JACK CR, BERKOVIC SF, JACKSON GD, MCCARTHY G. Structural Neuroimaging. Raven Press, New York 1993; pp. 197-209.

LAAKSO MP, JUOTTONEN K, PARTANEN K, VAINIO P, SOININEN H. MRI Volumetry of the hippocampus: The effect of slice thickness on volume formation. *Magnetic Resonance Imaging* 1997; 15: 263-265.

LEE SK, KIM DW, KIM KK, CHUNG CK, SONG IC, CHANG KH. Effect of seizure on hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy: an MRS study. *Neuroradiology* 2005; 47: 916-923.

LUDERS HO, AWAD I. Conceptual Considerations. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press, 1991; p. 51-62.

MARCO FA, GHIZONI E, KOBAYASHI E, MIN LL, CENDES F. Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. *Seizure* 2003; 12: 312-315.

MATTSON RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51(Suppl 4): S15-S20.

MEENCKE HJ, VEITH G. Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1991: 705-715.

MUELLER CA, KAADEN S, SCORZIN J, URBACH H, FIMMERS R, HELMSTAEDTER C, ZENTNER J, LEHMANN TN, SCHRAMM J. Shrinkage of the hippocampal remnant after surgery for temporal lobe epilepsy: impact on seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 379-386.

NEARING K, MADHAVAN D, DEVINSKY O. Temporal lobe epilepsy: a progressive disorder? *Rev Neurol Dis* 2007; 4: 122-127.

NETO EP, CENDES F. Tratamento Cirúrgico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Editora Lemos Editorial, São Paulo 2000; Cap. 33; p. 379-393.

ORMSON MJ, KISPERT DB, SHARBROUGH FW, HOUSER OW, EARNEST F, SCHEITAUER BW, LAWS Jr ER. Cryptic structural lesions in refractory partial epilepsy: MR imaging and CT studies. *Radiology* 1986; 160:215-219.

PRUESSNER JC, MIN LL, SERLES W *et al.* Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000; 10: 433-442.

SAKAMOTO AC, GARZON E, FERNANDES RMF. EEG nas epilepsias e síndromes epilépticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Editora Lemos Editorial, São Paulo 2000; Cap. 8; p. 81-104.

SAKAMOTO AC. Current role of EEG in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy patients. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57: 383-391.

SANDER JW, SHORVON SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 433-443.

SANDER JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170.

SEMAH F, PICOT MC, ADAM C, BROGLIN D, ARZIMANOGLU A, BAZIN B, CAVALCANTI D, BAULAC M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-1262.

SLED JG, ZIJDENBOS AP, EVANS C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17: 87-97.

SPENCER SS, McCARTHY G, SPENCER DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: Relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993; 43: 2117-24.

SPENCER SS, BERG AT, VICKREY BG, SPERLING MR, BAZIL CW, SHINNAR S, LANGFITT JT, WALCZAK TS, PACIA SV, EBRAHIMI N, FROBISH D. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003 61: 1680-1685.

THEODORE WH, DORWART R, HOLMES M, PORTER RJ, DICHIRO G. Neuroimaging in refractory partial seizures: comparison of PET, CT and MRI. *Neurology* 1986; 36:750-759.

THEODORE, W.. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs: Selected topics. *Neurol Clinics* 1990; 8:177-191.

TREVISOL-BITTENCOURT PC, FIGUEIREDO R, SILVA NC. Neurocisticercose em pacientes internados por epilepsia no Hospital Regional de Chapecó – região oeste do Estado de Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(Supl 1): 53-58.

WIEBE S, BLUME WT, GIRVIN JP, ELIASZIW M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.

WIESER HG. Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714.

YANG T, ZHOU D, STEFAN H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression? *J Neurol Sci* 2010; 296: 1-6.

YASUDA CL, TEDESCHI H, OLIVEIRA EL, RIBAS GC, COSTA ALC, CARDOSO TAMO, MONTENEGRO MA, GUERREIRO CAM, GUERREIRO MM, MIN LL, CENDES F. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Seizure* 2006; 15: 35-40.

YASUDA CL, VALISE C, SAÚDE AV, PEREIRA AR, PEREIRA FR, FERREIRA COSTA AL, MORITA ME, BETTING LE, CASTELLANO G, MANTOVANI GUERREIRO CA, TEDESCHI H, DE OLIVEIRA E, CENDES F. Dynamic changes in white and gray matter volume are associated with outcome of surgical treatment in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2010; 1: 71-9.

## **ANEXOS**

Anexo I: Tabela Classificatória e de resultados finais da Amostra quanto às crises.

<b>Número de identificação dos pacientes</b>	<b>Subgrupo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Idade 1ª crise (anos)</b>	<b>No crises inicial</b>	<b>No Crises Final/ Classificação pós-operatória Engel</b>
1	CLR	41	20	5	6
2	CLR	33	1	10	9
3	CLR	42	7	4	6
4	CLR	37	2	3	2
5	CLR	39	2	4	0,5
6	CLR	37	4	5	3
7	CLR	22	1,8	8	20
8	CLR	46	7	12	7
9	CLR	39	18	10	5
10	CLR	58	21	0,5	0,5
11	CLR	33	12	1	1
12	CLR	52	8	1	2
13	CLR	33	15	20	6
14	CLR	46	27	4	3
15	CLR	70	35	8	12
16	CLB	47	25	1	0
17	CLB	45	18	0	0
18	CLB	47	1	0,16	0
19	CLB	41	11	1	0
20	CLB	15	7	0	0
21	CLB	31	2	1	0
22	CLB	35	26	0	0
23	CLB	49	14	0	0
24	CLB	37	2	0	0
25	CLB	45	13	0	0
26	CLB	41	24	1	0
27	CLB	50	5	0	0
28	CLB	41	1	0,08	0
29	CLB	32	17	0,08	0
30	CLB	52	50	0	0
31	CXR	43	4	8	IIIA
32	CXR	35	2	15	IB
33	CXR	35	11	2	IB
34	CXR	35	13	6	IIA
35	CXR	39	2	10	IIA
36	CXR	36	8	4	IB
37	CXR	38	23	30	IC
38	CXR	44	8	30	IIA
39	CXR	35	7	12	IIA

40	CXR	37	3	12	IIIA
41	CXR	34	7	6	IIA
42	CXR	15	5	12	IIA
43	CXR	36	4	8	IIA
44	CXR	40	7	12	IIA
45	CXR	46	2	2	IIA
46	CXB	49	2	2	IA
47	CXB	26	13	15	IA
48	CXB	13	3	2	IA
49	CXB	33	0,6	24	IA
50	CXB	31	2	8	IA
51	CXB	36	6	30	IA
52	CXB	40	1	4	IA
53	CXB	40	3	6	IA
54	CXB	43	12	30	IA
55	CXB	18	1	30	IA
56	CXB	40	6	15	IA
57	CXB	33	3	2	IA
58	CXB	18	2	2	IA
59	CXB	44	20	5	IA
60	CXB	43	0	8	IA

Tabela Classificatória e de resultados finais da Amostra quanto às crises.