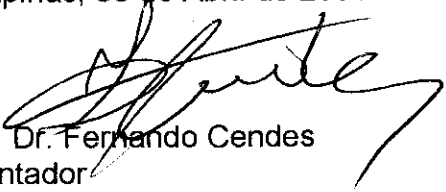


ANA CAROLINA COAN

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica, Área Neurociências do (a) aluno (a) **Ana Carolina Coan**.

Campinas, 03 de Abril de 2006.


Prof. Dr. Fernando Cendes
Orientador

**RECIDIVA DE CRISES APÓS A RETIRADA DA
DROGA ANTIEPILEPTICA: CORRELAÇÃO COM
PRESENÇA E GRAU DE ATROFIA HIPOCAMPAL**

CAMPINAS

2006

ANA CAROLINA COAN

RECIDIVA DE CRISES APÓS A RETIRADA DA DROGA ANTIEPILÉPTICA: CORRELAÇÃO COM PRESENÇA E GRAU DE ATROFIA HIPOCAMPAL

*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
em Neurociências.*

ORIENTADOR: Dr. Fernando Cendes



1150069963



FCM
T/UNICAMP C631r

CAMPINAS

2006

UNIDADE	FCM
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	C631r
V	EX
TOMBO BC	69963
PROC.	16.123.06
C	☐
D	☒
PREÇO	11.00
DATA	11-9-06

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C631r

Coan, Ana Carolina

Recidiva de crises após a retirada da droga antiepilética: correlação com presença e grau de atrofia hipocampal / Ana Carolina Coan. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Fernando Cendes

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia . 2. Ressonância Magnética. 3. Hipocampo (Cérebro). I. Cendes, Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em ingles : Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal

Keywords: • Epilepsy

• MRI

• Hippocampus

Área de concentração : Neurociências

Titulação: Mestrado em Fisiopatologia Médica

Banca examinadora: Prof Dr Fernando Cendes

Prof Dr Benito pereira Damasceno

Prof Dr Lineu Correa Fonseca

Data da defesa: 30-03-2006

Bib ID 386520

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). FERNANDO CENDES

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 30.03.2006

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que me deram o exemplo do trabalho e da persistência, alicerces que me fizeram chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a meus pais, que sempre me apoiaram.

Agradeço à amiga Eliane Kobayashi, que esteve a meu lado desde o início, que tanto me ensinou e de quem tenho orgulho de ser seguidora.

Agradeço a Dra, Tânia Cardoso, que foi o alicerce deste trabalho e que esteve ao nosso lado durante todo o tempo.

Agradeço a Dra. Íscia Lopes-Cendes, cuja ajuda e entusiasmo foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço à amiga Simone Appenzeller, cujo apoio tem sido imprescindível.

Por fim, agradeço a meu orientador, Dr. Fernando Cendes, em primeiro lugar, por ter acreditado em meu esforço, e por ser o exemplo maior a ser seguido.

*Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive.*

Fernando Pessoa

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xi</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
INTRODUÇÃO	17
Revisão da Literatura	19
1 - Atrofia Hipocampal.....	19
1.1 - Patogênese da esclerose hipocampal.....	20
1.2 - Atrofia hipocampal e ELT.....	21
1.3 - Ressonância magnética e o hipocampo.....	22
1.3.1 - Volumetria hipocampal.....	22
1.3.2 - Análise de sinal hipocampal.....	24
1.4 - Atrofia hipocampal e patologia bilateral.....	25
1.5 - Atrofia hipocampal e refratariedade.....	26
1.6 - Avaliação diagnóstica da ELTM.....	28
2 - Retirada da droga antiepiléptica.....	28
OBJETIVOS	31
MÉTODOS	33

1 - Aspectos éticos.....	34
2 - Identificação dos pacientes.....	34
3 - Grupo controle.....	35
4 - Classificação das epilepsias.....	35
5 - Antecedentes familiares.....	35
6 - Aquisição e análise de exames de Ressonância Magnética.....	35
6.1 - Volumetria hipocampal.....	36
6.2 - Relaxometria hipocampal.....	37
7 - Análise estatística.....	38
RESULTADOS.....	39
1 - Análise descritiva.....	40
2 - Avaliação dos exames de Ressonância Magnética.....	40
2.1 - Volumetria hipocampal.....	40
2.2 - Relaxometria hipocampal.....	42
2.3 - Lesões extra-hipocampais.....	42
3 - Classificação das epilepsias.....	43
4 - Análise estatística.....	44
4.1 - Volumetria hipocampal.....	44
4.2 - Relaxometria hipocampal.....	46

4.3 - Número de crises e patologia hipocampal.....	48
4.4 - Classificação das epilepsias e patologia hipocampal.....	49
4.5 - Antecedentes familiares e patologia hipocampal.....	49
4.6 - Lesões extra-hipocampais e recidiva de crises.....	50
DISCUSSÃO.....	51
CONCLUSÕES.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	67
Anexo 1.....	68
Anexo 2.....	76
Anexo 3.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	atrofia hipocampal
CPC	crises parciais complexas
CPS	crises parciais simples
DAE	droga antiepiléptica
EET	Epilepsia Extra-Temporal
EH	esclerose hipocampal
ELT	Epilepsia de Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia de Lobo Temporal Mesial
IAHc	índice de assimetria hipocampal
RM	ressonância magnética
T1-IR	imagens T1 inversion recovery
VHc	volume hipocampal

RESUMO

Introdução: Inúmeros fatores influenciam a recidiva de crises epiléticas em pacientes em remissão submetidos à retirada da droga anti-epilética (DAE). O tipo de síndrome epilética e a presença de anormalidades estruturais são consideradas variáveis importantes. Porém, nenhum estudo demonstrou a influência de alterações em exames de ressonância magnética (RM) no prognóstico de recidiva de crises destes pacientes.

Objetivo: Determinar a presença e o grau de atrofia hipocampal (AH) e a presença de hiperintensidade hipocampal em pacientes há pelo menos dois anos livres de crises, que foram submetidos à retirada da DAE, e correlacionar a AH e a hiperintensidade do sinal hipocampal com a recorrência de crises.

Métodos: De um grupo de 99 pacientes com epilepsia parcial acompanhados em um protocolo para retirada da DAE após o controle adequado das crises, foi realizado o estudo volumétrico da estrutura hipocampal nos 84 pacientes que puderam ser submetidos a exame de Ressonância Magnética (RM). Todos os pacientes foram acompanhados por um longo período (5,7 a 11 anos). Os volumes hipocampus (VHc) foram determinados em imagens coronais T1-IR de 3mm através do software NIH, com correção pelo volume intra-cranial total de cada paciente. A intensidade do sinal hipocampal foi determinada através da relaxometria de T2 duplo-eco (realizada em 57 pacientes) através do software NIH. A AH foi caracterizada tanto pelo VHc como pelo índice de assimetria hipocampal (IAHc, razão do menor lado/maior lado) abaixo de dois desvios-padrão da média do grupo controle. A hiperintensidade de sinal foi determinada pelo prolongamento do tempo de T2 pelo menos dois desvios-padrão acima da média do grupo controle.

Resultados: Um total de 50/84 pacientes (59,5%) apresentaram recorrência de crises após a retirada da DAE. A AH esteve presente em 39/84 (46%). A presença de AH se relacionou significativamente a uma maior frequência de recorrência de crises (29/39; 74%) após a retirada da DAE em comparação com os pacientes sem AH (21/45; 47%) (χ^2 , $p=0,01$). A análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) demonstrou uma diferença significativa de recorrência de crises entre pacientes com ou sem AH (Mantel, $p=0,006$). A probabilidade estimada de permanecer livre de crises 5 anos após a retirada da DAE foi 62% para aqueles sem AH e aproximadamente 28% para aqueles com AH. Relaxometria de T2 com sinal anormal foi mais frequente em pacientes com recorrência de crises (10/31; 32%) do que

naqueles que permaneceram livres de crise (3/26; 11%), apesar desta diferença não ser significativa. (χ^2 , $p=0,1$) devido ao tamanho da amostra. No entanto, a análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) demonstrou uma diferença significativa de recorrência de crises entre pacientes com ou sem sinal anormal à relaxometria de T2 (Tarone-Ware, $p= 0,013$). A probabilidade estimada de permanecer livre de crises 5 anos após a retirada da DAE foi 62% para aqueles sem sinal hipocampal anormal e aproximadamente 23% para aqueles com sinal hipocampal anormal à relaxometria de T2.

Conclusões: A recorrência de crises após a retirada da DAE foi mais frequente entre os pacientes com AH ou sinal hipocampal anormal. A avaliação de imagens de RM deve ser levada em consideração antes da decisão da retirada da DAE em pacientes com epilepsias parciais.

ABSTRACT

Background: Various factors influence the proportion of patients with epilepsy who were previously seizure-free under medication, and will present seizure recurrence after antiepileptic drug (AED) withdrawal. Epilepsy syndrome and presence of structural abnormalities are considered important variables.

Objective: To determine the presence and degree of hippocampal atrophy (HA) and hyperintense hippocampal signal in patients who were seizure-free for at least two years and underwent AED withdrawal, and to correlate HA and hyperintense hippocampal signal with seizure recurrence.

Methods: From a group of 99 patients with partial epilepsy followed in a protocol for AED withdrawal after seizure control, we performed hippocampal volumetric study in 84 patients with available high resolution MRI. All patients were followed up for a long period of time. Hippocampal volumes (HcV) were determined using 3mm T1-IR coronal images using NIH software, with correction by the variation of total intracranial volumes. Signal intensity of hippocampal structure was determined by double-echo T2 relaxometry (obtained for 57 patients) using NIH software. HA was determined for either HcV or hippocampal asymmetry index (HcAI, smaller/larger ratio) below two standard deviations from the mean of the control group. Signal hyperintensity was determined for prolonged T2 relaxation time above two standard deviations from the mean of control group.

Results: A total of 50/84 patients (59.5%) had seizure recurrence after AED withdrawal. HA was present in 39/84 (46%). The presence of HA was associated with a significant higher frequency (29/39; 74%) of seizure recurrence after AED withdrawal compared to those without HA (21/45; 47%) (χ^2 , $p=0.01$). Survival analysis (Kaplan-Meier) demonstrated a significant difference of seizure recurrence between patients with or without HA (Mantel, $p=0.006$). The estimated probability of remaining seizure free 5 years after AED withdrawal was 62% for those without HA and approximately 28% for those with HA. Abnormal T2 relaxometry was more frequent in patients with seizure recurrence (10/31; 32%) than in those who remained seizure free (3/26; 11%) although this difference was not significant (χ^2 , $p=0.1$) due to sample size. Survival analysis (Kaplan-Meier) demonstrated a significant difference of seizure recurrence between patients with or without abnormal T2 relaxometry (Tarone-Ware, $p=0.013$). The estimated probability of

remaining seizure free at 5 years after AED withdrawal was 62% for those without abnormal hippocampal signal and approximately 23% for those with abnormal hippocampal signal.

Conclusions: Seizure recurrence after AED withdrawal was more frequent among patients with HA and abnormal hippocampal T2 signal. MRI evaluation should be considered before decision for AED discontinuation in seizure-free patients with partial epilepsies.

INTRODUÇÃO

O tratamento com drogas antiepiléptica (DAE) é efetivo em um grande número de pacientes com epilepsia, com taxas de remissão de crises em um ano em torno de 80% das epilepsias recém diagnosticadas (SANDER, 1993). No entanto, por ser a epilepsia uma condição crônica, é preciso considerar a toxicidade e morbidade do uso destas medicações a longo prazo (REYNOLDS, 1975).

Um grande número de pacientes, que estão completamente controlados com a medicação, permanecem livres de crise após a retirada da DAE (SHINNAR et al., 2001). Todavia, a probabilidade de recorrência de crises em pacientes adultos varia de 37-55% nos primeiros dois anos sem a medicação, sobretudo nos primeiros seis meses (BERG e SHINNAR, 1994; SPECHIO, 2004). Ainda não está claro quais são os fatores de risco para recorrência de crises após a retirada da DAE em pacientes adultos que permaneceram livres de crise por um período mínimo de dois anos (OVERWEG et al., 1987; OVERWEG et al., 1995; TINUPER et al., 1996). Em estudos com crianças, a presença de uma etiologia definida (epilepsia sintomática) tem sido associada a pior controle de crises após a retirada da DAE (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Também é fato que lesões cerebrais relacionadas a epilepsias estão associadas a pior prognóstico de controle de crises a longo prazo (SEMAH et al., 1998).

A principal lesão cerebral associada à epilepsia no adulto é a patologia hipocampal (BRUTON, 1988). A esclerose hipocampal (EH) é o principal substrato patológico da epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) e é caracterizada por perda neuronal seletiva, com graus variáveis de gliose (GLOOR, 1991; HAUSER, 1992). Exames de imagem de Ressonância Magnética (RM) correlacionam a EH com a redução do volume e perda da estrutura hipocampal interna, ao que se denomina atrofia hipocampal (AH). Nas imagens de RM, a EH também se associa a vários graus de hiperintensidade de sinal nas imagens T2 (BERKOVIC et al., 1991; JACK, 1996). A medida volumétrica da estrutura hipocampal através do uso de softwares apropriados adiciona importantes informações ao estudo desta patologia, como a detecção de anormalidades sutis ou atrofia bilateral (CASCINO et al., 1991). Da mesma forma, a relaxometria de T2 é capaz de identificar e quantificar a presença de anormalidades em pacientes com AH (JACKSON et al., 1993; DUNCAN et al., 1996; JACK, 1996) ou mesmo naqueles com volume hipocampal normal (BERNASCONI et al., 2000).

A AH é associada a pior controle de crises a longo prazo (FRANCESCHI et al., 1989 e SANDER, 1993; KIM et al., 1999). O grande número de pacientes com confirmação patológica da EH que se tornam livres de crises após ressecção cirúrgica sustenta a correlação entre a AH e crises refratárias (ARRUDA et al., 1996; ENGEL et al., 1997a). Contudo, tornou-se evidente a partir de estudos com pacientes com ELT, familiar ou não familiar, que a AH não é necessariamente relacionada a crises refratárias (KOBAYASHI et al., 2001; KOBAYASHI et al., 2003; ANDRADE-VALECA et al., 2003). A prevalência da AH entre pacientes com epilepsias não refratárias provavelmente ainda é subestimada.

Até o momento, não há estudos demonstrando a associação entre a AH e a recorrência de crises após a retirada da DAE em pacientes com seguimento adequado.

Revisão da Literatura

1 - Atrofia Hipocampal

O correlato entre crises epiléticas e patologia hipocampal na literatura médica data mais de 100 anos. A EH foi inicialmente descrita em 1825 por Bouchet e Cazauviel. Nos anos seguintes, entre 1870-80, a patologia hipocampal foi descrita como achado macroscópico em autópsias de indivíduos com epilepsia (MATHERN et al., 1997).

Provavelmente, a primeira descrição microscópica da EH foi feita por Sommer em 1880. Sommer observou neurônios piramidais do Corno de Ammon amplamente destruídos, especialmente nas regiões do hipocampo CA1 e prosubiculum, além de dano às células granulares e aos neurônios hilares da fâscia dentada (MATHERN et al., 1997).

Bratz, em 1899, contribuiu com uma descrição histológica detalhada da esclerose hipocampal e com a observação de que nem toda a epilepsia causava patologia hipocampal (GLOOR, 1991). Bratz também observou que, histologicamente, não havia sinais de que o dano hipocampal fosse recente ou progressivo, mas apresentava aparência de antigo e crônico. Como a EH foi encontrada em apenas 50% dos seus pacientes avaliados em autópsias, ele concluiu que a perda neuronal não era resultado de crises repetidas, mas sim que a EH provavelmente era a causa de alguns tipos de crise (MATHERN et al., 1997).

1.1 - Patogênese da EH

A epileptogênese da EH resulta da perda de neurônios específicos do hipocampo e da reorganização sináptica dos elementos celulares sobreviventes que levam à hypersincronização e hiperexcitabilidade. Os eventos que iniciam este processo ainda não são bem elucidados (MATHERN, 1997; SLOVITER, 2005).

Na primeira metade do século XX, Spielmer, a partir da observação de que os hipocampus de indivíduos que morriam por estado de mal epilético continham fagócitos e neurônios degenerados, postulou a hipótese de que a EH era consequência de crises repetidas. Seu argumento era que qualquer crise poderia causar isquemia hipocampal transitória (MATHERN et al., 1997). Atualmente, a hipótese de que crises repetidas sejam parte da gênese da EH é defendida por outros autores (SUTULA et al., 1989; BRIELLMAN et al., 2002; FUERST et al., 2003).

Nos anos 50, a partir de estudos cirúrgicos, postulou-se que a EH deveria tratar-se de patologia crônica associada a injúria cerebral precoce (PEINFELD e BALDWIN, 1952). A injúria perinatal (dificuldade no parto) seria o evento precipitante. A partir de então, inúmeros estudos demonstraram uma associação da ELTM com fatores de risco precoces, com até 66% dos pacientes apresentando histórias de crises febris prolongadas e uma variedade de outros insultos precoces, como traumas e infecções, sobretudo em pacientes com crises refratárias (ENGEL et al., 1997a).

Outro estudo (CENDES et al., 1993a) demonstrou uma correlação entre crise febril prolongada e a gravidade da atrofia de estruturas temporais mesiais e a esclerose mesial temporal. No entanto, neste estudo, não houve correlação entre a duração da epilepsia e a gravidade da esclerose mesial temporal.

Nos últimos anos, a detecção de anormalidades hipocampais em indivíduos assintomáticos tem apontado para a influência genética na EH destes pacientes (FERNANDEZ et al., 1998; KOBAYASHI et al., 2003).

1.2 - Atrofia hipocampal e ELT

Já no início do século XIX, Sommer apresentou a hipótese de que deveria haver uma relação entre dano hipocampal e a semiologia da crise epiléptica decorrente. Ele concluiu que o hipocampo era provavelmente o local de início de crises que envolviam pródromos de fenômenos sensoriais anormais ou ilusórios (MATEHERN et al., 1997).

O primeiro estudo de associação da EH com crises psicomotoras, ou crises parciais complexas (CPC) de lobo temporal foi descrito na década de 30 por Stauder, que realizou autópsias de 53 pacientes relacionando a EH com sinais e sintomas ictais, como auras gustativas e olfativas. Mais a frente, também MARGERISON e CORSELLIS (1966) demonstraram a associação clinicopatológica com EH.

FALCONER (1964 e 1968), por reconhecer a associação entre EH e convulsão febril na infância, assim como entre EH e antecedente familiar de convulsão, sugeriu a existência de uma síndrome epiléptica específica, porém o que se observou posteriormente é que nem todos os pacientes com ELTM têm estes antecedentes positivos (MATHERN et al., 1997).

De qualquer forma, a ELTM, como classificada pela INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1989), é reconhecida como uma síndrome específica, de alta prevalência e freqüentemente associada à refratariedade. Seu principal substrato patológico é a EH (ENGEL et al., 1997a).

As crises epilépticas na ELTM se caracterizam por crises parciais simples (CPS) psíquicas ou autonômicas, com sintomas típicos como sensação epigástrica ascendente, experiências emocionais como medo, sensação de “deja vu” ou “jamais vu”, e alucinações olfatórias. As crises podem evoluir para crises parciais complexas (CPC), com perda da consciência, e secundariamente tornarem-se generalizadas. As crises, em geral, têm início no final da primeira década de vida, e inicialmente respondem adequadamente à terapia com DAEs. Podem entrar em remissão inicialmente, mas geralmente retornam na adolescência ou idade adulta (TAYLOR et al., 1987; FRENCH et al., 1993; WILLIANSO et al., 1993).

1.3 - Ressonância magnética e o hipocampo

O estudo de imagens de ressonância magnética (RM) permite a detecção *in vivo* da EH, através da detecção da redução do volume hipocampal e perda de sua estrutura interna normal, ao que se costumou caracterizar como atrofia hipocampal (AH). A RM permite ainda a detecção de aumento de sinal da estrutura hipocampal nas imagens T2.

No início da década de 80, OLDENDORF (1984) descreveu a utilidade da RM no estudo das epilepsias. Em 1987, MAERTENS et al. publicaram dois casos de EH identificados à RM. Ainda no final da década de 80, diversos estudos indicaram que aumento de sinal em imagens de RM em T2 na região mesial temporal seria indicativo de EH (KUZNIECKY et al., 1987 e JACKSON et al., 1990).

JACKSON et al. (1990) demonstraram, através da comparação com anatomopatológico de 81 pacientes com epilepsia de lobo temporal (ELT) submetidos à ressecção cirúrgica, que a detecção da EH pela análise visual tem sensibilidade de 93% e especificidade de 86%. Conclui-se, portanto, que a RM pode lateralizar de forma consistente o foco da crise em pacientes com ELT refratária ao tratamento farmacológico.

Mesmo em alguns casos de discordância na lateralização do foco epiléptico entre a RM e o EEG, em caso de AH grave, estes pacientes apresentam excelente prognóstico cirúrgico quando submetidos à ressecção do hipocampo lateralizado pela imagem (MINTZER et al., 2004).

1.3.1 - Volumetria hipocampal

O estudo volumétrico da estrutura hipocampal, através do uso de softwares de pós-processamento de imagens apropriados, trouxe importante informação ao estudo desta patologia, como a detecção de anormalidades sutis ou atrofia bilateral. Uma vez que a análise visual da patologia hipocampal é sensível e confiável na detecção da assimetria hipocampal maior que 14% entre os lados (JACKSON, 1995), as técnicas de quantificação do volume hipocampal adicionam achados importantes indetectáveis a olho nu.

Já em 1990, JACK et al. relataram a utilidade da volumetria hipocampal na ELT. Atualmente, esta é considerada uma técnica confiável e reproduzível na detecção da patologia hipocampal (DUNCAN, 2002).

CENDES et al. (1993b) descreveram que o volume hipocampal é concordante com a lateralização da região epileptogênica definida por EEG intra ou extracraniano em 87% dos casos.

A volumetria é significativamente mais sensível que a análise qualitativa da RM (CENDES et al., 1993b; REUTENS et al., 1993). CENDES et al. (1993b) demonstraram que a volumetria hipocampal tem sensibilidade de 92%, comparada com 56% da análise visual, enquanto REUTENS et al. (1993) demonstraram que a volumetria é pelo menos 20% mais sensível que a análise visual na detecção da AH.

JACK et al. (1990) citam as vantagens da volumetria em relação à análise visual das imagens de RM: 1. a volumetria apresenta dados numéricos objetivos, com critério de lateralização bem definido; 2. a análise visual leva à uma grande variação da sensibilidade na lateralização do foco epilético; 3. é mais fácil corrigir problemas de imagens rodadas com a volumetria; 4. medidas contínuas levam a análise estatística mais significativa.

Vários estudos demonstram uma forte relação entre o grau da diminuição hipocampal e a gravidade da EH em estudos com técnicas qualitativas (CASCINO et al., 1991) e quantitativas (LEE et al., 1995). Dessa forma, a gravidade da EH pode ser prevista no pré-operatório por medidas do volume hipocampal.

Estudos demonstram uma relação significativa entre volumetria hipocampal e controle de crises após lobectomia temporal (JACK et al., 1992; CASCINO, 1995; ARRUDA et al., 1996). JACK et al. (1992), por exemplo, demonstraram que 97% dos pacientes com ELT com lateralização pelo EEG concordante com a AH unilateral apresentaram prognóstico favorável após ressecção cirúrgica, enquanto apenas 42% dos pacientes em que a volumetria não lateralizou a AH obtiveram prognóstico favorável.

O volume hipocampal é descrito como normal em 5-15% dos pacientes com ELT refratária (JACKSON et al., 1994), apesar de a maioria destes apresentarem evidência histopatológica de EH (BERNASCONI et al., 2000).

1.3.2 - Análise de sinal hipocampal

Da mesma forma que a volumetria hipocampal, a análise de sinal desta estrutura, através da técnica de relaxometria em imagens T2, é capaz de identificar e quantificar a presença de anormalidades tanto em pacientes com AH quanto em pacientes com volume hipocampal normal.

O aumento de sinal nas imagens T2 é relacionado a aumento de água livre nos tecidos, em consequência da gliose característica da EH (JACK, 1996).

O tempo de relaxometria de T2 pode ser quantificado através da medida de decaimento da intensidade de sinal em diferentes tempos de eco em uma série de imagens T2 ponderadas adquiridas no mesmo corte. Cada pixel do mapa de T2 resultante é derivado da intensidade em cada uma dessas múltiplas imagens no mesmo corte.

O tempo de relaxamento de T2 parece ser bastante preciso no tecido normal. Isso propicia a detecção da patologia, sem a necessidade de comparação entre os dois hipocampos. Dessa forma, além de sensível, a relaxometria propicia a detecção da patologia no hipocampo contra-lateral. A quantificação do sinal em imagens T2 pode detectar pequenos graus de anormalidades de sinal, anormalidades bilaterais e pode avaliar quantitativamente a progressão da anormalidade hipocampal (JACKSON, 1995).

Em pacientes com ELT refratária e AH, o tempo de relaxamento de T2 da substância cinzenta hipocampal ipsilateral ao foco se eleva pelo menos 10ms e relação aos controles (JACKSON et al., 1993; VAN PAESSCHEN et al., 1995; WOERMANN et al., 1998).

Há grande correlação entre atrofia hipocampal, anormalidade hipocampal em T2 e achados histopatológicos (VAN PAESSCHEN et al., 1995).

A quantificação do aumento da intensidade de sinal em T2 permite a inferência da gravidade e da extensão topográfica da EH (WOERMANN et al., 1998). Estudos demonstram correlação inversa entre relaxometria de T2 e o volume hipocampal na EH (VAN PAESSCHEN et al., 1997a, 1995). PITKANEN et al. (1996) também relatam

que a intensidade de sinal à relaxometria é inversamente correlacionada com o volume hipocampal nos pacientes com ELTM, porém o mesmo não ocorre nos pacientes com Doença de Alzheimer que também apresentam volume hipocampal reduzido.

A relaxometria com dois tempos de eco foi proposta inicialmente por Duncan (DUNCAN et al., 1996), que demonstrou ser esta uma técnica robusta na detecção da patologia hipocampal.

Ao contrário de estudos anteriores, WOERMANN et al. (1998) realizaram a relaxometria de T2 com dois tempos de eco ao longo de toda a extensão da estrutura hipocampal, através da utilização de todos os cortes, concluindo que esta medida é complementar à volumetria hipocampal e refina o estudo pré-cirúrgico dos pacientes com ELT.

Alguns autores sugerem que a relaxometria é superior à volumetria hipocampal na detecção de dano estrutural sutil (JACKSON et al., 1993; WOERMANN et al., 1998). No entanto, VAN PAESSCHEN et al. (1997b) demonstraram, em um estudo de pacientes com epilepsia recém diagnosticada, alteração de sinal à relaxometria em apenas 67% dos pacientes com AH à volumetria. Já BERNASCONI et al. (2000) demonstraram que a relaxometria de T2 é capaz de detectar aumento do sinal hipocampal em pacientes com volumetria hipocampal normal. Neste estudo, a EH foi encontrada em 71% dos pacientes com aumento de sinal submetidos à ressecção cirúrgica.

Estudo recente mostrou que também a relaxometria da substância branca do lobo temporal se encontra alterada em pacientes com ELT refratária e pode adicionar informações à lateralização do foco epiléptico (TOWNSEND et al., 2004).

1.4 - Atrofia hipocampal e patologia bilateral

Apesar de freqüentemente unilateral, a EH pode ser bilateral, porém, mesmo nestes casos, costuma ser assimétrica.

Estudos de exames de RM, através da detecção e quantificação do volume e hipersinal da estrutura hipocampal, demonstram alterações hipocampais bilaterais entre 8-46% dos pacientes com ELT (MARGERISON e CORESELLIS, 1966; JACKSON, 1990; BERKOVIC et al., 1991). MARGERISON e CORESELLIS (1966), por exemplo, encontraram em seu estudo a presença de patologia hipocampal bilateral em até 50% dos pacientes. Por exemplo, ARRUDA et al. (1996) demonstram em sua série 26% de AH bilateral, enquanto CENDES et al. (1997) demonstram 28% de AH bilateral.

O prognóstico cirúrgico após ressecção hipocampal unilateral também pode ser adequado quando a AH é bilateral, apresentando-se melhor do que o prognóstico de pacientes sem AH (JACK et al., 1995).

Estudos de autópsias de hipocampos de pacientes com ELT demonstram que, a pesar do grau de perda celular ser, em geral, assimétrico, alguma perda celular é observada bilateralmente na maioria dos pacientes, mesmo quando as evidências sugerem foco de início das crises unilateral (MARGERISON e CORESELLIS, 1966).

1.5 - Atrofia hipocampal e refratariedade

A AH tem sido associada a pior controle de crises (FRANCESCHI et al., 1989; SANDER et al., 1993; KIM et al., 1999), e o grande número de pacientes com confirmação histológica de EH que ficam livres de crise após a cirurgia de ressecção da estrutura hipocampal comprova a correlação entre a AH e crises refratárias (ARRUDA et al., 1996; ENGEL et al., 1997a).

A ressecção “em bloco” de Falconer na década de 50, incluindo estruturas mesiais temporais, tornou possível a análise sistemática dos tecidos retirados (FALCONER et al., 1955). A EH foi identificada em alta porcentagem dos pacientes com epilepsia refratária, e a evolução excepcionalmente boa após a cirurgia dos pacientes nos quais esta patologia foi demonstrada sustentaram a hipótese de que esta lesão estrutural era a causa e não a consequência de crises recorrentes (BABB e BROWN, 1987; JACKSON et al., 1990).

A partir de então, inúmeros estudos confirmaram o fato de que pacientes submetidos a ressecção cirúrgica das estruturas mesiais temporais, com confirmação histopatológica de EH, apresentam excelente prognóstico, levando à associação da AH com crises refratárias (ARRUDA et al., 1996; ENGEL et al., 1997b).

FRANCESCHI et al. (1989) revelaram que, à análise visual de exames de RM de pacientes com ELT e bom controle de crises com DAE (não refratários), aproximadamente 50% apresentavam alterações estruturais, sendo que destes, 49% apresentavam anormalidades compatíveis com EH. No entanto, apesar de controlados com DAE, estes pacientes apresentavam ELT mais grave e com maior tempo de duração.

VAN PAESSCHEN et al. (1997b) demonstraram que a presença de AH é um fator de pior prognóstico para o controle de crises em pacientes com epilepsias recém diagnosticadas, assim como SEMAH et al. (1998) demonstraram que pacientes com epilepsias parciais e AH atingem controle de crises em menor proporção do que aqueles sem a lesão.

KIM et al. (1999) demonstraram, em estudo de investigação do prognóstico clínico de pacientes com AH, que 25% dos pacientes com AH detectada à análise visual de exames de RM apresentavam remissão de crises com DAE.

STEPHEN et al. (2000) relatam em seu estudo, que incluiu um grande número de pacientes com epilepsia recém diagnosticada, que os pacientes com AH apresentam menor probabilidade de controle de crises do que os pacientes com outros tipos de lesões estruturais cerebrais, como mal formação artério-venosa, infarto cerebral, tumor primário ou displasia cortical. Além disso, os pacientes com AH e livres de crise necessitam, com maior frequência, o uso de mais de uma DAE para controle adequado. Resultado semelhante é apresentado por SEMAH et al. (1998).

Estudos mais recentes também têm demonstrado, através da avaliação de pacientes com ELTM familiar ou não familiar, que a AH não é necessariamente associada a crises refratárias e que a relação entre AH e a gravidade da epilepsia deva ser mais complexa do que suspeitado anteriormente (KOBAYASHI et al., 2001a, 2003).

Nestes estudos, a AH foi detectada em pacientes com ELT e evolução benigna, assim como em familiares assintomáticos, demonstrando que a AH não necessariamente se relaciona a pior controle de crises.

Outro estudo demonstrou que a intensidade da AH não tem correlação direta com a frequência de crises em pacientes com ELTM e que a detecção da AH em pacientes com ELTM não significa intratabilidade (ANDRADE-VALENÇA et al., 2003).

Uma vez que os grandes estudos são realizados em centros terciários e, que nestes centros a prevalência de pacientes com ELT e evolução benigna não é tão expressiva, pode-se concluir que a prevalência da AH em pacientes com epilepsias não refratárias deve estar ainda subestimada.

1.6 - Avaliação diagnóstica da ELTM

É bastante difícil, até o momento, estimar o número de pacientes com ELTM que apresentam crises adequadamente controladas com DAE, uma vez que estes pacientes, na maioria das vezes não são submetidos a avaliação diagnóstica e quando o são, ainda assim a avaliação diagnóstica pode ser inconclusiva (ENGEL et al., 1997).

2 - Retirada da droga antiepiléptica

O tratamento com drogas antiepilépticas (DAEs) é efetivo em um grande número de pacientes com epilepsia. Vários estudos demonstram remissão de crises após um ano de tratamento variando entre 70-80% das epilepsias recém diagnosticadas (SANDER, 1993).

Por ser a epilepsia uma condição crônica, é preciso considerar a toxicidade e morbidade do uso prolongado das DAEs, o que se torna o principal argumento para a tentativa de interrupção destas drogas uma vez que o adequado controle de crises é atingido (REYNOLDS, 1975).

Estudos demonstram que, entre os pacientes epiléticos não tratados, mais de 50% apresentam remissão espontânea (SANDER, 1993). Este fato sugere que as DAEs controlam as crises, sem, no entanto, modificar o curso da doença. Dessa forma, a DAE pode ser desnecessária após algum tempo de seu uso. Isto justifica a tentativa de interrupção da droga em pacientes que atingiram longo tempo livres de crises, usualmente, um período maior do que dois anos.

Grande parte dos pacientes que estão com suas crises controladas com o uso da medicação permanecem livres de crises após a retirada da DAE. No entanto, a probabilidade de recorrência de crises após a retirada da medicação em adultos varia entre 37 a 55% nos dois primeiros anos sem a medicação, sobretudo nos seis primeiros meses (SPECCHIO e BEGHI, 2004).

Ainda não está claro quais são os fatores de risco para recorrência de crises após a retirada da DAE em pacientes que permaneceram livres de crises por um período mínimo de dois anos com o uso da medicação (OVERWEG et al., 1987, OVERWEG et al., 1995 e TINUPER et al., 1996). Os principais fatores preditivos de risco descritos até o momento são idade de início das crises (epilepsias de início no fim da infância têm melhor prognóstico do que aquelas com início nos primeiros anos de vida ou na adolescência), EEG com distúrbio epileptiforme logo antes da retirada da DAE e presença de outra condição neurológica associada (BERG et al., 1997).

Alguns estudos demonstram maior risco de recorrência em pacientes com múltiplos tipos de crises, porém outros estudos discordam deste dado. SPECCHIO e BEGHI (2004) demonstram maior risco de recorrência após a retirada da DAE em pacientes com epilepsias parciais.

A presença de uma etiologia definida (epilepsia sintomática) tem sido descrita como fator de pior prognóstico para recorrência de crises após a retirada da DAE em crianças. Pacientes com epilepsias sintomáticas “remotas” têm maior risco de recidiva do que aqueles com epilepsias criptogênicas (COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1993). O termo sintomático remoto inclui grande variedade de condições neurológicas e déficits,

como deficiência mental ou déficits motores. Dessa forma, a importância do prognóstico varia em cada estudo. No entanto, a maior parte destas informações são derivadas de estudos com crianças. Não há até o momento informação comparável a respeito de adultos (BERG et al., 1997).

Em geral, os pacientes com crises que recorrem após a retirada da DAE voltam a apresentar controle de crises quando retornam ao uso da DAE. Não há evidência de que o prognóstico em longo termo seja alterado pela tentativa de retirada da DAE (SHINNAR e BERG, 1994).

OBJETIVOS

Até o momento, não há estudos demonstrando a correlação entre AH e alteração de sinal hipocampal e recorrência de crises após a retirada da DAE em pacientes com adequado seguimento. O objetivo deste estudo é avaliar a presença e o grau de AH e o hipersinal hipocampal, através de métodos quantitativos, e correlacionar estes dados com a recorrência de crises epiléticas em pacientes com epilepsias focais, anteriormente livres de crises, que foram submetidos à retirada da DAE e acompanhados em um seguimento de longo tempo.

MÉTODOS

1 - Aspectos éticos

Todos os pacientes incluídos no estudo foram devidamente informados a respeito da natureza do trabalho e de seus riscos. Todos os pacientes assinaram dois termos de consentimento informado, aprovados pelo Comitê de Ética da UNICAMP (um no momento da inclusão no protocolo de retirada da DAE e outro no momento da realização do exame de RM). (Anexo 1)

2 - Identificação dos pacientes

Todos os pacientes foram identificados em um estudo prévio, randomizado, cujo objetivo era avaliar o prognóstico da retirada completa ou parcial da DAE em um grupo de pacientes livres de crises (GUERREIRO et al., 2000; CARDOSO et al., 2003). Pacientes com idade acima de 14 anos, que estavam livres de crises por pelo menos dois anos, em monoterapia com DAE em doses convencionais, foram incluídos entre Janeiro de 1991 e Novembro de 1995. Todos os pacientes apresentavam crises parciais, com ou sem generalização secundária. Os pacientes com epilepsia primariamente generalizada e epilepsias parciais idiopáticas e aqueles com distúrbios psiquiátricos ou problemas na aderência ao tratamento não foram incluídos.

Neste estudo prévio, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a retirada da DAE: um grupo foi submetido à retirada completa da DAE (por um período de seis meses) e o segundo grupo foi submetido à retirada parcial da DAE (50% da dose inicial em um período de dois meses). Ambos os grupos foram observados durante um período de pelo menos dois anos após a retirada da DAE. Não houve diferença significativa de recorrência entre os dois grupos. Após um acompanhamento de dois anos, os pacientes que ainda estavam usando 50% da dose inicial da DAE e permaneceram livres de crises foram submetidos à retirada completa da DAE. Todos os pacientes continuaram em um acompanhamento a longo prazo. O acompanhamento após a retirada completa da droga foi realizado por um período mínimo de 24 meses para cada paciente (CARDOSO et al., 2003).

3 - Grupo controle

Para definição dos limites da normalidade, foi utilizado grupo controle composto por indivíduos que não apresentavam qualquer antecedente patológico. O grupo controle diferiu entre as análises volumétrica e de relaxometria, uma vez que um menor número de controles esteve disponível para a aquisição de imagens necessárias para a relaxometria. A composição dos grupos é detalhada adiante.

4 - Classificação das epilepsias

Todos os pacientes foram submetidos à classificação do tipo de epilepsia parcial, de acordo com os critérios da INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (COMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNARIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). Para a classificação, foram utilizados dados clínicos e eletroencefalográficos. Os pacientes que puderam ser devidamente classificados foram divididos em dois grupos: Epilepsia de Lobo Temporal (ELT) ou Epilepsia Extra-Temporal (EET).

5 - Antecedentes familiares

Os pacientes foram questionados a respeito de antecedentes familiares de epilepsia. Foram considerados como antecedente familiar positivo aqueles pacientes que apresentavam um parente de primeiro grau e/ou dois ou mais parentes de segundo ou terceiro graus com história de epilepsia.

6 - Aquisição e análise de exames de RM

Exames de RM foram realizados em aparelho de 2T (Elscint Prestige®, Haifa, Israel), com aquisições em T1 e T2, nos três planos ortogonais. Foram utilizados os cortes das imagens coronais T1, de 3mm de espessura (flip angle=200°; TR=2800, TE=14,

inversion time=840, matrix 130X256, FOV=16X18cm), para a análise quantitativa do volume hipocampal (VHc). A relaxometria de T2 foi realizada em uma sequência de dois ecos com imagens de 3mm de espessura (flip angle=160°; TR=4600, TE=18 (proton density - PD) e 108 (T2), matrix 256X256 e FOV=22X22cm).

6.1 - Volumetria hipocampal

A análise foi realizada em um computador Power Macintosh G4 através do programa NIH-Image® (desenvolvido no United States National Institutes of Health e disponível na Internet: <http://www.rsbl.info.nih.gov/nih-image>). O programa NIH-Image proporciona o volume da estrutura desejada através da seleção de regiões de interesse (regions of interest ou ROIs). Os limites internos da formação hipocampal foram delimitados manualmente em sua extensão total, de acordo com diretrizes anatômicas padronizadas (WATSON et al., 1997). Os voxels dentro da área delimitada são contados automaticamente pelo computador e multiplicados pelo número de milímetros cúbicos por voxel da imagem, gerando o volume hipocampal em milímetros cúbicos.

Foram incluídos, para cada paciente, cerca de 10 a 12 cortes, correspondentes à extensão total da estrutura hipocampal. Foi considerada como imagem inicial a ser delimitada aquela em que primeiro aparece o hipocampo.

Na porção anterior do hipocampo (cabeça), o corno inferior do ventrículo lateral, assim como o recesso uncal, possibilitam a separação desta estrutura da amígdala. Se o recesso uncal se encontrar obliterado, o que freqüentemente ocorre, três passos podem ser seguidos: 1. desenhar uma linha ligando o corno inferior do ventrículo lateral ao sulco semilunar; 2. seguir a direção do alveus (trato de substância branca visível em T1), que cobre a superfície ventricular das digitações hipocampais; ou 3. caso as alternativas anteriores não sejam possíveis, uma linha horizontal pode ser desenhada ligando o corno inferior do ventrículo lateral à superfície do uncus. A margem inferior do hipocampo deve incluir o complexo subicular, enquanto a substância branca do córtex entorrinal e giro parahipocampal são excluídas da medida. A porção mais posterior do hipocampo

delimitada é a em que aparece a cruz do fórnix totalmente delimitada (este corte é equivalente ao primeiro em que aparece a cisterna quadrigêmea, como proposto por outros autores). Seguindo-se estes parâmetros, estima-se que 90 a 95% do volume hipocampal seja estimado (WATSON et al., 1997).

Os dados clínicos de cada paciente não foram conhecidos pelo operador do estudo volumétrico até o término da volumetria.

Após a delimitação de todos os hipocampus, os ROIs de cada imagem foram checados por outro observador, que também desconhecia os dados clínicos dos pacientes. Cerca de seis meses após a realização da volumetria, um grupo de imagens foram selecionadas randomicamente e novamente submetidas à delimitação manual dos volumes, a fim de calcular a variação intra-observador.

Foi calculado o volume absoluto para cada hipocampo, com correção pela variação do volume cerebral total, de maneira a avaliar diminuição de volume unilateral e bilateral. Da mesma forma, foi obtido um índice de assimetria hipocampal (IAH), definido como a razão do menor pelo maior hipocampo de cada paciente. Para a determinação dos parâmetros da normalidade, o VHc foi também obtido em um grupo de 48 voluntários sadios (26 homens, média de idade de 35 anos, variando de 19 a 52 anos). Todos os valores obtidos foram transformados em Zscore, a fim de calcular a distância dos volumes de cada paciente da média dos controles. Os VHc ou IAHs que se apresentaram abaixo de -2 desvios-padrão da média do grupo controle ($Z\text{scores} < -2$) foram considerados indicativos de AH.

6.2 - Relaxometria hipocampal

O tempo de relaxometria de T2 foi calculado usando dois tempos de eco da sequência T2 ponderada (18 e 108 ms). Foram incluídos 10 a 12 cortes (números de cortes que continham toda a extensão da estrutura hipocampal) para cada hipocampo avaliado. A região de interesse (ROI) foi manualmente definida em cada corte, com o intuito de envolver a maior área possível dentro do hipocampo, com atenção especial

para não ultrapassar seus limites. Na realização da análise de sinal das imagens, foi extremamente necessário não incluir os limites exatos da estrutura hipocampal, a fim de não contaminar o sinal hipocampal com o sinal de outras substâncias, principalmente líquido.

A média do tempo de relaxamento de cada corte foi calculado com a aplicação da fórmula:

$$\text{RelaxT2} = (\text{TE}[2] - \text{TE}[1]) / (\ln S[1] - \ln S[2])$$

TE[1] e TE[2] são os tempos de eco no primeiro e segundo ecos e S[1] e S[2] são as intensidades de sinal correspondentes, medidas em cada corte de cada paciente, bilateralmente (DUNCAN et al., 1996).

Foi, então, calculada a média do tempo de relaxamento de T2 dos 10 a 12 cortes de cada paciente para cada hipocampo (direito e esquerdo). Esta média foi transformada em Zscore e comparada aos valores correspondentes do grupo controle, composto, nesta análise, por 15 indivíduos saudáveis (10 homens, média de idade de 31 anos, variando de 24 a 52 anos). Os valores do sinal à relaxometria foram definidos como anormais quando acima de 2 desvios-padrão da média do grupo controle ($Z\text{score} < -2$).

7 - Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SYSTAT9®. Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher foram utilizados para determinar as diferenças na distribuição de frequências. Correlação simples de Pearson foi realizada para determinar a correlação das diferentes variáveis. Análise de sobrevivência foi realizada através da análise de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

1 - Análise descritiva

De um total de 99 pacientes incluídos no protocolo de retirada da DAE (CARDOSO, 2003), 84 pacientes puderam ser submetidos a exame de RM (45 homens, média de idade de 30 anos, variando entre 15 a 76 anos). O seguimento destes pacientes, a partir do início da retirada da DAE, variou entre 5,66 a 11,16 anos (média, 8 anos).

As imagens foram adquiridas entre 1999 e 2003, período em que todos os pacientes que permaneceram livres de crise já haviam sido submetidos à retirada completa da DAE e aqueles que recidivaram estavam novamente em uso da medicação, em doses adequadas.

A duração da epilepsia ativa (período entre a primeira crise e a remissão das crises) variou entre 5 meses a 40 anos (mediana, 11 anos), e o período livre de crises antes da retirada da DAE variou de dois a 8,5 anos (mediana, 3 anos). A idade de início da epilepsia variou de 18 dias a 52 anos (média, 16,4 anos). Cinquenta dos 84 pacientes (59,5%) recorreram das crises após a retirada da DAE, o que ocorreu de zero a 8,3 anos (mediana, 16 meses) após a interrupção da droga.

Quarenta e um pacientes apresentaram menos de 10 crises antes da remissão das crises e 43 pacientes apresentaram 10 ou mais crises durante todo o período de epilepsia ativa.

Trinta e três pacientes apresentaram antecedente familiar positivo para epilepsia.

2 - Avaliação dos exames de Ressonância Magnética

2.1 - Volumetria hipocampal

Os volumes dos hipocampus de cada paciente, valor absoluto e índice de assimetria, estão demonstrados na TABELA A, no Anexo 2.

A análise visual dos exames de RM (realizada por TAMC e FC) demonstrou AH em 24/84 (28,6%) pacientes. A alteração do VHc determinada pela volumetria (volume hipocampal absoluto anormal e/ou índice de assimetria hipocampal anormal) foi demonstrada em 39/84 (46,4%) pacientes: 13 bilaterais e 26 unilaterais (14 à direita). O IAH foi anormal em 15 pacientes: nove pacientes também apresentaram VHc absoluto alterado. Seis pacientes tiveram AH detectada apenas pelo IAH.

A média do valor de Zscore do grupo de pacientes com e sem recorrência de crises está apresentada na *Tabela 1*, abaixo.

Tabela 1 - Média dos valores de Zscore dos hipocampos direito e esquerdo e o índice de assimetria do volume hipocampal dos pacientes com e sem recorrência de crises. (Hip Dir= hipocampo direito; Hip Esq= hipocampo esquerdo; IA= índice de assimetria; DP= desvio-padrão).

	Zscore Hip Dir	Zscore Hip Esq	Zscore IA
Recorrência de crises	Média= -1.84	Média= -1.24	Média= -1.51
	DP= 2.15	DP= 1.19	DP= 2.68
Livres de crises	Média= -0,73	Média= -0.91	Média= -0.20
	DP= 1.59	DP= 1.29	DP= 0.95

Vinte e nove (74,4%) pacientes com AH e 21 (46,7%) com VHc normal apresentaram recorrência de crises.

Dos pacientes com AH determinada pela análise visual, 21 apresentaram AH também à volumetria. Três pacientes com AH determinada pela análise visual apresentaram volumetria normal. Um paciente apresentava hipocampo com alteração no formato e atrofia localizada em poucos cortes, associado a estrutura interna anormal e volumetria normal. Em dois pacientes, que apresentavam atrofia cortical difusa e AH bilateral à análise visual, os resultados da volumetria após a correção pelo volume intracranial total não demonstrou atrofia significativa. A análise visual e a volumetria hipocampal foram concordantes na determinação da lateralização da patologia, apesar da volumetria ter sido capaz de detectar maior número de anormalidades hipocampais bilaterais.

2.2 - Relaxometria hipocampal

Os valores do sinal dos hipocampos de cada paciente, determinados pela relaxometria, estão demonstrados na TABELA B, no Anexo 2.

A relaxometria de T2 em imagens em duplo eco foi realizada em todos os 57 pacientes com imagens apropriadas (imagens duplo eco): 31 pacientes com recorrência de crises e 26 pacientes que permaneceram livres de crise. Tempo de relaxamento prolongado, determinando hipersinal, foi observado em 13 pacientes (22,8%, 7 bilaterais, 5 à direita).

Destes 57 pacientes avaliados através da relaxometria, 18 apresentavam AH determinada pela volumetria hipocampal, enquanto 39 apresentavam volume hipocampal normal. Apenas 9/18 (50%) pacientes com AH apresentaram hipersinal à relaxometria. Dos 39 pacientes sem AH, 4 (4/39, 10%) apresentaram sinal anormal determinado pela relaxometria.

Todos, exceto um paciente, apresentaram lateralização concordante entre a volumetria e a relaxometria. Um paciente apresentou VHc reduzido à direita e hipersinal bilateral, mais intenso à esquerda.

A relação de cada paciente com suas respectivas anormalidades à volumetria e à relaxometria podem ser vistas na TABELA C, do Anexo 2.

2.3 - Lesões extra-hipocampais

Quarenta e sete pacientes apresentaram lesões extra-hipocampais à análise visual das imagens de RM.

3 - Classificação das epilepsias

A classificação das epilepsias, através de critérios clínicos e eletroencefalográficos, pôde ser determinada em 48 pacientes. Vinte e nove pacientes foram classificados como ELT e 19 pacientes como EET. Trinta e seis pacientes não preencheram critérios para classificação. Este fato ocorreu devido à descrição pobre das crises, sendo assim a semiologia imprecisa. A maioria destas crises não foram observadas (sobretudo em pacientes que apresentaram um número pequeno de crises antes da remissão) e seus EEGs permaneceram repetidamente normais ou com alterações inespecíficas.

Dos pacientes classificados como ELT, 72% (21/29) apresentaram VHc anormal à volumetria e 39% (7/18) apresentaram alteração à relaxometria. Seis pacientes classificados como EET (31,5%) também apresentaram AH à volumetria; quatro destes pacientes apresentavam lesão extra-hipocampal detectada à análise visual dos exames de RM (patologia dupla), como pode ser visto na Tabela 2, abaixo. Três pacientes com EET também apresentaram alteração de sinal determinada pela relaxometria.

Tabela 2 - Seis pacientes classificados com epilepsia extra-temporal (EET) apresentaram atrofia hipocampal (AH) detectada pela volumetria, e destes, quatro apresentaram ainda lesão extra-hipocampal à análise visual das imagens de RM.

Paciente	Classificação	Volumetria hipocampal	Relaxometria do hipocampo	Lesão extra-hipocampal
1	EET	AH Bilateral (dir<esq)	Hipersinal à dir	Cisto porencefálico à esq
2	EET	AH dir	Normal	Calcificação frontal à esq
3	EET	AH dir	Hipersinal bilateral (dir>esq)	Redução da subst. branca à dir
4	EET	AH Bilateral (dir<esq)	Normal	Atrofia focal frontal à esq

4 - Análise estatística

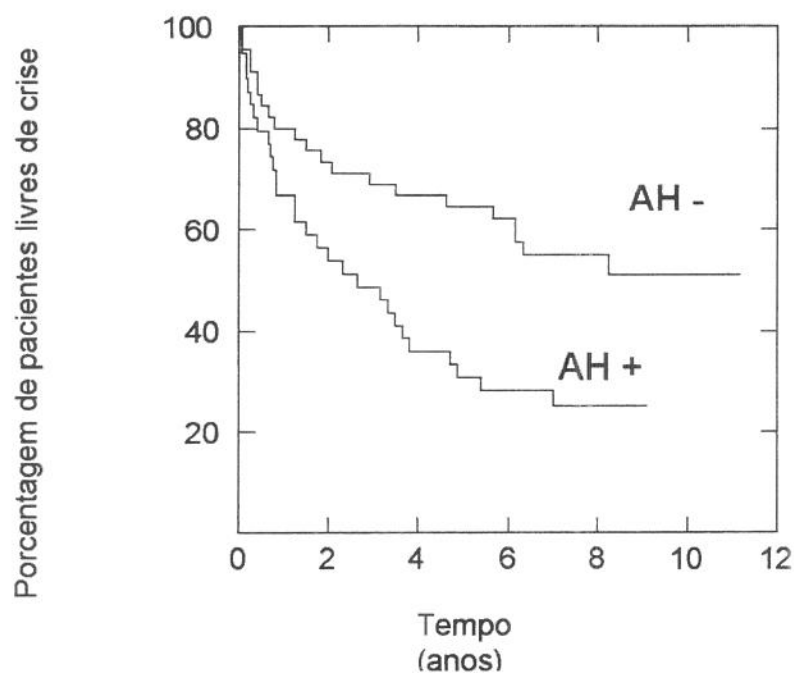
4.1 - Volumetria hipocampal

Não houve diferença entre pacientes com e sem AH em relação à idade no momento da realização da RM ou idade no início das crises. Estes dados estão descritos na Tabela 3, abaixo.

Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes com e sem atrofia hipocampal (AH) demonstrada pela volumetria do hipocampo. Não houve diferença estatística entre estes dados.

	AH +	AH -
Número de pacientes	39	45
Idade da primeira crise	17 anos (18dias-52anos)	15,7 anos (2,5anos-44anos)
Tempo livre de crises antes da retirada da DAE	2,9 anos (2-6,8anos)	2,9 anos (2-8,6anos)
Idade da realização da RM	27 anos (17-76 anos)	24 anos (15-56anos)

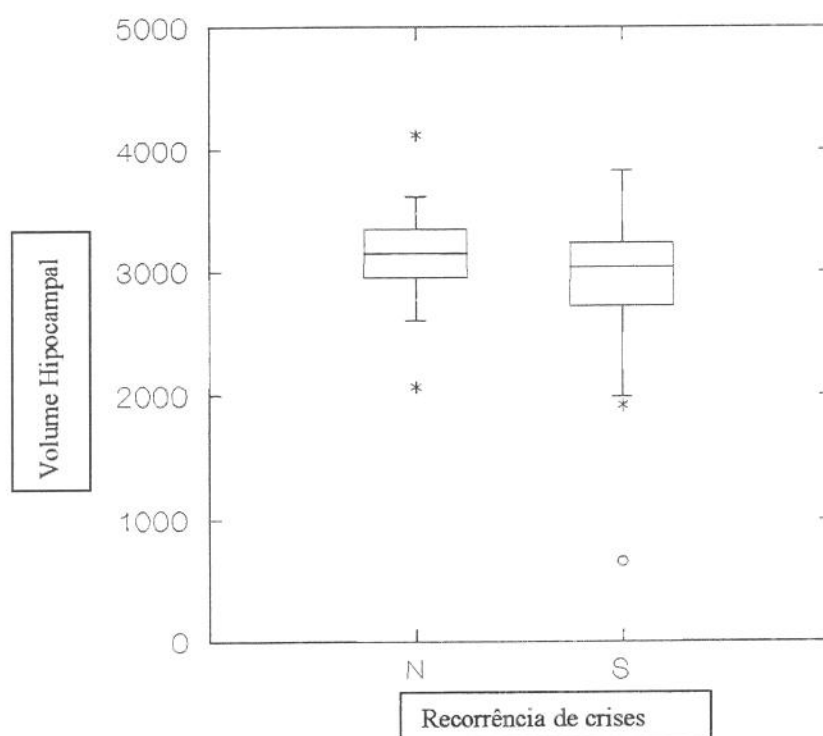
A recorrência de crises foi mais freqüentemente observada nos pacientes com AH (74,4%) do que naqueles com VHc normal (46,7%) ($\chi^2[1]= 6,650$, $p=0,01$). A análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) demonstrou uma diferença significativa na recorrência de crises entre pacientes com e sem AH (Mantel, $p= 0,006$, *Figura 1*). A probabilidade estimada de permanecer livre de crises 5 anos após a retirada da DAE foi 62% para aqueles sem AH e aproximadamente 28% para aqueles com AH.



A probabilidade estimada de permanecer livre de crises após 5 anos da retirada da DAE foi 62% para os pacientes sem AH e apenas 28% para aqueles com AH determinada pela volumetria hipocampal.

Figura 1 - Análise de sobrevivência demonstrando diferença significativa na recorrência de crises de pacientes com ou sem atrofia hipocampal (AH) (Mantel, $p = 0,006$).

Os pacientes com recorrência de crises apresentaram VHc menores do que aqueles que permaneceram livres de crises (T-test, $p=0,016$, *Figura 2*). Não houve correlação entre o VHc e o tempo para a recorrência de crises ($r = 0,079$).



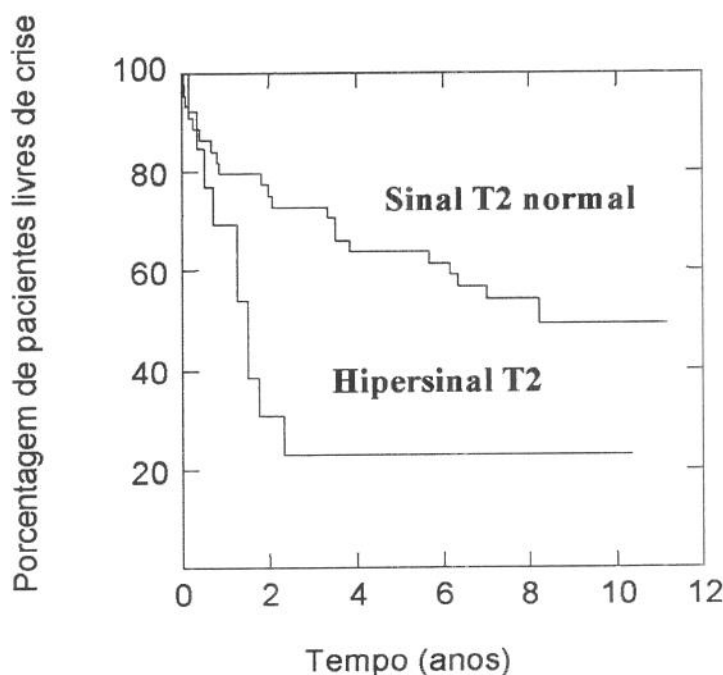
* Volume hipocampal: o menor lado do hipocampo de cada paciente.

Figura 2 - Relação entre o menor volume hipocampal de cada paciente e a recorrência de crises após a retirada da droga antiepiléptica (DAE), demonstrando diferença significativa nos volumes hipocampus dos pacientes com recorrência de crises ($p=0,016$).

4.2 - Relaxometria hipocampal

À análise da relaxometria de T2, o sinal hipocampal anormal foi mais freqüente em pacientes com recorrência de crises (10/31; 32%) do que naqueles que permaneceram livres de crise (3/26; 11%), apesar desta diferença não ser significativa. (χ^2 , $p=0.1$) devido ao tamanho da amostra. No entanto, a análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) demonstrou

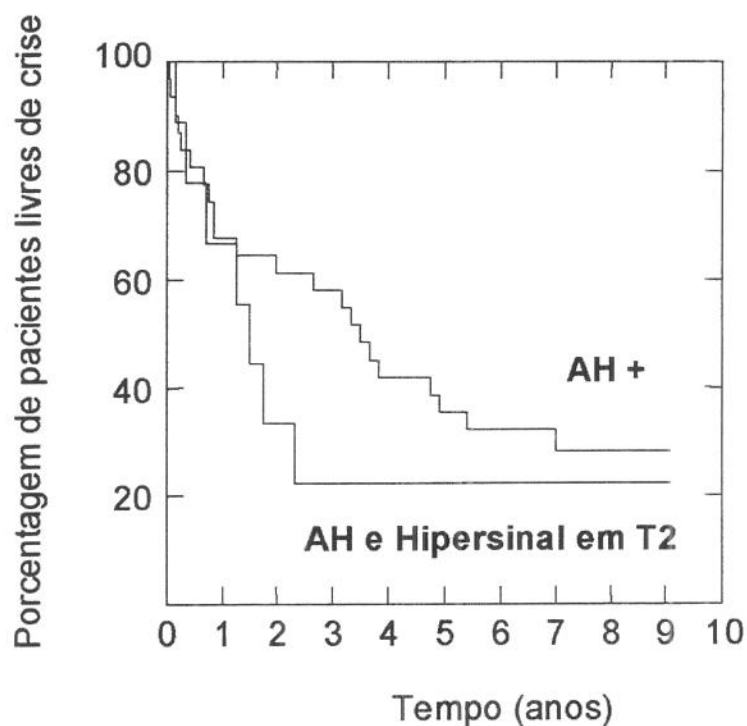
uma diferença significativa de recorrência de crises entre pacientes com ou sem sinal anormal à relaxometria de T2 (Tarone-Ware, $p= 0,013$). A probabilidade estimada de permanecer livre de crises 5 anos após a retirada da DAE foi 62% para aqueles sem sinal hipocampal anormal e aproximadamente 23% para aqueles com sinal hipocampal anormal à relaxometria de T2.



A probabilidade estimada de permanecer livre de crises após 5 anos da retirada da DAE foi 62% para os pacientes com sinal hipocampal normal e apenas 23% para aqueles com hipersinal determinado pela relaxometria.

Figura 4 - Análise de sobrevivência demonstrando diferença significativa de recorrência de crises entre pacientes com sinal hipocampal normal ou hipersinal na relaxometria de T2 (Tarone-Ware, $p= 0,013$).

A análise de sobrevivência comparando a probabilidade de recorrência de crises entre pacientes apenas com AH e sinal normal e pacientes com AH e hipersinal à relaxometria de T2 não demonstrou diferença significativa (Mantel, $p=0,365$). Todos os pacientes com AH e hipersinal à relaxometria recidivaram durante os dois primeiros anos após a retirada da DAE.



A probabilidade estimada de permanecer livre de crises após 5 anos da retira da DAE foi 35% para os pacientes com AH e 22% para aqueles com AH e hipersinal determinado pela relaxometria de T2.

Figura 5 - Análise de sobrevivência não demonstrou diferença significativa de recorrência de crises entre pacientes apenas com AH e aqueles com AH e hipersinal na relaxometria de T2 (Mantel, $p=0,365$).

4.3 - Número de crises e patologia hipocampal

Houve associação positiva entre a duração da epilepsia e a presença de VHc anormal ($p=0,009$, *Figura 5*), porém não houve associação entre a duração da epilepsia e a recorrência de crises ($p=0,406$).

Os pacientes que apresentaram mais de 10 crises antes da remissão apresentaram mais frequentemente AH determinada pela volumetria do que aqueles que apresentaram menos de 10 crises ($\chi^2[1]= 4,858$, $p=0,028$).

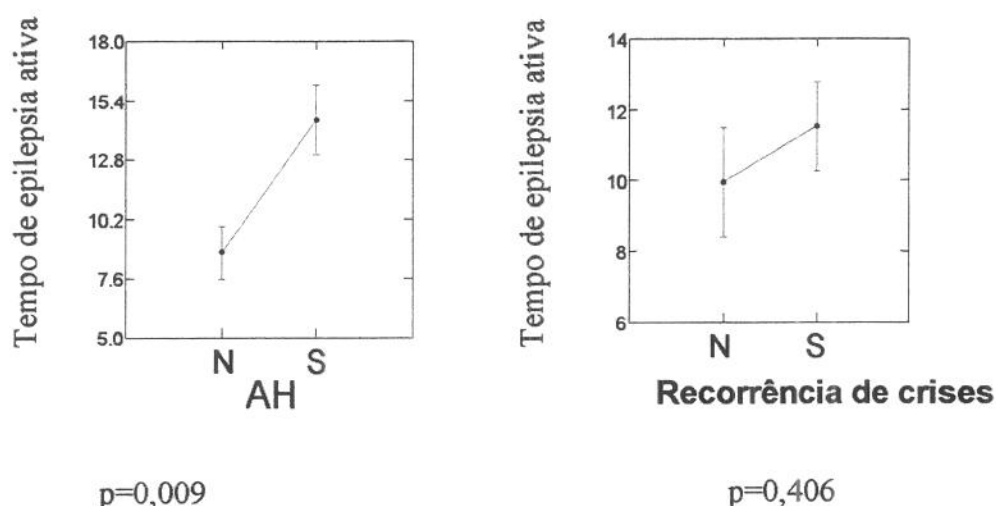


Figura 6 - Relação entre o tempo de epilepsia ativa e a presença (S) ou ausência (N) de atrofia hipocampal (AH). Os pacientes com AH apresentaram um maior tempo de epilepsia ativa do que os pacientes sem AH ($p=0,003$). No entanto, o tempo de epilepsia ativa não influenciou a recorrência de crises ($p=0,406$).

4.4 - Classificação das epilepsias e patologia hipocampal

Como esperado, a presença de VHc anormal foi mais frequentemente observada nos pacientes classificados como ELT ($\chi^2[1]= 7,846$, $p=0,005$). Todavia, a classificação das epilepsias parciais não foi significativamente associada a recorrência de crises ($\chi^2[1]= 3,594$, $p=0,06$). Também a alteração de sinal à relaxometria não diferiu significativamente entre os pacientes com ELT e EET (Fisher Exact Test, $p=0,280$).

4.5 - Antecedentes familiares e patologia hipocampal

Os pacientes com história familiar não apresentaram diferença na frequência de VHc anormal no estudo volumétrico ($\chi^2[1]= 1,008$, $p=0,315$) ou na frequência de hiperintensidade de sinal à relaxometria. ($\chi^2[1]=1,538$, $p=0,463$).

4.6 - Lesões extra-hipocampais e recidiva de crises

A presença de lesões extra-hipocampais não teve influência na recorrência de crises ($p=0,376$), com pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4 - A presença de lesões extra-hipocampais não teve influência na recorrência das crises ($p=0,376$).

	Recorrência de crises	Ausência de crises	Total
Lesão extra hipocampal +	26	21	47
Lesão extra hipocampal -	24	13	37
Total	50	34	84

DISCUSSÃO

Este trabalho avalia a influência da AH e da hiperintensidade de sinal de T2, determinada por análises quantitativas, no controle de crises após a retirada da DAE, em pacientes com epilepsia parcial. A AH tem sido classicamente associada com difícil controle de crises, especialmente relacionada a ELT, e é principalmente associada a início precoce de crises, antecedente de convulsão febril e descargas epiléticas no EEG (BRUTON, 1988). Todavia, há crescentes evidências de que muitos pacientes com controle adequado de crises podem apresentar AH (KOBAYASHI et al., 2003 e ANDRADE-VALENCA et al., 2003), e o prognóstico de recorrência de crises após a retirada da DAE nestes pacientes ainda não está estabelecido.

Neste estudo, a AH foi detectada em 46% desta série de pacientes com adequado controle de crises, adicionando evidências de que a AH não é necessariamente relacionada à epilepsia refratária. Contudo, a presença da AH nestes pacientes com epilepsia facilmente controlada é um fator determinante de maior risco de recorrência de crises após a interrupção da DAE. Este fato distribui nossos pacientes em um contínuo entre o grupo de indivíduos com AH e sem epilepsia manifesta ou com AH e remissão de crises e o grupo de indivíduos com crises refratárias e AH.

Este estudo é importante porque traz novas informações a respeito de pacientes com epilepsia parcial e AH que atingiram bom controle de crises com DAEs. Porém, como o número de pacientes com epilepsia não refratária é pequeno nos centros terciários de medicina, a presença de AH nestes pacientes pode ainda estar subestimada.

Até o momento, não há fatores de risco bem definidos para recorrência de crises epiléticas após a retirada da DAE em pacientes adultos que atingiram controle de crises. Alguns estudos sugerem pior prognóstico em epilepsias de início na idade adulta ou adolescência, crises parciais, presença de uma condição neurológica associada e anormalidades no EEG (SHINNAR et al., 2001 e SPECCHIO et al., 2004). Epilepsias sintomáticas são também associadas a pior prognóstico em crianças (BERG e SHINNAR, 1994), porém informação adicional é necessária para pacientes adultos. Alguns estudos associam lesões cerebrais com maior risco de recorrência após a primeira crise e com pior prognóstico no controle de crises (SEMAH et al., 1998 e STEPHEN, et al., 2001). A natureza da lesão entre as epilepsias

parciais sintomáticas pode, da mesma forma, ter papel na definição do prognóstico. Infartos cerebrais, lesões pós-traumáticas, ou mal-formações têm um melhor prognóstico, enquanto a EH ou a displasia cortical são associadas com pior prognóstico, com a EH sendo considerada o pior fator (SEMAH et al., 1998).

Estudos prévios demonstram a relação entre lesões cerebrais e recorrência de crises após a retirada da DAE em pacientes livres de crises (SHINNAR et al., 2001). Todavia, a AH e o hipersinal em T2 determinados por análise quantitativa ainda não haviam sido especificamente avaliados. Em nosso estudo, a recorrência de crises foi mais freqüente em pacientes com AH detectada pela volumetria. A análise de sobrevivência demonstrou que, tanto a AH detectada pela volumetria, quanto o hipersinal detectado pela relaxometria, estão relacionados a uma porcentagem significativamente menor de pacientes livres de crise após a retirada da medicação. Nossos achados demonstram que a presença da AH ou do hipersinal hipocampal são fatores importantes que devem ser analisados antes da decisão da descontinuação da DAE.

Em nosso estudo, o grau de redução do volume hipocampal não se correlacionou com um tempo precoce de recorrência de crises nos pacientes com AH. Este achado foi inesperado, pois mesmo em séries de pacientes bem controlados ou em familiares com AH, os pacientes refratários são comumente relacionados a uma redução mais grave do volume hipocampal (KOBAYASHI et al., 2003).

Este estudo também demonstrou que a AH esteve associada com um tempo de atividade epilética mais prolongado, assim como a uma maior freqüência de crises no período anterior ao controle de crises. Nossa hipótese é que isto ocorreu porque a patologia hipocampal nestes pacientes determina uma maior dificuldade no controle de crises, porém, ainda não está claro se crises epiléticas podem causar dano cerebral e influenciar a AH (BRIELLMAN et al., 2002; FUEST et al., 2003), e isto ainda deve ser objeto de investigações futuras.

A pesar de termos analisado pacientes com epilepsia com bom controle, encontramos um grande número de anormalidades hipocampais bilaterais. Todavia, este fato não é surpreendente, uma vez que foram usados métodos sofisticados de

quantificação e não apenas a análise visual das imagens de RM, o que permite a detecção de anormalidades mais sutis. Outro aspecto é que grande parte dos pacientes com AH bilateral apresentaram redução assimétrica do volume hipocampal.

Uma parte de nossos pacientes não puderam ser classificados em um subtipo específico de crise parcial, devido, sobretudo, à pobre descrição das crises e aos EEGs repetidamente normais. Muitos pacientes apresentaram apenas um pequeno número de crises antes da remissão, tornando a classificação bastante difícil. Este fato era esperado, uma vez que na prática clínica diária esta dificuldade também está presente. De qualquer forma, a AH determinada pela volumetria e o hipersinal hipocampal determinado pela relaxometria estiveram significativamente correlacionados a um risco aumentado de recorrência de crises nestes pacientes com crises parciais, independentemente da classificação do subtipo de epilepsia.

Em conclusão, a avaliação de exames de RM, através de métodos quantitativos, deve ser considerada para melhor compreensão dos fatores associados com a recorrência de crises após a retirada da DAE.

CONCLUSÕES

A partir do presente trabalho, que incluiu pacientes com epilepsias focais controlados com o uso de DAE, podemos chegar às seguintes conclusões:

- A AH foi detectada em 46% desta série de pacientes com adequado controle de crises, adicionando evidências de que a AH não é necessariamente relacionada à epilepsia refratária.
- A presença da AH nestes pacientes com epilepsia facilmente controlada é um fator determinante de maior risco de recorrência de crises após a interrupção da DAE.
- Da mesma forma, o hipersinal de T2 detectado pela relaxometria também é um fator determinante de maior risco de recorrência de crises após a interrupção da DAE.
- AH determinada pela volumetria esteve significativamente correlacionada a um risco aumentado de recorrência de crises nestes pacientes com crises parciais independentemente da classificação do subtipo de epilepsia.
- O grau de redução do volume hipocampal não se correlacionou com um tempo precoce de recorrência de crises nos pacientes com AH
- A AH esteve associada com um tempo de atividade epilética mais prolongado, assim como a uma maior frequência de crises no período anterior ao controle de das mesmas.
- A avaliação de exames de RM, através de métodos quantitativos, deve ser considerada para melhor compreensão dos fatores associados com a recorrência de crises após a retirada da DAE.

***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

ACHTEN, E.; DEBLAERE, K.; DE WAGTER, C.; VAN DAMME, F.; BOON, P.; DE REUCK, J.; et al. Intra- and interobserver variability of MRI-based volume measurements of the hippocampus and amygdala using the manual ray-tracing method. *Neuroradiology*, 40:558-66, 1998.

ANDRADE-VALENCA, L.P.; VALENCA, M.M.; RIBEIRO, L.T.; MATOS, A. L.; SALES, L.V.; VELASCO, T.R.; et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and Hippocampal atrophy. *Epilepsia*, 44:807-14, 2003.

ARRUDA, F.; CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; VILLEMURE, J.G.; JONES-GOTMAN, M.; et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol*, 40:446-50, 1996.

BABB, T.; BROWN, W.J. Pathological findings in epilepsy. In: **Surgical treatment of the epilepsies**. Eds: ENGEL, J.; New York: Raven Press, 1987. p.511-40.

BERG, A.T.; SHINNAR, S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41:965-72, 1991.

BERG, A.T.; SHINNAR, S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*, 44:601-8, 1994.

BERG, A.T.; SHINAR, S.; CHADWICK, D. Discontinuing antiepileptic drugs. In: ENGEL, J.JR.; PEDDLEY, T.A.; eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997. p.1275-86.

BERKOVIC, S.F.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 29:175-82, 1991.

BERNASCONI, A.; BERNASCONI, N.; CARAMANOS, Z.; REUTENS, D.C.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; et al. T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage*, 12:739-46, 2000.

BRIELLMANN, R.S.; BERKOVIC, S.F.; SYGEMIOTIS, A.; KING, M.A.; JACKSON, G.D. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, 51: 641-4, 2002.

BRUTON, C.J. **The neuropathology of temporal lobe epilepsy**. Mandsley Monograph, n 31. Oxford: Oxford Univ Press, 1988.

CARDOSO, T.A.M.O.; CENDES, F.; GUERREIRO, C.A.M. Is low antiepileptic drug dose effective in long-term seizure-free patients? **Arq Neuropsiquatr**, 61:566-73, 2003.

CARDOSO, T.A.M.O. **Retirada parcial e total de droga antiepiléptica em pacientes com epilepsia controlada**. Campinas, 2004. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

CASCINO, G.D.; JACK, C.R.Jr; PARISI, J.E.; SHARBROUGH, F.W.; HIRSCHORN, K.A.; MEYER, F.B.; et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. **Ann Neurol**, 30:31-6, 1991.

CASCINO, G.D. Clinical correlations with hippocampal atrophy. **Magn Reson Imaging**, 13:1133-6, 1995.

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; GLOOR, P.; EVANS, A.; JONES-GOTMAN, M.; et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial temporal structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. **Neurology**, 43:1083-7, 1993a.

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P.; EVANS, A.; JONES-GOTMAN, M.; WATSON, C.; et al. MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 43:719-25, 1993b.

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

CENDES, F.; CARAMANOS, Z.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; ARNOLD, D.L. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. **Ann Neurol**, 42:737-46, 1997.

CENDES, F.; LI, L.M.; WATSON, C.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; ARNOLD, D.L. Is ictal recording mandatory in Temporal Lobe Epilepsy? Not when the interictal eletroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. **Arch Neurol**, 57:497-500, 2000.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, 30:389-99, 1989.

COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. **Epilepsia**, 34:592-96, 1993.

DOWD, C.F.; DILLON, W.P.; BARBARO, N.M.; LAXER, K.D. Magnetic resonance imaging of intractable complex partial seizures: pathologic and electroencephalographic correlation. **Epilepsia**, 32:454-9, 1991.

DUNCAN, J.S.; BARTLETT, P.; BARKER, G.J. Technique for measuring hippocampal T2 relaxation time. **AJNR Am J Neuroradiol**, 17:1805-10, 1996.

DUNCAN, J.S. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. **Epilepsy Res**, 50:131-40, 2002.

ENGEL, J.JR.; WILLIAMSON, P.D.; WIESER, H-G. Mesial temporal lobe epilepsy. In: ENGEL, J.JR.; PEDDLEY, T.A.; eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997a. p.2417-26.

ENGEL, J.JR.; CASCINO, G.D.; SHIELDS, W.D. Surgically remediable syndromes. In: ENGEL, J.JR.; PEDDLEY, T.A.; eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997b. p.1687-96.

FALCONER, M.A.; MIEYER, A.; HILL, D.; MITCHELL, W.; POND, D.A. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. **Lancet**, 265:827-35, 1955.

FALCONER, M.A.; SERAFETINIDES, E.A.; CORSELLIS, J.A.N. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol**, 10:233-48, 1964.

FALCONER, M.A.; TAYLOR, D.C. Surgical treatment of drug resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. **Arch Neurol**, 19:353-561 1968.

FERNANDEZ, G.; EFFENBERGER, O.; VINZ, B.; STEINLEIN, O.; ELGER, C.E.; DOHRING, W.; et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. **Neurology**, 50:909-17, 1998.

FRANCESCHI, M.; TRIULZI, F.; FERINI-STRAMBI, L.; GIUSTI, M.C.; MINICUCCI, F.; FAZIO, F.; et al. Focal cerebral lesions found by magnetic resonance imaging in cryptogenic nonrefractory temporal lobe epilepsy patients. **Epilepsia**, 30:540-6, 1989.

FRENCH, J.A.; WILLIAMSON, P.D.; THADANI, V.M.; DARCEY, T.M.; MATTSON, R.H.; SPENCER, S.S.; et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. **Ann Neurol**, 34:774-80, 1993.

FUERST, D.; SHAH, J.; SHAH, A.; WATSON, C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. **Ann Neurol**, 53:413-6, 2003.

GLOOR, P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: LÜDERS, H.O., ed. **Epilepsy surgery**. New York: Raven Press, 1991. p.689-703.

GUERREIRO, C.A.M.; CARDOSO, T.A.M.; CENDES, F. Is a partial antiepileptic drug withdrawal worthwhile? **Epilepsia**, 41:94-5, 2000.

HAUSER, W.A. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: LÜDERS, H.O., ed. **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press, 1992. p.133-41.

- JACK JR, C.R.; SHARBROUGH, F.W.; TWOMEY, C.K.; CASCINO, G.D.; HIRSCHORN, K.A.; MARSH, W.R.; et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. **Radiology**, 175: 423-9, 1990.
- JACK JR, C.R.; SHARBROUGH, F.W.; CASCINO, G.D.; HIRSCHORN, K.A.; O'BRIEN, P.C.; MARSH, W.R. Magnetic resonance image – based hippocampal volumetry: coorelation with outcome after temoral lobectomy. **Ann Neurol**, 31:138-46, 1992.
- JACK JR, C.R. MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. **Epilepsia**, 35 (Suppl 6):S21-9, 1994.
- JACK JR, C.R.; TRENERRY, M.R.; CASCINO, G.D.; SHARBROUGH, F.W.; SO, E.L.; O'BRIEN, P.C.; Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome. **Neurology**, 45:1353-8, 1995.
- JACK JR, C.R. Hippocampal T2 relaxometry in epilepsy: past, present, and future. **AJNR Am J Neuroradiol**, 17:1811-4, 1996.
- JACKSON, G.D.; BERKOVIC, S.F.; TRESS, B.M.; KALNINS, R.M.; FABINYI, G.C.A.; BLADIN, P.F. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. **Neurology**, 40:1869-75, 1990.
- JACKSON, G.D.; CONNELLY, A.; DUNCAN, J.S.; GÜTNEWALD, R.A.; GADIAN, D.G. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. **Neurology**, 43:1793-9, 1993.
- JACKSON, G.D.; KUZNIECKY, R.L.; CASCINO, G.D. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. **Neurology**, 44:42-6, 1994.
- JACKSON, G.D. The diagnosis of hippocampal sclerosis: other techniques. **Magnetic Resonance Imaging**, 13:1081-93, 1995.
- KIM, W.; PARK, S.; LEE, S.; LEE, J.; KIM, J.; LEE B.; et al. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis. **Epilepsia**, 40:290-3, 1999.

KOBAYASHI, E.; LOPES-CENDES, I.; GUERREIRO, C.A.M.; SOUSA, S.C.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F. Seizure outcome and Hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 56:166-72, 2001a.

KOBAYASHI, E.; GUERREIRO, C.A.M.; CENDES, F. Late onset temporal lobe epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis: case report. **Arq Neuropsiquiatr**, 59:255-8, 2001b.

KOBAYASHI, E. **Epilepsia de Lobo Temporal Familiar: aspectos clínicos e investigação por RM**. Campinas, 2002. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

KOBAYASHI, E.; D'AGOSTINO, M.D.; LOPES-CENDES, I.; BERKOVIC, S.F.; LI, M.L.; ANDERMANN, E.; et al. Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 60:405-9, 2003.

KUZNIECKY, R.; SAYETTE, V.; ETHIER, R.; MELANSON, D.; ANDERMANN, F.; BERKOVIC, S.; et al. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. **Ann Neurol**, 22:341-7, 1987.

LEE, N.; TIEN, R.D.; LEWIS, D.V.; et al. Fast spin-echo, MRI measured hippocampal volume: correlation with neuronal density in anterior temporal lobectomy patients. **Epilepsia**, 36:899-904, 1995.

MARGERISON, J.H.; CORESELLIS, J.A.N. Epilepsy in temporal lobes. **Brain**, 89:499-530, 1966.

MATHERN, G.W.; BABB, T.L.; ARMSTRONG, D.L. Hippocampal sclerosis. In: ENGEL, J.JR.; PEDDLEY, T.A.; eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997. p.133-56.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. **Lancet**, 337:1175-80, 1991.

MINTZER, S.; CENDES, F.; SOSS, J.; ANDERMANN, F.; ENGEL, J.JR.; DUBEAU, F.; et al. Unilateral hippocampal sclerosis with contralateral temporal scalp ictal onset. **Epilepsia**, 45:792-802, 2004.

OKUJAVA, M.; SCHULZ, R.; EBNER, A.; WOERMANN, F.G. Measurement of temporal lobe T2 relaxation times using a routine diagnostic MR imaging protocol in epilepsy. **Epilepsy Res**, 48:131-42, 2002.

OLDENDORF, W.H. The use and promise of nuclear magnetic resonance imaging in epilepsy. **Epilepsia**, 25:S105-17, 1984.

OVERWEG, J.; BENNIE, C.D.; OOSTING, J.; ROWAN, A.J. Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. **Epilepsy Res**, 1:272-83, 1987.

OVERWEG, J. Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. **Seizure**, 4:19-36, 1995.

PENFIELD, W.; BALDWIN, M. Temporal lobe seizures and the technique of subtotal temporal lobectomy. **Ann Surg**, 136:625-34, 1952.

PITKANEN, A.; LAAKSO, M.; KALVIAINEN, R.; PARTANEN, K.; VAINIO, P.; LEHTOVIRTA, M.; et al. Severity of hippocampal atrophy correlates with the prolongation of MRI T sub 2 relaxation time in temporal lobe epilepsy but not in Alzheimer's disease. **Neurology**, 46:1724-30, 1996.

REUTENS, D.; COOK, M.; KINGSLEY, D.; et al. Volumetric MRI is essential for reliable detection of hippocampal asymmetry. **Epilepsia**, 34:138, 1993. Abstract.

REYNOLDS, E.H. Chronic antiepileptic toxicity: a review. **Epilepsia**, 16:319-52, 1975.

SANDER, J.W.A.S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. **Epilepsia**, 34:1007-16, 1993.

SEMAH, F.; PICOT, M-C.; ADAM, C.; BROGLIN, D.; ARZIMANOGLU, A.; BAZIN, B.; et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology**, 51:1256-62, 1998.

SHINNAR, S.; BERG, A.T. Does antiepileptic drug therapy alter the prognosis of childhood epilepsy and prevent the development of chronic epilepsy? **Clin Pediatr Neurol**, 1:111-7, 1994.

SHINNAR, S.; GROSS-TSUR, V. Discontinuing Antiepileptic Drug Therapy. In: WYLLIE, E., ed. **The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice**. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.811-9.

SLOVITER, R.S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. **CR Biol**, 328:143-53, 2005.

SPECCHIO, L.M.; BEGHI, E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? **CNS Drugs**, 18:201-12, 2004.

STEPHEN, L.J.; KWAN, P.; BRODIE, M.J. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? **Epilepsia**, 42:357-62, 2001.

SUTULA, T.P., CASCINO, G., CAVAZOS, J.E., PARADA, I., RAMIREZ, L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. **Ann Neurol**, 26:321-330, 1989.

TAYLOR, D.C.; LOCHERY, M. Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 50:673-81, 1987.

TINUPER, P.; AVONI, P.; RIVA, R.; PROVINI, F.; LUGARES, E.; BARUZZI, A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. **Neurology**, 47:76-8, 1996.

TOWNSEND, T.N.; BERNASCONI, N.; PIKE, G.B.; BERNASCONI, A. Quantitative analysis of temporal lobe white matter T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, 23:318-324, 2004.

VAN PAESSCHEN, W.; SISODIYA, S.; CONELLY, A.; DUNCAN, J.S.; FREE, S.L.; RAYMOND, A.A.; et al. Quantitative hippocampal MRI and intractable temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 45:2233-40, 1995.

VAN PAESSCHEN, W.; CONELLY, A.; KING, M.D.; JACKSON, G.D.; DUNCAN, J.S. The Spectrum of hippocampal sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. **Ann Neurol**, 41:41-51, 1997a.

VAN PAESSCHEN, W.; DUNCAN, J.S.; STEVENS, J.M.; CONELLY, A. Etiology and early prognosis of newly diagnosed partial seizures in adults: A quantitative hippocampal MRI study. **Neurology**, 49:753-7, 1997b.

VAN PAESSCHEN, W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Neuroimaging Clin N Am**, 14:373-400, 2004.

VON OERTZEN, J.; URBACH, H.; BLUMCKE, I.; REUBER, M.; TRABER, F.; PEVELING, T.; et al. Time-efficient T2 relaxometry of the entire hippocampus is feasible in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 58:257-64, 2002.

WATSON, C.; JACK, C.R.; CENDES, F. Volumetric Magnetic Resonance Imaging: Clinical Applications and Contributions to the Understanding of Temporal Lobe Epilepsy. **Arch Neurol**, 54:1521-31, 1997.

WILLIAMSON, P.D.; FRENCH, J.A.; THADANI, V.M.; KIM, J.H.; NOVELLY, R.A.; SPENCER, S.S.; et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. **Ann Neurol**, 34:781-7, 1993

WOERMANN, F.G.; BARKER, J.G.; BIRNIE, K.D.; MEENCKE, H.J.; DUNCAN, J.S. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 65:656-64, 1998.

ANEXOS

TERMOS DE CONSENTIMENTO INFORMADO

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 1 de 3*

Título do projeto: **A Neuroimagem nas Epilepsias**

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade da Imagem e Espectroscopia por Ressonância Magnética para identificar e quantificar alterações estruturais e metabólicas do sistema nervoso central. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. O objetivo principal desse estudo é determinar a importância dessas informações bioquímicas e estruturais.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Além disso, poderei ser submetido a um eletroencefalograma (EEG) além dos exames de ressonância magnética. Hospitalização não será necessária.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de

ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

Título do projeto: A neuroimagem nas epilepsias parciais.

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS

É **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um imã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Fernando Cendes, tel (019) 788-8217 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 788-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que o Dr. Fernando Cendes pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 3 de 3*

Título do projeto: A neuroimagem nas epilepsias parciais.

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Você está sendo convidado a participar deste trabalho, que compreende um Ensaio Clínico, entre pacientes epiléticos controlados, que ainda estão em uso de medicação anticonvulsivante.

Os pacientes serão divididos em dois grupos aleatoriamente, para o seguimento:

Grupo I – em que a medicação será retirada lentamente

Grupo II – em que a dose da medicação será reduzida para a metade

O seguimento será feito por, no mínimo, 18 meses. Durante o seguimento será observada a recorrência ou não de crises.

Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que conte sua história médica e que realize exame de eletrencefalograma e dosagem sérica do medicamento em uso.

Nos primeiros seis meses os retornos médicos serão a cada dois meses, para permitir uma observação mais adequada da modificação da medicação. Posteriormente os retornos médicos serão a cada 4 meses até o final do estudo.

Toda vez que você retornar ao médico, será questionado sobre a recorrência de crises epiléticas desde a última consulta. Em algumas consultas eventualmente serão colhidas amostras de sangue.

Este estudo será submetido à aprovação do Comitê de Ética Médica desta instituição.

Sua participação no estudo será voluntária e sua decisão será respeitada. Caso não deseje participar, isto não afetará o relacionamento com o seu médico.

Você poderá interromper o estudo em qualquer momento, se assim o desejar. É muito importante que você siga todas as instruções e compareça nos dias marcados. Solicitamos que você se lembre de comunicar ao médico qualquer compromisso que o impeça de comparecer ao hospital como solicitado, possibilitando a remarcação da consulta.

O objetivo do trabalho é observar se há vantagens em se fazer uma retirada mais lenta da medicação anticonvulsivante, em comparação com a retirada habitual feita em seis meses.

Os benefícios do estudo seriam de diminuir os efeitos tóxicos da medicação, diminuir o custo do tratamento, entre outros.

CONSENTIMENTO INFORMADO

NOME DO ESTUDO: Redução da dose da droga antiepiléptica e recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada.

Médico responsável pela pesquisa: Tânia Aparecida Marchiori de Oliverira Cardoso.

Paciente

Nome:

Idade:

RG:

HC:

Endereço:

Responsável legal

Nome:

Idade:

RG:

Endereço:

Grau de parentesco:

Prova documental comprobatória de responsabilidade (se for o caso):

Eu, _____, fui informado pelo Dr. _____, sobre o trabalho, possíveis riscos e benefícios da alteração da medicação em uso.

Eu li e entendi a “Informação ao Paciente” sobre este estudo e tive oportunidade de fazer perguntas. Eu entendo e aceito as respostas que me foram fornecidas.

Confirmo que tive tempo para pensar sobre isso e concordei livremente com as propostas.

Sei que posso, em qualquer tempo:

- solicitar maiores informações.
- interromper minha participação no estudo, sem que isso afete os meus cuidados médicos.

Eu, sendo o médico supervisor, confirmo que expliquei ao paciente com detalhes a natureza do trabalho, os possíveis riscos e benefícios das condutas tomadas, e que ele/ela leu e possui uma cópia deste documento.

Ele/ela concorda livremente em participar do estudo.

Nome do médico: _____

Nome do paciente: _____

assinatura do médico

assinatura do paciente

Data do consentimento: / /199 .

OBSERVAÇÃO: Telefones para contato:

Dra. Tânia Ap. M. O. Cardoso: (0192) 397994 – Ambulatório de Neurologia

429273 – Residência

Comissão de Ética Médica:

397232

TABELAS

Tabela A - Volumes absolutos, em mm³, dos hipocampus direito e esquerdo de cada paciente estudado. (VHD norm.= volume hipocampal direito normalizado pelo volume intra-cranial total; ZSCORE HD= Zscore do hipocampo direito; VHE norm.= volume hipocampal esquerdo normalizado pelo volume intra-cranial total; ZSCORE HE= Zscore do hipocampo esquerdo; IA= índice de assimetria; ZSCORE IA= Zscore do índice de assimetria).

PACIENTES	VHD norm.	ZSCORE HD	VHE norm.	ZSCORE HE	IA	ZSCORE IA
ADO	3144,18	-1,57	2825,11	-2,06	0,90	-1,29
ASN	3326,21	-0,79	3017,48	-1,41	0,91	-1,07
AAAS	3823,87	1,35	3422,02	-0,06	0,89	-1,38
AGT	3571,51	0,26	3882,83	1,48	0,92	-0,75
ACS	3562,97	0,23	3068,20	-1,24	0,86	-2,22
ABS	3636,22	0,54	3159,83	-0,94	0,87	-2,03
AQM	3850,05	1,46	3555,79	0,39	0,92	-0,66
ABES	3227,57	-1,21	2833,07	-2,03	0,88	-1,81
ACGJ	2521,05	-4,24	2394,07	-3,50	0,95	-0,01
ACL	3358,42	-0,65	3060,59	-1,27	0,91	-0,97
AFSC	3039,79	-2,01	3015,36	-1,42	0,99	1,05
ASI	3316,44	-0,83	2013,98	-4,78	0,61	-8,57
CRS	3695,30	0,79	3614,25	0,58	0,98	0,70
CSM	3441,96	-0,29	2914,42	-1,76	0,85	-2,58
CRM	3204,01	-1,31	3296,44	-0,48	0,97	0,55
CM	3433,03	-0,33	2897,94	-1,82	0,84	-2,65
CC	3378,26	-0,56	3338,43	-0,34	0,99	0,96
CLC	2599,66	-3,90	2388,35	-3,52	0,92	-0,78
DSM	668,68	-12,17	3032,67	-1,36	0,22	-18,24
DM	3115,53	-1,69	3032,16	-1,37	0,97	0,58
DP	3693,73	0,79	2721,84	-2,41	0,74	-5,33
DB	3673,51	0,70	3609,62	0,57	0,98	0,82
ESCP	3743,73	1,00	3188,02	-0,84	0,85	-2,46
EL	3544,23	0,15	3306,89	-0,45	0,93	-0,42
EA	3400,28	-0,47	3251,90	-0,63	0,96	0,16
EDD	2917,81	-2,54	2793,08	-2,17	0,96	0,18
FDG	3421,30	-0,38	3403,69	-0,12	0,99	1,12
FRM	3243,99	-1,14	3672,54	0,78	0,88	-1,67
FEM	3890,81	1,63	3543,44	0,35	0,91	-0,98
FVP	3389,12	-0,52	3147,65	-0,98	0,93	-0,53
GAG	3512,32	0,01	3252,09	-0,63	0,93	-0,60
ISM	4060,44	2,36	3709,95	0,91	0,91	-0,91
IC	3747,51	1,02	3094,95	-1,16	0,83	-3,10
IZ	2913,23	-2,56	2797,35	-2,15	0,96	0,26

JML	4245,35	3,15	3828,16	1,30	0,90	-1,21
JFL	3393,05	-0,50	3294,34	-0,49	0,97	0,52
JAG	3465,03	-0,19	3622,98	0,61	0,96	0,16
LK	3440,28	-0,30	3202,10	-0,80	0,93	-0,48
LRM	3377,80	-0,57	3346,46	-0,31	0,99	1,02
LAM	3373,62	-0,58	3066,67	-1,25	0,91	-1,02
LCM	3617,12	0,46	2767,96	-2,25	0,77	-4,62
LGF	4124,24	2,63	4281,61	2,82	0,96	0,33
LFF	3438,12	-0,31	3120,76	-1,07	0,91	-1,06
MM	3950,60	1,89	3595,68	0,52	0,91	-1,00
MMO	3305,66	-0,88	2722,86	-2,40	0,82	-3,16
MACB	3030,90	-2,05	3092,51	-1,16	0,98	0,75
MASM	3583,93	0,32	3225,38	-0,72	0,90	-1,25
MAS	3045,28	-1,99	3116,01	-1,08	0,98	0,68
MBC	2036,94	-6,31	3510,75	0,24	0,58	-9,24
MFM	2307,01	-5,15	3643,59	0,68	0,63	-7,92
MIFC	2892,89	-2,64	2732,59	-2,37	0,94	-0,14
MIST	3357,30	-0,65	3046,99	-1,32	0,91	-1,06
MJMF	3455,79	-0,23	3246,64	-0,65	0,94	-0,26
MJBS	3087,50	-1,81	3335,89	-0,35	0,93	-0,61
MLL	3546,82	0,16	3423,78	-0,05	0,97	0,38
MOF	3443,59	-0,28	3197,39	-0,81	0,93	-0,54
MSS	3002,59	-2,17	2951,75	-1,63	0,98	0,83
MMVC	2870,71	-2,74	2702,51	-2,47	0,94	-0,21
MFS	3061,82	-1,92	3060,10	-1,27	1,00	1,26
MC	3233,09	-1,19	3403,01	-0,12	0,95	0,00
NAM	3687,22	0,76	3287,20	-0,51	0,89	-1,46
NJS	3169,22	-1,46	2875,70	-1,89	0,91	-1,07
NIL	3356,04	-0,66	3284,39	-0,52	0,98	0,72
PCC	2560,17	-4,07	2814,27	-2,10	0,91	-1,01
PLMM	2728,93	-3,35	3009,80	-1,44	0,91	-1,08
PTG	2796,91	-3,06	2598,82	-2,82	0,93	-0,52
PBG	3250,28	-1,11	3149,70	-0,97	0,97	0,48
PBC	3008,14	-2,15	3158,83	-0,94	0,95	0,06
RAS	3184,34	-1,40	3277,20	-0,54	0,97	0,54
SDF	2865,75	-2,76	2759,71	-2,28	1,04	2,21
SPC	2730,40	-3,34	3054,34	-1,29	0,89	-1,40
SOL	1922,00	-6,80	3042,11	-1,33	0,63	-7,96
SS	3136,44	-1,60	3107,42	-1,11	0,99	1,02
SGN	3325,28	-0,79	3071,81	-1,23	0,92	-0,66
SACM	3345,71	-0,70	3026,35	-1,38	0,90	-1,14
SHS	3536,55	0,11	3241,23	-0,66	0,92	-0,84
TF	3516,97	0,03	3392,09	-0,16	0,96	0,36
VRF	2967,78	-2,32	2886,35	-1,85	0,97	0,56
VJC	2852,70	-2,82	2641,02	-2,68	0,93	-0,61
VM	2913,49	-2,56	2906,04	-1,79	1,00	1,19
VB	2482,60	-4,40	1988,39	-4,86	0,80	-3,73
VAL	3461,48	-0,21	3289,57	-0,50	0,95	0,01
VAR	2867,88	-2,75	2746,49	-2,32	0,96	0,19
VJD	2473,36	-4,44	2065,22	-4,61	0,83	-2,88

Tabela B - Sinal hipocampal, definido pela relaxometria de T2, dos hipocampus direito e esquerdo de cada paciente estudado. (HD= hipocampo direito; HE= hipocampo esquerdo)

PACIENTES	SINAL HD	ZSCORE SINAL HD	SINAL HE	ZSCORE SINAL HE
ADO	160,36	-1,97	161,96	-2,00
ASN	175,61	-1,18	178,54	-1,24
AAAS	227,29	1,51	227,63	1,01
ACS	176,78	-1,12	178,52	-1,24
ABS	190,22	-0,42	219,40	0,64
AQM	-148,11	-18,05	-539,64	-34,18
ACGJ	248,96	2,64	243,10	1,72
ACL	192,74	-0,29	180,16	-1,16
ASI	230,06	1,66	253,29	2,19
CRS	229,21	1,61	225,09	0,90
CSM	190,34	-0,41	191,33	-0,65
CM	271,62	3,82	271,55	3,03
CC	194,02	-0,22	194,03	-0,53
DSM	578,12	19,80	251,85	2,13
DM	191,92	-0,33	201,89	-0,17
DP	231,80	1,75	241,97	1,67
DB	222,18	1,25	238,47	1,51
ESCP	208,51	0,53	212,85	0,34
EL	230,53	1,68	232,71	1,25
EA	210,16	0,62	204,71	-0,04
EDD	190,20	-0,42	191,37	-0,65
FRM	208,76	0,55	224,35	0,86
FEM	226,38	1,47	240,69	1,61
GAG	225,37	1,41	236,95	1,44
ISM	265,02	3,48	264,45	2,70
IC	214,13	0,83	212,38	0,31

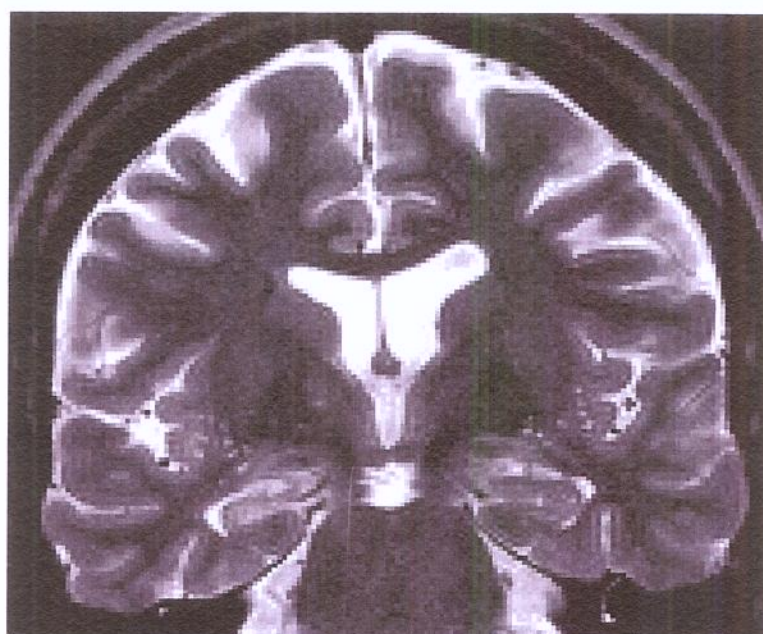
JML	208,43	0,53	223,72	0,83
JFL	234,30	1,88	244,69	1,80
JAG	216,46	0,95	226,28	0,95
LK	205,64	0,39	229,94	1,12
LRM	196,93	-0,07	201,47	-0,19
LAM	209,18	0,57	231,31	1,18
LCM	193,48	-0,25	207,53	0,09
LGF	235,07	1,92	240,74	1,62
LFF	219,32	1,10	227,12	0,99
MM	190,74	-0,39	194,95	-0,49
MMO	264,83	3,47	250,25	2,05
MACB	271,32	3,81	229,33	1,09
MAS	217,16	0,99	220,72	0,70
MIFC	160,94	-1,94	158,22	-2,17
MIST	204,33	0,32	209,91	0,20
MOF	169,35	-1,51	176,55	-1,33
MMVC	196,52	-0,09	188,71	-0,77
MC	220,41	1,15	232,13	1,22
NTL	205,39	0,37	210,39	0,22
PCC	226,15	1,45	216,74	0,51
PBG	289,04	4,73	294,96	4,10
PBC	169,94	-1,48	164,21	-1,90
RAS	276,47	4,08	285,76	3,68
SDF	250,84	2,74	213,20	0,35
SOL	220,64	1,17	219,34	0,63
SS	240,52	2,20	203,45	-0,10
SGN	149,85	-2,52	157,19	-2,22
VRF	239,86	2,17	289,09	3,83
VJC	211,71	0,70	213,00	0,34
VM	243,25	2,34	263,20	2,65
VAL	232,05	1,76	254,80	2,26

Tabela C - Presença (s) ou ausência (n) de alterações de volume hipocampal (determinado pela volumetria do hipocampo) e sinal hipocampal (determinado pela relaxometria de T2). (s= sim; n= não; e= esquerdo; d= direito; b= bilateral; b simet.= bilateral simétrico; AH= atrofia hipocamp; IA= índice de assimetria).

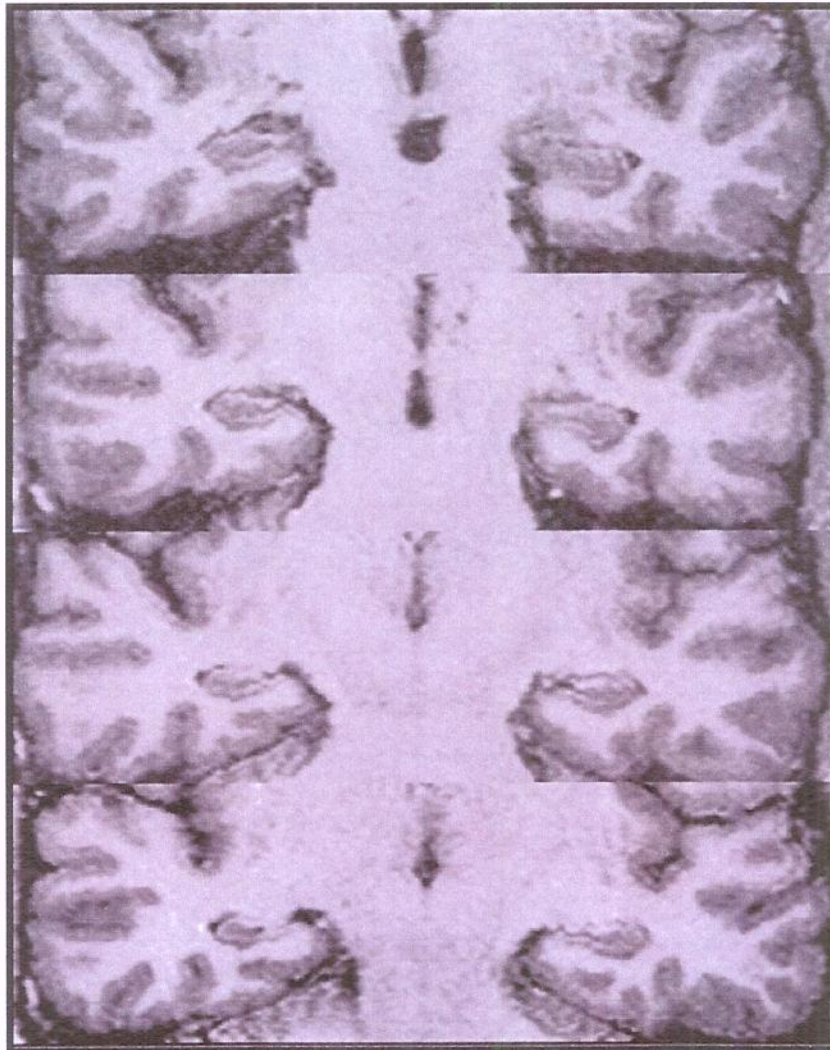
PACIENTES	AH	Lado AH	Hipersinal Hipocampal	Hipersinal Lado	Recorrência de crise
ADO	s	e	n	n	N
ASN	n	n	n	n	N
AAAS	n	n	n	n	N
AGT	n	n			S
ACS	s	e	n	n	N
ABS	s	e	n	n	S
AQM	n	n	n	n	N
ABES	s	e			N
ACGJ	s	b (d<e)	s	d	S
ACL	n	n	n	n	N
AFSC	s	d			S
ASI	s	e	s	e	S
CRS	n	n	n	n	N
CSM	s	e	n	n	S
CRM	n	n			S
CM	s	e	s	b simet.	N
CC	n	n	n	n	N
CLC	s	b (d<e)			S
DSM	s	d	s	b (d>e)	S
DM	n	n	n	n	N
DP	s	e	n	n	S
DB	n	n	n	n	N
ESCP	s	e	n	n	S
EL	n	n	n	n	S
EA	n	n	n	n	S
EDD	s	b (d<e)	n	n	S
FDG	n	n			S
FRM	n	n	n	n	S
FEM	n	n	n	n	S
FVP	n	n			S
GAG	n	n	n	N	N
ISM	n	n	s	b (d>e)	S
IC	s	e	n	n	S
IZ	s	b (d<e)			S
JML	n	n	n	n	S
JFL	n	n	n	n	N
JAG	n	n	n	n	S
LK	n	n	n	n	N

LRM	n	n	n	n	N
LAM	s	e	n	n	S
LCM	n	n	n	n	N
LGF	n	n	n	n	N
LFF	n	n	n	n	N
MM	n	n	n	n	N
MMO	n	n	s	b (d>e)	S
MACB	s	d	s	d	S
MASM	n	n			N
MAS	s	d	n	n	N
MBC	s	b (d<e)			S
MFM	s	d			S
MIFC	n	n	n	n	N
MIST	n	n	n	n	S
MJMF	n	n			S
MJBS	n	n			N
MLL	n	n			N
MOF	s	d	n	n	N
MSS	s	e			S
MMVC	s	b (d<e)	n	n	S
MFS	s	d			S
MC	n	n	n	n	S
NAM	n	n			S
NJS	n	n			S
NTL	n	n	n	n	N
PCC	s	b (d<e)	n	n	S
PLMM	s	d			S
PTG	s	b (d<e)			N
PBG	n	n	s	b (d>e)	S
PBC	s	d	n	n	S
RAS	n	n	s	b (d>e)	N
SDF	s	b (d<e)	s	d	N
SPC	s	d			S
SOL	n	n	n	n	S
SS	s	d	s	d	S
SGN	n	n	n	n	S
SACM	s	d			S
SHS	n	n			S
TF	n	n			N
VRF	s	d	s	b (e>d)	S
VJC	s	b (d<e)	n	n	S
VM	s	d	s	d	S
VB	s	b (e<d)			S
VAL	n	n	n	n	N
VAR	s	b (d<e)			N
VJD	s	b (e<d)			N

IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

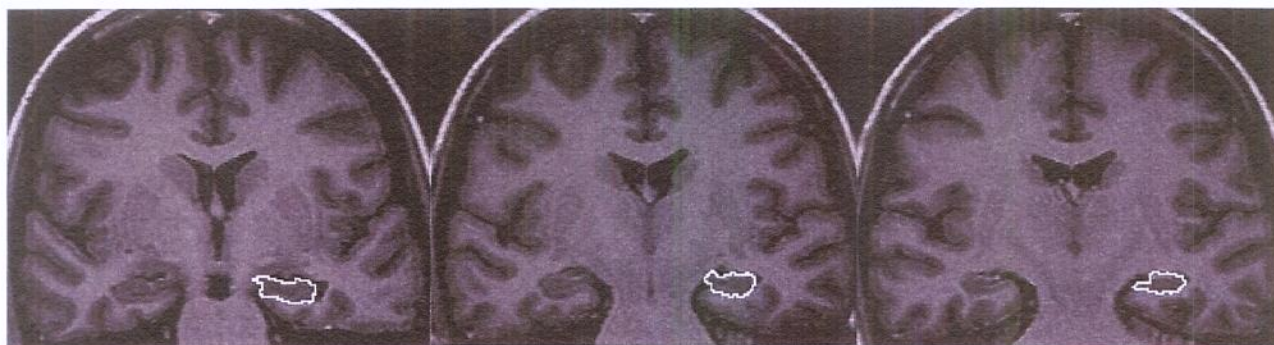


RM 1 - Imagem em T2 demonstrando hiperintensidade de sinal no hipocampo à direita.

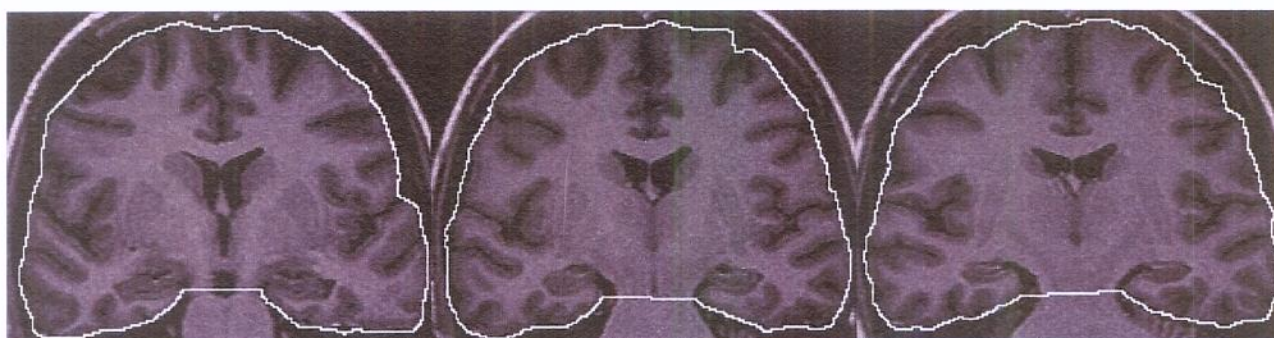


RM 2 - Paciente com atrofia hipocampal à direita demonstrada pela volumetria hipocampal (Zscore= -2.56).

A



B



RM 3 - Exemplo de ROI em hipocampo esquerdo de um paciente que não apresentou atrofia à volumetria (A) e ROI determinando o volume intra-craniano total (VIT) desse mesmo paciente, utilizado para corrigir variações do tamanho da cabeça (B).