

Clarissa Lin Yasuda

*Estudo comparativo entre os tratamentos clínico e cirúrgico para
pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial*

Campinas

2005

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

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

Y26e Yasuda, Clarissa Lin
Estudo comparativo entre os tratamentos clínico e cirúrgico para
pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial. / Clarissa Lin
Yasuda. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores: Helder Tedeschi, Fernando Cendes
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia - cirurgia. 2. Epilepsia - Diagnóstico. 3. Prognóstico.
4. Anticonvulsivos. 5. Epilepsia do Lobo Temporal. 6. Lobo
Temporal. 7. Manifestações Neurológicas. 8. Resistência à Drogas.
9. Complicações pós-operatórias. I. Tedeschi, Helder. II. Cendes,
Fernando. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

(Slp/fcm)

Clarissa Lin Yasuda

***Estudo comparativo entre os tratamentos clínico e cirúrgico
para pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial***

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

ORIENTADOR: PROF.DR. HELDER TEDESCHI

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

Campinas

2005

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

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

Helder Tedeschi

Membros:

1. Benito Pereira Damasceno

2. Américo Ceike Sakamoto

3. Eliseu Paglioli Neto

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

Data: 23 de agosto de 2005

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais pelo apoio constante e incondicional
e aos queridos pacientes que se devem beneficiar
com os resultados deste estudo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Cendes, que, nos momentos mais difíceis, me mostrou, sem palavras, o caminho mais correto...

Aos cirurgiões Prof. Dr. Helder Tedeschi, Prof. Dr. Evandro de Oliveira e Prof. Dr. Guilherme Carvalho Ribas, pela dedicação e lições.

Aos colegas, professores, residentes e funcionários do ambulatório, EEG e enfermarias que colaboraram com o cuidado aos pacientes.

A minha irmã Agnes pela paciência.

Aos amigos Márcia, Susana, Fabrício, Diogo e Felipe Modenese, pela amizade nas horas mais difíceis, sempre.

Ao meu primo Takeshi, que criou um banco de dados essencial para a realização deste estudo.

TRILHA

*Encapuzado.
Num punho, o fogo lamparina.
No outro, o cajado tremelica.
Pé e cabeça calejados
Pelo caminho caminhado.*

*O homem peregrino na terra hostil
Em busca daquilo que ofusca
E afasta a esquina da vida sutil,
De ser tua a sua vida que enrosca.*

*Neste tecido ilusório de contrários,
Tece soluções a males primários;
Por operações inusitadas
Inocula belezas bordadas.*

*Dotado do dom de doar
Pesquisas em palavras,
Escrutina a dor do ar,
Donde ardem tesouros, das lavras.*

*A dor extirpada
Pelo caminho caminhado
Liberta o homem mistificado
E rasga na face fechada
Uma trilha ao sorriso
De ver teu o seu caminho
Que só assim é caminhado.*

Felipe Modenese

22/08/05

	PÁG.
RESUMO	<i>xi</i>
ABSTRACT	<i>xiii</i>
INTRODUÇÃO	15
Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM)	18
Etiologia.....	19
Características clínicas.....	20
Achados histopatológicos.....	21
Investigação diagnóstica.....	22
Tratamento da ELTM.....	25
OBJETIVOS	27
MATERIAIS E MÉTODOS	29
1 -Identificação do grupo de estudo e critérios de inclusão	30
2- Critérios de exclusão	31
3- Formação dos grupos de estudo	33
4- Procedimento cirúrgico	33
5- Seguimento dos pacientes	33
6- Classificação pós-operatória de Engel	34
7- Análise estatística	35
8- Aspectos éticos da pesquisa	36
RESULTADOS	37
DISCUSSÃO	44
CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Atrofia hipocampal
CPC	Crise parcial complexa
CPS	Crise parcial simples
CTCG	Crise tônico-clônica generalizada
DAE(s)	Droga(s) antiepiléptica(s)
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia de Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia de Lobo Temporal Mesial

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Características dos pacientes.....	39

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Achados de RM em pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal. Diminuição do volume, alteração do formato, hipersinal em T2, aumento relativo do volume do corno temporal do ventrículo lateral.....	31
Figura 2- Comparação das médias de frequências mensais de crises antes do início e ao final do estudo entre os grupos clínico e cirúrgico.....	41
Figura 3- Comparação entre o controle total de crises e um controle parcial entre os grupos clínico e cirúrgico. O tratamento cirúrgico foi superior tanto no controle total quanto parcial das crises.....	42
Figura 4- Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando as porcentagens acumuladas de pacientes que ficaram livres de crises, entre os dois grupos. No grupo cirúrgico, um número maior de pacientes ficou livres de crises.....	43



RESUMO

A epilepsia é uma doença crônica que acomete 0,5% a 2% da população em geral, sendo considerada a segunda patologia neurológica mais freqüente. A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) com atrofia hipocampal é a forma mais freqüente das epilepsias parciais refratárias ao tratamento medicamentoso. Nestes pacientes, o tratamento cirúrgico é capaz de proporcionar uma redução da freqüência ou o controle total de crises. Com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos cirúrgico e clínico realizamos um estudo prospectivo com 26 pacientes com ELTM que foram submetidos a tratamento cirúrgico e 75 pacientes com ELTM submetidos a tratamento medicamentoso entre agosto de 2002 e outubro de 2004 . Todos os pacientes apresentavam critérios de refratariedade, ou seja, controle inadequado de crises parciais com uso em doses máximas toleradas de pelo menos duas drogas antiepilépticas, durante pelo menos um ano. Utilizamos a análise de curva de sobrevivência de Kaplan-Meier em função do tempo de recorrência das crises para obter o intervalo de confiança dos pacientes sem crises e o teste *log-rank* para comparação do estado de controle de crises entre os grupos. A proporção acumulada dos pacientes sem crise (classe IA de Engel) foi maior no grupo submetido ao tratamento cirúrgico (73.1%) comparando-se com o grupo clínico (12%) ($p < 0.0001$). No grupo cirúrgico, 2 de 26 pacientes (7.7%) apresentaram alterações neurológicas transitórias e 2 dos 26 (7.7%), alterações neurológicas permanentes relacionados ao procedimento cirúrgico. No grupo clínico, sete pacientes (9.3%) apresentaram eventos adversos graves durante o seguimento, tais como queimaduras e estado de mal epilético. O tratamento cirúrgico para ELTM refratária ao tratamento clínico prévio com duas DAEs foi mais eficiente que o tratamento clínico, incluindo novas tentativas de mono ou politerapia.



ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease that affects 0.5% to 2% of the general population, and is considered the second most frequent neurological condition in outpatient clinics. Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) associated to hippocampal sclerosis is the most frequent type of partial epilepsy in adult. A significant proportion of these patients do not respond to antiepileptic drugs (AEDs). For patients with MTLE and refractory seizures, surgery is considered an efficient treatment option. We prospectively studied 26 patients with MTLE who underwent surgical treatment and 75 patients with MTLE who underwent medical treatment between August 2002 and October 2004. All patients failed to achieve seizure control with at least two first line AED for partial seizures before entering the study.

We used Kaplan-Meier survival analysis as a function of time of seizure recurrence to obtain estimates of 95% confident interval of seizure freedom and log-rank test to compare the status of seizure control between the two groups.

The cumulative proportion of patients free of all seizures (Engel's class IA) was higher in the surgical group (73.1%) compared to the clinical group (12%) ($p < 0.0001$). In the surgical group, 2 of 26 patients (7.7%) had transient adverse effects and 2 of 26 patients (7.7%) had a permanent deficit related to the surgical procedure. In the clinical group 7 patients had (9.3%) major adverse events during follow-up, including burns and status epilepticus.

Surgical treatment for patients with MTLE who failed to achieve seizure control with two previous AED regimens was more efficient than medical treatment with further trials of AED.



INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença crônica que acomete aproximadamente 0.5% a 2% da população em geral, podendo acometer pessoas de qualquer idade, sexo ou classe social (ANNEGERS J.F., 2001; HAUSER et al., 1996; SANDER, 1993; SANDER, 2003; SANDER e SHORVON, 1996). A prevalência estimada a partir de estudos realizados nos Estados Unidos, Europa e Ásia varia entre 4 a 10 casos por 1000 habitantes (SANDER e SHORVON, 1996; WIEBE et al., 1999; WIEBE et al., 2001). No Brasil, a prevalência urbana acumulada foi recentemente estimada em 18.6/1000 habitantes (BORGES et al., 2004). A epilepsia é considerada a segunda patologia neurológica mais freqüente (OXBURY JM et al., 2000), com um ônus global comparado ao do câncer de mama na mulher e ao de pulmão no homem (KALE, 1997; OXBURY JM et al., 2000; WIEBE et al., 2001).

Os pacientes com epilepsia, principalmente os que apresentam crises refratárias, muitas vezes enfrentam problemas sociais além dos diversos problemas de saúde relacionados à epilepsia. Muitos pacientes são vítimas de estigma e preconceito, o que lhes rende baixos níveis de qualidade de vida associados a altos níveis de desemprego e subemprego, principalmente nos países em desenvolvimento (HERMANN et al., 2000; SPERLING et al., 1995). Esses indivíduos apresentam maiores taxas de distúrbios psiquiátricos, alterações cognitivas e, além disso, muitas vezes precisam conviver com crises recorrentes apesar do uso correto de altas doses de drogas antiepilépticas (DAE) (DEWHURST e BEARD, 2003; HERMANN et al., 2000; JOHNSON et al., 2004; TAYLOR, 2000; TAYLOR, 2003).

Existem também estudos mostrando uma maior mortalidade e morbidade no grupo de pacientes com epilepsia, quando comparados aos indivíduos normais (NASHEF et al., 1995b; NASHEF et al., 1995a; NASHEF e SANDER, 1996; NILSSON et al., 2001; RYVLIN e KAHANE, 2003; SPERLING et al., 1995; SPERLING et al., 1996; THEODORE, 2000).

As crises epiléticas podem ser divididas entre generalizadas e focais (ENGEL, JR., 2001). As crises generalizadas apresentam uma semiologia inicial que indica o envolvimento dos dois hemisférios cerebrais, enquanto as crises focais apresentam uma semiologia inicial consistente com a ativação parcial de um único hemisfério

(BLUME et al., 2001). As crises focais, por sua vez, são classificadas em simples, quando não apresentam alteração do nível de consciência, e complexas, quando apresentam algum grau de alteração do nível de consciência (PANAYIOTOPOULOS, 2002a).

As síndromes epilépticas que se apresentam com crises focais constituem cerca de 50-70% de todas as epilepsias e são refratárias ao tratamento medicamentoso adequado (ANNEGERS et al., 1996; HAUSER et al., 1996; OXBURY JM e DUCHOWNY M, 2000) em até 60% desses pacientes (BLUME et al., 2001; ENGEL, JR., 2001; HAUSER et al., 1996; MOHANRAJ e BRODIE, 2005; SANDER, 1993).

Aproximadamente 50% das síndromes epilépticas com crises focais têm sua origem no lobo temporal, constituindo o grupo das epilepsias de lobo temporal (ELT), que, por sua vez, são categorizadas em epilepsias límbicas (responsáveis por dois terços dos casos) e epilepsias neocorticais (responsáveis por um terço dos casos). As epilepsias límbicas estão subdivididas em duas categorias: epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) com esclerose hipocampal e ELTM definida por outras etiologias específicas (ENGEL, JR., 2001; PANAYIOTOPOULOS, 2002b).

A ELTM associada à esclerose hipocampal é a forma mais comum das epilepsias focais, acometendo aproximadamente 20% dos pacientes com epilepsia e 65% dos pacientes com ELTM na sua totalidade (BABB, 1999; PANAYIOTOPOULOS, 2002b). A ELTM apresenta uma significância especial não apenas por acometer um grande número de pacientes com epilepsia, mas principalmente pela sua alta refratariedade ao tratamento medicamentoso. Estudos mostraram que apenas 11% dos pacientes com epilepsia focal secundária à esclerose hipocampal apresentaram controle total de crises com DAE (SEMAH et al., 1998; WIESER et al., 2000; WIESER, 2004). O tratamento cirúrgico é capaz de proporcionar uma redução significativa na frequência das crises em aproximadamente 91-93.6% (ENGEL J JR. et al., 1993; FOLDVARY et al., 2000), e um controle total das crises variando entre 70 a 90% (FOLDVARY et al., 2000; MCINTOSH et al., 2001; MCINTOSH et al., 2004; SALANOVA et al., 1994; SALANOVA et al., 2002; WIEBE et al., 2001; WIESER et al., 2003; WIESER, 2004). Apesar dos bons resultados cirúrgicos com baixa incidência de complicações, o tratamento cirúrgico ainda é subutilizado, principalmente nos países em desenvolvimento

(CAMPOS et al., 2000; DIOP, 2001; MEINARDI et al., 2001; PALMINI, 2000; WIESER e SILFVENIUS, 2000).

Uma das razões para a persistência desse fato está, provavelmente, relacionada à falta de estudos confirmando a segurança e eficácia do tratamento cirúrgico comparativamente ao tratamento medicamentoso com múltiplas tentativas de utilização de DAEs (ENGEL, JR. et al., 2003b). Apenas um estudo controlado e randomizado mostrou a superioridade do tratamento cirúrgico sobre o tratamento medicamentoso para ELT (WIEBE et al., 2001). No presente estudo comparamos as taxas de controle de crises epiléticas entre os tratamentos cirúrgico e medicamentoso para ELTM. A falta de evidências do tipo Classe1 (ENGEL, JR. et al., 2003a) na literatura científica que confirme e assegure os benefícios e o baixo risco de complicações do tratamento cirúrgico das epilepsias certamente contribui para que poucos pacientes sejam encaminhados para centros especializados em epilepsia para um estudo mais pormenorizado de suas crises e então selecionados como candidatos à cirurgia.

Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM)

Historicamente, as crises de lobo temporal têm sido descritas desde o século 16, como se pode ver pelos relatos feitos por Bernard of Gordon em 1542, Griesinger em 1845, e Falret em 1860 e 1861 (TAYLOR e MARSH, 1980). As descrições feitas por John Hughlings Jackson a partir de 1880 sobre as crises de lobo temporal são clássicas na história da medicina pela riqueza de detalhes em suas publicações. Suas observações publicadas em 1899 contribuíram com uma descrição detalhada dos sintomas característicos da síndrome que mais tarde seria classificada como ELTM (WIESER et al., 2000), conceito introduzido por EARLE et al. (1953).

As alterações histopatológicas também foram descritas desde o século 19, inicialmente por Bouchet e Cazauvieilh (1825) que examinaram cérebros de pacientes com crises de “alienação mental”. Estudos posteriores de Sommer (1880) e Bratz (1899) sugeriram que a esclerose do hipocampo ou Corno de Ammon era uma lesão

epileptogênica. Bratz ainda descreveu com detalhes os achados característicos da esclerose hipocampal, com perda neuronal nos setores CA1, CA3, CA4 e giro denteado, com preservação relativa das células no setor CA2 (BABB e NAJM, 2001; WIESER et al., 2000).

Etiologia

A causa da esclerose hipocampal ainda é desconhecida, mas existem evidências a favor de uma predisposição genética, que deve ser considerada dentro de um contexto multifatorial e não isoladamente (CENDES, 2004; WIESER, 2004). A grande incidência de história familiar entre os pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal, com graus variados de refratariedade às DAE, é um dos fortes indícios para o papel da predisposição genética, envolvendo provavelmente características de herança mendeliana e penetração incompleta ou outros modos de transmissão genética, e nestes casos o defeito genético deve ser a causa da epilepsia com diferentes graus de refratariedade (CENDES et al., 1998; KOBAYASHI et al., 2002; WIESER, 2004).

As convulsões febris complexas apresentam uma maior incidência em pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal (ABOU-KHALIL et al., 2001; CENDES et al., 1993c; FALCONER et al., 1964; FERNANDEZ et al., 2001), conforme estudos envolvendo análise de volume hipocampal (CENDES et al., 1993a) e avaliação histopatológica (DAVIES et al., 1996; SAGAR e OXBURY, 1987), mas a verdadeira relação causal ainda não foi totalmente elucidada, já que evidências sugerem que a esclerose hipocampal é a causa das crises recorrentes e não a consequência destas (CENDES et al., 1993c).

Estudos sugerem que as crises parciais recorrentes não produzem aumento da atrofia hipocampal, CTCGs freqüentes ou CPC subentrantes, caracterizando estado de mal epiléptico parcial, e podem causar uma progressão da esclerose hipocampal (TASCH et al., 1999; THEODORE et al., 1999). No entanto, a relação entre crises parciais recorrentes e progressão da atrofia hipocampal é complexa e ainda motivo de controvérsia (CENDES, 2005). Evidências sugerem que insultos cerebrais no início da vida são a principal causa de esclerose hipocampal (CENDES et al., 1993c; CENDES et al., 1993a;

CENDES et al., 1993b; KUKS et al., 1993; TRENNERY et al., 1993) e que outros eventos além das crises febris podem estar associados na patogênese da esclerose hipocampal (BOU-KHALIL et al., 1993; MATHERN et al., 1995b; MATHERN et al., 1995a).

Características clínicas

A semiologia da ELTM apresenta características peculiares, mas não é possível ainda se distinguir entre ELTM associada à esclerose hipocampal e ELTM associada a outras etiologias apenas com as características semiológicas (WIESER, 2004). O início das crises geralmente ocorre entre 4 e 16 anos, podendo se apresentar como uma CTCG ou uma CPC, em geral precedida por uma crise parcial simples (PANAYIOTOPOULOS, 2002b; WIESER et al., 2000). Uma grande proporção de pacientes apresenta um período silente entre a primeira crise e o início da refratariedade, que pode variar entre 0 até 48 anos (BERG et al., 2003; WIESER, 2004).

Um evento epiléptico típico de ELTM habitualmente apresenta uma aura característica, olhar fixo com parada de atitude, perda de contato com o meio e automatismos. Além dessas características, podem ocorrer sintomas motores, confusão pós-ictal acentuada (WIESER et al., 2000; WIESER, 2004; WIESER e WILLIAMSON, 1993) e generalização secundária, menos freqüente nos pacientes que fazem uso correto de DAE (PANAYIOTOPOULOS, 2002b; WIESER et al., 2000).

As auras que antecedem a perda de contato com o meio podem ser do tipo mal estar epigástrico ascendente associado a sensações olfativas e ou gustativas (FRENCH et al., 1993; FRIED et al., 1995; HENKEL et al., 2002), podendo também ocorrer sensações inespecíficas (WIESER, 2004), sintomas psíquicos - sensação de medo, estado de sonho, situações experienciais, sensação de “déjà vu” ou “jamais vu”, alterações emocionais, afetivas e da senso-percepção (CENDES et al., 1994; FRIED, 1997; GLOOR et al., 1982; TAYLOR e LOCHERY, 1987; TAYLOR e MARSH, 1980; WIESER et al., 2000) e autonômicos - palidez, sudorese, náusea, arritmias e dilatação pupilar (PALMINI e GLOOR, 1992; WIESER et al., 2000; WIESER e WILLIAMSON, 1993).

Os automatismos usualmente se iniciam após um breve período de irresponsividade e podem ser oro-mandibulares, gestuais, manuais, ou complexos, tais como atos de defecar, urinar ou cuspir (WIESER et al., 2000; WIESER, 2004; WIESER e WILLIAMSON, 1993; WILLIAMSON et al., 1998).

Alguns sinais e sintomas apresentam valor lateralizatório em relação ao início das crises, como por exemplo a postura distônica do membro superior contralateral ao lado do início ictal (CHEE et al., 1993; KOTAGAL et al., 2000), correspondendo a um aumento da perfusão sangüínea nos núcleos da base, ipsilateral ao início ictal (NEWTON et al., 1992; WIESER, 2004). A afasia ictal e pós ictal, juntamente com tempo prolongado para recuperação da crise estão associadas a crises que se originam no hemisfério dominante para linguagem (WILLIAMSON et al., 1998).

O exame neurológico dos pacientes com ELTM é normal, exceto pelos achados da avaliação neuropsicológica, com déficits de memória verbal ou não-verbal (JONES-GOTMAN, 1991; JONES-GOTMAN et al., 1997; JONES-GOTMAN et al., 2000), conforme o hemisfério acometido.

Os déficits de memória verbal indicam disfunção do hemisfério dominante para linguagem, enquanto os déficits de memória visual apontam para uma disfunção do hemisfério não-dominante para linguagem. A associação entre déficits de memória verbal e déficits do hemisfério dominante para linguagem é mais robusta que a associação entre déficits de memória visual e disfunção do hemisfério não dominante para linguagem (ALESSIO et al., 2004), o que resulta num grande número de falsos positivos para alterações no hemisfério dominante para linguagem (HELMSTAEDTER e KURTHEN, 2001; WIESER, 2004).

Achados histopatológicos

A esclerose mesial temporal caracteriza-se por uma esclerose hipocampal associada a um grau variável de alterações patológicas na amígdala, uncus e giro parahipocampal, incluindo graus variados de perda neuronal e gliose (ALIASHEVICH et al., 2003; BABB e NAJM, 2001; WIESER et al., 2000). A esclerose

hipocampal caracteriza-se pela perda neuronal e gliose no setor CA1, CA4, CA3 (em ordem decrescente de importância), com relativa preservação da integridade neuronal no setor CA2 (BABB e NAJM, 2001; WIESER et al., 2000; WIESER, 2004; WIESER et al., 1993). O complexo subicular, o córtex entorrinal e os giros temporais são relativamente resistentes à perda neuronal (WIESER et al., 2000; WIESER et al., 1993).

Outras características estão associadas à esclerose hipocampal, tais como reorganização sináptica e brotamento de fibras musgosas, dispersão das células granulosas do giro dentado, alterações extra-hipocampais como perda neuronal da amígdala e alterações da substância branca do lobo temporal (BABB et al., 1991; BOCTI et al., 2003; SUTULA, 2002; WIESER et al., 2000; WIESER et al., 1993; YILMAZER-HANKE et al., 2000). O estudo histopatológico pode ainda ser aprimorado com a utilização de marcadores de perda neuronal (sinaptofisina, MAP-2 e outros), gliose (GFAP), brotamento de fibras musgosas (coloração de Timm), alterações na mielina, além de outros (WIESER, 2004). Os estudos de MARGERISON e CORSELLIS (1966) em autópsias de pacientes com ELT sugerem que a esclerose hipocampal não é uma lesão exclusivamente unilateral, mas em geral bilateral e assimétrica, com esclerose acentuada em um dos lados.

Investigação diagnóstica

O diagnóstico da ELTM não deve ser feito baseado em um único critério. É necessária a avaliação conjunta da história clínica, da semiologia das crises, dos achados eletroencefalográficos (EEG), de Ressonância Magnética (RM), de SPECT e da avaliação neuropsicológica (CASCINO, 2004; WIESER, 2004; WILLIAMSON et al., 1993). O diagnóstico da ELTM tem implicações não apenas no tratamento clínico, mas também para um possível tratamento cirúrgico, de modo que a precisão diagnóstica quanto à localização e lateralização do foco ictal é altamente relevante (WIESER et al., 1993).

O EEG interictal pode mostrar uma lentificação na região temporal que tem caráter lateralizatório quando são encontrados “trens de ondas lentas” unilateralmente. Os elementos típicos são as ondas agudas, encontradas principalmente nos eletrodos esfenoidais, fronto-temporais e “temporais verdadeiros”. Podem ser vistos também complexos onda aguda-onda lenta como atividade paroxística localizada nas regiões

temporais anteriores (WIESER et al., 2000; WIESER, 2004; WIESER et al., 1993; WILLIAMSON et al., 1993).

Os achados ictais, que em geral são obtidos durante vídeo-monitorização contínua, mostram que, durante a aura, ou seja, no início da crise, ocorre uma atenuação regional ou generalizada da atividade de base com desaparecimento das espículas. A alteração do nível de consciência coincide com o início de uma atividade rítmica do tipo teta com aproximadamente 5Hz a 7 Hz com amplitude crescente e paralela a uma lentificação do ritmo de descargas (SPENCER et al., 1985; WIESER, 2004; WIESER et al., 1993; WILLIAMSON et al., 1993).

Quando os achados de EEG são inconclusivos quanto a lateralização do foco ictal, pode ser realizada investigação com eletrodos profundos temporais ou de forame oval, que aumentam as chances de se identificar o local de início da crise (CASCINO et al., 1995; SPENCER et al., 1993; SPENCER et al., 1982; WILLIAMSON et al., 1993).

A RM tem sido um dos elementos fundamentais para identificação pré-operatória da atrofia hipocampal, com uma acurácia de até 97% para se identificarem anormalidades associadas à esclerose hipocampal (BERKOVIC et al., 1991; CENDES et al., 1993d; JACKSON et al., 1990; KUZNIECKY R et al., 1993a). A análise visual de imagens adquiridas adequadamente é suficiente para identificar anormalidades do hipocampo para fins de diagnóstico clínico e pré-cirúrgico. As análises volumétricas se aplicam principalmente para fins de pesquisa (CENDES, 2000; CENDES et al., 1993b; JACK, JR. et al., 1995; WATSON et al., 1997).

As principais anormalidades hipocampais encontradas na RM de pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal (Figura 1) são atrofia do hipocampo (em 90-95% dos casos com esclerose diagnosticada histopatologicamente), perda da arquitetura interna (em 60-95% dos casos), aumento do sinal em T₂ (em 80-85% dos casos) e diminuição do sinal em T₁ (em 10-95% dos casos) (CENDES F, 2000; JACKSON et al., 1993; KUZNIECKY R et al., 1993b; WIESER, 2004).

Algumas alterações extrahipocampais ipsilaterais também podem ser encontradas, tais como, atrofia e alteração de sinal da amígdala, córtex temporal, substância branca do lobo temporal, fórnix, ínsula, tálamo ou córtex frontal basal; atrofia e alteração de sinal do hipocampo contralateral em menor grau; dilatação do corno temporal do ventrículo lateral ipsilateral ou contralateral (CENDES F, 2000; CENDES et al., 1993d; WIESER, 2004).

Outras técnicas de análise por RM também são empregadas no estudo da ELTM associada à esclerose hipocampal, como a volumetria, mapas de relaxometria de T₂ e espectroscopia (BERNASCONI et al., 2002; CENDES et al., 1993b; CENDES et al., 1995; JACKSON et al., 1993).

Os mapas de perfusão cerebrais com o exame de SPECT podem ser obtidos no período ictal e interictal para comparação. No período interictal, a captação do marcador [^{99m}Tc] HMPAO ou [^{99m}Tc] ECD apresenta graus variados de diminuição no lobo temporal com atrofia hipocampal. Quando, porém, o marcador é injetado logo no início de uma crise parcial complexa, ocorre uma hipercaptação do mesmo na região do lobo temporal. A análise conjunta dos dois mapas pode lateralizar corretamente o início da crise em aproximadamente 90% dos casos (BERKOVIC et al., 1998; LEE et al., 2001; LEE et al., 2002; VELASCO et al., 2002; WICHERT-ANA et al., 2001; WICHERT-ANA et al., 2004). Outras áreas de hiperperfusão ipsilateral ao lobo temporal de maior captação podem ocorrer no tálamo, gânglios da base e córtex occipital (WIESER, 2004).

É possível mapear o metabolismo de glicose no período interictal com a utilização do exame FDG-PET, que caracteristicamente mostra um hipometabolismo do lobo temporal anterior ipsilateral à atrofia hipocampal (detectado em 90-95% dos casos estudados), associado a um hipometabolismo também ipsilateral envolvendo o tálamo, gânglios da base, ínsula, córtex frontal inferior e parietal lateral (ENGEL, JR. et al., 1982; ENGEL, JR. et al., 1990; RADTKE et al., 1993; SWARTZ et al., 1992)

Tratamento da ELTM

O tratamento medicamentoso da ELTM é baseado na utilização das DAEs conhecidas, seja em monoterapia ou politerapia, a depender do controle das crises e tolerância individual às DAEs (OXBURY J.M., 2000). Estudos mostram que os pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal apresentam alto grau de refratariedade, com controle total de crises em apenas 11% (SEMAH et al., 1998), e que a alta frequência de crises com perda de consciência muitas vezes aumenta os riscos de acidentes com queimaduras, fraturas, ferimentos graves, incluindo traumatismo cranioencefálico (CRAWFORD P M e OXBURY JM, 2000; RWIZA et al., 1993).

O tratamento cirúrgico para algumas formas de epilepsia refratária tem sido uma opção por mais de 100 anos e os recentes avanços tanto nas técnicas microcirúrgicas quanto nos procedimentos diagnósticos, particularmente na neuroimagem, têm gerado um aumento do interesse pelas terapias cirúrgicas nas últimas duas décadas (ENGEL, JR. et al., 2003a; FEINDEL, 2003; OLIVIER A e AWAD, 1993; WIEBE et al., 2001). Os estudos de Penfield (FEINDEL et al., 1952; FEINDEL, 1991; PENFIELD, 1933) deram início a uma sequência de outros estudos a respeito não somente da cirurgia de epilepsia, mas também dos mecanismos envolvidos nas crises juntamente com o desenvolvimento do EEG, introduzido por Herbert Jasper (FEINDEL, 1993; FEINDEL, 1991). A importância de se ressecarem as estruturas mediais do lobo temporal para um melhor controle das crises foi comprovada pelos estudos de Penfield e Jasper (PENFIELD e BALDWIN, 1952), juntamente com estudos que se seguiram de Falconer (FALCONER et al., 1955), além de outros (NAYEL et al., 1991; POLKEY CE, 2000b). A extensão dessa ressecção também foi alvo de estudos (BABB et al., 1984; WYLER et al., 1995) que demonstraram que uma ressecção mais ampla incluindo a porção posterior do hipocampo melhoravam o prognóstico quanto ao controle de crises.

Várias técnicas cirúrgicas foram descritas para o tratamento das ELT, incluindo a ELTM associada à esclerose hipocampal. Entre elas podemos citar a remoção combinada de estruturas do córtex temporal e das estruturas mediais (POLKEY CE, 2000b; SPENCER et al., 1984) e a ressecção seletiva das estruturas mediais temporais, incluindo o giro para-hipocampal, via transventricular ou via trans-silviana (WIESER et al., 2003;

YASARGIL et al., 1985). Os estudos comparando a lobectomia temporal anterior com a amigdaló-hipocampectomia seletiva não mostraram diferenças significativas quanto ao controle de crises (ARRUDA et al., 1996; CLUSMANN et al., 2004b; WIESER et al., 2003).

Os resultados cirúrgicos são classificados de acordo com a escala pós-operatória de Engel (ENGEL J JR. et al., 1993). Os estudos mostram uma melhora significativa na frequência das crises após a cirurgia, variando entre 91 a 93,6% (ENGEL J JR. et al., 1993; FOLDVARY et al., 2000; PAGLIOLI et al., 2004) e um controle total de crises variando entre 63 a 90% (ENGEL J JR. et al., 1993; ENGEL, JR., 1998; FOLDVARY et al., 2000; MCINTOSH et al., 2001; PAGLIOLI et al., 2004; WIEBE et al., 2001; WIESER et al., 2003).

Apesar de o objetivo principal do tratamento cirúrgico estar relacionado com o controle ou diminuição da frequência das crises epiléticas, é importante ressaltar que, secundariamente, outros aspectos são influenciados, tais como a qualidade de vida, condição de emprego e reinserção social (MCLACHLAN et al., 1997; SPERLING et al., 1995). Outros estudos ressaltam o impacto do tratamento cirúrgico sobre a mortalidade, uma vez que o controle das crises ou mesmo a diminuição da frequência devem estar associados a uma tendência à redução das maiores taxas de mortalidade nos pacientes com epilepsia (RYVLIN e KAHANE, 2003; SCHMIDT et al., 2003).

Apesar dos bons resultados com baixos índices de complicações (PILCHER et al., 1993; POLKEY CE, 2000a), a cirurgia ainda é subutilizada, principalmente nos países em desenvolvimento (CAMPOS et al., 2000; PALMINI, 2000; WIESER e SILFVENIUS, 2000). Uma das razões para isso baseia-se na falta de estudos que confirmem a eficácia do tratamento cirúrgico comparado com os ensaios de DAEs, além disso, deve-se levar em conta a falha em se identificarem os potenciais candidatos no sistema de atendimento primário de saúde (MEINARDI et al., 2001; WIESER e SILFVENIUS, 2000). Assim, para uma grande proporção de pacientes que não obtiveram controle apropriado com DAEs, ainda que em politerapia, a cirurgia ainda é considerada a última opção, oferecida num período tardio de suas vidas, quando a reabilitação e reinserção sociais são menos prováveis.



OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo principal analisar se o tratamento cirúrgico tem eficácia superior comparado à manutenção do tratamento clínico farmacológico em pacientes com ELTM refratária que não apresentaram controle adequado de crises com pelo menos dois esquemas terapêuticos com DAE de primeira linha com posologia adequada durante o intervalo de pelo menos um ano.

Objetivos específicos:

1. Comparar a eficácia no controle de crises entre os tratamentos clínico e cirúrgico de pacientes com ELTM refratária;
2. Comparar o efeito sobre a morbidade e mortalidade entre o tratamento clínico e cirúrgico para ELTM refratária.



***MATERIAIS E
MÉTODOS***

O estudo é do tipo ensaio clínico não randomizado, desenhado para comparar as formas de tratamento clínico e cirúrgico para ELTM associada à esclerose hipocampal. Apesar de não incluir o processo de randomização para a escolha do tratamento, o estudo incluiu todos os pacientes que consecutivamente tiveram consultas em nossos ambulatórios de epilepsia no período estudado e preenchiaram os critérios de inclusão abaixo citados.

1 -Identificação do grupo de estudo e critérios de inclusão

Os pacientes foram selecionados nos ambulatórios de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Os critérios de inclusão foram:

- Idade acima de 12 anos;
- Diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de ELTM;
- Refratariedade às DAE, ou seja, uso de no mínimo duas DAEs em dose máxima tolerada, adequadas ao tipo de crise, por um período mínimo de um ano e manutenção de crises na frequência mínima de um episódio por mês;
- RM com evidências de atrofia hipocampal Figura 1.

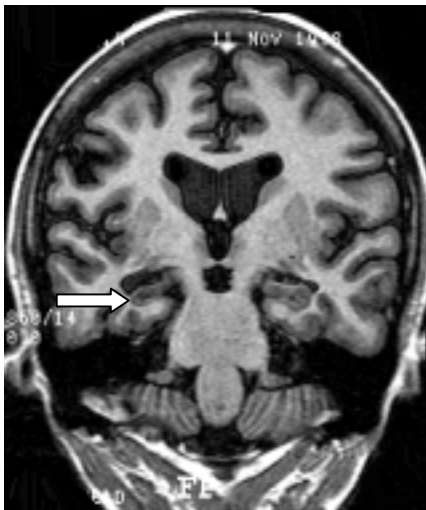


Fig. 1 a. Imagem ponderada em T1

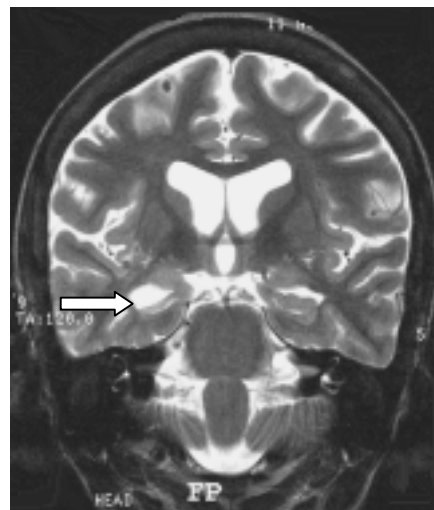


Fig. 1 b. Imagem ponderada em T2

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

2- Critérios de exclusão

- Doença neurológica progressiva;
- Cirurgia prévia para epilepsia;
- Lesões cerebrais que necessitavam cirurgia de urgência;
- Contra-indicações para o exame de RM; por exemplo: próteses metálicas, marca- passo cardíaco, cliques metálicos intra-cranianos (para aneurisma), claustrofobia ;
- Co-existência de outra doença afetando o SNC;
- Gravidez;
- Não consentimento para a participação no estudo.

Os pacientes selecionados realizaram exames do protocolo de investigação das epilepsias refratárias da UNICAMP:

- EEGs interictais;
- Vídeo – EEG conforme rotina em nosso serviço, ou seja, quando os achados de EEGs são bilaterais ou com pouca atividade epileptiforme;
- Ressonância magnética: 1) Imagens sagitais T1 ponderadas “spin echo” (espessura de seis mm, ângulo de excitação de 180° - TR= 430, TE= 12, matriz de 200x350, FOV= 25x25 cm). 2) Imagens no plano coronal oblíquo, obtidas em um plano perpendicular ao longo do eixo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais. T2 ponderadas “fast spin echo” (espessura de quatro mm; ângulo de excitação de 120° ; TR= 5800; TE= 129; matriz de 252x320; FOV= 18x18 cm). T1 ponderadas “inversion recovery” (espessura de 3 mm; ângulo de excitação de 200° ; TR IR 2800; TE= 14; TI= 840; matriz de 130x256; FOV= 16x18 cm). 3) Imagens no plano axial: FLAIR; TE= 90; TR=10099; TI=2.550.000; ângulo de excitação 110° ; matriz de 250x250; FOV= 24x24cm; espessura de 5mm 4) Aquisição 3D: obtida no plano sagital ”gradient-echo” T1 ponderada (espessura de um mm; ângulo de excitação de 35° ; TR= 22; TE= 9; matriz de 256x220; FOV= 230x250).
- SPECT ictal e interictal quando indicados;
- Avaliação neuropsicológica;
- Exame neurológico detalhado.

Os pacientes foram informados quanto ao conteúdo e importância do estudo e convidados a participar do mesmo, podendo desistir a qualquer momento, sem prejuízo de seu tratamento. Os pacientes assinaram um termo de consentimento informado que inclui as informações sobre a pesquisa bem como a possibilidade de desistência da mesma em qualquer etapa de seu tratamento sem que venha sofrer prejuízos pela desistência.

3- Formação dos grupos de estudo

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

GRUPO1- *Tratamento clínico*: constituído por 75 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e estavam em investigação ou aguardavam a convocação para cirurgia e pelos pacientes que não desejavam a cirurgia por razões pessoais;

GRUPO2- *Tratamento cirúrgico*: constituído por 26 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para ELTM a partir da data de início do estudo. Para os pacientes convocados para a cirurgia, previamente incluídos no grupo clínico, consideraram-se apenas dados pós-operatórios, sendo os pacientes excluídos do grupo clínico.

4- Procedimento cirúrgico

Os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico conforme rotina do serviço. Os procedimentos cirúrgicos foram amígdalo-hipocampectomia seletiva via trans silviana e lobectomia temporal anterior associada a amígdalo-hipocampectomia. As cirurgias foram realizadas pela equipe de Cirurgia de Epilepsia.

5- Seguimento dos pacientes

Todos os pacientes do estudo foram acompanhados por epileptologistas e orientados quanto à realização de um diário de crises mensais, para a descrição detalhada das crises, auras e eventos relacionados. Para um preenchimento adequado do diário solicitamos ajuda dos familiares próximos.

Os pacientes do grupo clínico foram seguido a partir da data de entrada no estudo com consultas a cada 4 a 6 meses ou em intervalos menores se necessário. Os pacientes receberam monoterapia com DAE de primeira linha diferente das usadas antes do início do estudo ou então uma combinação de DAEs (politerapia). Nestes pacientes os epileptologistas fizeram os ajustes e combinações necessárias de acordo com a tolerância individual. Quando da perda das consultas os pacientes foram contatados por telefone.

Os pacientes submetidos à cirurgia retornaram mensalmente nos 3 primeiros meses, a cada 2 meses nos 6 meses seguintes e a cada 4 ou 6 meses posteriormente. Estes pacientes foram orientados a não alterar as DAE após a cirurgia sem orientação médica, mesmo que estivessem com controle total das crises. Durante o seguimento, os pacientes foram avaliados por epileptologistas que fizeram os ajustes individuais das DAEs a fim de se controlarem os efeitos colaterais e distúrbios hidroeletrólíticos, como hiponatremia. O contato telefônico foi realizado quando necessário.

Conforme protocolo do serviço, os pacientes realizam exames de ressonância magnética de controle pós – operatório nos primeiros quatro dias e depois de 4 a 6 meses da cirurgia para controle da ressecção. Quando necessário, realizam novos exames a critério dos epileptologistas responsáveis.

O tempo de observação de cada paciente variou entre quatro e 26 meses, uma vez que os pacientes foram recrutados conforme rotina de consultas ambulatoriais e lista de espera para cirurgia.

Todas as informações foram incluídas em um programa de banco de dados desenvolvido especificamente para este estudo. (Anexo1)

6- Classificação pós-operatória de Engel

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

I. Livre de crises incapacitantes:

IA. Completamente livre de crises desde a cirurgia;

IB. Presença de CPS desde a cirurgia;

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

ID. Crise convulsiva generalizada decorrente de abstinência de DAE.

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

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

IIB. Crises incapacitantes raras desde a cirurgia;

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

IID. Somente crises noturnas.

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

IIIA. Redução das crises;

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

IV. Sem melhora:

IVA. Redução significativa das crises;

IVB. Nenhuma mudança;

IVC. Piora das crises.

7- Análise estatística

Foram analisadas as características populacionais dos pacientes selecionados incluindo: idade atual, idade de início das crises, sexo, história de estado de mal e frequência mensal de crises com comprometimento da consciência.

Para testar as hipóteses já citadas, foram utilizando testes apropriados para cada tipo de variável a fim de comparar as duas formas de tratamento. Entre eles, o teste-T e teste T pareado para analisar diferenças de variáveis contínuas e teste de Qui-quadrado e teste exato de Fisher para analisar distribuição de frequências. Foi realizada a análise de sobrevivência (“Kaplan-Meier” com teste de “Log-rank Mantel” para comparação entre as duas curvas de sobrevivência). A vantagem deste método de análise é permitir a inclusão de indivíduos com tempos diferentes de seguimento sem que isso tenha uma grande interferência na análise.

8- Aspectos éticos da pesquisa

Os pacientes foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados, e informados de que sua participação seria voluntária; a recusa em participar de tal estudo não acarretaria prejuízos para seu tratamento. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um formulário de consentimento específico para tal estudo.

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

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

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

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.



RESULTADOS

Foram estudados 101 pacientes selecionados nos Ambulatórios de Epilepsia do HC-UNICAMP. Foram 75 pacientes no grupo clínico e 26 pacientes no grupo cirúrgico. Antes da entrada no estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à distribuição de sexo ($p=0.91$), idade ($p=0.13$), antecedente prévio de estado de mal epilético ($p=0.71$) ou acidentes ($p=0.54$), incluindo queimaduras e quedas. No momento de inclusão no estudo os pacientes do grupo cirúrgico apresentaram um início mais precoce das crises, com uma idade média em anos de $6.1(\pm 5.3)$ comparada a uma idade média de $10.6(\pm 9.8)$ anos no grupo clínico ($p=0.03$).

A frequência média mensal de crises no ano anterior ao início do estudo foi maior no grupo cirúrgico que no grupo clínico ($p=0,001$) (Tabela 1).

A média de tempo de seguimento foi de 12.7 (intervalo de 2-24) meses para o grupo cirúrgico e 12.7 (intervalo de 3-24) meses para o grupo clínico ($p=0.96$).

No grupo cirúrgico todos os 26 pacientes foram submetidos a amigdaló-hipocampectomia seletiva via trans silviana (16 do lado esquerdo e 10 do lado direito). Para 15 pacientes a cirurgia foi decidida com base nos achados de descargas epiléticas interictais unilaterais no EEG ambulatorial de rotina ou prolongado, ipsilaterais aos achados de atrofia hipocampal e de disfunção de memória encontrados na avaliação neuropsicológica (CENDES et al., 2000). Para os 11 pacientes que apresentaram raras descargas epileptiformes interictais, ou cujas descargas ocorriam bilateralmente, nós realizamos o exame de vídeo-EEG para gravar as crises, além de SPECT ictal, quando necessário. Em nenhum desses pacientes foi utilizada investigação invasiva com eletrodos profundos para identificação de crise ou foco ictal. Onze dos quinze (73.3%) pacientes que não foram submetidos ao vídeo-EEG ficaram livres de crises, e 8 dos onze (72.7%) pacientes que foram submetidos à monitorização com vídeo-EEG ficaram livres de crise

Tabela1- Características dos pacientes *

Variável	Grupo clínico (N=75)	Grupo cirúrgico (N=26)	Estatísticas
Idade (anos) no início do estudo	39.5 ± 9.3	36.2± 9.4	T-test; p=0.13
Idade (anos) de início das crises	10.6±9.8	6.1±5.3	T-test; p=0.03
Relação homens /mulheres	35% / 65%	38.5% / 61.5%	Yates corrected Chi-square; p=0.91
História de estado de mal	4%	-	Fisher's exact test; p=0.57
Tempo de seguimento (meses)			
Média	12.7	12.7	T-test; p=0.96
Intervalo	3-24	2-24	
Frequência mensal de crises no ano anterior ao da entrada no estudo	6.8±9.6	29.2±57.5	T test; p=0.001
Frequência mensal de crises na última avaliação	8.0±18.3	2.4±8.1	T test; p=0.13
Comparação intragrupo entre a entrada e a última avaliação	Não significativa (p=0.40)	Significativa (p=0.02)	Teste T pareado com probabilidade ajustada pelo teste de Bonferroni
Efeitos adverso durante o seguimento	9.3%	-	Fisher's exact test; p=0.57

* Valores são as médias ± Desvio padrão.

(p=1.0). Como resultado geral, 19 dos 26 pacientes operados (73.1%) ficaram livres de crise (Engel I-A), 5 dos 26 pacientes operados(19.2%) apresentaram melhora significativa (Engel Ib-II) e 2 dos 26 pacientes operados (7.7%) permaneceram com crises refratárias (Engel III-IV).

Dois dos 26 pacientes operados (7.7%) apresentaram complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico: um apresentou um pequeno hematoma epidural que foi operado, recuperando-se sem seqüelas; um outro paciente apresentou infecção da ferida cirúrgica que foi tratada com sucesso. Dois dos 26 pacientes operados (7.7%) tiveram complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico que deixaram déficits permanentes: um apresentou tromboflebite da veia e artéria centrais da retina que resultaram em amaurose do olho direito; um paciente apresentou déficits leves de memória que não comprometeram sua vida diária.

No grupo clínico, 7 dos 75 pacientes (9.3%) tiveram complicações relacionadas às crises: dois apresentaram queimaduras graves (segundo e terceiro graus); dois tiveram quedas com traumatismo cranioencefálico e três apresentaram estado de mal epiléptico (Tabela 1). Nenhuma alteração neurológica ocorreu no grupo clínico. Nenhum paciente perdeu o seguimento ou morreu durante o período estudado. Foi necessário alterar as doses de DAEs ou as combinações em 35 pacientes (47%) do grupo clínico, com ajustes até as doses máximas toleradas. Após a cirurgia, as doses de DAEs foram reduzidas em 12 dos 26 pacientes operados (46%) devido a efeitos colaterais, entre eles, sonolência excessiva, tontura e diplopia. No grupo cirúrgico, as doses de DAEs foram elevadas em apenas 4 dos 26 pacientes (15%) devido à persistência de crises mesmo após a cirurgia. Para os demais pacientes do grupo cirúrgico as doses de DAEs foram mantidas inalteradas em relação ao período pré-operatório.

No grupo cirúrgico, a média mensal de crises após a cirurgia (2.4 ± 8.1) foi significativamente menor que a média mensal obtida durante o ano anterior ao início do estudo (29.2 ± 57.5) ($p= 0.02$). No grupo clínico, a média mensal de crises durante o ano anterior ao início do estudo (6.8 ± 9.6) não diferiu significativamente da média mensal encontrada ao final do estudo (8.0 ± 18.2) ($p=0.41$) (Figura 2).

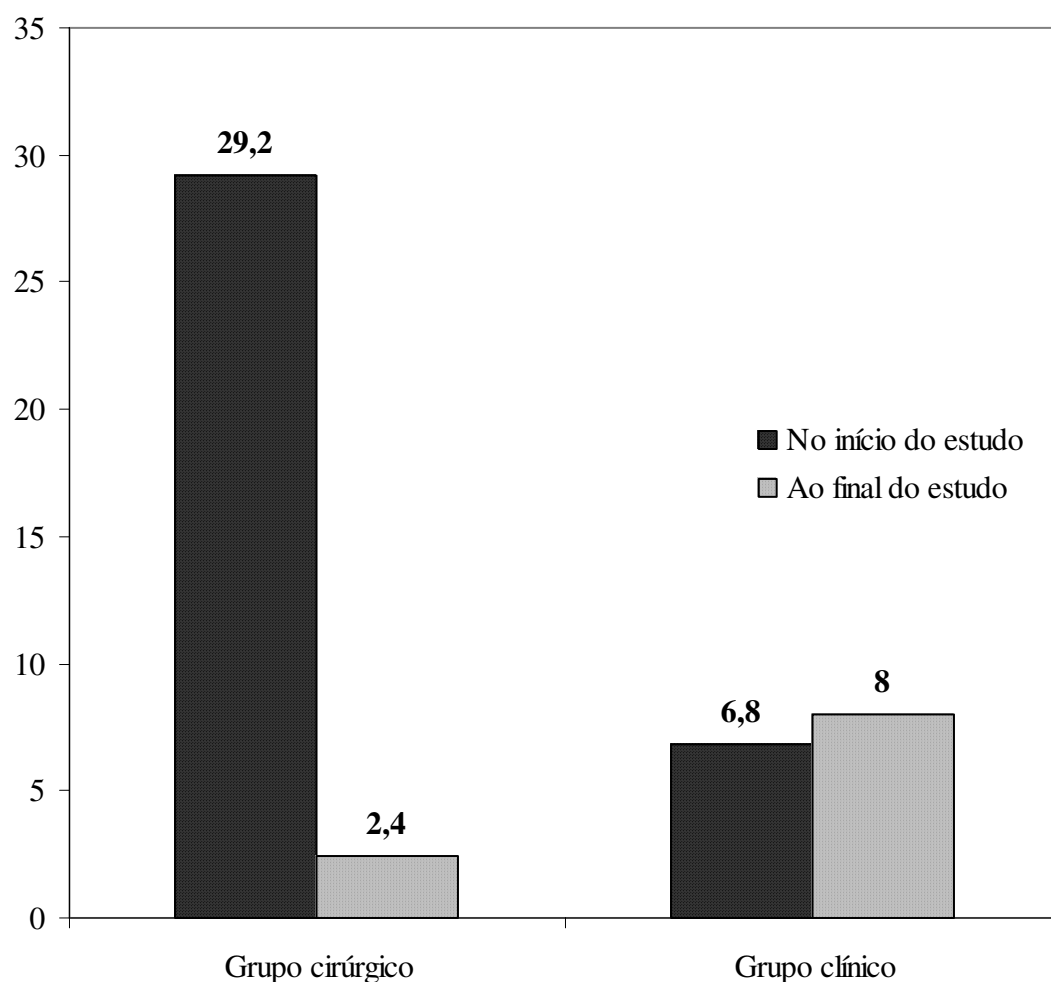


Figura 2- Comparação das médias de freqüências mensais de crises antes do início e ao final do estudo entre os grupos clínico e cirúrgico.

Nove dos 75 pacientes (12%) no grupo clínico ficaram livres de crise durante o período estudado, e 7 pacientes deste mesmo grupo (9.3%) apresentaram pelo menos 50% de redução na freqüência mensal das crises. Desta forma, a melhora geral no grupo clínico foi de 21.3%. O tratamento cirúrgico apresentou uma melhora significativa em pelo menos 92,3% dos casos. (Figura 3)

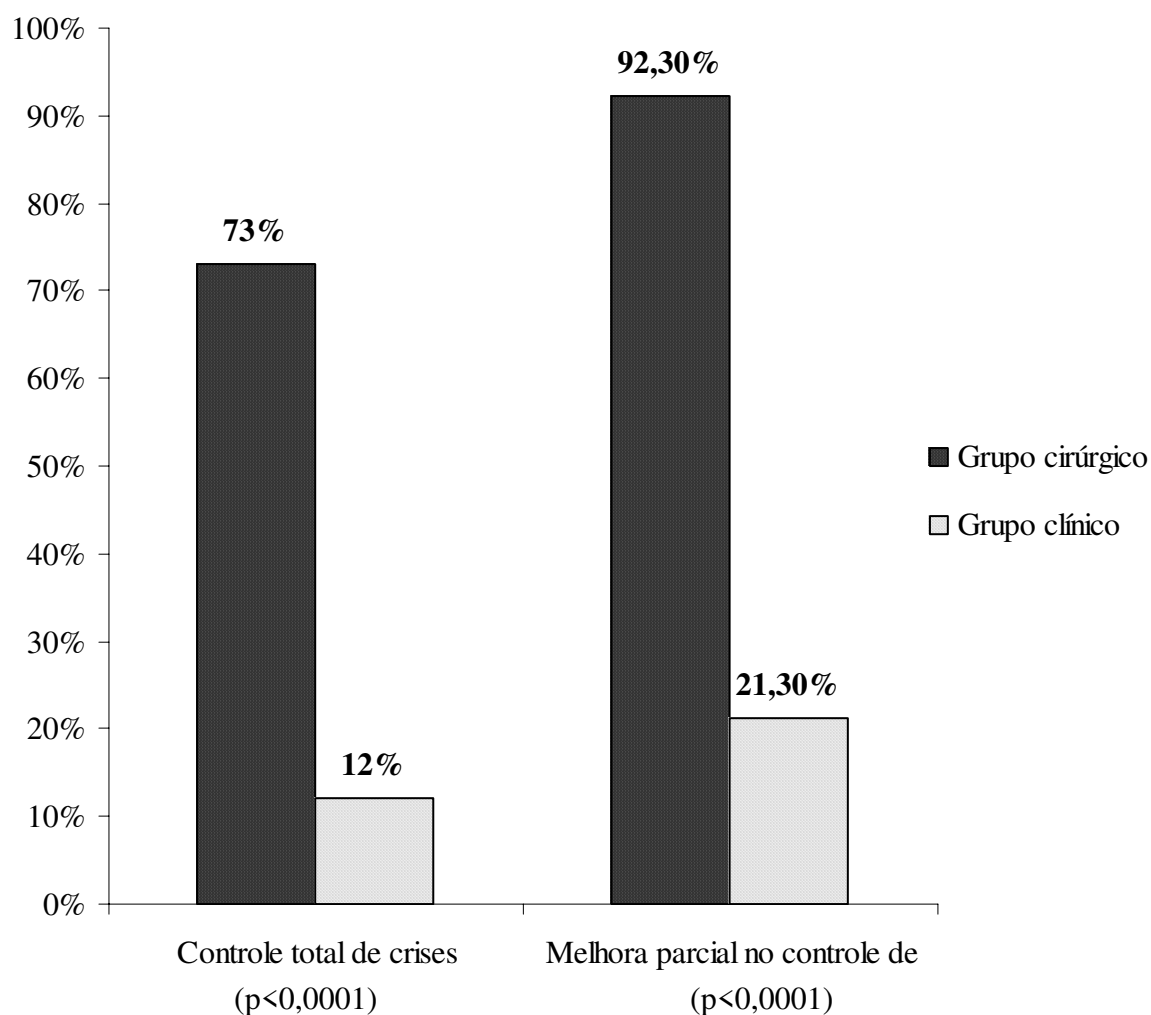


Figura 3- Comparação entre controle total de crises e um controle parcial entre os grupos clínico e cirúrgico. O tratamento cirúrgico foi superior tanto no controle total quanto parcial das crises.

A proporção acumulada de pacientes livres de todas as crises (classificação pós-operatória de Engel IA) (ENGEL J JR. et al., 1993) foi maior no grupo cirúrgico com 19 de 26 pacientes (73.1%) comparado ao grupo clínico, com 9 de 75 (12%) (p<0,0001) (Figura 4).

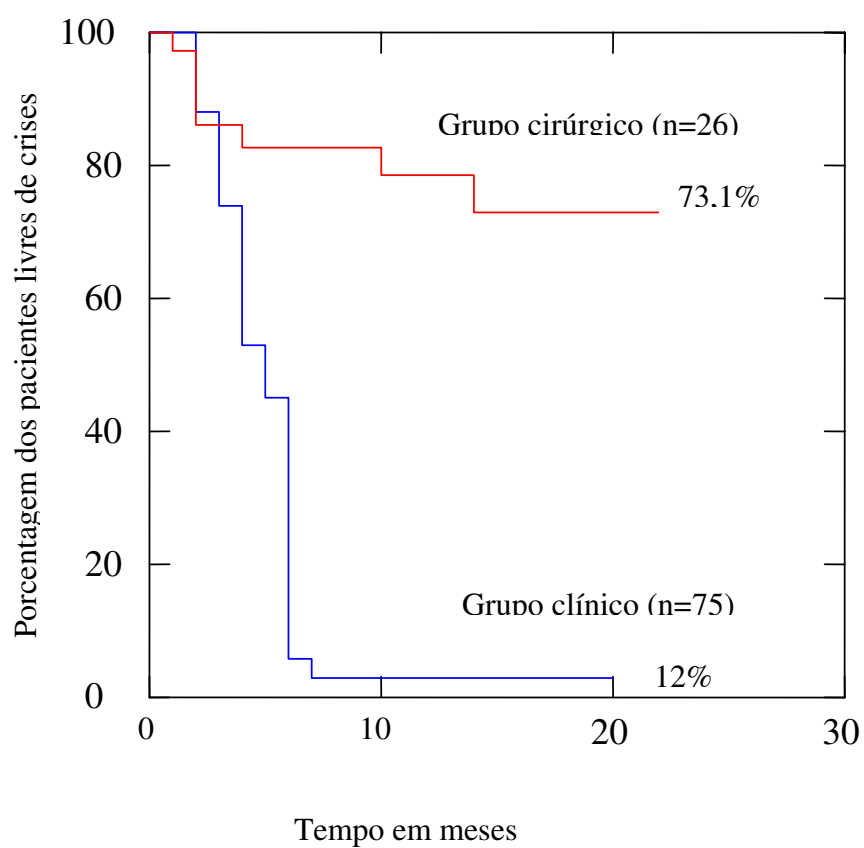


Figura 4- Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando as porcentagens acumuladas de pacientes que ficaram livres de crises, entre os dois grupos. No grupo cirúrgico, mais pacientes ficaram livres de crises ($P < 0.0001$ pelo teste de log-rank).



DISCUSSÃO

Apesar da falta de randomização dos pacientes estudados e da avaliação do tipo não cega, os resultados mostraram uma superioridade do tratamento cirúrgico para o controle de crises para pacientes com ELTM refratária associada à esclerose hipocampal. Os pacientes estudados não foram randomizados segundo técnica específica, porém foram incluídos consecutivamente, segundo consultas ambulatoriais de rotina, considerando-se apenas os critérios de inclusão.

Considerando o viés de aferição gerado pela falta de mascaramento ou blinding, o tratamento cirúrgico alcançou um melhor nível de sucesso apesar da elevada frequência de crises durante o ano anterior à cirurgia. A taxa de pacientes livres de crises no grupo cirúrgico durante o período estudado foi de 73.1% *versus* 12% no grupo clínico, resultado significativo considerando o elevado número de pacientes incluídos no grupo controle, ou seja, fazendo uso de DAE. Com o intuito de minimizar o viés de aferição foi realizada análise dos diários de crises mensais dos pacientes, já que estes continham as anotações objetivas feitas pelos mesmos ou seus familiares próximos, diminuindo assim, possíveis erros de interpretação.

É importante ressaltar, porém, que na avaliação dos efeitos de cirurgias a tentativa de mascaramento é dificultada uma vez que a cicatriz da craniotomia, bem como outras marcas relacionadas ao procedimento cirúrgico podem ser difíceis de se ocultar do avaliador, o que gera dúvidas quanto ao mascaramento descrito no trabalho prévio de (WIEBE et al., 2001).

A melhora geral no grupo cirúrgico (92.3% de pacientes com classificação Engel I+II) foi também superior que a melhora significativa do grupo clínico (21.3% dos pacientes com redução de no mínimo 50% na frequência de crises), resultados que estão de acordo com estudos realizados previamente (CASCINO, 2004; CLUSMANN et al., 2004a; ENGEL J JR. et al., 1993; PAGLIOLI et al., 2004; SPENCER et al., 2003; SPENCER, 1996; WALCZAK et al., 1990; WIESER et al., 2003; WIESER et al., 1993).

Apenas 12% dos pacientes no grupo clínico alcançaram o controle total das crises, apesar dos ajustes e trocas de DAEs realizados para o restante do grupo, resultado que reforça o caráter refratário da ELTM associado a esclerose hipocampal, conforme já relatado em estudos prévios (SEMAH et al., 1998; WIEBE et al., 2001).

A comparação entre os tratamentos clínico e cirúrgico foi abordada anteriormente em detalhes apenas por (WIEBE et al., 2001), em um estudo randomizado, controlado e com avaliação cega que confirmou também a superioridade do tratamento cirúrgico para o controle das crises.

Os resultados obtidos nesse estudo, juntamente com estudos prévios (CAMPOS et al., 2000; CENDES et al., 2000; PALMINI, 2000), mostram que a seleção dos candidatos para cirurgia para ELTM pode ser feita com base nos achados congruentes de atividade epileptiforme interictal no EEG, RM com lesão unilateral ipsilateral aos achados de EEG e avaliação neuropsicológica, sem necessidade de registro ictal com monitorização prolongada de Vídeo-EEG para todos os pacientes. Isso é relevante principalmente para o contexto dos países com recursos limitados, pois diminui o custo e o tempo para investigação, facilitando a identificação dos candidatos e beneficiando um número maior de pacientes que se mantêm refratários às DAEs.

Depois da cirurgia, alguns pacientes (46%) que estavam livres de crises não toleraram os efeitos colaterais e foi necessário reduzir suas dosagens das DAEs. Os pacientes livre de crises provavelmente apresentam uma percepção acentuada dos efeitos colaterais antes tolerados devido à persistência das crises e isso torna necessária a alteração precoce da posologia de DAEs, já que a redução lenta e gradual das DAEs tem sido recomendada após um período de no mínimo 1 a 2 anos.

Estudos anteriores (ANDERMANN et al., 1993) orientam a manutenção das DAEs por um período arbitrariamente escolhido de um ano, mas ressaltam a possibilidade de se reduzirem as altas doses para doses mais baixas dentro da faixa terapêutica, para pacientes livres de crises; referem também a tentativa de racionalizar o tratamento com o objetivo de reduzir o número de DAEs quando em politerapia. GRIFFIN et al. (2004), em estudo recente, relatou que a redução precoce das DAEs pode ser feita com segurança, levando-se em conta as necessidades individuais dos pacientes, incluindo não apenas os efeitos colaterais mas também a sua manifestação de desejo pessoal para diminuição das DAEs antes de um período de um ano.

Embora a morbidade cirúrgica tenha sido relativamente alta, com 2 dos 26 pacientes (7.7%) permanecendo com déficits, as complicações no grupo clínico também foram freqüentes (9.3%). Os achados de complicações do tratamento clínico reforçam os resultados de estudos prévios, que relatam uma incidência elevada de acidentes em pacientes com epilepsia refratária, tais como fraturas, quedas, queimaduras e traumatismo cranioencefálico, apesar do uso correto de altas doses de DAEs (CRAWFORD P M e OXBURY JM, 2000 ; JILEK-AALL e RWIZA, 1992; PILCHER et al., 1993; POLKEY CE, 2000a; WIEBE et al., 2001; WIESER et al., 2003).

Nenhum paciente morreu durante o seguimento dos dois grupos. No entanto o período de seguimento foi curto. Estudos relatam uma maior mortalidade dos pacientes com epilepsia refratária durante um seguimento prolongado (NASHEF, 2000; NASHEF et al., 1995b; RYVLIN e KAHANE, 2003). O estudo de WIEBE et al. (2001) relatou uma morte inesperada no grupo de tratamento clínico e nenhuma no grupo de tratamento cirúrgico, dando suporte a outros estudos que mostraram um impacto positivo do tratamento cirúrgico na diminuição da mortalidade em pacientes com epilepsia refratária (RYVLIN e KAHANE, 2003; SPERLING et al., 1996).

O estudo mostrou que o tratamento cirúrgico foi superior ao tratamento medicamentoso no controle das crises mesmo com um curto tempo de seguimento (ENGEL J JR. et al., 1993; WIEBE et al., 2001). Outros estudos relataram resultados do tratamento cirúrgico de pacientes com seguimento inferior a dois anos, sem deixarem de ressaltar a importância do seguimento prolongado para se avaliar o impacto da cirurgia e o subsequente controle de crises na qualidade de vida e nos aspectos psicossociais dos pacientes (SPENCER et al., 2003). A importância do seguimento prolongado deve-se ao fato conhecido de que o estado de controle de crises pode variar com o passar do tempo, e que pacientes inicialmente livres de crise, após a cirurgia podem apresentar recidiva das mesmas até anos após a cirurgia (ENGEL J JR. et al., 1993; FOLDVARY et al., 2000; MCINTOSH et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2004; SPERLING et al., 1996; WIESER et al., 2003).

O tratamento prolongado com DAEs oferece uma probabilidade relativamente baixa de controle total de crises neste grupo de pacientes e não evita os prejuízos físicos, psíquicos e sociais decorrentes das crises refratárias. A melhora geral, em termos de controle de crises com o tratamento cirúrgico, deve oferecer novas perspectivas de reabilitação social, melhora na qualidade de vida e até mesmo possibilidade de conseguir melhores empregos (CASCINO, 2004; SPERLING et al., 1995; SPERLING et al., 1996; WIEBE et al., 2001).

Diante das evidências da refratariedade da ELTM associada à esclerose hipocampal e dos prejuízos acumulados ao longo do tempo, decorrentes das crises em si e das limitações que estas determinam, é importante ressaltar a necessidade de se oferecer o tratamento cirúrgico tão logo se confirme a refratariedade, para que a reabilitação psico-social possa ser alcançada e os prejuízos minimizados (ENGEL J. JR. et al., 1997). Dentro do contexto de país em desenvolvimento, as dificuldades para o tratamento da epilepsia acometem vários níveis de complexidade (PALMINI, 2000), incluindo os inúmeros pacientes sem diagnóstico apropriado, dificuldade de fornecimento de medicação e acesso aos centros de referência para cirurgia de epilepsia, que, na maioria dos países, são insuficientes para atender o grande número de candidatos.

Deste modo, esse trabalho vem contribuir com evidências de que, mesmo num contexto de país em desenvolvimento, o tratamento cirúrgico continua sendo a opção que oferece as melhores chances de controle de crises para os pacientes selecionados com ELTM refratária (TURECZEK et al., 2000).



CONCLUSÃO

Apesar da falta de randomização e do viés de aferição este estudo prospectivo demonstrou que para ELTM refratária ao tratamento prévio com pelo menos duas DAEs o tratamento cirúrgico foi superior à manutenção do tratamento medicamentoso tanto para o controle total quanto para um controle parcial das crises.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ABOU-KHALIL, B., GE, Q., DESAI, R., RYTHER, R., BAZYK, A., BAILEY, R., HAINES, J.L., SUTCLIFFE, J.S., GEORGE, A.L., JR., 2001. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. **Neurology** 57, 2265-2272.
- ALESSIO, A., DAMASCENO, B.P., CAMARGO, C.H., KOBAYASHI, E., GUERREIRO, C.A., CENDES, F., 2004. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. **Epilepsy Behav** 5, 22-27.
- ALIASHEVICH, A.F., YILMAZER-HANKE, D., VAN ROOST, D., MUNDHENK, B., SCHRAMM, J., BLUMCKE, I., 2003. Cellular pathology of amygdala neurons in human temporal lobe epilepsy. **Acta Neuropathol (Berl)** 106, 99-106.
- ANDERMANN, F., BOURGEOIS, B., LEPIK, I.E., OJEMAN L.M., SHERWIN, A.L., 1993. Postoperative Pharmacotherapy and Discontinuation of Antiepileptic Drugs. Engel J Jr. (Ed.) **Surgical Treatment of Epilepsies**, 2 Ed. Raven Press, New York, pp. 679-684.
- ANNEGERS J.F., 2001. The Epidemiology of Epilepsy. Elaine Wyllie (Ed.) **The Treatment of Epilepsy - Principles and Practice**. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, pp. 131-137.
- ANNEGERS, J.F., ROCCA, W.A., HAUSER, W.A., 1996. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. **Mayo Clin Proc** 71, 570-575.
- ARRUDA, F., CENDES, F., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., VILLEMURE, J.G., JONES-GOTMAN, M., POULIN, N., ARNOLD, D.L., OLIVIER, A., 1996. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. **Ann Neurol** 40, 446-450.
- BABB, T.L., 1999. Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. **Adv Neurol** 79, 763-779.
- BABB, T.L., BROWN, W.J., PRETORIUS, J., DAVENPORT, C., LIEB, J.P., CRANDALL, P.H., 1984. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** 25, 729-740.

- BABB, T.L., KUPFER, W.R., PRETORIUS, J.K., CRANDALL, P.H., LEVESQUE, M.F., 1991. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. **Neuroscience** 42, 351-363.
- BABB, T.L., NAJM, I., 2001. Hippocampal Sclerosis. Wyllie, E. (Ed.) **The Treatment of Epilepsy**, 1 Ed. LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, pp. 105-114.
- BERG, A.T., LANGFITT, J., SHINNAR, S., VICKREY, B.G., SPERLING, M.R., WALCZAK, T., BAZIL, C., PACIA, S.V., SPENCER, S.S., 2003. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? **Neurology** 60, 186-190.
- BERKOVIC, S.F., ANDERMANN, F., OLIVIER, A., ETHIER, R., MELANSON, D., ROBITAILLE, Y., KUZNIECKY, R., PETERS, T., FEINDEL, W., 1991. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. **Ann Neurol** 29, 175-182.
- BERKOVIC, S.F., NEWTON, M.R., HARVEY, A.S., BERLANGIERI, S.U., 1998. Single photon emission computed tomography-EEG relations in temporal lobe epilepsy. **Neurology** 51, 645-647.
- BERNASCONI, A., TASCH, E., CENDES, F., LI, L.M., ARNOLD, D.L., 2002. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging suggests progressive neuronal damage in human temporal lobe epilepsy. **Prog Brain Res** 135, 297-304.
- BLUME, W.T., LUDERS, H.O., MIZRAHI, E., TASSINARI, C., VAN EMDE, B.W., ENGEL, J., JR., 2001. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia** 42, 1212-1218.
- BOCTI, C., ROBITAILLE, Y., DIADORI, P., LORTIE, A., MERCIER, C., BOUTHILLIER, A., CARMANT, L., 2003. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. **Neurology** 60, 191-195.
- BORGES, M.A., MIN, L.L., GUERREIRO, C.A., YACUBIAN, E.M., CORDEIRO, J.A., TOGNOLA, W.A., BORGES, A.P., ZANETTA, D.M., 2004. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 62, 199-204.

- BOU-KHALIL, B., ANDERMANN, E., ANDERMANN, F., OLIVIER, A., QUESNEY, L.F., 1993. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. **Epilepsia** 34, 878-883.
- CAMPOS,M.G., GODOY,J., MESA,M.T., TORREALBA,G., GEJMAN,R., HUETE,I., 2000. Temporal lobe epilepsy surgery with limited resources: results and economic considerations. **Epilepsia** 41 Suppl 4, S18-S21.
- CASCINO, G.D., 2004. Surgical treatment for epilepsy. **Epilepsy Res** 60, 179-186.
- CASCINO, G.D., TRENERRY, M.R., SHARBROUGH, F.W., SO, E.L., MARSH, W.R., STRELOW, D.C., 1995. Depth electrode studies in temporal lobe epilepsy: relation to quantitative magnetic resonance imaging and operative outcome. **Epilepsia** 36, 230-235.
- CENDES F, 2000. Radiologic evaluation of hippocampal sclerosis. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**, 1 Ed. WB SAUNDERS, London, pp. 571-594.
- CENDES, F., 2005. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. **Curr Opin Neurol** 18, 173-177.
- CENDES, F., 2004. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. **Curr Opin Neurol** 17, 161-164.
- CENDES, F., ANDERMANN,F., DUBEAU,F., ARNOLD,D.L., 1995. Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy. **Magn Reson Imaging** 13, 1187-1191.
- CENDES,F., ANDERMANN,F., DUBEAU,F., GLOOR,P., EVANS,A., JONES-GOTMAN,M., OLIVIER,A., ANDERMANN,E., ROBITAILLE,Y., LOPES-CENDES,I., ., 1993a. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. **Neurology** 43, 1083-1087.
- CENDES,F., ANDERMANN,F., GLOOR,P., EVANS,A., JONES-GOTMAN,M., WATSON,C., MELANSON,D., OLIVIER,A., PETERS,T., LOPES-CENDES,I., ., 1993b. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. **Neurology** 43, 719-725.

CENDES,F., ANDERMANN,F., GLOOR,P., GAMBARDELLA,A., LOPES-CENDES,I., WATSON,C., EVANS,A., CARPENTER,S., OLIVIER,A., 1994. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. **Brain** 117 (Pt 4), 739-746.

CENDES,F., ANDERMANN,F., GLOOR,P., LOPES-CENDES,I., ANDERMANN,E., MELANSON,D., JONES-GOTMAN,M., ROBITAILLE,Y., EVANS,A., PETERS,T., 1993c. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? **Ann Neurol** 34, 795-801.

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

CENDES, F., LI, L.M., WATSON, C., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., ARNOLD, D.L., 2000. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. **Arch Neurol** 57, 497-500.

CENDES, F., LOPES-CENDES, I., ANDERMANN, E., ANDERMANN, F., 1998. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. **Neurology** 50, 554-557.

CHEE, M.W., KOTAGAL, P., VAN NESS, P.C., GRAGG, L., MURPHY, D., LUDERS, H.O., 1993. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. **Neurology** 43, 2519-2525.

CLUSMANN, H., KRAL, T., FACKELDEY, E., BLUMCKE, I., HELMSTAEDTER, C., VON OERTZEN, J., URBACH, H., SCHRAMM, J., 2004a. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 75, 1589-1596.

CLUSMANN, H., KRAL, T., FACKELDEY, E., BLUMCKE, I., HELMSTAEDTER, C., VON, O.J., URBACH, H., SCHRAMM, J., 2004b. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 75, 1589-1596.

CRAWFORD P M, OXBURY JM, 2000. Adverse events during long-term medical treatment:adults. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**. WB SAUNDERS, United Kingdom, pp. 538-543.

DAVIES, K.G., HERMANN, B.P., DOHAN, F.C., JR., FOLEY, K.T., BUSH, A.J., WYLER, A.R., 1996. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. **Epilepsy Res** 24, 119-126.

DEWHURST, K., BEARD, A.W., 2003. Sudden religious conversions in temporal lobe epilepsy. 1970. **Epilepsy Behav** 4, 78-87.

DIOP, A.G., 2001. Developed versus undeveloped conditions in the management of epilepsy: advantages and disadvantages. **Epilepsia** 42, 439-440.

EARLE, K.M., BALDWIN, M., PENFIELD, W., 1953. Incisural sclerosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth. **AMA Arch Neurol Psychiatry** 69, 27-42.

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

ENGEL J JR., WILLIAMSON, P.D., WIESER, H.G., 1997. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Engel J Jr., Pedley,T.A. (Eds.) **A Comprehensive Textbook**, 1 Ed. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 2417-2431.

ENGEL, J., JR., 1998. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. **Neurology** 51, 1243-1244.

ENGEL, J., JR., 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia** 42, 796-803.

ENGEL, J., JR., HENRY, T.R., RISINGER, M.W., MAZZIOTTA, J.C., SUTHERLING,W.W., LEVESQUE,M.F., PHELPS,M.E., 1990. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. **Neurology** 40, 1670-1677.

- ENGEL, J., JR., KUHL, D.E., PHELPS, M.E., CRANDALL, P.H., 1982. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. **Ann Neurol** 12, 529-537.
- ENGEL,J., JR., WIEBE,S., FRENCH,J., SPERLING,M., WILLIAMSON,P., SPENCER,D., GUMNIT,R., ZAHN,C., WESTBROOK,E., ENOS,B., 2003a. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. **Epilepsia** 44, 741-751.
- ENGEL,J., JR., WIEBE,S., FRENCH,J., SPERLING,M., WILLIAMSON,P., SPENCER,D., GUMNIT,R., ZAHN,C., WESTBROOK,E., ENOS,B., 2003b. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. **Neurology** 60, 538-547.
- FALCONER, M.A., MEYER, A., HILL, D., MITCHELL, W., POND, D.A., 1955. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. **Lancet** 268, 827-835.
- FALCONER, M.A., SERAFETINIDES, E.A., CORSELLIS, J.A., 1964. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY. **Arch Neurol** 10, 233-248.
- FEINDEL, W., 1993. Toward a Surgical Cure for Epilepsy. Engel J Jr. (Ed.) **Surgical Treatment of the Epilepsies**, 2 Ed. Raven Press, New York, pp. 1-9.
- FEINDEL, W., 2003. Osler and the "medico-chirurgical neurologists": Horsley, Cushing, and Penfield. **J Neurosurg** 99, 188-199.
- FEINDEL, W., 1991. Development of surgical therapy of epilepsy at the Montreal Neurological Institute. **Can J Neurol Sci** 18, 549-553.
- FEINDEL, W., PENFIELD, W., JASPER, H., 1952. Localization of epileptic discharge in temporal lobe automatism. **Trans Am Neurol Assoc** 56, 14-17.
- FERNANDEZ, G., EFFENBERGER, O., VINZ, B., STEINLEIN, O., ELGER, C.E., DOHRING, W., HEINZE, H.J., 2001. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. 1998. **Neurology** 57, S13-S21.

FOLDVARY,N., NASHOLD,B., MASCHA,E., THOMPSON,E.A., LEE,N., MCNAMARA,J.O., LEWIS,D.V., LUTHER,J.S., FRIEDMAN,A.H., RADTKE,R.A., 2000. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. **Neurology** 54, 630-634.

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

FRIED, I., 1997. Auras and experiential responses arising in the temporal lobe. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 9, 420-428.

FRIED, I., SPENCER, D.D., SPENCER, S.S., 1995. The anatomy of epileptic auras: focal pathology and surgical outcome. **J Neurosurg** 83, 60-66.

GLOOR, P., OLIVIER, A., QUESNEY, L.F., ANDERMANN, F., HOROWITZ, S., 1982. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol** 12, 129-144.

GRIFFIN, C.T., ABASTILLAS, M.E., ARMON, C., LACANLALE, J., LIWNICZ, B.H., KAPTAIN, G., DAYES, L.A., 2004. Early antiepileptic drug reduction following anterior temporal lobectomy for medically intractable complex partial epilepsy. **Seizure** 13, 434-437.

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

HELMSTAEDTER, C., KURTHEN, M., 2001. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. **Curr Opin Neurol** 14, 211-216.

HENKEL, A., NOACHTAR, S., PFANDER, M., LUDERS, H.O., 2002. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. **Neurology** 58, 271-276.

- HERMANN, B.P., SEIDENBERG, M., BELL, B., WOODARD, A., RUTECKI, P., SHETH, R., 2000. Comorbid Psychiatric Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy: Association with Chronicity of Epilepsy and Impact on Quality of Life. **Epilepsy Behav** 1, 184-190.
- JACK, C.R., JR., TRENERRY, M.R., CASCINO, G.D., SHARBROUGH, F.W., SO, E.L., O'BRIEN, P.C., 1995. Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome. **Neurology** 45, 1353-1358.
- JACKSON, G.D., BERKOVIC, S.F., TRESS, B.M., KALNINS, R.M., FABINYI, G.C., BLADIN, P.F., 1990. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. **Neurology** 40, 1869-1875.
- JACKSON, G.D., CONNELLY, A., DUNCAN, J.S., GRUNEWALD, R.A., GADIAN, D.G., 1993. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. **Neurology** 43, 1793-1799.
- JILEK-AALL, L., RWIZA, H.T., 1992. Prognosis of epilepsy in a rural African community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. **Epilepsia** 33, 645-650.
- JOHNSON, E.K., JONES, J.E., SEIDENBERG, M., HERMANN, B.P., 2004. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. **Epilepsia** 45, 544-550.
- JONES-GOTMAN, M., 1991. Localization of lesions by neuropsychological testing. **Epilepsia** 32 Suppl 5, S41-S52.
- JONES-GOTMAN, M., HARNADEK, M.C., KUBU, C.S., 2000. Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy surgery. **Can J Neurol Sci** 27 Suppl 1, S39-S43.
- JONES-GOTMAN, M., ZATORRE, R.J., OLIVIER, A., ANDERMANN, F., CENDES, F., STAUNTON, H., MCMACKIN, D., SIEGEL, A.M., WIESER, H.G., 1997. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. **Neuropsychologia** 35, 963-973.

- KALE,R., 1997. Bringing epilepsy out of the shadows. **BMJ** 315, 2-3.
- KOBAYASHI, E., LI, L.M., LOPES-CENDES, I., CENDES, F., 2002. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol** 59, 1891-1894.
- KOTAGAL, P., BLEASEL, A., GELLER, E., KANKIRAWATANA, P., MOORJANI, B.I., RYBICKI, L., 2000. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. **Epilepsia** 41, 457-462.
- KUKS, J.B., COOK, M.J., FISH, D.R., STEVENS, J.M., SHORVON, S.D., 1993. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. **Lancet** 342, 1391-1394.
- KUZNIECKY R, C, CASCINO, G.D., PALMINI A, JACK, C.R., BERKOVIC S.F., JACKSON, G.D., MCCARTHY, G., 1993b. Structural Neuroimaging. Engel J Jr.(Ed) (Ed.). Raven Press, New York, pp. 197-209.
- KUZNIECKY R, C, CASCINO, G.D., PALMINI A, JACK, C.R., BERKOVIC S.F., JACKSON, G.D., MCCARTHY, G., 1993a. Structural Neuroimaging. Engel J Jr.(Ed) (Ed.). Raven Press, New York, pp. 197-209.
- LEE, D.S., LEE, S.K., KIM, Y.K., LEE, J.S., CHEON, G.J., KANG, K.W., KIM, E.S., CHUNG, J.K., LEE, M.C., 2002. Superiority of HMPAO ictal SPECT to ECD ictal SPECT in localizing the epileptogenic zone. **Epilepsia** 43, 263-269.
- LEE, D.S., LEE, S.K., LEE, M.C., 2001. Functional neuroimaging in epilepsy: FDG PET and ictal SPECT. **J Korean Med Sci** 16, 689-696.
- MARGERISON, J.H., CORSELLIS, J.A., 1966. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. **Brain** 89, 499-530.
- MATHERN, G.W., BABB, T.L., VICKREY, B.G., MELENDEZ, M., PRETORIUS, J.K., 1995a. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. **Brain** 118 (Pt 1), 105-118.

- MATHERN, G.W., PRETORIUS, J.K., BABB, T.L., 1995b. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. **J Neurosurg** 82, 220-227.
- MCINTOSH, A.M., KALNINS, R.M., MITCHELL, L.A., FABINYI, G.C., BRIELLMANN, R.S., BERKOVIC, S.F., 2004. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. **Brain** 127, 2018-2030.
- MCINTOSH, A.M., WILSON, S.J., BERKOVIC, S.F., 2001. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. **Epilepsia** 42, 1288-1307.
- MCLACHLAN, R.S., ROSE, K.J., DERRY, P.A., BONNAR, C., BLUME, W.T., GIRVIN, J.P., 1997. Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol** 41, 482-489.
- MEINARDI, H., SCOTT, R.A., REIS, R., SANDER, J.W., 2001. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. **Epilepsia** 42, 136-149.
- MOHANRAJ, R., BRODIE, M.J., 2005. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. **Seizure** 14, 318-323.
- NASHEF, L., 2000. Death from intractable focal epilepsy. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**, 1 Ed. pp. 41-52.
- NASHEF, L., FISH, D.R., GARNER, S., SANDER, J.W., SHORVON, S.D., 1995a. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. **Epilepsia** 36, 1187-1194.
- NASHEF, L., FISH, D.R., SANDER, J.W., SHORVON, S.D., 1995b. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 58, 462-464.
- NASHEF, L., SANDER, J.W., 1996. Sudden unexpected deaths in epilepsy--where are we now? **Seizure** 5, 235-238.
- NAYEL, M.H., AWAD, I.A., LUDERS, H., 1991. Extent of mesiobasal resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. **Neurosurgery** 29, 55-60.

NEWTON, M.R., BERKOVIC, S.F., AUSTIN, M.C., REUTENS, D.C., MCKAY, W.J., BLADIN, P.F., 1992. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. **Neurology** 42, 371-377.

NILSSON, L., BERGMAN, U., DIWAN, V., FARAHMAND, B.Y., PERSSON, P.G., TOMSON, T., 2001. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. **Epilepsia** 42, 667-673.

OLIVIER A, AWAD, I., 1993. Extratemporal resections. Engel J Jr. (Ed.). Raven Press, New York, pp. 489-500.

OXBURY JM, 2000. Drug treatment: adults. Polkey CE, Oxbury JM, Duchowny,M. (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**, 1 Ed. WB SAUNDERS, London, pp. 476-490.

OXBURY JM, DUCHOWNY M, 2000. Diagnosis and classification. Oxbury JM, Duchowny M, Polkey CE (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**. W.B.SAUNDERS, UNITED KINGDOM, pp. 13-22.

OXBURY JM, POLKEY CE, DUCHOWNY M, 2000. Introduction. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable focal Epilepsy**. W. B. SAUNDERS, United Kingdom, pp. 1-9.

PAGLIOLIE., PALMINI,A., PAGLIOLIE., DA COSTA,J.C., PORTUGUEZ,M., MARTINEZ,J.V., CALCAGNOTTO,M.E., HOEFEL,J.R., RAUPP,S., BARBOSA-COUTINHO,L., 2004. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. **Epilepsia** 45, 1383-1391.

PALMINI, A., 2000. Medical and surgical strategies for epilepsy care in developing countries. **Epilepsia** 41 Suppl 4, S10-S17.

PALMINI, A., GLOOR, P., 1992. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. **Neurology** 42, 801-808.

PANAYIOTOPOULOS, C.P., 2002a. General aspects on the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. Panayiotopoulos,C.P. (Ed.) **A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment**, 1 Ed. BLADON MEDICAL PUBLISHING, oxford, pp. 1-35.

PANAYIOTOPOULOS, C.P., 2002b. Symptomatic and probably symptomatic focal epilepsies. Panayiotopoulos, C.P. (Ed.) **A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment**. BLADON MEDICAL PUBLISHING, United Kingdom, pp. 169-213.

PENFIELD, W., 1933. The evidence for a cerebral vascular mechanism in epilepsy. **Ann Intern Med** 7, 303-310.

PENFIELD, W., BALDWIN, M., 1952. Temporal lobe seizures and the technic of subtotal temporal lobectomy. **Ann Surg** 136, 625-634.

PILCHER, W.H., ROBERTS, D.W., FLANIGIN, H.F., CRANDAL, P.H., WIESER, H.G., OJEMANN, G.A., 1993. Complications of Epilepsy Surgery. **Surgical Treatment of the Epilepsies**. Raven Press, New York, pp. 565-581.

POLKEY CE, 2000a. Physical complications of epilepsy surgery. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**. W. B. SAUNDERS, United Kingdom, pp. 784-792.

POLKEY CE, 2000b. Temporal lobe resections. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**. WB SAUNDERS, United Kingdom, pp. 668-695.

RADTKE, R.A., HANSON, M.W., HOFFMAN, J.M., CRAIN, B.J., WALCZAK, T.S., LEWIS, D.V., BEAM, C., COLEMAN, R.E., FRIEDMAN, A.H., 1993. Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy. **Neurology** 43, 1088-1092.

RWIZA, H.T., MATUJA, W.B., KILONZO, G.P., HAULE, J., MBENA, P., MWANG'OMBOLA, R., JILEK-AALL, L., 1993. Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural Tanzanian residents. **Epilepsia** 34, 1017-1023.

RYVLIN, P., KAHANE, P., 2003. Does epilepsy surgery lower the mortality of drug-resistant epilepsy? **Epilepsy Res** 56, 105-120.

SAGAR, H.J., OXBURY, J.M., 1987. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. **Ann Neurol** 22, 334-340.

SALANOVA, V., MARKAND, O., WORTH, R., 2002. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. **Epilepsia** 43, 170-174.

- SALANOVA, V., MARKAND, O.N., WORTH, R., 1994. Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. **Arch Neurol** 51, 1008-1013.
- SANDER, J.W., 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. **Curr Opin Neurol** 16, 165-170.
- SANDER, J.W., 1993. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. **Epilepsia** 34, 1007-1016.
- SANDER, J.W., SHORVON, S.D., 1996. Epidemiology of the epilepsies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 61, 433-443.
- SCHMIDT, D., BERTRAM, E., RYVLIN, P., LUDERS, H.O., 2003. The impact of temporal lobe surgery on cure and mortality of drug-resistant epilepsy: summary of a workshop. **Epilepsy Res** 56, 83-84.
- SEMAH, F., PICOT, M.C., ADAM, C., BROGLIN, D., ARZIMANOGLOU, A., BAZIN, B., CAVALCANTI, D., BAULAC, M., 1998. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology** 51, 1256-1262.
- SPENCER, D.D., SPENCER, S.S., MATTSON, R.H., WILLIAMSON, P.D., NOVELLY, R.A., 1984. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. **Neurosurgery** 15, 667-671.
- SPENCER, S.S., 1996. Long-term outcome after epilepsy surgery. **Epilepsia** 37, 807-813.
- SPENCER, S.S., BERG, A.T., VICKREY, B.G., SPERLING, M.R., BAZIL, C.W., SHINNAR, S., LANGFITT, J.T., WALCZAK, T.S., PACIA, S.V., EBRAHIMI, N., FROBISH, D., 2003. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. **Neurology** 61, 1680-1685.
- SPENCER, S.S., SO, N.K., ENGEL J JR., WILLIAMSON, P.D., LEVESQUE, M.F., SPENCER, D.D., 1993. Depth Electrodes. Engel J Jr. (Ed.) **Surgical Treatment of Epilepsies**. Raven Press, New York, pp. 359-376.

SPENCER, S.S., SPENCER, D.D., WILLIAMSON, P.D., MATTSON, R.H., 1982. The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. **Ann Neurol** 12, 248-253.

SPENCER, S.S., WILLIAMSON, P.D., BRIDGERS, S.L., MATTSON, R.H., CICHETTI, D.V., SPENCER, D.D., 1985. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. **Neurology** 35, 1567-1575.

SPERLING, M.R., O'CONNOR, M.J., SAYKIN, A.J., PLUMMER, C., 1996. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. **JAMA** 276, 470-475.

SPERLING, M.R., SAYKIN, A.J., ROBERTS, F.D., FRENCH, J.A., O'CONNOR, M.J., 1995. Occupational outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. **Neurology** 45, 970-977.

SUTULA, T., 2002. Seizure-Induced Axonal Sprouting: Assessing Connections Between Injury, Local Circuits, and Epileptogenesis. **Epilepsy Curr** 2, 86-91.

SWARTZ, B.E., TOMIYASU, U., GADO-ESCUETA, A.V., MANDELKERN, M., KHONSARI, A., 1992. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. **Epilepsia** 33, 624-634.

TASCH, E., CENDES, F., LI, L.M., DUBEAU, F., ANDERMANN, F., ARNOLD, D.L., 1999. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol** 45, 568-576.

TAYLOR, D.C., 2000. Cerebral lesions, psychoses, and epilepsy: disease versus illness. **Adv Neurol** 84, 463-477.

TAYLOR, D.C., 2003. Schizophrenias and epilepsies: why? when? how? **Epilepsy Behav** 4, 474-482.

TAYLOR, D.C., LOCHERY, M., 1987. Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 50, 673-681.

TAYLOR, D.C., MARSH, S.M., 1980. Hughlings Jackson's Dr Z: the paradigm of temporal lobe epilepsy revealed. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 43, 758-767.

THEODORE, W.H., 2000. Epilepsy in a wider world. **Curr Opin Neurol** 13, 155-156.

THEODORE, W.H., BHATIA, S., HATTA, J., FAZILAT, S., DECARLI, C., BOOKHEIMER, S.Y., GAILLARD, W.D., 1999. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. **Neurology** 52, 132-136.

TRENERRY, M.R., JACK, C.R., JR., SHARBROUGH, F.W., CASCINO, G.D., HIRSCHORN, K.A., MARSH, W.R., KELLY, P.J., MEYER, F.B., 1993. Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. **Epilepsy Res** 15, 247-252.

TURECZEK, I.E., FANDINO-FRANKY, J., WIESER, H.G., 2000. Comparison of the epilepsy surgery programs in Cartagena, Colombia, and Zurich, Switzerland. **Epilepsia** 41 Suppl 4, S35-S40.

VELASCO, T.R., WICHERT-ANA, L., LEITE, J.P., ARAUJO, D., TERRA-BUSTAMANTE, V.C., ALEXANDRE, V., JR., KATO, M., ASSIRATI, J.A., JR., MACHADO, H.R., CARLOTTI, C.G., JR., SAKAMOTO, A.C., 2002. Accuracy of ictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy with bilateral interictal spikes. **Neurology** 59, 266-271.

WALCZAK, T.S., RADTKE, R.A., MCNAMARA, J.O., LEWIS, D.V., LUTHER, J.S., THOMPSON, E., WILSON, W.P., FRIEDMAN, A.H., NASHOLD, B.S., 1990. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. **Neurology** 40, 413-418.

WATSON, C., JACK, C.R., JR., CENDES, F., 1997. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol** 54, 1521-1531.

WICHERT-ANA, L., VELASCO, T.R., TERRA-BUSTAMANTE, V.C., ALEXANDRE, V., JR., GUARNIERI, R., WALZ, R., KATO, M., ARAUJO, W.M., CARLOTTI, C.G., JR., ARAUJO, D., CARLOS DOS, S.A., SAKAMOTO, A.C., 2004. Ictal chronology and interictal spikes predict perfusion patterns in temporal lobe epilepsy: a multivariate study. **Seizure** 13, 346-357.

- WICHERT-ANA,L., VELASCO,T.R., TERRA-BUSTAMANTE,V.C., ARAUJO,D., JR., JUNIOR,V.A., KATO,M., LEITE,J.P., ASSIRATI,J.A., MACHADO,H.R., BASTOS,A.C., SAKAMOTO,A.C., 2001. Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** 42, 660-666.
- WIEBE, S., BELLHOUSE, D.R., FALLAHAY, C., ELIASZIW, M., 1999. Burden of epilepsy: the Ontario Health Survey. **Can J Neurol Sci** 26, 263-270.
- WIEBE, S., BLUME, W.T., GIRVIN, J.P., ELIASZIW, M., 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **N Engl J Med** 345, 311-318.
- WIESER, H.G., 2004. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia** 45, 695-714.
- WIESER, H.G., ENGEL J JR., WILLIAMSON, P.D., BABB, T.L., GLOOR, P., 1993. Surgically Remediable Temporal Lobe Syndromes. Engel J Jr. (Ed.) **Surgical Treatment of Epilepsies**, 2 Ed. Raven Press, New York, pp. 49-63.
- WIESER, H.G., HAJEK, M., GOOSS A., AGUZZI, A., 2000. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdala sclerosis. Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Eds.) **Intractable Focal Epilepsy**, first Ed. W.B.SAUNDERS, London, pp. 131-158.
- WIESER, H.G., ORTEGA, M., FRIEDMAN, A., YONEKAWA, Y., 2003. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. **J Neurosurg** 98, 751-763.
- WIESER, H.G., SILFVENIUS, H., 2000. Overview: epilepsy surgery in developing countries. **Epilepsia** 41 Suppl 4, S3-S9.
- WIESER, H.G., WILLIAMSON, P.D., 1993. Ictal Semiology. Engel J Jr. (Ed.) **Surgical Treatment of the Epilepsies**, 2 Ed. Raven Press, New York, pp. 161-171.
- WILLIAMSON, P.D., FRENCH, J.A., THADANI, V.M., KIM, J.H., NOVELLY, R.A., SPENCER, S.S., SPENCER, D.D., MATTSON, R.H., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. **Ann Neurol** 34, 781-787.

WILLIAMSON, P.D., THADANI, V.M., FRENCH, J.A., DARCEY, T.M., MATTSON, R.H., SPENCER, S.S., SPENCER, D.D., 1998. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. **Epilepsia** 39, 1182-1188.

WYLER, A.R., HERMANN, B.P., SOMES, G., 1995. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. **Neurosurgery** 37, 982-990.

YASARGIL, M.G., TEDDY, P.J., ROTH, P., 1985. Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. **Adv Tech Stand Neurosurg** 12, 93-123.

YILMAZER-HANKE, D.M., WOLF, H.K., SCHRAMM, J., ELGER, C.E., WIESTLER, O.D., BLUMCKE, I., 2000. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. **J Neuropathol Exp Neurol** 59, 907-920.



ANEXOS

Paciente:x

Núm. HC

9.CONVULSÃO FEBRIL NA INFÂNCIA ☐

10.PRIMEIRA CRISE

CPS ☒CTCG ☐CPC ☐Outras ☐

Idade

Meses

Anos

11.Intervalo livre de crises

12.TIPO DE CRISES CPS ☐ CPC ☐Outras ☐ CTCG ☐

13.Semiologia das crises

Autônômica ☐Motora ☐Auditiva ☐Uncinada ☐Psíquica ☐Visual ☐Outra ☐

14.Fenômenos ictais associados

Nenhum ☐Afasia ☐Distonia ☐Outros ☐Automatismos ☐

15.Frequência

Diária ,00

Mensal ,00

Semanal ,00

Perimenstrual ,00

16.Estado de mal epilético ,00

17.Uso Anterior MONO POLI 18.Drogas atuais

1 2 3 1 2 3 M P Dose

Fenitoína ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Carbamazepina ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Oxcarbazepina ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Valproato ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Fenobarbital ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Ac. Valpróico ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Clobazan ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Vigabatrina ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Topiramato ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00lamotrigina ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Clonazepan ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Gabapentina ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00Outras ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ,00

Morbidade

Acidentes ☐Quedas ☐Queimaduras ☐Fraturas ☐Sequelae ☐

19.EEG interictal

Atividade epileptiforme ☐

20. Atividade

Focal ☐Generalizada ☐

21.Localização

Occipital ☐Ant (F7/F8) ☐Frontal ☐Méd (T3/T4) ☐Parietal ☐Post (T5/T6) ☐Temporal ☐Lat ☐

22.Predomínio

Unilateral ☐

Bilat.indep. c/ Predomínio

Bilat.indep. s/ predomínio

Bilat.síncrono c/ predomínio

Bilat.síncrono s/ predomínio

23.Lateralidade

Direito ☐Esquerdo ☐Bilateral ☐

24. TELEMETRIA

Realizada ☐

Número de crises

25.Atividade epileptiforme ☐

26. Atividade

Focal ☐Generalizada ☐

27. Localização

Occipital ☐Ant (F7/F8) ☐Frontal ☐Méd (T3/T4) ☐Parietal ☐Post (T5/T6) ☐Temporal ☐Lat ☐

28.Predomínio

Unilateral

Bilat. indep. c/ predomínio

Bilat. indep. s/ predomínio

Bilat. síncrono c/ predomínio

Bilat. síncrono s/ predomínio

29.Lateralidade

Direito ☐Esquerdo ☐

30.RMN

Normal ☐Displasia cortical ☐Esclerose hipoc. ☐Tumor ☐Atrofia localizada ☐Patologia vascular ☐Atrofia difusa ☐Outros ☐

31.Local

Temporal ☐Occipital ☐Frontal ☐Multifocal ☐Central ☐Generalizado ☐Parietal ☐

32.Lateralidade

Direito ☐Esquerdo ☐

33.SPECT INTERICTAL

Não realizado ☐Dimin.de fluxo ☐Normal ☐Misto ☐Aumento de fluxo ☐

34.Lateralidade

Direito ☐Esquerdo ☐

35.Localização

Temporal ☐Parietal ☐Frontal ☐Multifocal ☐Central ☐Generalizado ☐Occipital ☐

36.SPECTICTAL

Aumento Fluxo ☐Não realizado ☐Dimin.de fluxo ☐Normal ☐Misto ☐

37.Lateralidade

Direito ☐Esquerdo ☐

38.Localização

Parietal ☐Temporal ☐Occipital ☐Frontal ☐Multifocal ☐Central ☐Generalizado ☐

39.AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Avaliação Neuropsicológica ☐

40.Inteligência

Limítrofe ☐Não testada ☐Inferior ☐Normal ☐Superior ☐QI ☐

41.Dominância Manual

Sinistro ☐Destro ☐Ambidestro ☐

42.Localização do déficit

Ausente ☐Parietal ☐Temporal ☐Occipital ☐Frontal ☐Difuso ☐

43.Lateralização do déficit

Ausente ☐Esquerdo ☐Direito ☐Inespecífico ☐

44. Tipo de déficit

Memória visual ☐Fluência verbal ☐Memória verbal ☐Outras ☐Atenção/Concen. ☐

Exame Neurológico

Hemiparesia ☐Quadrantopsia ☐Afasia ☐hemianopsia ☐Diplopia ☐Par craneano ☐

Obs

Monoplegia ☐Amnésia ☐hemiplegia ☐AltDeComp. ☐disfasia ☐OutrSd.Neuro ☐Cefaléia ☐Nistagmo ☐Depressão ☐Anisocoria ☐Incoordenação ☐

Antecedentes Familiares

Epilepsia ☐MAV ☐Tumores SNC ☐Aneurisma ☐Outros ☐

Antecedentes Pessoais

HAS ☐Alergia ☐Cardiopatia ☐DM ☐Cirurgia Prévia ☐Pneumopatia ☐Outras ☐

Efeito Colateral

Cefaleia ☐Lentificação ☐Tontura ☐Sedação ☐Hiperplasia ☐Anemia ☐Ataxia ☐Sonolência ☐Náusea ☐Nistagmo ☐Dist Psi ☐Alergia ☐Agranulocitose ☐Hiponatremia ☐Fadiga ☐Vômitos ☐Diplopia ☐Dist Cogn ☐Rash Cutan. ☐Plaquetopenia ☐Tremor ☐Hiperativ. ☐Azia ☐Ambliopia ☐Acne ☐Sd Steven ☐Hepatite ☐Calculo Renal ☐Desatenção ☐Aum. Peso ☐Atrofia ☐Hirsutismo ☐Leucopenia ☐Pancreatite ☐Crises ☐Outros ☐Outros ☐

Observação

Paciente: x

Início 13/06/2005 00:00

Fim 00/00/0000 00:00

Núm.Cirurgia:

2.Tipo de Cirurgia

- Lesionectomia ☒
 Lobectomia ☐
 Amigdalohipocampectomia seletiva ☐
 Lobectomia temporal standard ☐
 Lobectomia temporal extensa ☐
 Corticectomia ☐
 Calosotomia total ☐
 Calosotomia parcial ☐
 Hemisferectomia ☐
 Transecção subpial múltipla ☐
 Extratemporal ☐ Outras ☐

3.Local

- Temporal ☐
 Parietal ☐
 Occipital ☐
 Central ☐
 Hemisférica ☐
 Corpo caloso ☐
 Frontal ☐

4.Lateralidade

- Direito ☐
 Esquerdo ☐
 Linha Média ☐
 Bilateral ☐

5.Est. cortical fun.intra-operatória

- Motricidade ☐
 Linguagem ☐

6.Eletrocorticografia

- Eletrocorticografia ☐

7.Complicações intraoperatórias

- Sangramento ☐
 Hiponatremia ☐
 Edema Cerebral ☐
 Complicações anestésicas ☐
 Hipotensão ☐
 Choque ☐
 Crise ☐
 Outros ☐

8.Complicações pós-operatórias imediatas

- Reoperação de urgência ☐
 Edema Cerebral ☐
 Fístula ☐
 Infarto Venoso ☐ Arterial ☐

Crises

- Status epilepticus ☐
 Esparsas ☐

Tipos de crises

- CPS ☐ CPC ☐ CTCG ☐

Hemorragia

- Epidural ☐ Intraparenq. ☐
 Subdural ☐ Intraventricular ☐

Déficits focais

- Paresia ☐ Amnésia ☐
 Plegia ☐ Nerv.cran. ☐
 Disfasia ☐ Cefaléia ☐
 Hemianopsia ☐ Outros ☐
 Quadrantopsia ☐

Infecção

- Meningite ☐
 Coleção subdural ☐
 Coleção epidural ☐
 Coleção subgaleal ☐
 Abscesso ☐
 Osteomielite ☐
 Outras ☐

Distúrbios hidroeletrólitos

- Síndrome perdedora de sal ☐
 Síndr. de secr. inapropriada de ADH ☐
 Diabetes insipidus ☐
 Morte ☐
 Outras ☐

9.Complicações pós-operatórias tardias

- Reoperação de urgência ☐
 Edema cerebral ☐
 Fístula ☐

Infarto

- Venoso ☐
 Arterial ☐

Crises

- Esparsas ☐ Status epilepticus ☐

Tipos de crises

- CPS ☐ CPC ☐ CTCG ☐

Hemorragia

- Epidural ☐
 Subdural ☐
 Intraparenquimatosa ☐
 Intraventricular ☐

Déficits focais

- Paresia ☐
 Plegia ☐
 Disfasia ☐
 Amnésia ☐
 Diplopia ☐
 Nervos cranianos ☐
 Hemianopsia ☐
 Quadrantopsia ☐
 Cefaléia ☐
 Depressão ☐
 Outras síndr.neurológicas ☐
 Alt.de comportamento ☐

Distúrbios hidroeletrólitos

- Síndrome perdedora de sal ☐
 Síndr.de secr.inap. de ADH ☐
 Diabetes insipidus ☐
 Alterações de comportamento ☐
 Morte ☐
 Outras ☐

Diag. anátomo-patológico

- Esclerose Mesial ☐
 Tumor ☐
 Calcificação ☐
 Vascular ☐
 Gliose inespecífica ☐
 Rasmussen ☐
 Malformações desenv.cort. ☐
 Infecção ☐ Normal ☐ Outros ☐

Observação 1

Paciente - X	
Núm HC Data 13/06/2005 00:00 Núm. Consulta 1 Tipo Cirurgia 1.RM de controle (pós-op imediato) Controle: 00/00/0000 Ressecção satisfatória ☐ Outros ☐ Ressecção incompleta ☐ 2.RM de controle para seguimento Dt Rm Controle2 00/00/0000 Ressecção satisfatória ☐ Recidiva ☐ Ressecção incompleta ☐ Outros ☐ Estado de mal epilético ☐ IA ☐ IB ☐ IC ☐ ID ☐ IIA ☐ IIB ☐ IIC ☐ IID ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IIIC ☐ IIID ☐ IVA ☐ IVB ☐ IVC ☐ IVD Tipos Crises CPS ☐ CPC ☐ CTCG ☐	Características das crises Crises idênticas ☐ Novo tipo ☐ 5.Exame neurológico Normal ☐ Alterado ☐ Semiologia das crises Autônômica ☐ Motora ☐ Auditiva ☐ Unciada ☐ Psíquica ☐ Visual ☐ Fen.IctaisAss ☐ Distonia ☐ Outras ☐ Nenhum ☐ Afasia ☐ Automatis. ☐ 6.Déficits focais Paresia ☐ Amnésia ☐ Cefaléia ☐ Plegia ☐ Nervos cranianos ☐ Depressão ☐ Disfasia ☐ Hemianopsia ☐ Outros ☐ Diplopia ☐ Quadrantopsia ☐ Morbidade Fraturas ☐ Queimaduras ☐ Acidentes ☐ Quedas ☐ Sequelas 7.Outras síndromes neurológicas ☐ 8.Alteração de comportamento ☐

14.Infecção Meningite ☐ Coleção subdural ☐ Coleção epidural ☐ Coleção subgaleal ☐ Abscesso ☐ Osteomielite ☐ Outras ☐ 17.Grau de satisfação do paciente ☐ Satisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Parcialmente s 18.Medicação antiepiléptica Carbamazepina ,00 Fenobarbital ,00 Oxcarbazepina ,00 Clobazan ,00 Fenitoína ,00 Vigabatrina ,00 Topiramato ,00 Clonazepan ,00 Valproato ,00 Ácido Valpróico ,00 Lamotrigina ,00 Gabapentina ,00 Outros ,00 Efeitos Colaterais Cefaleia ☐ Lentificação ☐ Tontura ☐ Sedação ☐ Hiperplasia ☐ Anemia ☐ Ataxia ☐ Sonolência ☐ Náusea ☐ Nistagmo ☐ Dist Psi ☐ Alergia ☐ Agranulocitose ☐ Hiponatremia ☐ Fadiga ☐ Vômitos ☐ Diplopia ☐ Dist Cogn ☐ Rash Cutan. ☐ Plaquetopenia ☐ Tremor ☐ Hiperativ. ☐ Azia ☐ Ambliopia ☐ Acne ☐ Sd Steven ☐ Hepatite ☐ Calculo Renal ☐ Desatenção ☐ Aum. Peso ☐ Atrofia ☐ Hirsutismo ☐ Leocopenia ☐ Pancreatite ☐ Crises ☐ Outros ☐ Obs	Avaliação neuropsicológica pós-op Intervalo pós op Data 00/00/0000 40.Inteligência Não testada ☐ Inferior ☐ Normal ☐ Superior ☐ Limítrofe ☐ 41.Dominância Manual Destro ☐ Sinistro ☐ Ambidestro ☐ 42.Localização do déficit Ausente ☐ Frontal ☐ Occipital ☐ Temporal ☐ Parietal ☐ Difuso ☐ 43.Lateralização do déficit Ausente ☐ Direito ☐ Inespecífico ☐ Esquerdo ☐ 44. Tipo de déficit Mem. visual ☐ Fluênc.verb. ☐ Mem.verbal ☐ Atenç./Conc. ☐ Outras ☐
--	--