

Bianca Maria Pedroso Teixeira de Barros

**Avaliação da progressão da atrofia de estruturas do lobo
temporal nas epilepsias de lobo temporal**

CAMPINAS

UNICAMP

2010

Bianca Maria Pedroso Teixeira de Barros

**Avaliação da progressão da atrofia de estruturas do lobo temporal nas epilepsias
de lobo temporal**

**Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do Título de Doutor em Ciências no Programa de Fisiopatologia Médica,
Area de Concentração em Neurociências**

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

CAMPINAS

UNICAMP

2010

Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP
Fone: (19) 3521-7843 / 3521-7689
e-mail: bibfcm@fcm.unicamp.br
e-mail: sandralu@unicamp.br
cleusa@fcm.unicamp.br

Avaliação da progressão da atrofia de estruturas do lobo temporal nas epilepsias de lobo temporal

Epilepsia, Ressonância Magnética, Volumetria. Key words: Epilepsy, Magnetic Resonance; Volumetry.
Adotados são encontrados nos seguintes thesaurus: Base da Unicamp – Acervus; Rede Bibliodata – FGV;
Library of Congress – USA; National Library of Medicine (Medline=Mesh e Lilacs).

Evaluation of the progression of the atrophy of structures of the secular wolf in the epilepsies of secular Wolf

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de

Campinas para obtenção do Título de Doutor em Ciências no Programa de Fisiopatologia Médica,

Area de Concentração em Neurociências

Banca Examinadora: Fernando Cendes (orientador)

Priscila Camile Barioni Salgado

Li Li Mim

Edson Amaro Junior

Fulvio Alexandre Scorza

Data: 30/07/2010

Sandra Lúcia Pereira
Bibliotecária responsável

Bianca Maria Pedroso

UNIDADE BC-11
Nº CHAMADA _____
T/UNICAMP 1780-5
V _____
TOMBO BC/ 39904
PROC 16-P-0013-2004
C _____ D ✓
PREÇO 1,00
DATA 02/08/11
CÓD. TIT. 38188

Biomédica - Departamento de Neurologia - Hospital das Clínicas
Neuroimagem
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Cidade Universitária “Zeferino Vaz”- Distrito de Barão Geraldo
Caixa Postal: 6111 CEP: 13.083-970 Campinas – SP
Telefone: (19) 35346443 Celular: (19)7814-4702

Dr. Fernando Cendes

Departamento de Neurologia – FCM – UNICAMP
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Cidade Universitária “Zeferino Vaz”- Distrito de Barão Geraldo
Caixa Postal: 6111 CEP: 13.083-970 Campinas – SP
Telefone: (19) 3521-9217, (19) 3521-8242

Banca examinadora da tese de Doutorado

Bianca Maria Pedroso Teixeira de Barros

Orientador(a) : Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes

2. Prof(a). Dr(a). Priscila Camile Barioni Salgado

3. Prof(a). Dr(a). Li Li Min

4. Prof(a). Dr(a). Edson Amaro Junior

5. Prof(a). Dr(a). Fúlvio Alexandre Scorza

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

Data: 30/07/2010

Ata da Sessão pública de Defesa de Tese de doutorado para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia Médica, na área de concentração em Neurociências do programa de Fisiopatologia Médica, a que se submeteu o(a) aluno(a) Bianca Maria Pedrosa Teixeira de Barros RA: 039611, orientado(a) pelo(a) Prof.(a). Dr.(a). Fernando Cendes.

Aos trinta dias do mês de julho do ano de dois mil e dez, às nove horas, na sala verde da Comissão de Pós-Graduação, da Universidade Estadual de Campinas, reuniu-se a Comissão Julgadora da defesa em epígrafe indicada pelo Senhor Diretor da Faculdade de Ciências Médicas, composta pelos: Presidente Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes - FCM/UNICAMP, Prof(a). Dr(a). Priscila Camile Barioni Salgado – FCM/UNICAMP, Prof(a). Dr(a). Li Li Min – FCM/UNICAMP, Prof(a). Dr(a). Edson Amaro Junior - USP/SP e Prof(a). Dr(a). Fúlvio Alexandre Scorza - UNIFESP, para analisar o trabalho do(a) candidato(a) **Bianca Maria Pedrosa Teixeira de Barros**, apresentado sob o título “**Avaliação da progressão da atrofia de estruturas do lobo temporal nas epilepsias de lobo temporal**”. O(a) Presidente declarou abertos os trabalhos, a seguir o(a) candidato(a) discorreu sobre o seu trabalho de Tese e foi argüido(a) pela Comissão Julgadora. Terminada a exposição e a argüição, a Comissão Julgadora reuniu-se e deliberou pelo seguinte resultado:

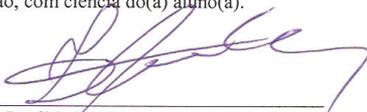
APROVADO

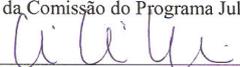
APROVADO CONDICIONALMENTE

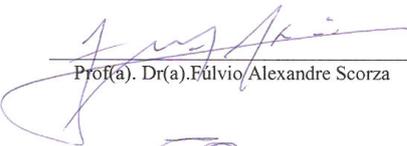
(ao atendimento das alterações sugeridas pela Comissão do Programa Julgadora especificadas no parecer anexo).

REPROVADO (anexar parecer circunstanciado elaborado pela Comissão do Programa Julgadora).

Para fazer jus ao título de Doutor à versão final da Tese, considerada Aprovada Condicionalmente devidamente conferida pela CPG/FCM, deverá ser entregue à CPG dentro do prazo de 60 dias, a partir da data da defesa, de acordo com o previsto na Deliberação CONSU-A8/08, Artigo 35, parágrafo 1º, inciso II e parágrafo 2º, o(a) aluno(a) Aprovado(a) Condicionalmente que não atender a esse prazo será considerado Reprovado(a). Após a entrega do exemplar definitivo, o resultado será homologado pela Comissão Julgadora Central de Pós-Graduação da UNICAMP, conferindo título de validade nacional ao aprovado. Nada mais havendo a tratar, o(a) Senhor(a) Presidente declara a sessão encerrada, sendo a ata lavrada por mim, que segue assinada pelos Senhores Membros da Comissão Julgadora, pelo Coordenador de Pós-Graduação, com ciência do(a) aluno(a).

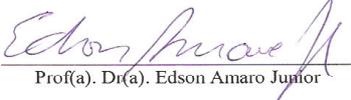

Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes
Presidente da Comissão do Programa Julgadora


Prof(a). Dr(a). Li Li Min

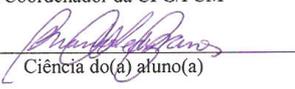

Prof(a). Dr(a). Fúlvio Alexandre Scorza


Salete Gobi Chiulle Dias
Secretária de Pós-Graduação


Prof(a). Dr(a). Priscila Camile Barioni Salgado


Prof(a). Dr(a). Edson Amaro Junior


Prof(a). Dr(a). Jose Barreto Campello
Carvalho
Coordenador da CPG/FCM


Ciência do(a) aluno(a)

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais que me proporcionaram a realização desse sonho e a todos os médicos que dedicam a suas vidas a salvar a vida de seus próximos.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ter permitido a realização do meu sonho; por ter me proporcionado nascer em família abençoada e colocar pessoas tão maravilhosas em meu caminho, como o meu orientador.

Aos meus Pais que dedicou a suas vidas a nossa família;

A vinda de minha Filha;

A meu Marido pelo carinho e compreensão;

A minha Irmã pela amor e companherismo;

Aos meus amigos que me ajudaram nestes trabalho Anelyssa, Andre, Fabrício, Taty, Carol, Clarissa, Simone, Greize, Daniela, Denise, Livia, Salete, Andreia, Cris, Dra Verônica ;

E ao meu Orientador, Dr. Fernando Cendes, pelo profissional deslumbrante e principalmente pelo exemplo de ser humano, humilde, uma pessoa que se dedica a ajudar as pessoas, a pessoa que eu tenho a maior admiração.

Sumário

1.1 Abreviações.....	8
1.2 Aspectos Éticos.....	9
1.3 Resumo.....	10
2.1 Introdução.....	14
2.3 Objetivo.....	39
2.4 Justificativa.....	40
2.5 Hipótese.....	41
3. Metodologia.....	42
4. Resultados.....	52
5. Discussão.....	76
6. Conclusões.....	80
7. Referências Bibliográficas.....	81

1.1 Abreviações

CPC = crises parciais complexas

DNT = tumor desembrioplástico neuroepitelial

EEG = eletrencefalograma

ELT= epilepsia do lobo temporal

EMT = esclerose mesial temporal

RM = ressonância magnética

SNC = sistema nervoso central

AMT= atrofia mesial temporal

T_E = Tempo de eco

T_R = Tempo de repetição

1.2 Aspectos Éticos

Os pacientes foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados, e informados de que sua participação era voluntária e que a recusa em participar de tal estudo não acarretaria em prejuízo para seu tratamento. Os pacientes que participaram desse estudo assinaram um formulário de consentimento específico.

Os exames realizados neste projeto foram seguros e não apresentaram complicações ou efeitos colaterais nos pacientes pesquisados (GADIAN; 1995, DE CERTAINES; BOVEE; PODO, 1992). As únicas possíveis contra-indicações para o exame de RM foram próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intra-cranianos (para aneurisma); devido a possibilidade de deslocamento de partes ferro-magnéticas em um campo magnético potente como o de um sistema de RM.

1.3 Resumo

As epilepsias atingem cerca de 1 a 2% da população. Cerca de 60% dos pacientes com epilepsia apresentam epilepsias parciais. Dentre as epilepsias parciais, a forma mais comum é a epilepsia do lobo temporal (**ELT**), por esse motivo que as outras epilepsias são chamadas de extratemporais. Recentemente, com o advento da imagem por ressonância magnética (**RM**), lesões estruturais, que até então não eram diagnosticadas antes da cirurgia, têm sido facilmente detectadas.

Estudos volumétricos anteriores indicam que crises parciais repetidas durante a vida (com exceção de *estado de mal epilético*) não causam aumento da atrofia da amígdala ou hipocampo, enquanto que estudos mais recentes, utilizando técnica de morfometria baseada em voxel, indicam progressão da atrofia de estruturas do lobo temporal e extra-temporais. Além disso, existem trabalhos que dão suporte à hipótese de que os mesmos mecanismos patogênicos durante a embriogênese ou maturação peri- e pós-natal podem explicar a ocorrência concomitante de epilepsias e outros tipos de lesões estruturais. Neste trabalho realizamos um estudo longitudinal em longo prazo, em uma série de pacientes com epilepsias parciais para avaliar a progressão da atrofia em estruturas do lobo temporal, usando o programa Display que é um programa semi-automático de volumetria por ressonância magnética.

Na comparação entre controles e pacientes, observamos atrofia hipocampal e de amígdala ipsilateral ao foco epileptogênico, bem como atrofia contralateral ao foco epileptogênico do hipocampo e do lobo temporal anterior. Não houve diferença significativa no volume dos giros parahipocampais dos pacientes comparados aos controles. Das quatro estruturas analisadas, o hipocampo foi a única que mostrou índice de assimetria diferente dos controles.

Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes destas quatro estruturas no grupo controle. Na comparação entre as duas RMs no grupo dos pacientes, encontramos redução significativa de volume dos lobos temporais de forma simétrica. Encontramos ainda uma discreta

progressão da atrofia do giro parahipocampal esquerdo e hipocampo direito nos pacientes com ELT. No entanto, não detectamos progressão da atrofia de amígdala. A ausência de progressão das estruturas mais acometidas na ELT pode ser explicada pelo longo tempo de epilepsia destes pacientes, com eventual efeito de saturação da atrofia, ou eventualmente por falta de sensibilidade da técnica em detectar graus sutis de progressão de atrofia, ou ainda pelo curto intervalo entre os exames de RM. Este estudo confirma a progressão de atrofia em estruturas mesiais do lobo temporal em pacientes com ELT.

1.4 Abstract

Epilepsy affects about 1-2% of the population. About 60% of the patients with epilepsy present partial epilepsies. Amongst the partial epilepsies, the most common form is the temporal lobe epilepsy (TLE), therefore the other partial epilepsies are usually called extratemporal epilepsies. With the advent of magnetic resonance imaging (MRI), structural lesions, that until then were not diagnosed before the surgery, have been easily detected. Previous volumetric studies indicate that repeated partial seizures during life (with exception of status epilepticus) do not cause major increase of the atrophy of amygdala or hippocampus. However, more recent studies using voxel based morphometry have shown progression of temporal and extratemporal atrophy. Moreover, several studies support the hypothesis that the same pathogenic mechanisms during embryogenesis or pre or early post-natal periods may explain the concomitant occurrence of epilepsies and other types of structural injuries. In this work we performed a longitudinal study, following a series of patients with TLE. We evaluated the progression of the atrophy of temporal lobe structures, using volumetry in repeated MRIs. In the comparison between controls and patients, we observed atrophy of the hippocampus and amygdala ipsilateral to the epileptogenic focus and contralateral atrophy of hippocampus and anterior temporal lobe. There was no significant difference in parahippocampal volumes in controls and patients. Of the four structures analysed, the hippocampus was the only one that showed a significant difference in the asymmetry index between controls and patients.

In the analysis of repeated MRIs there was no difference between volumes of these structures in the control group. In the patients group, we observed a significant volume reduction in both anterior temporal lobes. We also found a mild progression of atrophy of the left parahippocampal gyrus and anterior right hippocampus in patients with TLE. However, we did not detect progression of atrophy of the amygdala. The absence of progression of atrophy in the structures most affected in TLE may be explained by the long duration of epilepsy in these patients,

with possible floor effect of atrophy, or possibly due to the lack of sensitivity of this technique in detecting subtle degrees of progression of atrophy, or due to the short interval between MRI examinations. This study confirms the progression of atrophy of extra-hippocampal structures in TLE.

2.1 Introdução

O termo epilepsia descreve um grupo heterogêneo de condições com crises recorrentes que afetam entre 1 a 2% da população geral (HAUSER, 1991; ANNEGERS, ROCCA, HAUSER; 1996, ILAE; 1989). O subtipo denominado epilepsia parcial (ILAE; 1989) é uma das formas mais devastadoras de epilepsia. As crises que acompanham este tipo de epilepsia têm origem em uma região (“foco”) do cérebro - mais freqüentemente em um dos lobos temporais, mas também em qualquer um dos outros lobos (“extra-temporais”). Tais crises são denominadas de crises *focais* ou *parciais* (ILAE; 1981). As crises parciais que alteram o estado de consciência são chamadas de crises parciais complexas (CPC) (ILAE; 1981). As epilepsias parciais acompanhadas de CPC representam aproximadamente 40% de todos os tipos de epilepsia em adultos (HAUSER, 1991; ANNEGERS, ROCCA, HAUSER; 1996, ILAE; 1989; HAUSER, ANNERGERS, ROCCA; 1996), e são freqüentemente resistentes a drogas anticonvulsivantes. Apenas cerca de 40% dos adultos com CPC apresentam um controle completo das crises com uma farmacoterapia adequada (HAUSER, 1991; MATTSON, 1994). A maioria desses pacientes se beneficiaria com um tratamento cirúrgico. A ocorrência da bradicardia com a apnéia sugere participação de reflexos cardiorespiratórios que podem ser responsáveis por mortes súbitas em casos de epilepsia (NASHEF, WALKER, ALLEN, SANDER, SHORVON, FISH, 1996)

A maioria dos pacientes com epilepsias focais encaminhados para a avaliação pré-cirúrgica apresenta epilepsia do lobo temporal (**ELT**). Com o advento da imagem por ressonância magnética (**RM**), lesões estruturais que até então não eram diagnosticadas antes da cirurgia, têm sido facilmente detectadas neste grupo de pacientes. O exemplo mais comum é a atrofia mesial temporal, associada a alterações de sinal T2, demonstrada pela RM, que é associada com perda neuronal e gliose no exame histopatológico. Esta entidade, denominada de esclerose mesial temporal (**EMT**) (MEENCKE, VEITH, 1991; GLOOR, 1991; BRUTON, 1988; FALCONER, SERAFETINIDES, CORSELIS,

1964), tem sido fortemente associada com o antecedente de crises febris prolongadas na infância (duração de mais de 30 minutos). Em pacientes com EMT, as crises se originam nas estruturas mesiais do lobo temporal e a ressecção cirúrgica seletiva da amígdala e formação hipocampal elimina as crises na maioria destes pacientes (JACK, et al., 1992; CENDES, et al., 1993).

Medidas de volume das estruturas mediais do lobo temporal por RM em pacientes com ELT possibilitam a detecção de atrofia com maior sensibilidade do que a análise qualitativa da RM, e esta redução de volume correlaciona com os achados histopatológicos de EMT (CENDES, et al., 1993; 1992; JACK, et al., 1992; CASCINO, et al., 1991; LENCZ, et al., 1992). Durante os últimos os anos de 1992-2009 os trabalhos desenvolvidos pelo orientador desse projeto, estão entre os trabalhos pioneiros na determinação da precisão da lateralização da ELT por técnicas de RM, incluindo estudos volumétricos das estruturas temporais mesiais. Os objetivos desses estudos foram comparar resultados ao “padrão ouro” da lateralização por EEG e aperfeiçoar os estudos volumétricos e outras técnicas de RM, bem como correlacionar vários aspectos clínicos e patológicos com estas e outras modalidades de neuroimagem (CENDES, 2005; CENDES, et al., 1995; 1994; 1993; 1992; LI, et al., 1997; ARRUDA, et al., 1996; GAMBARDELLA, et al., 1995; WATSON, et al., 1996; KUZNIECKY, JACKSON, 1995; MEENCKE, VEITH, 1991). Nossas observações ajudaram a elucidar a relação entre lesão ou disfunção neuronal, atrofia das estruturas temporais e extratemporais, déficit neuropsicológico, e extensão da zona epileptogênica. Outros estudos mostram que o uso prolongado de medicamentos, como a fenitoína, pode ocasionar atrofia do cerebelo (CENDES, et al., 2003).

A investigação por neuroimagem tem importância fundamental em pacientes com epilepsia, protocolos específicos, proporcionam um aumento significativo na identificação e caracterização dos agentes etiológicos.

Este exame é também capaz de detectar alterações estruturais associadas com esclerose

temporal mesial (ETM), a causa mais comum de epilepsia do lobo temporal (ELT) (KUZNIECKY; JACKSON, 1995, MEENCKE; VEITH, 1991). Tais alterações incluem atrofia e distúrbios da morfologia das estruturas temporais mediais.

Os protocolos utilizados em RM, para estudo de pacientes com epilepsias proporcionam o diagnóstico em grande parte das epilepsias. Essas seqüências são anguladas no hipocampo, proporcionando uma melhor visualização do mesmo e estudo volumétrico que “varre” o crânio em uma totalidade, detalhando todos os giros e sulcos. Os estudos imaginológicos são capazes de propiciar condições para estudos longitudinais *in vivo* para a análise e compreensão das alterações estruturais e metabólicas associadas à epilepsia e outras condições neurológicas.

A redução de volume da amígdala e hipocampo parece ser um achado específico nos pacientes com crises originadas no lobo temporal, uma vez que os pacientes com crises extra-temporais não apresentam atrofia das estruturas mediais do lobo temporal (CENDES, et al., 1993; COOK, et al., 1992). Porém, é sabido que a atrofia hipocampal está presente em outras condições não associadas com crises epiléticas, como por exemplo, na doença de Alzheimer (HORN, et al., 1996; LAAKSO, et al., 1996; JACK, et al., 1992)

Estudos anteriores demonstraram que com o uso de estudos volumétricos é possível detectar atrofia amígdalo-hipocampal proporcional ao grau das alterações vistas no histopatológico; o que permite uma correta lateralização pré-cirúrgica em 80-90% dos pacientes com ELT sem, *falso-positivos* (CENDES, et al., 1993). Medidas volumétricas das estruturas mediais temporais fornecem mais informações que a interpretação qualitativa das imagens por RM (CENDES, et al., 1993; KUZNIECKY & JACKSON, 1995).

Predisposição genética, como sugerido por Schmidt et al. (1985), parece ser um fator causal importante em pacientes com EMT e antecedente de convulsões febris prolongadas, uma vez que

nas famílias desses pacientes existe uma alta incidência de crises febris e/ou epilepsia (KOBAYASHI et al. 2000; 2001).

A ausência de atrofia da amígdala e hipocampo em pacientes com epilepsia generalizada ou epilepsias parciais de origem extra-temporal (CENDES, et al., 1993; WATSON, et al., 1996; WATSON; WILLIAMSON, 1995) está de acordo com os achados de Meencke e Janz (1984) e de Meencke e Veith (1991).

A maioria dos pacientes com crises parciais de origem temporal ou extra-temporal associadas com lesões estruturais, como tumor, malformações vasculares, defeitos de migração neuronal, também tiveram hipocampos de volumes normais (CENDES, et al., 1995; WATSON & WILLIAMSON, 1994), fato também descritos por outros estudos histopatológicos pós-operatórios (LEVESQUE, et al., 1991; MATHERN, et al., 1991; DE LANEROLLE, et al., 1989)

As epilepsias extratemporais podem ser ocasionadas por um amplo espectro de fatores etiológicos, como lesões destrutivas intra-útero até patologias adquiridas em indivíduos adultos. Os exames de imagens por **RM** fornecem achados que variam desde lesões grosseiras, até alterações morfológicas mínimas, invisíveis aos métodos atuais de neuroimagem. Essas investigações requerem a obtenção de imagens estruturais de alta resolução, que permite a análise detalhada dos giros cerebrais, chamadas de seqüências volumétricas, ponderadas em T1 gradient-echo (seqüência rápida) (KUZNIECKY, JACKSON, 1995)

As imagens foram segmentadas no programa *Display*, um aplicativo manual desenvolvido pelo Centro de Imagem Cerebral do Instituto Neurológico de Montreal, que apresenta como vantagem cortes mais finos (1mm) e possibilidade de reconstrução das imagens em 3D. Essa segmentação é realizada manualmente delimitando os limites anatômicos laterais, superiores e inferiores, anteriores e posteriormente de cada estrutura analisada, Lobo temporal, hipocampo, amígdala e giroparahipocampal, após o preenchimento das estruturas o software calcula automaticamente o

volume da estrutura através da quantidade de pixel (superfície) existente. O volume absoluto é calculado em centímetros cúbicos. Nesse protocolo, os volumes foram determinados por um único observador, para não ocorrer nenhuma alteração nos resultados das volumetrias. O que diferencia os métodos automáticos é que a delimitação das estruturas é realizada pelo computador, podendo segmentar as estruturas erroneamente, diferentemente do programa utilizado neste trabalho que necessita de um observador com um bom conhecimento anatômico das estruturas analisadas. Os programas automáticos são muito mais rápidos que o programa semi-automáticos, como o Display, porém mais precisos na delimitação das estruturas estudadas.

2.2 Revisão Bibliográfica

Epilepsia é um termo derivado do grego que significa “apossar-se de”, “possuir”, pois nesta época acreditavam que ela se tratasse de um fenômeno milagroso (ESPÍRITO SANTO; MAINERI; PORTUGUEZ, 2004).

As primeiras referências sobre a epilepsia surgiram, por volta de 2000 a.C., estudiosos acreditavam que a epilepsia estava relacionada com a natureza sobrenatural, associada a espíritos malignos (MOREIRA, 2004). As pessoas com epilepsia, eram evitadas por medo de contágio. Na idade média estas pessoas foram perseguidas como bruxas (GOMES, 2006).

Com o passar do tempo, os médicos passaram a considerar todos os fenômenos epiléticos como psiquiátricos e os pacientes freqüentemente eram internados em manicômios (ESPÍRITO SANTO; MAINERI; PORTUGUEZ, 2004).

As crises epiléticas também foram associadas com premonições e poderes criativos especiais, assim acreditava-se que muitas figuras históricas, importantes na ciência, política e artes, tinham epilepsia (WESTBROOK, 2003).

Através da análise de autópsias, no século XIX, observaram vários tipos de lesões cerebrais, inclusive alterações no hipocampo, que passou a ser chamada por Sommer de esclerose hipocampal (LONGO; BLANCO, 2008).

Na metade do século XIX, Hughlings Jackson deu a primeira definição moderna de epilepsia: “uma descarga ocasional, súbita, rápida e localizada na substância cinzenta”. Atualmente essa definição ainda é utilizada, porém com a evolução dos estudos, ela tornou-se mais técnica: “ocorrência de paroxismos transitórios de descargas neuronais incontroláveis que podem ser causadas por uma grande variedade de fatores, e que resultam em crises epiléticas” (ESPÍRITO SANTO; MAINERI; PORTUGUEZ, 2004).

Segundo Westbrook (2003), Jackson percebeu que as crises não precisavam envolver a perda da consciência, podendo iniciar-se com sintomas neurológicos focais e posteriormente progredir para crises com perda de consciência. Essa observação foi o primeiro reconhecimento formal do que é classificado atualmente como crises parciais.

Aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo sofrem de epilepsia. Epilepsia é considerada a segunda causa mais freqüente de distúrbio neurológico em adultos jovens. É um sério problema de saúde acometendo indivíduos de todas as idades, raças e classes socioeconômicas. A taxa de incidência varia de 11 a 131/100.000 por ano e muitos estudos mostram um discreto predomínio nos homens em relação às mulheres (1,1 a 1,7 vezes). (GUERREIRO et al., 2003).

A infância, especialmente crianças abaixo dos dois anos, é a faixa etária mais acometida e depois acomete os idosos com mais de 65 anos (GUERREIRO et al., 2000).

Na maioria dos casos, cerca de três quartos, as crises epiléticas têm início antes dos 18 anos. A razão para o aparecimento das crises nesta época, não estão completamente esclarecidas, mas alguns estudos mostram que a vulnerabilidade do sistema nervoso à descarga convulsiva é o principal fator, pois ele ainda está em desenvolvimento (POTER, 1985).

A primeira crise epilética pode ocorrer em qualquer idade, a prevalência de epilepsia ativa é de 1 em 200 pessoas e cerca de 1 pessoa em 30 tem pelo menos uma convulsão epilética durante a vida (FORBES, 1997).

Estima-se que 2 a 4% das pessoas, nos países desenvolvidos, apresentem crises recorrentes em alguma época da vida, já nos países em desenvolvimento e em áreas urbanas desfavorecidas essa incidência é mais alta (GRIGGS, 2002).

O aumento das taxas de incidência nos países em desenvolvimento é, em grande parte, atribuível a infecções intracranianas virais ou bacterianas, tocotraumatismo, traumatismo crânio encefálico, doenças cerebrovasculares e a causas parasitárias, em especial, a neurocisticercose (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

Nos países desenvolvidos, a frequência das crises tende a diminuir nas crianças e aumentar nos idosos (GUERREIRO, et al., 2000).

No Brasil, apesar de inexistirem estudos epidemiológicos adequados envolvendo diferentes regiões sócio-econômicas, supõe-se que em torno de 1 a 2% da população em geral esteja sendo acometida por alguma das formas de epilepsia (RIGATTI; TREVISOL-BITTENCOURT, 1999).

2.2.1 Epilepsia

As crises epiléticas constituem uma resposta fisiológica a descargas excessivas, anormais e recorrentes de uma população de neurônios cerebrais e caracterizam-se por um distúrbio paroxístico e transitório das funções cerebrais, possuindo aparecimento súbito e regressão espontânea (CANABIS, et al., 2000).

A epilepsia não pode ser admitida como uma única síndrome ou uma doença específica, mas sim como um grupo de doenças que têm em comum crises epiléticas como principal manifestação

clínica, além de apresentar diversos sintomas complexos que podem estar relacionados a inúmeras causas (GUERREIRO, et al., 2000).

A base fisiopatológica da epilepsia é a ocorrência das descargas neuronais excessivas de maneira intermitente (por fenômenos de despolarização e repolarização excessivos das membranas dos neurônios envolvidos). São eventos súbitos e transitórios que podem se manifestar por uma grande variedade de sintomas e sinais (ROWLAND, 2002).

A epilepsia é um distúrbio crônico, ou um grupo de distúrbios crônicos, em que a característica indispensável é a recorrência de convulsões que são tipicamente não provocadas e em geral imprevisíveis. (ROWLAND, 2002). As crises epiléticas são eventos súbitos e transitórios que podem se manifestar por uma grande variedade de sintomas e sinais e que têm como base fisiopatológica uma descarga neuronal excessiva no sistema nervoso central (SNC). As manifestações clínicas das crises epiléticas refletem os fenômenos de excitação e/ou inibição neuronal na área cerebral afetada. As crises epiléticas podem ocorrer ocasionalmente provocadas por condições médicas especiais como doença tóxica-metabólica ou febre (em algumas crianças), mas nestes casos se tratam de fenômenos isolados (FRÁGUAS, FIGUEIRÓ; 2000).

A idade de início das crises e a história clínica freqüentemente fornecem indícios das etiologias mais prováveis, e as crises que se iniciaram no período neonatal e na infância estão freqüentemente associadas a insultos vasculares, a infecções e a malformações congênitas, enquanto as epilepsias de início mais tardio (após há segunda década) sugerem causas adquiridas, principalmente lesões de origem vascular, infecções e neoplasias, porém, existem exceções (GUERREIRO; CENDES, 2000).

De acordo com Lowenstein (1998), uma crise epilética deve ser cuidadosamente avaliada, pois nem todas podem representar epilepsia. Na epilepsia a pessoa apresenta crises recorrentes devido a um processo subjacente crônico. Dessa forma, uma pessoa que apresente crises isoladas ou crises recorrentes secundárias a circunstâncias corrigíveis ou evitáveis não tem propriamente

epilepsia.

A epilepsia pode ter origem de praticamente todas as doenças e distúrbios graves, como anomalias congênitas, infecções, tumores, doenças vasculares, doenças degenerativas ou de lesões (POTER, 1985). As causas da epilepsia podem ser primárias, idiopáticas, ou secundárias como pós-traumática – contusão cerebral, hematoma subdural e extradural; tumoral – geralmente trata-se de crises parciais; vascular – AVC, má formação vascular, tromboflebite cerebral, encefalopatia hipertensiva e artrite; alcoólica – alcoolismo agudo; infecção – meningite, meningoencefalite e abscesso cerebral; metabólico – hipernatremia, hiponatremia e hipoglicemia; doença genética – facomatose, epilepsia mioclônica e presença de calcificações; tóxica; anóxia cerebral; doença degenerativa – doença de Alzheimer; doença dismielinizante e esclerose do corno de Ammon – causa ou resultado de crises parciais repetitivas, importância das explorações perpendiculares ao hipocampo, plana comissura branca anterior, corpo mamilar (DOYON, et al., 2000).

A epilepsia possui várias causas, como a síncope profunda, ingestão ou abstinência de certas drogas ou toxinas, ou qualquer tipo de infecções ou lesões agudas do cérebro. Ela é um distúrbio crônico caracterizado por convulsões recorrentes (ANDREOLI, et al., 1998).

Em geral as causas das descargas epiléticas são muito variadas e podem ocorrer devido a uma simples tendência a crises, como pode ser determinada por fatores genéticos (CENDES, KOBAYASHI, 2000).

As primeiras considerações sobre a epilepsia do lobo temporal também surgiram com o inglês Hughlings Jackson e, atualmente, sabe-se que esta é a forma mais freqüente de epilepsia focal na população adulta. A epilepsia do lobo temporal é a mais comum das epilepsias sintomáticas e os sintomas vão depender da área do lobo temporal onde a crise começa. As crises freqüentes têm início na região amígdalo-hipocampal (PORTO, 2001). A esclerose mesial temporal é a principal causa de epilepsia do lobo temporal mesial (ARAÚJO Jr., 2003; CENDES, KOBAYASHI, 2000), que é caracterizada pela esclerose hipocampal com acometimento variável de estruturas como

amígdala, giro para-hipocampal e córtex entorrinal. (CENDES, KOBAYASHI, 2000; CHADDAD NETO, 2006).

Este tipo de epilepsia se manifesta, geralmente na infância e vem sendo reconhecida como uma síndrome específica devido sua alta prevalência, pode estar relacionada com a esclerose do lobo temporal mesial, ou outras anormalidades focais como disgenesia cortical (LOWENSTEIN, 1998).

As manifestações ocorridas durante uma crise dependem da parte do córtex cerebral inicialmente envolvida, das funções dessas áreas corticais e da posterior disseminação dentro do cérebro. Segundo esses critérios, as crises podem ser classificadas em dois tipos: crises parciais ou focais, nas quais o início é limitado à parte do hemisfério cerebral e crises generalizadas, as quais possuem início difuso pelo córtex cerebral (GRIGGS, 2002).

Outro tipo importante são as crises que se iniciam como crises parciais e posteriormente disseminam-se difusamente por todo o córtex, correspondendo às crises parciais com generalização secundária (LOWENSTEIN, 1998).

Se a atividade elétrica no foco da crise é suficientemente intensa, ela começa a se espalhar para outras regiões encefálicas através de várias vias de fibras para envolver outras áreas do mesmo hemisfério ou através do corpo caloso para envolver o hemisfério contralateral. Uma vez que os dois hemisférios estiverem envolvidos, a crise torna-se “secundariamente” generalizada. O espalhamento da crise geralmente ocorre de modo rápido e essa generalização rápida é mais característica de crises com focos neocorticais do que aquelas originadas no sistema límbico (WESTBROOK, 2003).

Estudos em modelos experimentais sugerem que o início das crises parciais caracteriza-se pelos processos de potenciais de ação de alta frequência e de hipersincronização em um agregado de neurônios, causados por uma despolarização contínua da membrana neuronal devido ao influxo de cálcio extracelular, levando à abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem e ao influxo de sódio, gerando assim potenciais de ação repetitivos (LOWENSTEIN, 1998).

As crises parciais são produtos de uma lesão demonstrável numa parte do córtex e dependendo das suas manifestações elas são subdivididas em dois grupos: crises parciais simples e crises parciais complexas (LINO, 2006).

O que difere a crise parcial simples da crise parcial complexa é o comprometimento da consciência que ocorre na crise parcial complexa, deixando o paciente incapaz de interagir com o ambiente adequadamente (GUERREIRO, et al., 2000).

Como nas crises parciais simples o paciente pode apresentar alguma capacidade de percepção e interação com o ambiente, o exame físico imediato pode indicar a localização inicial da crise, visto que sintomas específicos frequentemente localizam o foco epileptogênico (GRIGGS, 2002).

Os sintomas que precedem o início de uma crise parcial são denominados auras e, geralmente, correspondem a sensações anormais como medo, odor específico ou sensações abdominais (WESTBROOK, 2003).

As crises parciais simples podem causar sintomas motores, sensitivos, autônomos ou psíquicos. Por exemplo, um paciente que apresente uma crise parcial motora oriunda do córtex motor primário direito adjacente à região que controla os movimentos das mãos, observará o surgimento de movimentos involuntários na mão esquerda, contralateralmente. Em alguns pacientes, esses movimentos motores anormais podem iniciar-se em uma região mais restrita e progredir gradualmente para uma porção maior do membro, o que é denominado como “marcha jacksoniana”. Outros pacientes podem apresentar uma paresia localizada na região envolvida após a crise, esse fenômeno é chamado de “paralisia de Todd” (LOWENSTEIN, 1998).

Os distúrbios sensoriais geralmente descritos em crises parciais somatossensoriais (visuais e sensoriais) são dormência, formigamento, sensações térmicas e dor. As crises visuais como escuridão, faíscas ou pontos luminosos podem indicar lesões próximas ao córtex estriado do lobo occipital (LINO, 2006).

Alucinações olfativas de odor desagradável ou fétido estão associadas a lesões nas partes

inferior e medial do lobo temporal, em especial, ao hipocampo e ao uncus. As alucinações gustativas como sensação de sede ou salivação já foram registradas em acometimentos do lobo temporal. Alucinações auditivas, sensações vertiginosas e palpitações também estão relacionadas a um foco temporal (LINO, 2006).

Griggs (2002) estima que, 60 a 80% das crises parciais complexas originem-se no lobo temporal e, em grande parte, em suas estruturas mesiais, como o hipocampo, a amígdala e o giro para-hipocampal e nestes casos para que haja o comprometimento da consciência as descargas devem disseminar-se bilateralmente.

Aproximadamente 70% dos adultos e 40% das crianças com epilepsia de início recente têm crises parciais (GRIGGS, 2002).

Segundo Porter (1985), a anamnese do paciente, a identificação do tipo e, principalmente, da causa das crises epiléticas são pontos fundamentais para o diagnóstico da epilepsia, assim como, para o seu acompanhamento clínico e seu tratamento.

Até o final da década de 1980, aproximadamente 70% dos pacientes eram considerados como tendo epilepsias idiopáticas (transmitidas geneticamente) ou criptogênicas (sem etiologia conhecida), ou seja, apenas 30% dos pacientes eram considerados como tendo epilepsia sintomática (com etiologia conhecida). Com o advento da ressonância magnética e suas técnicas associadas, este número de pacientes vem crescendo substancialmente (GUERREIRO, et al., 2000).

Muitos avanços no que se refere ao diagnóstico da epilepsia ocorreram no século XX. O descobrimento do eletroencefalograma, em 1933, por Hans Berger, certamente representou um marco significativo no conhecimento da fisiologia do encéfalo humano e do sistema nervoso, porém a introdução do método de ressonância magnética, desde 1986, tem permitido o estudo mais acurado das patologias do sistema nervoso central (MOREIRA, 2004).

A obtenção de imagens por ressonância magnética tem melhorado consideravelmente o mapeamento anatômico não-invasivo dos focos de crise e tem sido utilizada para avaliar epilepsias

parciais do lobo temporal (WESTBROOK, 2003). A excelente resolução das imagens de ressonância magnética permite delinear os limites anatômicos de várias estruturas e se forem utilizados métodos de processamento de imagem, o volume dessas estruturas pode ser obtido com elevado grau de precisão. Dessa forma, a análise quantitativa fornecida pela volumetria confere maior sensibilidade na detecção de anormalidades, como atrofias, hipotrofias, entre outros (CENDES; BASTOS, 2000).

A volumetria baseada em neuroimagem de alta resolução por ressonância magnética é um método que pode ser utilizado para medição de estruturas cerebrais. A principal contribuição deste método ocorre em estudos de epilepsia do lobo temporal, pois permite a identificação "in vivo" de alterações anatômicas em estruturas mediais (MARCHETTI, et al., 2002).

Outro importante avanço foi o primeiro tratamento cirúrgico para epilepsia feito por Victor Horsley, em 1886, que curou um paciente com crises motoras parciais, porém tratamentos cirúrgicos modernos para epilepsia datam do trabalho de Wilder Penfield e Herbert Jasper, em Montreal, no início dos anos 1950 (WESTBROOK, 2003).

Embora seja difícil identificar a etiologia das crises, algumas causas principais podem ser indicadas como lesões cerebrais, doenças vasculares e degenerativas, tumores, infecções subagudas ou crônicas, susceptibilidade genética (PORTER, 1985).

Defeitos na migração neuronal são uma causa comum de epilepsia e podem ser identificados atualmente pela imagem de ressonância magnética (GRIGGS, 2002).

Os defeitos na migração neuronal são decorrentes de alterações no processo de formação do córtex cerebral, ou seja, na corticogênese. Nas fases iniciais da corticogênese ocorre uma intensa proliferação de neuroblastos ao redor dos ventrículos cerebrais, as células advindas dessa proliferação migram radialmente, utilizando fibras gliais como andaimes (KANDEL et al., 2003).

Os neurônios migrantes param após ultrapassar os da camada anterior provavelmente pelo reconhecimento de um sinal molecular secretado por neurônios precoces. Esses sinais de parada são ainda mal conhecidos, mas suspeita-se que estejam presentes na matriz extracelular ou na membrana

de células existentes ao longo do caminho (LENT, 2005).

Estando no córtex cerebral, cada neurônio precisa posicionar-se adequadamente e estabelecer conexões sinápticas funcionantes, ou então é eliminado por apoptose. Falhas em qualquer um dos processos envolvidos na corticogênese podem resultar em lesões mais ou menos focais, dependendo da extensão e do tipo de defeito envolvido. As lesões são, geralmente, caracterizadas por perda da laminação cortical, alteração do posicionamento ou da orientação celular e neurônios dismórficos (KANDEL et al., 2003).

Algumas regiões anatômicas do cérebro são susceptíveis a produzir convulsões, como os lobos frontais, os lobos temporais mediais (sistema límbico), a formação reticular diencefálica e, em menor grau, os lobos occipitais. A memória e a consciência costumam ser fortemente prejudicadas ou perdidas durante a evolução da crise. (ANDREOLI, et al., 1998)

O lobo temporal medial e o hipocampo participam dos mecanismos de memória em especial a memória operacional chamada memória relacional. Este tipo de memória permite a formação de um mapa cognitivo de relação dos eventos de cada momento com o espaço externo no qual o indivíduo se encontra e é através deste tipo de memória que as informações serão armazenadas temporariamente e serão úteis apenas para o raciocínio imediato. (LENT, 2005)

O lobo temporal é o mais epileptogênico dos lobos cerebrais (GLOOR, 1991). Mais recentemente, a epilepsia do lobo temporal foi subdividida em mesial e neocortical ou lateral, de acordo com a origem e semiologia das crises. Sendo que a epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) corresponde aproximadamente 60% dos casos de epilepsia do lobo temporal (ELT) (VALENÇA, et al., 2006). A ELT associada à esclerose mesial temporal é hoje a síndrome epiléptica mais detalhadamente estudada tanto no âmbito clínico quanto no experimental. Com o advento de novas técnicas de neuroimagem, incluindo análise estrutural e funcional, bem como avaliação qualitativa e quantitativa das estruturas do lobo temporal, tornou-se possível o diagnóstico *in vivo* das alterações associadas à epilepsia do lobo temporal (GUERREIRO, et al., 2000).

A origem ou o foco que desencadeia os ataques, segundo suposto por muitos, está no núcleo amigdalóide, também chamado de amígdala, enquanto outros consideram que alterações no hipocampo são responsáveis, na maioria dos casos. (BRODAL, A.; 1979)

2.2.2 Lobo Temporal

O lobo temporal é separado do lobo frontal pelo sulco lateral, do lobo occipital por uma linha de chanfradura occipital e do lobo parietal por uma linha que vai da extremidade posterior do sulco lateral até o pólo occipital (GRAY, 1988).

Na face lateral do lobo temporal são encontrados três giros paralelos: giros temporais superior, médio e inferior, sendo formados por dois sulcos: sulco temporal superior e médio (GRAY, 1988).

Devido à sua alta prevalência e à freqüente refratariedade ao tratamento medicamentoso a epilepsia do lobo temporal está sendo reconhecida como uma síndrome específica, visto que em menos de 50% dos pacientes ocorre o controle completo das crises com tratamento clínico (GUERREIRO et al., 2000).

A epilepsia do lobo temporal origina-se freqüentemente em estruturas límbicas do lobo temporal medial e é a mais comum em adultos, representando cerca de 40% dos casos. As crises normalmente iniciam-se no final da infância ou na adolescência, estando geralmente associadas às crises febris (GRIGGS, 2002).

De acordo com Guerreiro (2002), os pacientes podem nascer com cérebros normais e as crises febris causarem esclerose hipocampal; os pacientes podem nascer com esclerose mesial hipocampal e, por isso, apresentarem susceptibilidade aumentada a crises epiléticas, inclusive a crises febris ou, então, os pacientes podem nascer com anormalidades hipocampais que são agravadas pelas crises

febris prolongadas. Porém, há evidências de que patologia hipocampal pré-existente seja responsável por crises febris focais e prolongadas, além de tornar o cérebro mais susceptível ao dano induzido pela própria crise.

Em estudos realizados por Rigatti, Trevisol-Bittencourt (1999), todos os pacientes identificados com crises febris exibiam típica esclerose em estudos com ressonância magnética, sugerindo ser esta realmente, a mais provável causa de epilepsia nestes pacientes.

A epilepsia do lobo temporal medial é o subtipo mais freqüente de epilepsia do lobo temporal e a causa mais comumente identificada é uma lesão estereotipada, de etiologia desconhecida, denominada esclerose mesial temporal (CHADDAD NETO, et al., 2006).

A esclerose mesial temporal consiste em esclerose hipocampal, ou seja, redução da densidade neuronal em setores específicos do hipocampo (CA1, CA3, hilo do giro denteado), associada a um grau variável de gliose e perda neuronal na amígdala, uncus e giro parahipocampal. Apesar de existirem casos de epilepsia do lobo temporal com ressonância magnética normal, a maioria dos pacientes apresenta sinais indicativos de esclerose mesial temporal.

As técnicas cirúrgicas empregadas na epilepsia do lobo temporal associada à esclerose mesial temporal, visam à remoção da porção mesial do lobo temporal, incluindo amígdala e hipocampo e em grande parte do pacientes as crises são eliminadas (CENDES; KOBAYASHI, 2000).

Os pacientes geralmente apresentam crises parciais complexas, algumas das quais com generalização secundária (GRIGGS, 2002).

A maioria das crises parciais complexas se inicia com auras, ou seja, crises parciais simples e uma parada comportamental brusca ou um olhar vago e imóvel, muitas vezes, pode corresponder ao princípio da fase ictal. Na fase ictal (durante a crise) geralmente ocorre automatismo, que são comportamentos involuntários automáticos, como mastigar, estalar os lábios, deglutir, entre outros e no período pós-ictal o paciente pode apresentar-se confuso. A recuperação é variável podendo demorar de segundos a uma hora (LOWENSTEIN, 1998).

Os pacientes têm amnésia da crise parcial complexa e do período pós-ictal imediato, mas as auras geralmente são lembradas (CENDES; KOBAYASHI, 2000).

Experiências psíquicas como ilusões ou alucinações podem ocorrer durante as crises parciais complexas e indicam uma origem temporal. As mais comuns são ilusões sensoriais ou distorção de objetos ou pessoas. As alucinações mais comuns são visuais ou auditivas. Podem ocorrer ainda sentimentos de maior familiaridade (*déjà vu*), de desconhecimento ou estranheza (*jamaís vu*), despersonalização e vivências afetivas como tristeza, solidão, felicidade, raiva, excitação sexual, medo e ansiedade. A agressividade e violência são características de crises no lobo temporal e, em geral, surgem como forma de resistência aos automatismos (LINO, 2006).

O exame neurológico é normal, exceto pelos distúrbios de memória, os quais apresentam piora progressiva com crises freqüentes e podem melhorar com a remissão das mesmas (CENDES; KOBAYASHI, 2000).

A avaliação neuropsicológica pode detectar distúrbios de memória verbal e não-verbal, conforme acometimento do hemisfério dominante e não dominante para linguagem, respectivamente. Essa disfunção tende a ser progressiva, correlacionando-se com o controle inadequado de crises e ao grau de atrofia das estruturas mesiais (CENDES; KOBAYASHI, 2000).

2.2.3 Sistema Límbico

O sistema límbico compreende um conjunto de estruturas localizadas essencialmente na superfície medial do hemisfério cerebral (MARTIN, 1998).

O giro para-hipocampal se liga posteriormente ao giro do cíngulo através do istmo do giro do cíngulo e estas estruturas somadas ao úncus constituem uma formação contínua que circunda

estruturas inter-hemisféricas, sendo considerada por muitos um lobo independente, o lobo límbico (MACHADO, 2000).

As principais funções do sistema límbico são a regulação dos processos emocionais e participação nos mecanismos de memória e aprendizagem. O sistema límbico atua ainda na regulação do sistema endócrino e sistema nervoso autônomo e nos processos motivacionais essenciais a sobrevivência (MACHADO, 2000).

Os circuitos hipocampais são importantes para a consolidação da memória em curto prazo em memória em longo prazo e para a memória espacial. Este fato foi comprovado estudando o comportamento de pacientes com epilepsia de lobo temporal após passarem por cirurgia de remoção bilateral dessas regiões. Esses pacientes perdiam a capacidade de consolidação da memória e recordavam-se apenas de fatos que haviam ocorrido antes da lesão (MARTIN, 1998).

O fato desses pacientes se lembrarem de acontecimentos antecedentes à lesão sugere que o hipocampo seja uma estação temporária para a memória de longo prazo. Dessa forma, ele iria transferindo, lentamente, as informações para o sistema de retenção neocortical, onde, efetivamente, iria ocorrer a retenção de longo prazo em áreas associativas do córtex cerebral. Logo, lesões nessas áreas associativas seriam capazes de destruir ou incapacitar a lembrança de fatos ocorridos antes da lesão (KANDEL; KUPFERMANN; IVERSEN, 2003).

Os circuitos amigdalóides parecem estar mais envolvidos com as emoções e suas expressões comportamentais, como a raiva e medo, pois a estimulação elétrica da amígdala em determinados locais causa diversas reações viscerais e defensivas em carnívoros e, inversamente, após lesão da amígdala em primatas não humanos, o que antes era ameaçador não provoca mais medo (MARTIN, 1998).

Além das funções no medo e em outras reações emocionais negativas, a amígdala pode estar envolvida em reações emocionais prazerosas e em reações emocionais associadas a recompensa, fazendo-nos aumentar o contato com ambientes onde encontramos estímulos essenciais para a

sobrevivência e diminuir o contato com aqueles que são aversivos ou perigosos (IVERSEN; KUPFERMANN; KANDEL, 2003).

Vários estudos mostraram que medidas volumétricas de estruturas do lobo temporal são capazes de detectar redução de volume de estruturas mediais que são proporcionais ao grau das alterações observadas nos exames histopatológicos e correlacionam com os resultados cirúrgicos. Estudos volumétricos têm demonstrado lateralização pré-cirúrgica correta em 80 a 90% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal (CHADDAD NETO, et al., 2006).

A maioria dos pacientes com crises de lobo temporal recorrentes ao tratamento medicamentoso apresenta sinais indicativos de esclerose mesial temporal na ressonância magnética, como diminuição de volume do hipocampo, com alteração do formato e estrutura interna, além de aumento de sinal nas aquisições em T2. Pode-se observar ainda atrofia da amígdala e do lobo temporal como um todo. A atrofia pode ser unilateral ou bilateral e geralmente é assimétrica (CENDES; KOBAYASHI, 2000). A amígdala está envolvida com o comportamento social e a expressão da emoção, o hipocampo com memória e os núcleos da base com o controle fino do movimento. (KANDEL, SCHWARTZ, JESSEL, 2003)

O sistema límbico é um conjunto de regiões localizadas, a maioria delas, na face medial dos hemisférios e no diencéfalo, que foram estudados e descobertos por James Papez e antes era conhecido como circuito de Papez. (LENT, 2005)

2.2.4 Hipocampo

O hipocampo é uma estrutura complexa que ocupa a porção medial do assoalho do corno temporal, formando um arco ao redor do mesencéfalo. Ele está localizado na base do lobo temporal. (ISOLAN, et al., 2007)

Esta estrutura é responsável por alguns aspectos da neurobiologia da memória. Essa região

do córtex cerebral é composta por duas áreas principais, o corno Amon e o giro denteado. O corno Amon é subdividido em quatro campos numerados de 1 a 4 e abreviados CA1, CA2, CA3 e CA4. (LENT, 2005)

Anatomicamente a estrutura CA1 está localizada na região superior do hipocampo, a estrutura CA3 na sua porção inferior, a estrutura CA2, que é pequena, se encontra entre as regiões CA1 e CA3 e a região CA4 foi posteriormente incorporada ao giro denteado. (LONGO, 2008)

Ele é uma protuberância de forma peculiar no assoalho do corno inferior do ventrículo lateral. Sua extremidade rostral, o pé do hipocampo, é alargada e exibe três ou quatro projeções arredondadas, as digitações do hipocampo. Sua superfície ventricular é coberta por uma camada de substância branca, o alveus. As fibras do alveus convergem em direção à borda medial do hipocampo ao nível da fissura coróidea na margem livre da substância branca para formar a fímbria do hipocampo e o corpo e as colunas do fórnice. (GRAY,GOSS, 1998)

A parte anterior alargada do hipocampo é chamada de cabeça do hipocampo, o seu corpo curva-se ao redor do mesencéfalo superior e é côncavo na região medial e posteriormente o corpo se afina na cauda. O hipocampo é separado do giro para-hipocampal pela fissura hipocampal. (MARCHETTI, et al., 2002)

O hipocampo é uma estrutura proeminente dentro da cavidade do ventrículo lateral, onde na parede medial do hemisfério ao longo de uma linha paralela com a fissura coróidea torna-se impelida ou dobrada e no sulco externo é formada a fissura hipocampal. (GRAY,GOSS, 1998)

O sulco do hipocampo origina-se na região do esplênio do corpo caloso e segue em direção ao pólo temporal, onde termina separando o giro para-hipocampal do úncus. (MACHADO, 2000)

Regiões corticais associadas e o hipocampo formam o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Essas estruturas são responsáveis pela formação de memória em longo prazo, no entanto o hipocampo não é local de armazenamento de memórias permanentes. (KANDEL, SCHWARTZ, JESSEL, 2003)

Ele também é responsável pela fluência verbal, planejamento espacial, nomeação, entre outras. (MELO, 2008)

O hipocampo, no seu diâmetro longitudinal, mede cerca de 4,5cm e possui três partes a cabeça ou pé do hipocampo, corpo e cauda. (ROGACHESKI, et al., 1998)

Ele é medido desde a sua cabeça até a porção inicial da cauda. A medida média do hipocampo direito de uma pessoa normal é de cerca de 3,51cm³ e o hipocampo esquerdo mede cerca de 3,4745 cm³. (ARAÚJO Jr., 2003)

Pode observar que os volumes do hipocampo e córtex entorrinal esquerdos são menores do que os volumes destas mesmas estruturas do lado direito. (PEREIRA, OLIVEIRA, INSAUSTI, 2006)

2.2.6 Amígdala

O núcleo amigdalóide situa-se no lobo temporal próximo ao úncus e em relação com a cauda do núcleo caudado. A amígdala é um complexo de múltiplos núcleos (MACHADO, 2000). Amígdala recebe sinais neuronais de todas as partes do córtex límbico, assim como do neocórtex dos lobos temporal, parietal e occipital, mas, especialmente, das áreas de associação auditiva e visual. Devido a essas múltiplas conexões, a amígdala já foi chamada a “janela” através da qual o sistema límbico vê o lugar da pessoa no mundo. Por sua vez, a amígdala transmite sinais: de volta para essas mesmas áreas corticais, para o hipocampo, para o septo, para o tálamo, hipotálamo, especialmente. (GUYTON, HALL, 2002)

Experimentos realizados demonstraram que a amígdala apresenta alguma relação com as reações emocionais de comportamento de diferentes tipos, por isso têm induzido tentativas de utilizar estes conhecimentos na terapia de certos distúrbios mentais. Algumas observações em

pacientes estão de acordo com os resultados de experiências com animais. Desta forma, a estimulação da amígdala em pacientes conscientes, era freqüentemente observada como ocasionando uma sensação de medo, como pode ocorrer no início de um ataque epiléptico deste tipo. (BRODAL, 1979)

Em geral, a estimulação da amígdala pode causar quase todos os mesmos efeitos produzidos pela estimulação direta do hipotálamo, além de outros efeitos (GUYTON, HALL, 2002). Os efeitos que se iniciam na amígdala e que, então, são enviados pelo hipotálamo incluem: aumento ou redução da pressão arterial, aumento ou redução da freqüência cardíaca, aumento ou redução da motilidade e da secreção gastrintestinais, defecação e micção, dilatação pupilar, pilo ereção, secreção de vários hormônios da hipófise anterior, especialmente as gonadotrofinas e o hormônio adrenocorticotrófico. (MACHADO, 2000)

Além desses efeitos mediados pelo hipotálamo, a estimulação da amígdala também pode causar vários tipos de movimentos involuntários, que incluem: movimentos tônicos, tais como levantar a cabeça ou curvar o corpo; movimentos circulares; eventualmente, movimentos clônicos, rítmicos, e tipos diferentes de movimentos associados à olfação e à ingestão, tais como lambar, mastigar e deglutir. (GUYTON, HALL, 2002)

Além disso, a estimulação de certos núcleos amigdalóides pode produzir padrão de raiva, fuga, punição, dor severa e medo, semelhante ao padrão de raiva provocado pelo hipotálamo. (MACHADO, 2000)

A demonstração experimental de que a amígdala apresenta alguma relação com as reações emocionais de comportamento de diferentes tipos tem induzido tentativas de utilizar estes conhecimentos na terapia de certos distúrbios mentais. Desta forma, a estimulação da amígdala em pacientes conscientes (nos casos de epilepsia psicomotora), era freqüentemente observada como ocasionando uma sensação de medo, como pode ocorrer no início de um ataque epiléptico deste tipo. (BRODAL, 1979)

Estudos confirmaram a utilidade da determinação dos volumes hipocâmpais na lateralização da ELT, e foi mostrado que a inclusão do volume da amígdala melhora a lateralização. Estes achados foram específicos para a ELT uma vez que pacientes com epilepsias parciais extratemporais não apresentaram atrofia da amígdala ou hipocampo, e também não apresentam atrofia das estruturas mediais do lobo temporal. (CENDES, ANDERMANN, 1993), (COOK, SHORVON *et al*, 1992)

Os métodos para a realização da volumetria de imagem de RM (VIRM) variam conforme os recursos disponíveis nas instituições e a experiência dos examinadores. No entanto, algumas diretrizes devem ser observadas, tendo em vista a consistência e a confiabilidade do protocolo. A segmentação (separação e individualização) das estruturas é o primeiro passo e pode ser realizada de maneira automática, semi-automatizada ou manual. (ARAÚJO JR., 2003)

A VIRM tornou-se uma ferramenta importante tanto para a clínica quanto para a pesquisa. Suas características quantitativas permitem estabelecer correlações entre alterações estruturais (atrofia) e funcionais (epileptogênese) de maneira mais confiável que a análise qualitativa da RM. (ARAÚJO JR., 2003)

A ressecção cerebral focal é o tipo de cirurgia mais comum da epilepsia. A ressecção é adequada se as crises começarem numa área cortical identificável e restrita, se a excisão cirúrgica abranger todo o tecido epileptogênico ou a maior parte dele, e se a ressecção não prejudicar a função neurológica. Esses critérios são executados mais comumente em pacientes com epilepsia do lobo temporal, mas as ressecções extratemporais são cada vez mais comuns. (ROWLAND, 2002)

O tratamento cirúrgico precoce oferece maior possibilidade de reabilitação psicossocial do indivíduo, e os centros mais avançados têm buscado antecipar a indicação cirúrgica em crianças e adolescentes que apresentam determinados tipos de epilepsia com excelente prognóstico cirúrgico e poucas chances de melhora com o tratamento medicamentoso. (ARRUDA, CENDES, ANDERMANN, 1996), (DUCHOWNY, HARVEY, SPERLING, WILLIAMSON, 1997)

A maioria dos autores sustenta que os melhores resultados são obtidos com a destruição das partes mediais mais do que das partes laterais da amígdala. (BRODAL, 1979)

A cirurgia deve ser considerada quando as convulsões não são controladas pelo tratamento médico ótimo e quando elas perturbam a qualidade de vida do paciente. (ROWLAND, 2002)

A definição precisa da causa da epilepsia e da(s) área(s) de início das crises é extremamente importante, pois esses fatores são essenciais para o plano cirúrgico e para o prognóstico pós-operatório. (ENGEL, SHEWMON, 1993), (HAUSER, ANNEGERS, ROCCA, 1996)

2.2.7 Giro parahipocampal

O giro parahipocampal é uma estrutura que compõe junto com o giro denteado e o hipocampo a formação hipocampal (SNELL, 2003). É definido o giro para hipocampal a soma do córtex entorrinal anteriormente e sua extensão posterior no giro parahipocampal. A distinção entre estas duas estruturas é freqüentemente impossível ao ponto de vista da anatomia macroscópica sendo a melhor definição através da microscopia (ARAÚJO, 2003).

Este se localiza na face inferior do lobo temporal sendo que lateralmente possui sulcos rinal e colateral e o giro occípito temporal lateral. Superiormente e medialmente situa-se o sulco hipocampal. Anteriormente forma um gancho envolta do sulco hipocampal para formar o uncus e posteriormente possui o giro occípito-temporal medial.

A função do giro parahipocampal com região entorrinal é a memória, envio de informações sensitivas para outras porções do sistema límbico. Sendo que o sistema límbico é indispensável como uma unidade funcional de áreas telencefálicas para originar numerosas capacidades emocionais, intelectuais e instintivas do ser humano. Porém, não deve ser encarado como o único

local de manifestação e de origem dessas capacidades (TREPEL, 1999).

2.3 Objetivo

O objetivo deste projeto foi realizar um estudo longitudinal acompanhando uma série de pacientes com ELT. Neste estudo avaliamos a progressão da atrofia em estruturas do lobo temporais usando a volumetria por ressonância magnética.

2.3.1. Objetivo Específico

O objetivo específico é observamos a atrofia dos pacientes comparados aos controles e avaliar a progressão da atrofia entre as primeiras RM realizadas com as segundas RM realizadas tanto nos controles como nos pacientes.

2.4 Justificativa

Acreditamos que esse estudo ajudará na melhor compreensão da Epilepsia de Lobo Temporal, e conseqüente melhora do tratamento desses pacientes.

2.5 Hipótese

A progressão da atrofia de estruturas temporais mediais é pode ser determinada por volumetria por RM em pacientes com ELT refratária.

3. Metodologia

Nesta pesquisa investigamos quarenta e quatro pacientes com epilepsia de lobo temporal e dezenove controles sadios. Todos os pacientes e controles que participaram desta pesquisa assinaram um termo de consentimento autorizando a utilização das mesmas. Na análise das volumetrias das estruturas ocorreu variação no número de pacientes e controles estudados devido a dificuldade da avaliação dos limites das estruturas devido ao método utilizado ser um método semi-automático, principalmente nas estruturas menores, pois qualquer tipo de movimento, até mesmo de respiração pode alterar a imagem, ocasionando a exclusão das imagens analisadas.

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com epilepsia de lobo temporal, submetidos a uma extensa avaliação.
- Ausência de lesões estruturais (exceto atrofia medial temporal) em exames de RM de alta resolução.
- Capacidade de fornecer consentimento para o estudo.
- Disposição para submeter-se a mais de um exame de RM.
- Controles- com ausência de qualquer lesões ou estruturas com disponibilidade de realização de mais de uma ressonância.

Critérios de Exclusão:

- Contra-indicações para o exame de RM:
- Próteses metálicas
- Marca-passo cardíaco
- Clipes metálicos intra-cranianos (para aneurisma)
- Claustrofobia severa

- Co-existência de outra doença afetando o SNC, que possam interferir nos resultados
- Gravidez.

3.1 Aquisição das imagens por Ressonância Magnética (RM)

As imagens de ressonância magnética foram obtidas em um sistema de RM de 2 Tesla com aquisições nos planos coronal, sagital e axial além de uma aquisição 3D (volumétrica) que permite reconstrução das imagens em qualquer plano ou inclinação.

Os parâmetros de imagem para as diferentes aquisições foram:

1. Imagens sagitais T1 ponderadas “spin echo”(espessura de 6 mm, ângulo de excitação -“tip angle”- de 1800, TR= 430, TE= 12, matriz de 200x350, FOV= 25x25 cm). Essas imagens serão utilizadas para orientar o plano de aquisição das demais imagens.
2. Imagens no plano coronal oblíquo obtidas em um plano perpendicular ao longo eixo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais.
 - a) T2 ponderadas “fast spin echo” (espessura de 4 mm; ângulo de excitação de 120.0; TR= 5800; TE= 129; matriz de 252x320; FOV= 18x18 cm).
 - b) T1 ponderadas “inversion recovery” (espessura de 3 mm; ângulo de excitação de 200.0; TR IR 2800; TE= 14; TI= 840; matriz de 130x256; FOV= 16x18 cm).
3. Imagens no plano axial: FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ou “fast spin echo” T2 ponderadas (espessura de 4 mm; ângulo de excitação de 120.0; TR= 6800; TE= 129; matriz de 252x328; FOV= 21x23 cm).

3.2 Aquisição das imagens volumétricas por RM

A aquisição das imagens utilizadas nesta pesquisa foram realizadas no mesmo período o que minimiza a diferenciação na qualidade entre as imagens devido ao desgaste do equipamento ou a defeitos de artefatos que poderiam ser produzidos nas imagens. As imagens foram obtidas no mesmo sistema de RM de 2 Tesla com aquisição volumétrica 3D (“gradient-echo” T1 ponderadas com espessura de 1 mm), que permite reconstrução das imagens em qualquer plano ou inclinação. Este trabalho utilizou como base o protocolo de segmentação volumétrica proposto pelo estudo "Volumetria de imagens de ressonância magnética: aplicações clínicas e contribuições para o entendimento da epilepsia do lobo temporal" (WATSON et al, 1997) bem como o “Protocolo para segmentação volumétrica de estruturas mesiais temporais usando RM 3D de alta resolução” (BONILHA et al, 2004). A segmentação manual do lobo temporal, hipocampo, amígdala e giro parahipocampal foi realizada através do programa Display (Montreal Neurological Institute and Hospital - <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3/>).

A volumetria do lobo temporal, hipocampo, amígdala e giro parahipocampal foi realizada através da definição do volume absoluto, com correção pelo volume cerebral total, a fim de eliminar a variação do tamanho da cabeça de cada indivíduo. Foi também calculado o índice de assimetria (IA) de cada estrutura, definido como a razão do lado menor pelo lado maior de cada estrutura de cada paciente. Pacientes pertencentes ao estudo foram separados de acordo com o quadro clínico. Posteriormente, tiveram sua evolução clínica classificada em benigna ou refratária, com base na frequência e tipo de crises epiléticas apresentadas. Foram considerados pacientes com forma benigna de ELTMF aqueles com controle total de crises - com ou sem medicação, bem como pacientes com crises raras ou em caráter de remissão (livre de crises por pelo menos 2 anos). Considerando-se o tipo de crise e a frequência, foram designadas:

- ELTMF de curso *benigno*: pacientes com até 3 crises parciais por ano, e/ou 1 crise generalizada por ano relacionada com interrupção da medicação.

- ELTMF de curso *refratário*: pacientes com mais de 3 crises parciais por ano em uso de medicação, ou mais de 1 crise generalizada (CTCG) por ano.

Foram pesquisados, em prontuários médicos, dados clínicos e informações acerca do eletroencefalograma de pacientes atendidos nos ambulatórios de Epilepsia do HC/UNICAMP. Buscaram-se informações como características das crises, frequência e duração destas, idade de início das crises, lateralização do EEG e realização de RM, para análise posterior das imagens. Foram escolhidos de modo aleatório pacientes com pelo menos duas RM com um intervalo mínimo de um ano, para realização de segmentação volumétrica e comparação com os dados clínicos e eletroencefalográficos obtidos.

A volumetria do lobo temporal, hipocampos, amígdalas e giro parahipocampal, foi realizada a partir de seqüências de RM 3D (volumétrica) no formato DICOM que, posteriormente, foram convertidas para o formato MINC. Para tal utilizou-se o software Display®. De acordo com o proposto no projeto de expansão deste estudo, para o ajuste no tamanho da cabeça dos indivíduos e homogeneização das imagens (TALAIRACH e TOURNOUX, 1988) foi utilizado o programa N3 (disponível online em <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3/>).

Foi realizada a revisão da segmentação volumétrica do lobo temporal e das estruturas temporais dos controles e pacientes utilizando protocolos de segmentação e artigos relacionados à volumetria de estruturas mesiais temporais (BONILHA et al, 2004; WATSON et al, 1997; INSAUSTI et al, 1998; SUZUKI e AMARAL, 2003; BERNASCONI et al, 1999; BERNASCONI et al, 2003).

As imagens segmentadas foram revisadas, e aquelas cuja segmentação foi considerada duvidosa, foram revisadas com o orientador, Dr Fernando Cendes, pelos limites pouco nítidos nos cortes obtidos foram novamente segmentadas no programa *Display*, um aplicativo manual desenvolvido pelo Centro de Imagem Cerebral do Instituto Neurológico de Montreal, que apresenta como vantagem cortes mais finos (1mm) e possibilidade de reconstrução das imagens em 3D. O software

calcula automaticamente o volume da estrutura através da quantidade de pixel (superfície) existente. O volume absoluto é calculado em centímetros cúbicos. Nesse protocolo, os volumes foram determinados por um único observador.

Realizamos a análise comparativa do lobo temporal, hipocampo, amígdala e giro parahipocampal dos quarenta e quatro pacientes todos adultos, sendo 24 homens e 20 mulheres com média de idade 40,7% , com epilepsia parcial do lobo temporal, tendo 78% dos pacientes crises refratária e 24% dos pacientes crises benigna e dezenove controles com RM com intervalo entre elas de 3 a 5 anos, para determinarmos se realmente existia progressão da atrofia.

Os dados foram analisados de acordo com valores de média e desvio padrão, que foram aplicados para o grupo controle e pacientes; utilizou-se o *teste t de Student* para a avaliação das primeiras ressonâncias com as segundas ressonâncias do grupo de pacientes e do grupo de controles e também para o índice de assimetria. Realizamos também o *teste t de Student* comparando as primeiras RMs dos controles com as primeiras RMs dos pacientes, as segundas RM dos controles com as segundas RMs dos pacientes. Também separamos os pacientes do lado ipsilateral do contralateral e realizamos o *teste t de Student* comparando com os controles.

3.3 Segmentação das estruturas

3.3.1 Segmentação do Lobo temporal

Utilizamos os planos sagital e coronal para a realização da segmentação do lobo temporal, iniciando a segmentação do plano coronal dos cortes mediais até o final dos cortes anteriores e

posteriores. Este plano delimita os limites inferiores, superiores e laterais. Os cortes têm a distância de 1mm entre si, porém foram intercalados de 5 em 5 cortes, devido ser uma estrutura maior.

No plano sagital realizamos a revisão em toda a extensão do lobo e completamos a pintura dos cortes anteriormente pintados, auxiliando principalmente o preenchimento dos cortes anteriores e posteriores, mais difíceis de ser observados no plano coronal.

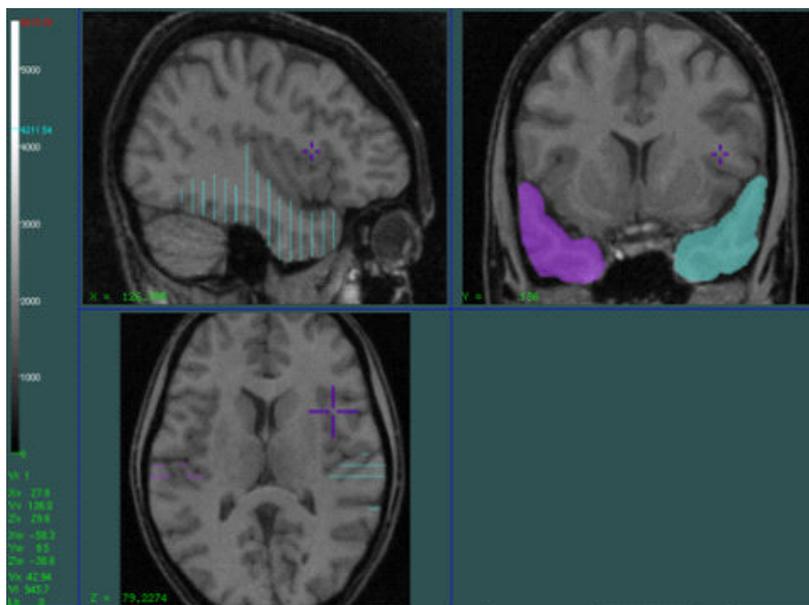


Figura 1. Imagem capturada do programa Display mostrando os três planos ortogonais com segmentação de parte do lobo temporal anterior.

3.3.2 Segmentação do hipocampo

Realizamos a segmentação nos planos sagitais e coronais para a obtenção da volumetria do hipocampo, iniciando a segmentação do plano sagital dos cortes lateral até os cortes mediais. Este plano delimita os limites inferiores, superiores, anteriores e posteriores. Os cortes têm a distância de 1mm entre si.

No plano coronal realizamos a revisão em toda a extensão do hipocampo e completamos a pintura dos cortes anteriormente pintados, auxiliando principalmente o preenchimento dos cortes anteriores e posteriores; sendo que foi dada uma atenção em especial as porções mais mediais, que estavam incompletas mais anteriormente, pois são dificilmente visualizadas no plano sagital.

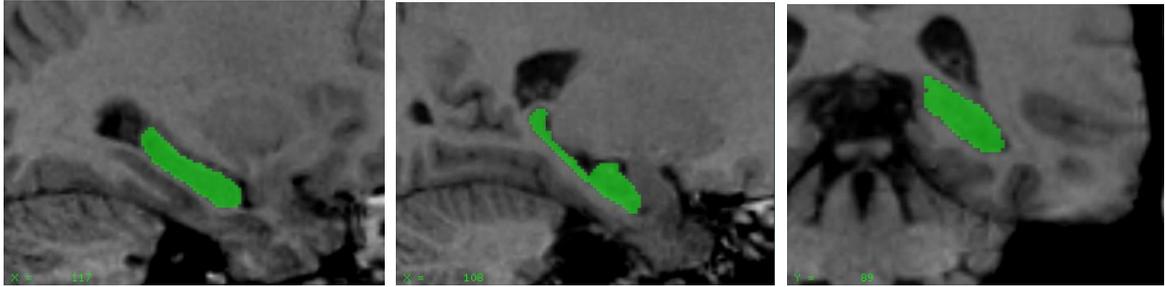


Figura 2. Imagem capturada do programa Display mostrando dois planos sagitais e um coronal com segmentação de parte do hipocampo.

3.3.3 Segmentação da amígdala

A segmentação do hipocampo foi realizada nos planos sagital e coronal , iniciando do plano coronal dos cortes anteriores até os cortes posteriores. Este plano delimita os limites inferiores, superiores e laterais. Os cortes têm a distância de 1mm entre si.

No plano sagital realizamos a revisão em toda a extensão da amígdala e completamos a segmentação dos cortes anteriormente preenchidos, auxiliando principalmente o preenchimento dos cortes anteriores e posteriores, mais difíceis de ser observados no plano coronal.

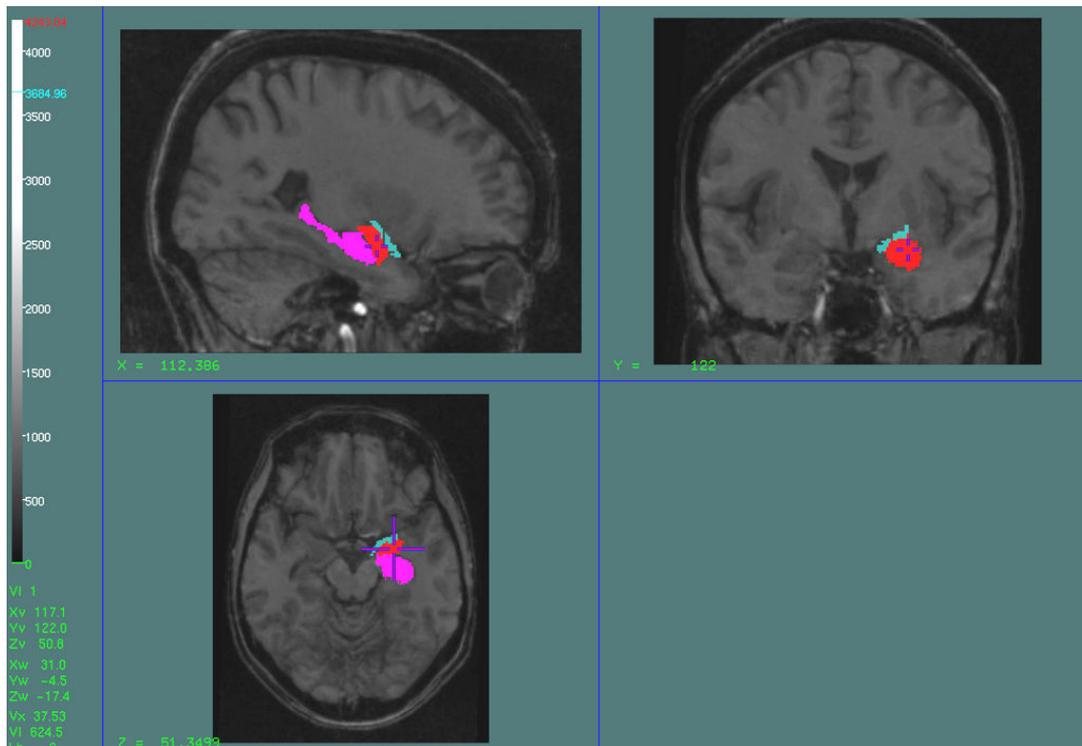


Figura 3. Imagem capturada do programa Display mostrando os três planos ortogonais com segmentação de parte da amígdala e hipocampo.

3.3.4 Segmentação do giro parahipocampal

A segmentação do giro parahipocampal também foi realizada nos planos sagital e coronal, iniciando do plano coronal dos cortes anteriores até os cortes mais posteriores. Este plano delimita os limites inferiores, superiores e laterais. Os cortes têm a distância de 1mm entre si e a espessura do preenchimento do giro é muito fina, pois é uma estrutura de difícil observação.

No plano sagital realizamos a revisão em toda a extensão do giro parahipocampal e completamos a segmentação dos cortes anteriormente preenchidos, auxiliando principalmente o preenchimento dos cortes anteriores e posteriores, mais difíceis de ser observados no plano coronal.

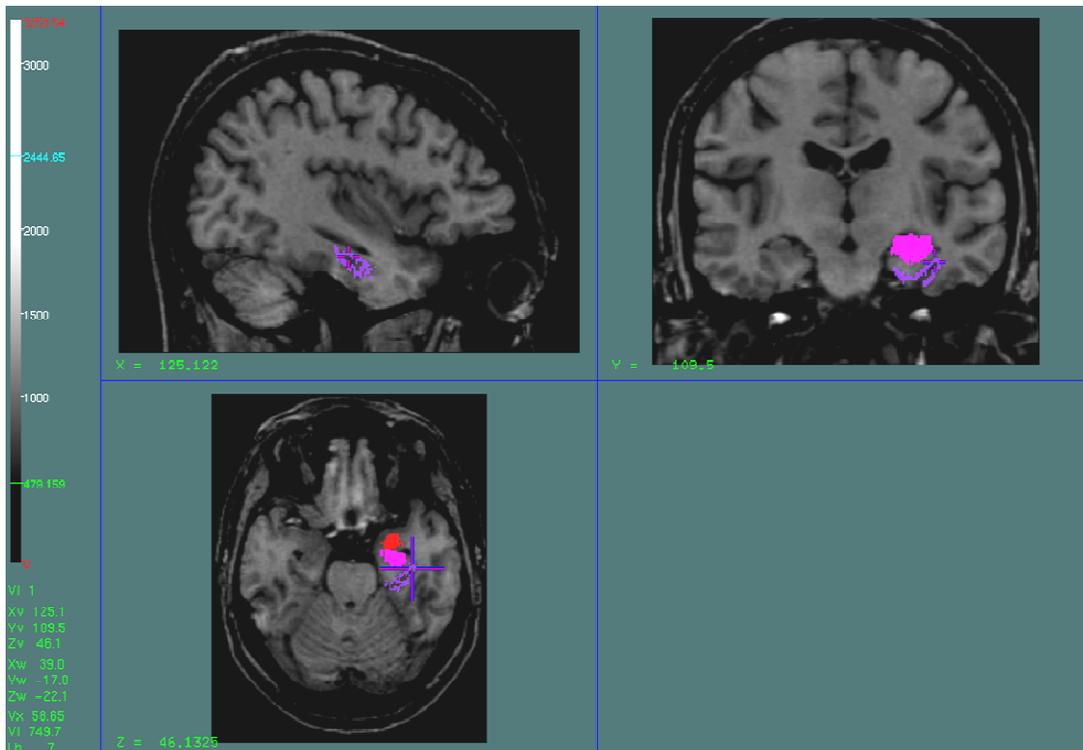


Figura 4. Imagem capturada do programa Display mostrando os três planos ortogonais com segmentação de parte do lobo temporal anterior.

4. Resultados

4.1 Resultados da volumetria do lobo temporal

Analisamos o lobo temporal direito e esquerdo de 42 pacientes com epilepsias de lobo temporal, sendo 22 homens e 20 mulheres, idade média de 41,6 anos, sendo 82,4% crises refratárias e 17,60% crises benignas, todos com intervalo entre as ressonâncias magnéticas de 3 a 5 anos, além de 18 controles sendo 8 homens e 10 mulheres, idade média 38,2 anos, também com o mesmo intervalo entre as ressonâncias magnética. Os volumes dos controles e pacientes estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes destas estruturas no grupo controle (Tabela 3). Observamos redução significativa de volume dos lobos temporais de forma simétrica, mas não do índice de assimetria dos lobos temporais (Figura 1, tabela 4).

Na comparação entre controles e pacientes, observamos atrofia significativa dos lobos temporais, principalmente à direita, porém não houve diferença significativa entre o índice de assimetria dos lobos temporais entre pacientes e controles (Tabela 5).

Também separamos os volumes do lado ipsilateral e contralateral conforme lateralização do EEG de 23 pacientes sendo 11 homens e 12 mulheres com idade média 40,5 anos, sendo 80,95% dos pacientes com crises refratárias e 19,05 % dos pacientes com crises benignas , e comparamos com o grupo controle com idade média 38,2 anos . Interessante observar que houve diferença significativa para o lado contralateral (Tabela 6).

Tabela 1: Volume do Lobo temporal em cm³ dos controles

Controle	LTE1	LTD1	IALT1	LTE2	LTD2	IALT2
C1	21085	21453	0,983	19952	21304	0,937
C2	16588	16223	0,978	15674	16221	0,966
C3	18443	20344	0,907	18340	20225	0,907
C4	16598	17752	0,935	17150	17882	0,959
C5	21082	21562	0,978	21447	21664	0,990
C6	18175	19007	0,956	17893	19346	0,925
C7	17257	19902	0,867	17012	17899	0,950
C8	17032	15493	0,910	16116	15486	0,961
C9	16901	20341	0,831	16566	20257	0,818
C10	20657	20063	0,971	19251	19659	0,979
C11	18345	18373	0,998	17899	17344	0,969
C12	18279	18501	0,988	17637	17736	0,994
C13	17889	18324	0,976	16947	18117	0,935
C14	16639	18372	0,906	15767	17103	0,922
C15	19973	19802	0,991	19116	20527	0,931
C16	19051	18470	0,970	1883	19127	0,098
C17	19619	19817	0,990	19840	19561	0,986
C18	18641	19923	0,936	18621	21255	0,876

Tabela 2: Volume do Lobo temporal em cm³ dos pacientes

Pacientes	LTE1	LTD1	IALT1	LTE2	LTD2	IALT2
P1	20774	19801	0,953	20601	19271	0,935
P2	21730	20253	0,932	19180	18824	0,981
P3	19084	17094	0,896	18124	15328	0,846
P4	18228	17658	0,969	17458	17156	0,983
P5	19406	19350	0,997	19043	19670	0,968
P6	19490	20753	0,939	17980	19950	0,901
P7	19116	19541	0,978	16973	19119	0,888
P8	17547	15984	0,911	17638	15725	0,892
P9	17400	18364	0,948	17572	18420	0,954
P10	18377	19263	0,954	18751	19957	0,940
P11	17493	17079	0,976	17713	15898	0,898
P12	17156	17095	0,996	14570	15748	0,925
P13	17936	17175	0,958	17093	17084	0,999
P14	16756	18097	0,926	16572	17727	0,935
P15	16800	17908	0,938	16080	16946	0,949
P16	17533	18211	0,963	18820	18637	0,990
P17	14761	16436	0,898	15469	17089	0,905
P18	12334	14416	0,856	12592	15089	0,835
P19	16123	16462	0,979	14976	17451	0,858
P20	15427	17977	0,858	14625	16453	0,889
P21	16250	15839	0,975	15839	16004	0,990
P22	16356	15759	0,963	15510	15590	0,995
P23	16147	16956	0,952	15525	17137	0,906
P24	17877	15887	0,889	17767	15675	0,882
P25	16268	16301	0,998	15990	17091	0,936
P26	18723	19531	0,959	17064	17525	0,974
P27	15282	18570	0,823	14784	17797	0,831
P28	21044	19397	0,922	21172	19414	0,917
P29	19490	20753	0,939	19295	19490	0,990
P30	20170	18271	0,906	18697	17294	0,925
P31	16667	17652	0,944	15419	15723	0,981
P32	20865	20485	0,982	20072	20542	0,977
P33	18242	18653	0,978	17139	18524	0,925
P34	16728	16053	0,960	17321	15731	0,908
P35	16291	19159	0,850	16444	17410	0,945
P36	15979	14934	0,935	15478	15513	0,998
P37	15599	18056	0,864	13928	16521	0,843
P38	17668	18649	0,947	17598	17127	0,973
P39	16756	18097	0,926	16572	17727	0,935
P40	15312	16486	0,929	14974	16209	0,924
P41	16901	20341	0,831	16566	20257	0,818
P42	15802	17047	0,927	14485	16554	0,875

Tabela 3: Análise da volumetria do Lobo temporal dos controles em RM repetidas

Controles	LTE1	LTE2	LTD1	LTD2	IALT1	IALT2
Média	18458	17061	19095	18928	0,95	0,89
Desvio Padrão	1519	4096	1599	1797	0,05	0,2
*p	0,15		0,36		0,28	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do lobo temporal esquerdo, direito e índice de assimetria.

LTE1: volumetria do lobo temporal esquerdo da primeira RM; LTE2: volumetria do lobo temporal esquerdo da segunda RM; LTD1: volumetria do lobo temporal direito da primeira RM; LTD2: volumetria do lobo temporal direito da segunda RM. IALT1: índice de assimetria do lobo temporal da primeira RM; IALT2: índice de assimetria do lobo temporal da segunda RM.

Tabela 4: Análise da volumetria do Lobo temporal dos pacientes com ELT em RM repetidas

Pacientes	LTE1	LTE2	LTD1	LTD2	IALT1	IALT2
Média	17473	16892	17899	17438	0,93	0,93
Desvio Padrão	1912	1867	1617	1734	0,05	0,05
*p	0,00005		0,00068		0,28	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do lobo temporal esquerdo, direito e índice de assimetria.

Lobo Temporal

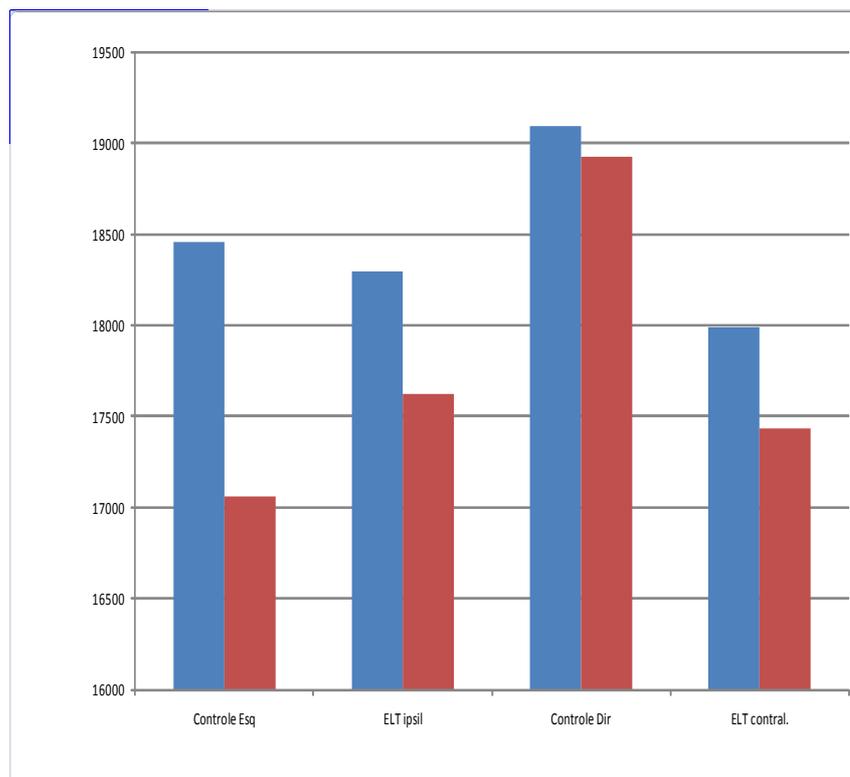


Figura 1: Média da volumetria do lobo temporal dos controles lado esquerdo e direito e pacientes lado ipsilateral e contralateral em cm³ da primeira RM e segunda RM

Tabela 5: Comparação das volumetrias de lobo temporal entre paciente e controles

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e

Pacientes x	LTE1	LTE2	LTD1	LTD2	IALT1	IALT2
--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------	--------------

Controles

p	0,05	0,82	0,01	0,002	0,27	0,34
----------	-------------	-------------	-------------	--------------	-------------	-------------

segunda RM do lobo temporal esquerdo, direito e índice de assimetria (LTE/LTD).

LTE1: volumetria do lobo temporal esquerdo da primeira RM; LTE2: volumetria do lobo temporal esquerdo da segunda RM; LTD1: volumetria do lobo temporal direito da primeira RM; LTD2: volumetria do lobo temporal direito da segunda RM.

Tabela 6: Comparação das volumetrias de lobo temporal ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico entre paciente e controles

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do lobo temporal ipsilateral (LTipsil) e contralateral (LTcont) e índice de assimetria (LTipsil/LTcont).

Pacientes x	LTipsil1	LTipsil2	LTcont1	LTcont2	IALT1	IALT2
--------------------	-----------------	-----------------	----------------	----------------	--------------	--------------

Controles

p	0,78	0,56	>0,001	0,002	0,44	0,53
----------	-------------	-------------	------------------	--------------	-------------	-------------

4.2 Resultados do hipocampo

Analisamos a volumetria do hipocampo direito e esquerdo de 42 pacientes com epilepsias de lobo temporal, 24 homens e 18 mulheres, idade média de 41,8 anos, sendo 82,86% crises refratárias e 17,14% crises benignas, todos com intervalo entre as RMs de 3 a 5 anos, além de 19 controles sendo 8 homens e 11 mulheres, com idade média 38,8 anos, com o mesmo intervalo entre as RMs.

Os valores da volumetria do hipocampo esquerdo e hipocampo direito do grupo controle e dos pacientes estão representados, respectivamente, nas tabelas 7 e 8.

Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes de hipocampos no grupo controle (Tabela 9).

Na comparação entre as duas RMs no grupo dos pacientes, encontramos uma discreta progressão da atrofia do hipocampo direito nos pacientes com ELT. (Figura 2, tabela 10).

Também comparamos 23 pacientes sendo 11 homens e 12 mulheres com idade média 41,1 anos sendo 81,81% dos pacientes com crises refratárias e 18,19% com crises benignas com 19 controles sendo 8 homens e 11 mulheres, com idade média 38,8 anos. Observamos atrofia hipocampal à esquerda e direita, com predomínio ipsilateral ao foco epileptogênico definido por EEG, além de uma diferença significativa no índice de assimetria (Tabelas 11 e 12). Nesta série não encontramos discordância entre a lateralização pelo EEG e o predomínio da atrofia hipocampal.

Tabela 7: Volume do hipocampo em cm³ dos controles

controles	HIPE1	HIPD1	IAHF1	HIPE2	HIPD2	IAHF2
C1	4613	5139	0,898	4323	4231	0,979
C2	4214	4334	0,972	4519	4745	0,952
C3	4235	4156	0,981	4944	4433	0,897
C4	4187	4127	0,986	4426	4081	0,922
C5	3248	3632	0,894	4308	4337	0,993
C6	4756	5138	0,926	4888	5553	0,880
C7	4175	4765	0,876	4118	4123	0,999
C8	3554	3780	0,940	3475	3623	0,959
C9	3243	3986	0,814	3792	4169	0,910
C10	4435	3810	0,859	4553	3811	0,837
C11	3736	4340	0,861	4276	4363	0,980
C12	4552	4517	0,992	3706	4291	0,864
C13	4002	4267	0,938	3687	4098	0,900
C14	3666	3512	0,958	2961	3113	0,951
C15	3890	3796	0,976	4028	4015	0,997
C16	3841	4022	0,955	3407	3544	0,961
C17	4315	4103	0,951	2435	2390	0,982

Tabela 8: Volume do hipocampo em cm³ dos pacientes.

Pacientes	HIPE1	HIPD1	IAHF1	HIPE2	HIPD2	IAHF2
P1	4059	5004	0,811	3925	4706	0,834
P2	2368	3888	0,609	2109	3594	0,587
P3	3551	3879	0,915	3555	3425	0,963
P4	5024	5049	0,995	4855	4859	0,999
P5	4682	5096	0,919	4108	4459	0,921
P6	4659	3012	0,646	4363	3763	0,862
P7	3635	4657	0,781	3434	4603	0,746
P8	2535	4355	0,582	2219	4255	0,522
P9	4508	3316	0,736	4140	3133	0,757
P10	3956	3764	0,951	4272	3506	0,821
P11	3535	3952	0,894	3722	4037	0,922
P12	3248	3632	0,894	4308	4337	0,993
P13	2900	5324	0,545	2770	5134	0,540
P14	4503	2664	0,592	3557	2194	0,617
P15	2724	4470	0,609	2769	4366	0,634
P16	3986	3662	0,919	3811	3534	0,927
P17	1934	2979	0,649	2196	3146	0,698
P18	2743	2193	0,799	2122	2467	0,860
P19	4780	4944	0,967	4438	4177	0,941
P20	2099	3359	0,625	2385	3960	0,602
P21	3888	3918	0,992	3693	3451	0,934
P22	3656	2815	0,770	3833	2538	0,662
P23	2430	3384	0,718	2596	3341	0,777
P24	3796	2696	0,710	3686	2160	0,586
P25	3753	3659	0,975	3631	3546	0,977
P26	3852	3257	0,846	3388	2689	0,794
P27	2706	3800	0,712	2604	3350	0,777
P28	3203	3709	0,864	3830	4280	0,895
P29	4911	5174	0,949	4732	4674	0,988
P30	3715	5152	0,721	3378	4375	0,772
P31	3533	4009	0,881	3390	3733	0,908
P32	3869	3703	0,957	4243	3517	0,829
P33	4554	3784	0,831	5443	3509	0,645
P34	4700	4475	0,952	4610	5198	0,887
P35	2795	4029	0,694	2530	3584	0,706
P36	3201	2581	0,806	3139	3346	0,938
P37	2727	3610	0,755	2423	1823	0,752
P38	3815	4296	0,888	3758	4013	0,936
P39	2489	4235	0,588	2807	4477	0,627
P40	3954	4187	0,944	4121	3910	0,949
P41	3734	2743	0,735	4567	2858	0,626
P42	3248	3321	0,978	3132	2952	0,943

Tabela 9: Análise da volumetria dos hipocampos dos controles em RM repetidas

Controles	HIPE1	HIPE2	HIPD1	HIPD2	IAHIP1	IAHIP2
Média	4038	3990	4201	4054	0,92	0,91
Desvio Padrão	449	666	474	676	0,1	0,1
*p	0,78		0,31		0,55	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do hipocampo esquerdo, direito e índice de assimetria.

HIPE1: volumetria do hipocampo esquerdo da primeira RM; HIPE2: volumetria do hipocampo esquerdo da segunda RM; HIPD1: volumetria do hipocampo direito da primeira RM; HIPD2: volumetria do hipocampo direito da segunda RM.

Tabela 10: Análise da volumetria dos hipocampos dos pacientes em RM repetidas

Pacientes	HIPE1	HIPE2	HIPD1	HIPD2	IAHIP1	IAHIP2
Média	3570	3537	3850	3690	0,80	0,8
Desvio Padrão	814	837	794	808	0,14	0,14
*p	0,6		0,046		0,92	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do hipocampo esquerdo, direito e índice de assimetria.

HIPE1: volumetria do hipocampo esquerdo da primeira RM; HIPE2: volumetria do hipocampo esquerdo da segunda RM; HIPD1: volumetria do hipocampo direito da primeira RM; HIPD2: volumetria do hipocampo direito da segunda RM.

Hipocampo

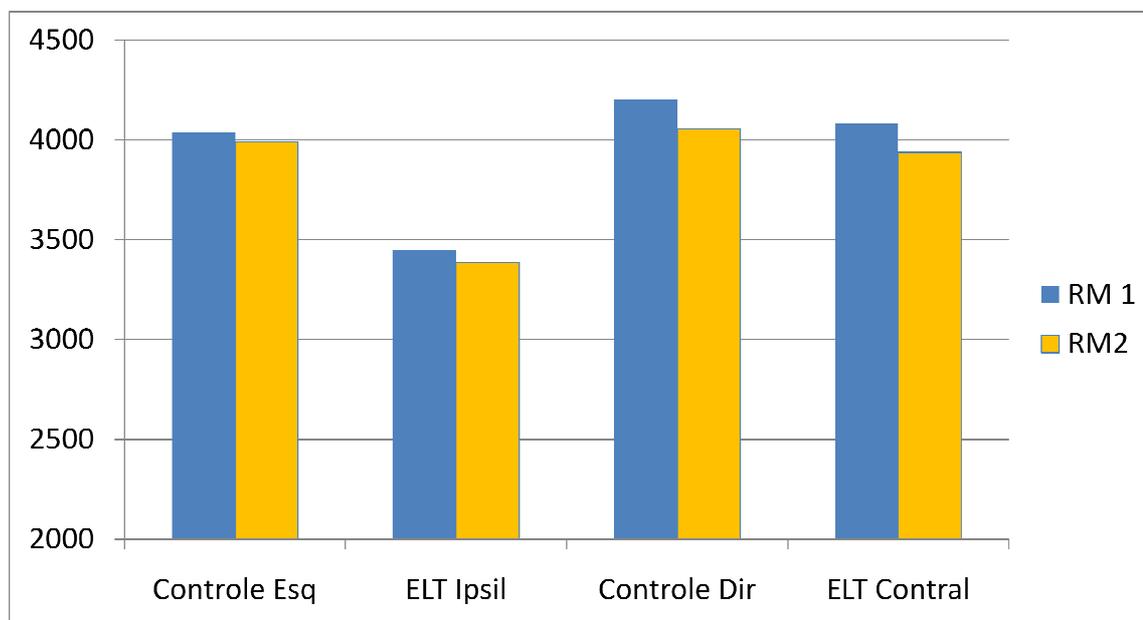


Figura 2: Média dos volumes de hipocampo dos controles e pacientes em cm³ da primeira RM e segunda RM

Tabela 11: Comparação das volumetrias de hipocampo entre paciente e controles

Pacientes x	HIPE1	HIPE2	HIPD1	HIPD2	IAHIP1	IAHIP2
Controles						
p	0,03	0,035	0,042	0,086	<0,0001	<0,0001

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do hipocampo esquerdo, direito e índice de assimetria (HIPE/HIPD).

HIPE1: volumetria do hipocampo esquerdo da primeira RM; HIPE2: volumetria do hipocampo esquerdo da segunda RM; HIPD1: volumetria do hipocampo direito da primeira RM; HIPD2: volumetria do hipocampo direito da segunda RM.

Tabela 12: Comparação das volumetrias de hipocampo ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico entre pacientes e controles

Pacientes x	Ipsil1	Ipsil2	Contral1	Contral2	IA1	IA2
Controles						
p	0,005	0,008	0,54	0,61	0,008	0,00001

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do hipocampo ipsilateral (Ipsil) e contralateral (Contral) e índice de assimetria (HIPipsil/HIPcont).

4.3 RESULTADOS DA AMÍGDALA

Analisamos a amígdala direita e esquerda de 38 pacientes com epilepsias de lobo temporal, sendo 20 homens e 18 mulheres, idade média de 42,72 anos, sendo 78,12% crises refratárias e 21,88% crises benignas, todos com intervalo entre as ressonância magnética de 3 a 5 anos, além de 19 controles sendo 8 homens e 11 mulheres com idade média de 38,8 anos, também com o mesmo intervalo entre as ressonâncias magnética.

Os valores da volumetria das amígdalas esquerda e direita do grupo controle e dos pacientes estão representados, respectivamente, nas tabelas 13 e 14.

Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes de amígdala no grupo controle (Tabela 15) e tampouco no grupo de pacientes com ELT (Tabela 16).

Na comparação entre 21 pacientes, 9 homens e 12 mulheres, com idade média de 42,16 anos, sendo 88,24% dos pacientes com crises refratárias 11,76% com crises benignas com 19 controles, sendo 8 homens e 11 mulheres, com idade média de 38,8 anos. Observamos atrofia de amígdala esquerda e direita e, quando separados de acordo com a lateralização do EEG, observamos um predomínio de atrofia na amígdala ipsilateral ao foco epileptogênico (Tabelas 17 e 18; Figura 3).

Tabela 13: Volume da amígdala em cm³ dos controles

CONTROLES	AME1	AMD1	IAAM1	AME2	AMD2	IAAM2
C1	3553	2305	0,649	3833	2888	0,753
C2	2365	2092	0,885	2637	2580	0,978
C3	2260	2621	0,862	2730	3079	0,887
C4	3368	4524	0,744	3592	3258	0,907
C5	2971	2798	0,942	4068	3299	0,811
C6	3239	2574	0,795	3503	3101	0,885
C7	3407	2651	0,778	4148	3993	0,963
C8	3092	2824	0,913	3924	3253	0,829
C9	2431	2178	0,896	1957	2184	0,896
C10	3035	3980	0,763	2731	2581	0,945
C11	2828	2343	0,829	2054	2348	0,875
C12	2626	2131	0,812	2934	2709	0,923
C13	3013	2774	0,921	3166	4575	0,692
C14	2703	1961	0,725	2414	2494	0,968
C15	2755	2694	0,978	2329	2546	0,915
C16	2798	3220	0,869	3354	3543	0,947
C17	2726	1924	0,706	3449	2783	0,807
C18	3447	3190	0,925	3112	2846	0,915
C19	2489	3361	0,741	3361	2776	0,826

Tabela 14: Volume da amígdala em cm³ dos pacientes.

PACIENTES	AME1	AMD1	IAM1	AME2	AMD2	IAM2
p1	2946	2088	0,709	2054	2348	0,875
p2	2359	1980	0,839	2906	2345	0,807
p3	1871	1939	0,965	2697	2109	0,782
p4	1934	1913	0,989	2624	2738	0,958
p5	1864	1212	0,650	1079	1061	0,983
p6	2537	2296	0,905	2439	1928	0,790
p7	1476	1282	0,869	1496	1135	0,759
p8	1975	1934	0,979	2374	1365	0,575
p9	1615	1479	0,916	1439	1203	0,836
p10	1545	1489	0,964	2070	2236	0,926
p11	1654	1056	0,638	1049	1007	0,960
p12	4467	3992	0,899	3589	2258	0,629
p13	2110	1794	0,850	1749	1406	0,804
p14	2459	2374	0,965	2127	2239	0,950
p15	1802	1512	0,839	1916	1526	0,796
p16	2131	2552	0,835	3309	2908	0,879
p17	1810	1977	0,916	1939	2158	0,899
p18	2723	2084	0,788	2646	2396	0,906
p19	1549	2057	0,753	2348	2798	0,839
p20	2152	1946	0,904	2745	2510	0,914
p21	1545	1543	0,999	2044	2174	0,940
p22	2723	2161	0,794	3127	3067	0,981
p23	1589	1636	0,971	2336	2132	0,913
p24	2735	2083	0,762	2119	2050	0,967
p25	2219	2259	0,982	3509	2782	0,793
p26	3002	2183	0,727	3387	3042	0,898
p27	3038	2039	0,671	3031	2120	0,699
p28	2405	1725	0,717	2157	1679	0,778
p29	1476	1282	0,869	1496	1135	0,759
p30	1523	1387	0,911	1484	1159	0,781
p31	2783	2258	0,811	1444	1777	0,813
p32	4017	3887	0,968	3538	3813	0,928
p33	2827	2127	0,752	2321	1394	0,601
p34	2110	1749	0,829	1794	1406	0,784
p35	2339	2476	0,945	2539	2348	0,925
p36	2359	1980	0,839	2906	2345	0,807
p37	2501	1925	0,770	2777	2314	0,833
p38	2816	1989	0,706	3448	2816	0,817

Amígdala

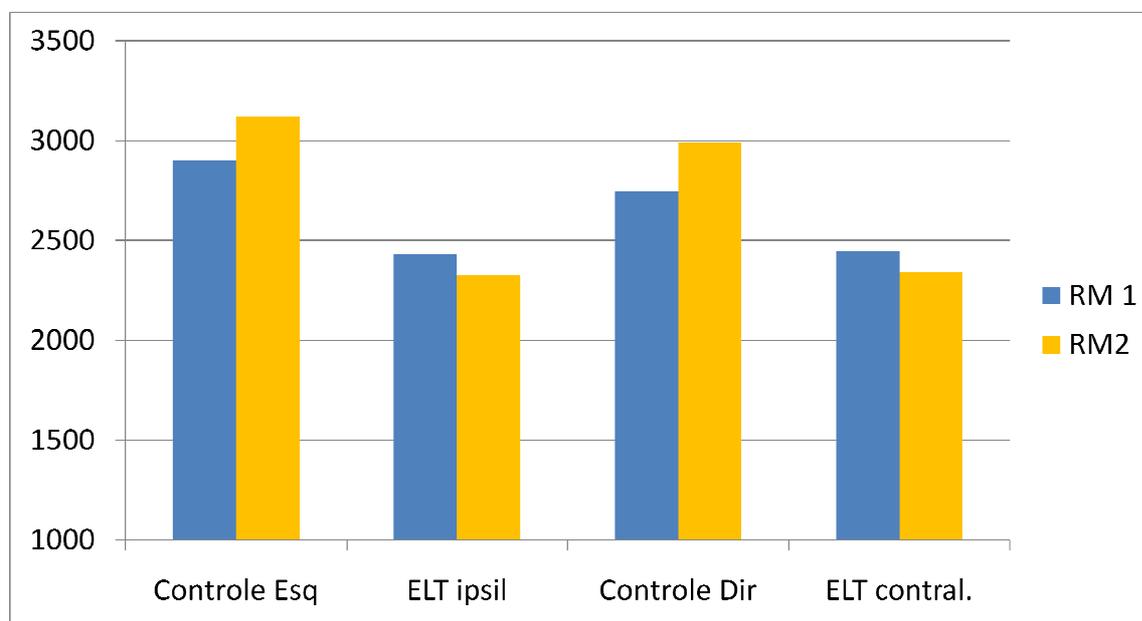


Figura 3: Média da volumetria da amígdala em cm³ dos controles do lado esquerdo e direito e pacientes lado ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico da primeira RM e segunda RM.

Tabela 15: Análise da volumetria de amígdala dos controles em RM repetidas

Controles	AME1	AME2	AMD1	AMD2	IAM1	IAM2
Média	2900	3121	2745	2991	0,83	0,88
Desvio Padrão	680	662	680	662	0,09	0,08
*p	0,085		0,184		0,07	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes da amígdala esquerda, direita e índice de assimetria.

AME1: volumetria da amígdala esquerda da primeira RM; AME2: volumetria da amígdala esquerda da segunda RM; AMD1: volumetria da amígdala direita da primeira RM; AMD2: volumetria da amígdala direita da segunda RM.

Tabela 16: Análise da volumetria de amígdala dos pacientes em RM repetidas

Pacientes	AME1	AME2	AMD1	AMD2	IAM1	IAM2
Média	2289	2370	1991	2085	0,85	0,84
Desvio Padrão	675	706	587	665	0,1	0,1
*p	0,41		0,28		0,73	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes da amígdala esquerda, direita e índice de assimetria.

AME1: volumetria da amígdala esquerda da primeira RM; AME2: volumetria da amígdala esquerda da segunda RM; AMD1: volumetria da amígdala direita da primeira RM; AMD2: volumetria da amígdala direita da segunda RM

Tabela 17: Comparação das volumetrias da amígdala entre pacientes e controles

Pacientes x	AME1	AME2	AMD1	AMD2	IA1	IA2
Controles						
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,50	0,13

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do hipocampo esquerdo, direito e índice de assimetria (IAE/IAD).

AME1: volumetria da amígdala esquerda da primeira RM; AME2: volumetria da amígdala esquerda da segunda RM; AMD1: volumetria da amígdala direita da primeira RM; AMD2: volumetria da amígdala direita da segunda RM

Tabela 18: Comparação das volumetrias da amígdala ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico entre pacientes e controles

Pacientes x	Ipsil1	Ipsil2	Contra1	Contra2	IA1	IA2
Controles						
p	0,02	<0,001	0,21	0,002	0,89	0,50

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM da amígdala ipsilateral (Ipsil) e contralateral (Contra) e índice de assimetria (AMipsil/AMcontra).

4.4 RESULTADOS DO GIROPARAHIPOCAMPAL

Analizamos o giro parahipocampal direito e esquerdo de 19 pacientes com epilepsias de lobo temporal, sendo 9 homens e 10 mulheres, idade média de 41,93 anos, sendo 81,3% crises refratárias e 18,7% crises benignas, todos com intervalo entre as ressonâncias magnéticas de 3 a 5 anos, além de 08 controles sendo 3 homens e 05 mulheres com idade média 37,9 anos, com o mesmo intervalo entre as ressonâncias magnéticas.

Os valores da volumetria do giro parahipocampal esquerdo e giro parahipocampal direito do grupo controle e dos pacientes estão apresentados nas tabelas 18 e 19.

Também realizamos a análise de 8 pacientes, 4 homens e 4 mulheres, com idade média de 45,28 anos sendo 85,7% com crises refratárias e 14,3% com crises benignas, com 8 controles, 4 homens e 4 mulheres, com idade média de 37,9 anos.

Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes dos giros hipocampus no grupo controle (Tabela 20). Na comparação entre as duas RMs no grupo dos pacientes, encontramos uma discreta progressão da atrofia do giro parahipocampal esquerdo, porém não do lado contralateral ou do índice de assimetria (Tabela 21).

Não houve diferença significativa no volume dos giros parahipocampus dos pacientes comparados aos controles (Tabelas 22 e 23), apesar da diferença das médias (Figura 4), provavelmente devido à grande variação da medida, por ser esta uma estrutura sem limites muito precisos.

Tabela 19: Volume do giro parahipocampal em cm³ dos controles

CONTROLES	GPE1	GPD1	IAGP1	GPE2	GPD2	IAGP2
C1	1353	1661	0,815	1181	1475	0,801
C2	1375	1747	0,787	1622	1893	0,857
C3	1706	1748	0,976	1581	1624	0,974
C4	1655	1567	0,947	1915	1767	0,923
C5	1870	1866	0,998	1948	2070	0,941
C6	1586	1664	0,953	1664	2245	0,741
C7	1544	1489	0,964	1589	1491	0,938
C8	1789	1698	0,949	1795	1725	0,961

Tabela 20: Volume do giro parahipocampal em cm³ dos pacientes

PACIENTES	GPE1	GPD1	IAGP1	GPE2	GPD2	IAGP2
P1	1928	2167	0,890	1938	2489	0,779
P2	1628	1979	0,823	1624	1938	0,838
P3	1611	2433	0,662	1476	1768	0,835
P4	1477	1761	0,839	1426	1601	0,891
P5	1512	1524	0,992	1273	1051	0,826
P6	1446	1635	0,884	1599	1917	0,834
P7	1530	1619	0,945	1396	1713	0,815
P8	1768	1856	0,953	1633	1575	0,964
P9	1821	1591	0,874	1563	1571	0,995
P10	1940	1800	0,928	1631	1595	0,978
P11	1921	2086	0,921	1806	1807	0,999
P12	2044	1911	0,935	1995	2090	0,955
P13	2044	2085	0,980	1804	1921	0,939
P14	2044	1911	0,935	1837	2150	0,854
P15	1751	1638	0,935	1701	1695	0,996
P16	1122	1485	0,756	1312	2002	0,655
P17	1703	1375	0,807	1535	1326	0,864
P18	1828	1712	0,937	1629	1491	0,915
P19	1648	1622	0,984	1653	1529	0,925

Tabela 20: Análise da volumetria do giro parahipocampal dos controles em RM repetidas

Controles	GPE1	GPE2	GPD1	GPD2	IA1	IA2
Média	1610	1662	1680	1786	0,92	0,89
Desvio Padrão	184	242	116	272	0,08	0,08
*p	0,37		0,25		0,31	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do giro parahipocampal esquerdo, direito e índice de assimetria.

GPE1: volumetria do giro parahipocampal esquerdo da primeira RM; GPE2: volumetria do giro parahipocampal esquerdo da segunda RM; GPD1: volumetria do giro parahipocampal direito da primeira RM; GPD2: volumetria do giro parahipocampal direito da segunda RM.

Tabela 21: Análise da volumetria do giro parahipocampal dos pacientes em RM repetidas

Pacientes	GPE1	GPE2	GPD1	GPD2	IA1	IA2
Média	1725	1623	1800	1749	0,89	0,89
Desvio Padrão	244	197	267	323	0,08	0,09
*p	0,004		0,45		0,76	

* Teste t; comparação entre a primeira e segunda RM para os volumes do giro parahipocampal esquerdo, direito e índice de assimetria.

GPE1: volumetria do giro parahipocampal esquerdo da primeira RM; GPE2: volumetria do giro parahipocampal esquerdo da segunda RM; GPD1: volumetria do giro parahipocampal direito da primeira RM; GPD2: volumetria do giro parahipocampal direito da segunda RM.

Giro Parahipocampal

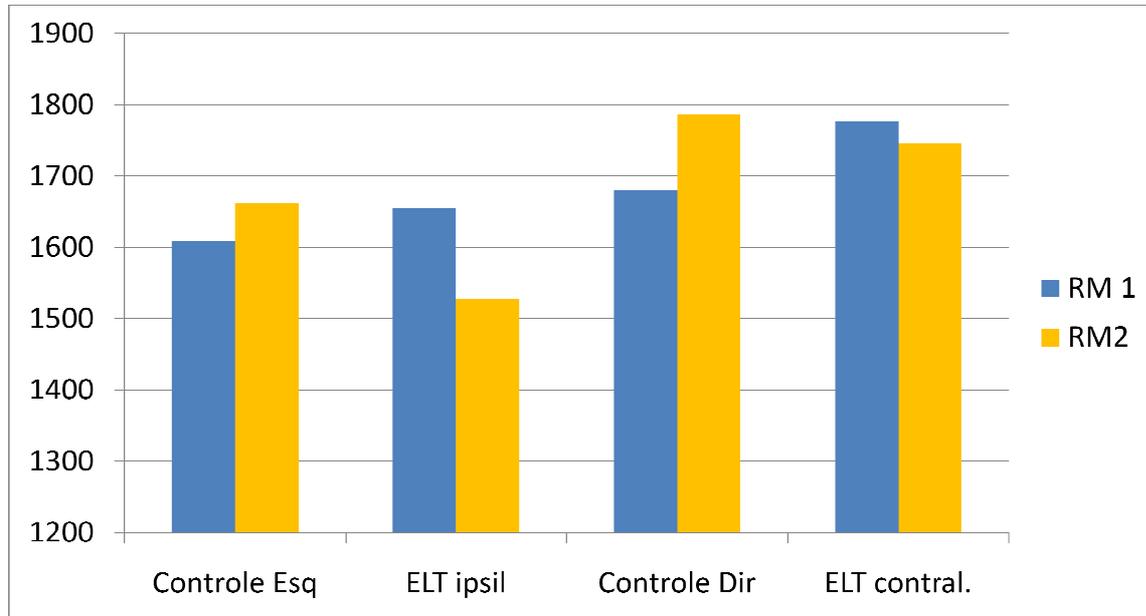


Figura 4: Média da volumetria do giro parahipocampal dos controles lado esquerdo e direito e pacientes lado ipsilateral e contralateral em cm³ da primeira RM e segunda RM

Tabela 22: Comparação das volumetrias do giro parahipocampal entre paciente e controles

Pacientes x	GPE1	GPE2	GPD1	GPD2	IAGP1	IAGP2
Controles						
p	0,24	0,66	0,23	0,77	0,39	0,90

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do giro parahipocampal esquerdo, direito e índice de assimetria (HIPE/HIPD).

Tabela 23: Comparação das volumetrias do giro parahipocampal ipsilateral e contralateral ao foco epileptogênico entre pacientes e controles

Pacientes x	Ipsil1	Ipsil2	Contral1	Contral2	IA1	IA2
Controles						
p	0,27	0,29	0,29	0,81	0,38	0,63

Valores de p das comparações (Teste t) entre os volumes dos pacientes e controles da primeira e segunda RM do giro parahipocampal ipsilateral (Ipsil) e contralateral (Contral) e índice de assimetria (GPipsil/GPcont).

5. Discussão

Medidas de volume hipocampal e do lobo temporal anterior em imagens coronais T1 por RM foram propostas para o correto reconhecimento de atrofia unilaterais em pacientes com ELT já no início da era da RM (JACK et al. 1990). O objetivo destes autores foi de testar até onde a atrofia observada nas estruturas temporais mesiais calculadas pelas mensurações volumétricas poderiam auxiliar na localização do lado epileptogênico. Os parâmetros utilizados na determinação correta do foco epiléptico foram os critérios clínicos e vídeo EEG e estes foram comparados aos resultados dos volumes calculados. O volume da formação hipocampal informou a lateralização correta em 31 dos 41 pacientes estudados (76% de acerto), sem falsa lateralização. A mensuração do volume do lobo temporal anterior foi menos eficaz, mostrando o lado correto em apenas 9/41 pacientes (22% de acerto) com uma falsa lateralização. Este método de cálculo volumétrico mostrou sensibilidade de 76% e especificidade de 100% na identificação de atrofia unilateral de formação hipocampal nos pacientes com ELT sem massa identificável nas estruturas temporais (JACK et al. 1990).

A utilidade da determinação dos volumes hipocampais na lateralização da ELT foi demonstrada por vários outros estudos, e a inclusão do volume da amígdala melhora a lateralização da ELT (CENDES, et al., 1993; WATSON et al., 1997). Estes achados foram específicos para ELT uma vez que pacientes com epilepsias parciais extra-temporais não apresentaram atrofia da amígdala ou hipocampo (CENDES, et al., 1993). Estudos subsequentes investigaram a fisiopatologia e manifestações clínicas da ELT e outras síndromes epiléticas, incluindo a relação entre atrofia mesial temporal (AMT) e a frequência e duração das crises epiléticas (CENDES, et al., 1993), a associação entre AMT e crises febris prolongadas na infância (CENDES, et al., 1993), a relação entre AMT e achados de EEG de superfície (GAMBARDELLA, et al, 1995;

GAMBARDELLA, et al, 1995) e intra-craniano (CENDES, 2005), várias correlações clínicas com a AMT (CENDES, 2005), a relação entre AMT e resultados cirúrgicos (LI, et al., 1997; ARRUDA, et al., 1996) e a comparação entre avaliação qualitativa *versus* quantitativa da AMT (CENDES, et al., 1993).

Uma das maiores controvérsias em epileptologia é se crises recorrentes realmente causam dano adicional progressivo no cérebro. Alguns estudos (CENDES, et al., 1993; KUKS, et al., 1993; TRENERRY, et al., 1993), sugerem que insultos cerebrais no início da vida são a principal causa de EMT, e que crises recorrentes não produzem atrofia mesial adicional que possa ser quantificada macroscopicamente usando RM. Isto não exclui a possibilidade de que a persistência das crises possam levar a uma morte celular, ou lesão no hipocampo, ou em outras partes do cérebro, em um grau que não permita quantificação pelo uso de RM convencional. No entanto, os avanços nas aquisições de imagens de RM e métodos modernos de análise, têm demonstrado progressão de atrofia de substância cinzenta em pacientes com ELT com crises refratárias (BONILHA ET al., 2006; COAN et al., 2009; TASCH et al., 1999)

Carrete Jr e colaboradores (2007), avaliaram alterações de sinal e o volume do pólo temporal em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal e verificou que 75% dos pacientes apresentavam anormalidade de sinal no pólo temporal, geralmente, ipsilateral à esclerose hipocampal. Já o grupo controle não apresentou anormalidade de sinal no pólo temporal. Em relação à análise volumétrica dos pólos temporais observou-se atrofia significativa em 35% dos pacientes.

No presente estudo, encontramos atrofia e assimetria hipocampal significativa no grupo de pacientes, sendo que o lado de maior atrofia foi concordante com a lateralização por EEG. No entanto, não observamos lateralização significativa com as medidas de volume de lobo temporal anterior, amígdala ou giro parahipocampal. Esses resultados estão de acordo com todos os trabalhos descritos acima, e sugerem que a técnica de segmentação manual por RM, constitui um instrumento

confiável que pode auxiliar na investigação de atrofia hipocampal em pacientes com ELT.

Vários trabalhos foram publicados, utilizando as medidas volumétricas da amígdala através de imagens de RM, para investigar pacientes com ELTM comparados a controles. CENDES *et al.* 1994 correlacionaram volumes menores da amígdala com dados semiológicos de pacientes que apresentou crises com auras de medo. Pacientes com crises febris complicadas na infância também apresentavam volumes menores à análise quantitativa.

BONILHA *et al.* 2005, discute que a análise do volume da amígdala é uma tarefa difícil. Os estudos quantitativos por RM da amígdala realizadas até agora, mostraram valores diferentes, variando de 1 a perto de 4 centímetros em indivíduos normais. Acredita-se que os estudos realizados usando o plano coronal têm superestimado o tamanho real da amígdala.

SALMENPERA *et al.* 2000, demonstrou que não houve atrofia adicional na amígdala direita e esquerda dos pacientes analisados no intervalo de 1 ano.

Nesta pesquisa as imagens foram segmentadas no programa *Display*, um aplicativo manual desenvolvido pelo Centro de Imagem Cerebral do Instituto Neurológico de Montreal, que apresenta como vantagem cortes mais finos (1mm) e possibilidade de reconstrução das imagens em 3D. Essa segmentação é realizada manualmente delimitando os limites anatômicos laterais, superiores e inferiores, anteriores e posteriormente de cada estrutura analisada, lobo temporal, hipocampo, amígdala e giroparahipocampal, após o preenchimento das estruturas o software calcula automaticamente o volume da estrutura através da quantidade de pixel (superfície) existente. O volume absoluto é calculado em centímetros cúbicos. Nesse protocolo, os volumes foram determinados por um único observador, para não ocorrer nenhuma alteração nos resultados das volumetrias. O que diferencia os métodos automáticos é que a delimitação das estruturas é realizada pelo computador, podendo segmentar as estruturas erroneamente, diferentemente do programa utilizado neste trabalho que necessita de um observador com um bom conhecimento anatômico das

estruturas analisadas. Os programas automáticos são muito mais rápidos que o programa semi-automáticos ,como o Display, porém mais precisos na delimitação das estruturas estudadas.

O presente estudo demonstrou atrofia da amígdala bilateral nos pacientes quando comparados aos controles, com predomínio no do lado ipsilateral ao foco epileptogênico. Não houve progressão significativa da atrofia da amígdala nos pacientes, provavelmente, pelo menos em parte, devido à maior dificuldade em delimitar esta estrutura.

O presente estudo demonstrou discreta progressão da atrofia do giro parahipocampal do lado esquerdo dos pacientes, porém, não observamos assimetria ou claro predomínio da atrofia parahipocampal ipsilateral ao foco epileptogênico, refletindo a dificuldade em identificar os limites desta estrutura. Métodos como a morfometria baseada em voxel têm demonstrado presença progressão de atrofia desta estrutura (BONILHA et al., 2006).

Observamos ausência de progressão de atrofia pode ser explicada pelo longo tempo de epilepsia ou eventualmente por falta de sensibilidade da técnica em detectar graus sutis de progressão de atrofia.

Os achados do presente estudo adicionam informações aos resultados publicados por outros autores, sugerindo que os parâmetros morfométricos utilizados para a identificação da estrutura foram adequados e eficientes em todas as estruturas temporais analisadas. Estes resultados indicam que a técnica de segmentação manual, utilizando imagens de RM, constitui um instrumento válido que pode auxiliar na observação e investigação de volume de estruturas cerebrais em pacientes com ELT, ajudando na melhor compreensão da epilepsia e conseqüentemente um tratamento adequado para estes indivíduos.

6. Conclusões

- Observamos atrofia hipocampal bilateral e assimétrica, com predomínio ipsilateral à lateralização do EEG; porém não detectamos progressão da atrofia hipocampal.
- Houve atrofia de amígdala também com predomínio ipsilateral ao foco epileptogênico.
- Não houve diferença significativa no volume dos giros parahipocampais dos pacientes comparados aos controles.
- Na análise de RM repetidas não houve diferença entre volumes destas quatro estruturas no grupo controle.
- Na comparação entre as volumetrias em tempos diferentes com intervalo médio de 3 a 5 anos no grupo dos pacientes, encontramos redução significativa de volume dos lobos temporais de forma simétrica. Encontramos ainda uma discreta progressão da atrofia do giro parahipocampal esquerdo e hipocampo direito nos pacientes com ELT. No entanto, não detectamos progressão da atrofia de amígdala.
- A ausência de progressão de atrofia pode ser explicada pelo longo tempo de epilepsia ou eventualmente por falta de sensibilidade da técnica em detectar graus sutis de progressão de atrofia.
- Este estudo confirma a progressão de atrofia em estruturas mesiais do lobo temporal em pacientes com ELT.

7. Referências Bibliográficas

ABOU-KHALIL, B.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; QUESNEY, L.F.

Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993; 34:878-883.

ANDREOLI, T. E. et al. **Medicina Interna Básica.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; c. 119; p. 844, 845, 846, 847, 848 e 849.

ANNEGERS, J.F.; ROCCA, W.A.; HAUSER, W.A. **Causes of epilepsy - Contributions of the Rochester epidemiology project.** *Mayo Clinic Proceedings* 1996; 71:570-575.

ARAÚJO JR., D. **Contribuição das Medidas Volumétricas das Estruturas Temporais Mesiais e Neocorticais ao Tratamento Cirúrgico da Epilepsia do Lobo Temporal.** Ribeirão Preto, 2003, 114 páginas. Tese (Doutorado em Neurologia) – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2003. Disponível em: http://www.neuroimagem.usp.br/dissertacoestes/Tese_David.pdf.

ARRUDA, F.; CENDES, F.; ANDERMANN, F. et al. **Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal.** *Ann Neurol* 1996;40:446-450.

BETTING, L.E.; KOBAYASHI, E.; MONTENEGRO, M.A.; MIN, L.L.; CENDES, F.; GUERREIRO, M.M.; GUERREIRO, C.A.M. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, Campinas, v.61, n. 4, dec. 2003.

BERNASCONI N, BERNASCONI A, ANDERMANN F, DUBEAU F, FEINDEL W, REUTENS DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy- a quantitative MRI study. **Neurology**, 52:1870, 1999.

BERNASCONI N, ANDERMANN F, ARNOLD DL, BERNASCONI A. Entorhinal córtex MRI assessment in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized Epilepsy. **Epilepsia**, 44(8): 1070-

1074, 2003.

BONILHA L, KOBAYASHI E, CENDES F, LI ML. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3-D magnetic resonance imaging. **Human Brain Mapping**, 22:145-154, 2004

BONILHA L, RORDEN C, APPENZELLER S, COAN AC, CENDES F, LI LM. **Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy**. *Neuroimage* 32[3], 1070-1079. 2006.

BRODAL, A. **Anatomia Neurológica: Com Correlações Clínicas**. In: Pereira, M.B., Pérez, F.J.A. *Vias Mediadoras de Influências Supra-espinhais sobre a Medula Espinal*. 3. ed. São Paulo: Roca, 1979. p. 202-205, 554-561.

BRUTON, C.J. **The neuropathology of temporal lobe epilepsy**. New York: Oxford University Press, 1988.

CABANIS, E. A. et al. RM da cabeça. In: DOYON, D. et al. **Diagnóstico por Imagem em Ressonância Magnética**. 2 ed. [S. I.]: MEDSI, 2000. c. 4, p.101.

CARRETE H JR, ABDALA N, LIN K, CABOCLO LO, CENTENO RS, SAKAMOTO AC, SZJENFELD J, NOGUEIRA RG, YACUBIAN EM. **Temporal pole signal abnormality on MR imaging in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: a fluid-attenuated inversion-recovery study**. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3A):553-60.

CASCINO, G.D.; JACK, C.R.; PARISI, J.E. et al. **Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations**. *Ann Neurol* 1991; 30:31-36.

CENDES, F. **Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy**. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(2):173-7.

CENDES, F.; COOK, M.J.; WATSON, C. et al. **Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy.** Neurology 1995; 45:2058-2064.

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P. et al. **Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy.** Brain 1994; 117:739-746.

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

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P. et al. **MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy.** Neurology 1993; 43:719-725.

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F. et al. **Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study.** Neurology 1993; 43:1083-1087.

CENDES, F.; BASTOS, A. C. **Neuroimagem.** In: GUERREIRO, C. A. M. et al. Epilepsia. 3ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2000; c. 12 p. 132, 133, 135, 136, 143 e 151.

CENDES, F.; LEPROUX, F.; MELANSON, D. et al. **MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy.** J Comp Assist Tomogr 1993;17:206-210.

CENDES, F. ; DUBEAU, F. ; ANDERMANN, F. et al. **Results of depth EEG investigation correlate with MRI volumetric studies in patients with bitemporal EEG abnormalities.** Epilepsia 1992; 33 57(Abstract).

CENDES, F. ; MARCO, F. ; GHIZONI E. ; KOBAYASHI, E. ; LI, L.M. et al. **Cerebellar volume and long-term use of phenytoin.** *Seizure* 2003; 12: 312-315.

CENDES, F.; KOBAYASHI, E. **Epilepsia de Lobo Temporal.** In: GUERREIRO, C. A. M. et al. *Epilepsia*. 3ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2000; c. 13 p. 201 e 207.

CHADDAD NETO, F.C.; OLIVEIRA, E; PASCHOAL, E; CENDES, F; SANTANA FILHO, **Características Morfológicas do Lobo da Ínsula em Pacientes Portadores de Epilepsia do Lobo Temporal Medial.** *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(3-A):639-644.

COAN AC, APPENZELLER S, BONILHA L, LI LM, CENDES F. **Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy.** *Neurology* 73[11], 834-842. 15-9-2009.

COMMISSION ON NEUROIMAGING OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38: 1255-1256.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

COOK, M.J.; FISH, D.R.; SHORVON, S.D.; STRAUGHAN, K.; STEVENS, J.M. **Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy.** *Brain* 1992;115:1001-1015.

DE CERTAINES, J.D.; BOVEE, W.M.M.J.; PODO, F. **Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine: functional and pathological tissue characterization**. N. York: Pergamon Press, 1992.

DE LANEROLLE, N.C.; KIM, J.H.; ROBINS, R.J.; SPENCER, D.D. **Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy**. Brain Res 1989;495:387-395.

DOYON, D. et al. **Diagnóstico por Imagem em Ressonância Magnética**. 2^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica, 200; c. 4; p. 101, 102 e 103.

DUCHOWNY, M.S., HARVEY, A.S., SPERLING, M.R., WILLIAMSON, P.D. Indications and criteria for surgical intervention. In: Engel J.J., Peddley, T.A, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincontt-raven, 1997; 1677-1685.

ENGEL, Jr., SHEWMON, D.A. Who should be considered a surgical candidate? In: Engel, J.J, ed. Surgical treatment of the epilepsies. Second ed. New York: Raven Press, 1993; p.23-24.

ESPÍRITO SANTO, J. L.; MAINERI, N.; PORTUGUEZ, M. W. **Epilepsia e Crises Não-Epilépticas**. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology 2004; 10(4Suppl2):29-33.

FORBES, C.D.; JACKSON, W.F. **Atlas Colorido e Texto de Clínica Médica**. 2^a ed. São Paulo: Manole, 1997; c. 11; p. 486 e 487.

FALCONER, M.A.; SERAFETINIDES, E.A.; CORSELIS, J.A.N. **Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy**. Arch Neurol 1964; 10:233-248.

FRÁGUAS JR. R, FIGUEIRÓ JAB. **Depressões em Medicina Interna e em outras Condições Médicas – Depressões Secundárias**. In: MARCHETTI, R.L., YACUBIAN, E.M.T. Epilepsia. São Paulo: Atheneu, 2000. p.131-144.

GADIAN, D.G. **Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems.** 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.

GALLUCCI NETO J., MARCHETTI. **Aspectos Epidemiológicos e Relevância dos Transtornos Mentais Associados à Epilepsia.** Rev Bras Psiquiatr 2005; 27(4):323-8.

GAMBARDELLA, A.; GOTMAN, J.; CENDES, F.; ANDERMANN, F. **The relationship of spike foci and of clinical seizure characteristics to different patterns of mesial temporal atrophy.** Arch Neurol 1995; 52:287-293.

GAMBARDELLA, A.; GOTMAN, J.; CENDES, F.; ANDERMANN, F. **Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus.** Epilepsia 1995; 36:122-129.

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

GOMES, M.M. **História da Epilepsia: Um Ponto de Vista Epistemológico.** JOURNAL OF EPILEPSY AND CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY. 2006; 12 :161-167.

GRAY, H. **Gray Anatomia Charles Mayo Goss.** 29 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 1988. c. 11, p. 687-688.

GRAY, F. R. S. H.; GOSS, A. B. C. M. **Anatomia.** 29^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; c.11 p.644, 688 e 705.

GRIGGS, R. C. Epilepsia. In: ANDREOLI, T. E. et al. [Eds.]. **CECIL Medicina Interna Básica.** 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2002. c. 125, p. 869-877.

GUERREIRO, M. M. **Tratamento das Crises Febris.** JORNAL DE PEDIATRIA. 2002.

Disponível em: < [http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s1/v78n7a_vol78, supl1, PP s9-s13](http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s1/v78n7a_vol78_supl1_PP_s9-s13) >. Acesso em: 30 maio 2009.

GUERREIRO, C.A.M. et al. **Epilepsia**. 3ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2000; c. 1; p. 1, 2, 3, 5 e 8.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. In: MUNDIM, F.D. Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro – Sistema Límbico e o Hipotálamo. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.640-641.

HAUSER, W.A.; ANNEGERS, J.F.; ROCCA, W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy - contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1996; 71:576-586.

HAUSER, W.A. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. N. York: Raven Press, 1991:133-141.

HORN, R.; OSTERTUN, B.; FRIC, M. et al. **Atrophy of hippocampus in patients with alzheimers disease and other diseases with memory impairment**. *Dementia* 1996;7:182-186.

ISOLAN, G. R. et al. **Anatomia Microcirúrgica do Hipocampo na Amígdalo-Hipocampectomia Seletiva sob a Perspectiva da Técnica de Niemeyer e Métodos Pré-Operatório para Maximizar a Corticotomia**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007; 65 (4A):1062-1069.

JACK CR, SHARBROUGH FW, TWOMEY CK, CASCINO G, HIRSCHORN KA, MARSH WR, ZINSMEISTER AR, SCHEITHAUER B. **Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation**. *Radiology* 175:423-429, 1990.

JACK, C.R. Jr.; SHARBROUGH, F.W.; CASCINO, G.D. et al. **Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy**. *Ann Neurol*

1992; 31:138-146.

JACK, C.R. Jr.; PETERSEN, R.C.; O'BRIEN, P.C.; TANGALOS, E.G. **MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease.** Neurology 1992; 42:183-188.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Princípios Da Neurociência.** 4^a ed. São Paulo: Manole, 2003

KOBAYASHI, E; CENDES, F; SOUSA, SC; SCOTONI AE; CARVALHO MI; GUERREIRO, MM; GUERREIRO, CAM; LOPES-CENDES, I. **Epilepsias parciais familiares.** Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(3-B): 862-868

KOBAYASHI, E; LOPES-CENDES I, GUERREIRO CA, SOUSA SC, GUERREIRO MM, CENDES F. **Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy.** Neurology 2001; 56(2):166-172.

KUKS, J.B.; COOK, M.J.; FISH, D.R.; STEVENS, J.M.; SHORVON, S.D. **Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures.** Lancet 1993; 342:1391-1394.

KUZNIECKY, R.I. ; JACKSON, G.D. **Magnetic resonance in epilepsy.** New York: Raven Press, 1995:107.

LAAKSO, M.P.; PARTANEN, K.; RIEKKINEN, P. et al. **Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study.** Neurology 1996; 46:678-681.

LENCZ, T.; McCARTHY, G.; BRONEN, R.A. et al. **Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function.** Ann Neurol 1992; 31:629-637.

LENT, R. **Cem Bilhões De Neurônios: Conceitos Fundamentais De Neurociência**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005; c. 5, 18 e 20 p. 155, 156, 594, 604, 658 e 659.

LEVESQUE, M.F.; NAKASATO, N.; VINTERS, H.V.; BABB, T.L. **Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology**. J Neurosurg 1991;75:364-370.

LI, L.M.; CENDES, F.; WATSON, C. et al. **Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and of hippocampal atrophy to seizure outcome**. Neurology 1997; 48:437-444.

LINO, T. A. L. R. **O Défice da Atenção na Epilepsia**. 2006. 44p. Trabalho de Licenciatura. Universidade Autônoma de Lisboa. Disponível em: <http://www.psicologia.com.pt/artigos/textos/TL0056.pdf>

LONGO, B. M. **Epilepsia do Lobo Temporal e Formação Hipocampal**. LABORATÓRIO DE NEUROFISIOLOGIA – UNIFESP. 2008. Disponível em: <http://www.neurofisiologia.unifesp.br/epilepsia.htm>.

LONGO, B. M.; BLANCO, M. **Epilepsia e sua História**. LABORATÓRIO DE NEUROFISIOLOGIA – UNIFESP. 2008. Disponível em: <http://www.neurofisiologia.unifesp.br/epilepsia.htm>.

LOWENSTEIN, D. H. Convulsões e Epilepsia. In: FAUCI, A. S.; et al. [Eds]. **HARRISON Medicina Interna**. 14 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 1998. c. 365, p. 2453-2467.

MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000; c. 8 p. 61, 62 e 67.

MARCHETTI, R. L. et al. **Confiabilidade de Medidas Volumétricas de Estruturas Temporais Mesiais**. Arquivo de Neuropsiquiatria 2002; 60: 420-428.

MARTIN, J. H. **Neuroanatomia**: Texto e Atlas. 2 ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1998. c. 15, p. 447-475.

MATHERN, G.W.; BABB, T.L.; VICKREY, B.G.; MELENDEZ, M.; PRETORIUS, J.K. **The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy**. Brain 1995;118:105-118.

MATTSON, R.H. **Current challenges in the treatment of epilepsy**. [Review]. Neurology 1994; 44:S4-9.

MEENCKE, H.J.; JANZ, D. **Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases**. Epilepsia 1984; 25:8-21.

MEENCKE, H.J.; VEITH, G. Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: Luders H, ed. Epilepsy surgery. New York: Raven Press, 1991:689-703.

MELO, J. G. S. P. **Cirurgia em Epilepsia**. LABORATÓRIO DE NEUROFISIOLOGIA – UNIFESP. 2008. Disponível em: <http://www.neurofisiologia.unifesp.br/epilepsia.htm>.

MOREIRA, S. R. G. **Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento**. MENTAL 2004; 2(3): 107-122

NASHEF,L; WALKER,F; ALLEN,P;SANDER,JW, SHORVON,S.D; FISH,D.R- **J neurol neurosurg Psychiatr**. 1996; 60:297-300.

PEREIRA, P. M. G.; OLIVEIRA, E.; INSAUSTI, R. **Análisis Volumétrico Mesiotemporal: Valores Normativos Del Hipocampo, La Amígdala y El Córtex Entorrinal em La Población adulta Portuguesa**. REVISTA NEUROL. 2006; 42(12): 713 – 722.

PORTER, R. J. **Epilepsia Diagnóstico e Tratamento: 100 Princípios Práticos**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985; c. 2 e 3; p. 7 e 15.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001; c. 16 e 17 p. 1213, 1233, 1236 e 1239.

RIGATTI, M.; TREVISOL-BITTENCOURT, P. C. **Causas de Epilepsia Tardia em uma Clínica de Epilepsia do Estado de Santa Catarina**. Arquivos de Neuropsiquiatria 1999; 57: 787-792.

ROGACHESKI, E.; MAZER, S; RODRIGUES, D; DE BITTENCOURT, PRM. **Análise Visual e Volumétrica por Ressonância Magnética das Formações Hipocâmpais em um Grupo de Pacientes com Diagnóstico Clínico de Epilepsia do Lobo Temporal**. Arq. Neuro-Psiquiatr. 1998; 56 (3ª): 419-428

ROWLAND, L.P. **Merrit - Tratado de Neurologia**. In: PEDLEY, T.A., BAZIL, C.W., MORRELL, M.J. Epilepsia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Capítulo 140.

SCHMIDT, D.; TSAI, J.J.; JANZ, D. **Febrile seizures in patients with complex partial seizures**. Acta Neurol Scand 1985; 72:68-71.

SUZUKI WA, AMARAL DG. **Where are the perihinal and a parahippocampal cortices? a historical overview of the nomenclature and boundaries applied to the primate medial temporal lobe**. Neuroscience, 120: 893-906, 2003.

TALAIRACH J, TOURNOUX P. **Co-planar stereotaxic atlas of the human brain**. New York: Thieme, 1988.

TASCH E, CENDES F, DUBEAU F, ANDERMANN, F, ARNOLD D. **Neuroimaging Evidence of Progressive Neuronal Dysfunction in Temporal Lobe Epilepsy**. Ann Neurol 1999; 45(5):568-576

TRENERRY, M.R.; JACK, C.R. Jr.; SHARBROUGH, F.W. et al. **Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients.** *Epilepsy Res* 1993; 15:247-252.

VALENÇA, L.P.A.A. et al. **Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Associada a Esclerose Hipocampal.** *Journal of Epilepsia and Clinical Neurophysiology.* 2006; 12: 31- 36.

WATSON, C.; CENDES, F.; ANDERMANN, F. et al. **Volumetric magnetic resonance imaging in patients with secondary generalized epilepsy.** *J Epilepsy* 1996; 9:14-19.

WATSON, C.; WILLIAMSON, B. **Volumetric magnetic resonance imaging in patients with primary generalized epilepsy.** *J Epilepsy* 1995; 8:104-109.

WATSON, C.; WILLIAMSON, B. **Volumetric magnetic resonance imaging in patients with epilepsy and extratemporal lesions.** *J Epilepsy* 1994; 7:80-87.

WATSON CMD, JACK CRJr, CENDES F. Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. **Arck Neurol**, 54 (12): 1521-1531, 1997

WESTBROOK, G. L. Crises e Epilepsia. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Princípios da Neurociência.** 4 ed. Barueri, SP: Manole, 2003. c. 46, p. 910, 911, 913, 920 e 925.