

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PAULO CESAR RAGAZZO

**CALOSOTOMIA NAS EPILEPSIAS
GENERALIZADAS REFRATÁRIAS**

**Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas junto ao Curso de Pós-Graduação
em Neurociências**

Orientador:

Prof. Dr. Carlos A. M. Guerreiro

CAMPINAS, 1996



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
R126c	
V	E
130394	
281197	
C	D
PREÇO R\$ 11,00	
DATA 22/05/97	
N.º CPD	

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

CM-00 099 292-3

R126c

Ragazzo, Paulo Cesar

Calosotomia nas epilepsias generalizadas refratárias / Paulo Cesar
Ragazzo . Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador : Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

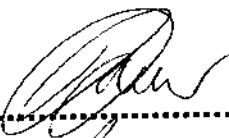
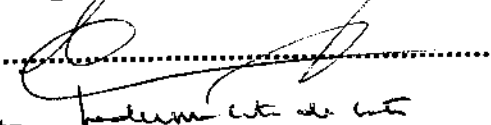
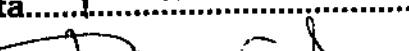
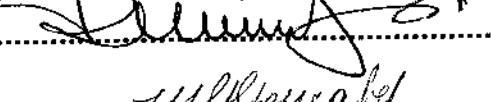
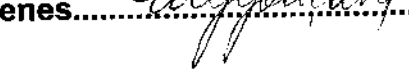
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Epilepsia . 2. Tratamento cirurgico. 3. Convulsões . I. Carlos
Alberto Mantovani Guerreiro. II. Universidade Estadual de
Campinas.Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Membros:

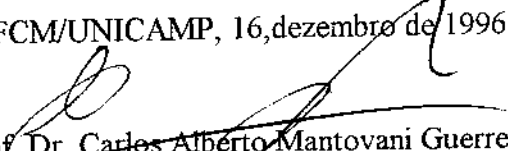
1. Prof. Dr. Benito Damasceno.....
2. Prof. Dr. Carlos A. M. Guerreiro.....
3. Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa.....
4. Prof. Dr. Raul Marino Jr.....
5. Profa.Dra. Vanda Gonçalves Jimenes.....

Curso de Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/12/96

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Doutor em Neurociências pelo Médico PAULO CÉSAR RAGAZZO (Área de Neurologia).

CPGN/FCM/UNICAMP, 16, dezembro de 1996


Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Orientador (matricula 04738-4/UNICAMP)

**As palavras aí estão uma por uma
Porém minhalma sabe mais.**

Cecília Meireles

DEDICATÓRIA

***À minha esposa Mafalda Cristina ,
por todos os momentos difíceis,
em que me acompanhou
com amor e compreensão***

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Carlos A. M. Guerreiro**, meu orientador, pela confiança e entusiasmo constantes pelo meu trabalho

Ao **Dr. João Batista Arruda**, neurocirurgião e companheiro de trabalho, que realizou as cirurgias constantes nesta tese, pela convicção depositada nas minhas decisões clínicas

Aos membros da equipe multiprofissional do Centro de Tratamento de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Goiânia, pela amizade e apoio, e pelo auxílio na elaboração dos dados

- **Dr. Orlando Martins Arruda** - Neurocirurgia
- **Dr. Budiene Pereira de Souza** - Neurocirurgia
- **Dra. Denise Sisterolli Diniz** - Neurologia
- **Dra. Cristiane Alencar Machado** - Neuropediatria
- **Dr. Paulo Maurício Oliveira** - Psiquiatria
- **Dr. Natal Alves Arantes** - Neuroanestesia
- **Psc. Reilse Unes Carim Arruda** - Neuropsicologia
- **Psc. Telma Maria Campos** - Neuropsicologia
- **Bel. Celma Caixeta Haun** - Secretaria Executiva

Ao **Dr. William Almeida Carvalho**, pelo apoio na realização e interpretação dos exames de Ressonância Magnética

Aos **Drs. Fernando Cendes e Francisco José Martins Arruda**, pelo auxílio na discussão de temas essenciais ao meu trabalho

Aos **Drs. John Gates e Luciano de Paola**, pelo apoio e pela revisão e discussão de aspectos da literatura sobre calosotomia

Ao **Prof. José Ferreira de Carvalho e Dr. Antonio Ricardo Amarante**, pela orientação na realização e discussão da análise estatística

À **Profa. Josetti Parada**, pela orientação e discussão dos aspectos metodológicos do trabalho

Às secretárias do Departamento de Neurofisiologia Clínica e do CTE-ING, pelo esforço incondicional para documentar os dados aqui presentes

- **Leidimar J. de Lima**

- **Ana Lúcia Tanikawa**

Aos meus filhos **David Michel B. Ragazzo e André B. Ragazzo**, pelo auxílio na realização das tabelas, gráficos e figuras constantes nesta tese

Ao **Dr. Márcio Franklin Nogueira, Eloisa Bragotto Nogueira e Denise Bragotto**, pela amizade e pelo apoio logístico

Às **técnicas de eletrofisiologia do Departamento de Neurofisiologia** e ao corpo de enfermagem do ING, pelo apoio no cuidado dos pacientes

Aos pacientes e familiares, pela confiança e pela fé sempre presentes

Aos meus pais, **Ovídio Ragazzo e Cecília P. Ragazzo**, pelo amor e carinho ao longo de toda uma vida.

Lista de Figuras:

Figura 1: O Corpo Caloso e as estruturas cerebrais circunvizinhas.....07

Figura 2: Organização das fibras calosas no homem.....10

Figura 3: Ocorrência de diferentes tipos de crise.....61

Figura 4: Incidência de crises diárias e esporádicas.....62

Figura 5: Eletrencefalogramas pré operatórios: crise de início generalizado
e crise de Esp-sl.....78

Figura 6: Eletrencefalogramas pré e pós operatórios: paciente com CEOL
continua durante sono NREM.....79

Figura 7: Eletrencefalograma pós operatório: ruptura parcial da sincronia
bilateral.....80

Figura 8: RM - diferentes extensões de secção calosa.....81

Figura 9: RM - diferentes extensões de secção calosa.....82

Lista de Quadros eTabelas:

Quadro 1: Descrição dos pacientes.....56

Tabela 1: Frequência de crises: pré e pós operatório.....70

Tabela 2: Comparação de médias de frequência: pré e pós operatório.....71

Tabela 3: Comparação dos efeitos da calosotomia total e parcial.....71

Tabela 4: Efeito cirúrgico para pacientes com SW.....72

Tabela 5: Comparação dos efeitos da calosotomia total e parcial nos
pacientes com SW.....72

Tabela 6: Porcentagem de modificação na frequência das crises.....73

Tabela 7: Porcentagem de controle de crises em três níveis.....75

Tabela 8: Número de pacientes com controle > 75%.....75

Tabela 9: EEG, RM e complicações pós operatórias.....76

Tabela 10: Alterações neuropsicológicas pós-operatórias imediatas.....77

Lista de Abreviaturas:

ARD.....Atividade Rítmica Difusa

Ato.....Atônica (crise)

Ausat..... Ausência atípica (crise)

CA..... Comissura Anterior

CBZ.....Carbamazepina

CC..... Corpo Caloso

CEOL..... Complexo Espícula-Onda Lenta

CH.....Comissura Hipocampal

CLBZ.....Clobazam

CLZ..... Clonazepam

Cp..... Crises parciais

CP..... Calosotomia Parcial

CPEOL..... Complexo Poliespícula-Onda Lenta

CT..... Calosotomia Total

DAE..... Drogas Anti-Epilépticas

DED..... Depressão Elétrica Difusa

DMD..... Delta Monomorfo Difuso

DPH..... Difenil-hidantoína

EEG..... Eletrencefalograma

EMTCG..... Estado de Mal Tônico-Clônico Generalizado

Emton..... Estado de Mal tônico

Esp-sl..... Espasmos em salva (crise)

FraX..... Síndrome do Cromossomo X Frágil

LMT..... Lamotrigina

MEG..... Múltiplas Espículas Generalizadas

MI..... Massa Intermédia do Tálamo

Mio..... Mioclônica (crise)

NTZ..... Nitrazepam

PBS..... Paroxismos Bilaterais Síncronos

RNPM..... Retardamento do Desenvolvimento Neuropsico-Motor

SHIC..... Síndrome de Hipertensão Intra Craneana

SLG..... Síndrome de Lennox-Gastaut

SW..... Síndrome de West

TC..... Tomografia Computadorizada Craneana

TCG..... Tônico-Clônica Generalizada (crise)

Ton..... Tônica (crise)

VPA..... Ácido Valpróico

I. INTRODUÇÃO.....	01
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	06
- Anatomia, Desenvolvimento e Fisiologia do CC.....	07
Células de origem do Corpo Caloso.....	08
Trajetória e topografia das fibras calosas.....	09
Desenvolvimento do CC.....	11
Fisiologia.....	12
- Aspectos neurofisiológicos nos modelos experimentais de epilepsia.....	15
III. LITERATURA CLÍNICA.....	19
- Calosotomia para o tratamento de epilepsias refratárias.....	20
- Calosotomia para tratamento da epilepsia refratária associada a defeitos de migração neuronal.....	34
- Calosotomia para o tratamento de crises refratárias em várias etiologias e para espasmos em salvas na Síndrome de Lennox-Gastaut.....	35
- Evolução da calosotomia: Variações na extensão e na técnica da secção comissural.....	36

- Complicações neurocirúrgicas.....	39
- Aspectos neurológicos e neuropsicológicos da calosotomia.....	41
Disfunção decorrente da secção do caloso anterior.....	41
Disfunções decorrentes da secção do caloso posterior.....	42
Disfunções decorrentes da secção completa do CC.....	42
IV. OBJETIVOS.....	44
- Objetivo geral.....	45
- Objetivos específicos.....	45
V. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	46
- Avaliação pré-operatória.....	50
- Avaliação da frequência das crises.....	51
- Avaliação eletrencefalográfica.....	51
- Avaliação de neuroimagem.....	52
- Dosagem sérica de drogas anti-epilépticas.....	52
- Avaliação neuropsicológica.....	52
- Discussão clínica e decisão cirúrgica.....	53
- Procedimento cirúrgico.....	53
- Avaliação pós-operatória.....	55

VI. RESULTADOS.....	63
- Determinação e comparação das frequências pré e pós operatórias dos diversos tipos de crise.....	64
- Determinação e comparação das frequências de crises para a calosotomia total e parcial.....	64
- Determinação e comparação da frequência de crises para pacientes com história prévia de SW.....	65
- Comparação dos resultados de calosotomia total e parcial nos pacientes com SW.....	65
- Avaliação do nível de controle de crises.....	66
- Aspectos eletrencefalográficos e de imagem.....	67
- Complicações pós operatórias.....	67
- Alterações neuropsicológicas.....	68
VII. DISCUSSÃO.....	83
- Aspectos gerais.....	84
- Aspectos metodológicos.....	88
- Controle de crises.....	91
- Aspectos eletrencefalográficos.....	96
- Aspectos neuropsicológicos.....	97

- Discussão de casos específicos.....	99
VIII. CONCLUSÃO.....	103
IX. ABSTRACT.....	106
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108
XI. APÊNDICES.....	129

RESUMO

Foram estudados 51 pacientes com epilepsias generalizadas refratárias, submetidos a calosotomia parcial ou total.

As idades variaram de 1 ano a 28 anos, com média de 9,4 anos. Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino, e 23 do sexo feminino.

Todos os pacientes foram acompanhados por no mínimo 6 meses prévios à cirurgia. Todos eles apresentaram refratariedade comprovada ao tratamento medicamentoso, e não apresentaram características de focalidade que permitissem uma abordagem cirúrgica com ressecção cortical. Foram estudadas crises atônicas, tônicas,ônico-clônicas generalizadas, ausências, mioclônicas, parciais e espasmos em salva.

Todos os pacientes apresentavam mais de um tipo de crise, 86% deles apresentando três ou mais formas diferentes de crises. Todos apresentavam déficit cognitivo moderado ou grave. Dezoito pacientes foram submetidos a calosotomia total, e 33 à secção parcial (mínimo de 2/3) do corpo caloso.

Houve uma diferença estatisticamente significativa no controle de todas as formas de crise estudadas. Houve uma diferença significativa no controle das crises de ausência atípica, mioclônicas e espasmos em salva, para a calosotomia total, e para as crisesônico-clônicas generalizadas, nos pacientes com SW, em relação à calosotomia parcial.

Vinte e seis entre os 51 pacientes apresentaram um controle igual ou >75% para duas entre três, três entre quatro, ou quatro entre cinco de suas formas de crise. As crises atônicas (79,6%) seguidas das ausências atípicas (64%) foram as que apresentaram melhores índices de controle igual ou >75%.

Os resultados, aliados a outros relatos de literatura, sugerem que a calosotomia é um procedimento efetivo para reduzir a frequência de algumas formas de crise, predominantemente atônicas, ausências atípicas e tônicas, e que a calosotomia total parece mais efetiva para o controle de crises mioclônicas e espasmos em salva,

particularmente nos pacientes com encefalopatias graves. Os dados sugerem que mecanismos comissurais e subcorticais estejam operantes nas epilepsias generalizadas refratárias, explicando a limitação da calosotomia no controle de crises nesses pacientes.

INTRODUÇÃO

As epilepsias estão entre os distúrbios neurológicos mais comuns, ocorrendo com uma prevalência ativa de 4 a 8 por mil habitantes, ou até de 14 a 40 por mil habitantes, em países da América Central e do Sul (HAUSER & ANNEGERS, 1993). Embora estudos comunitários de longo prazo mostrem que até 70% dos pacientes com epilepsia atinjam remissões prolongadas (ANNEGERS et al, 1979), vários fatores influenciam adversamente o prognóstico. Entre eles, podemos contar a ocorrência de vários tipos de crise em um mesmo paciente, a existência prévia de déficit cognitivo e a frequência alta de crises (REYNOLDS et al, 1983).

O porquê de algumas epilepsias tomarem-se resistentes ao tratamento não é conhecido, mas uma parcela significativa de pacientes com certas formas de síndrome epiléptica apresentam refratariedade aos medicamentos (PALMINI & CALCAGNOTO, 1996). Entre as epilepsias comumente refratárias, encontram-se algumas das síndromes epiléticas generalizadas, em particular as sintomáticas. Elas representam um alto custo social e econômico, em medicação, tratamento institucional e apoio educacional. Um número expressivo desses pacientes sofre de formas severas de epilepsia, com crises de incidência múltipla diária, raramente controladas pela medicação anticonvulsivante, sendo atingidos principalmente nas idades pré escolar e escolar. A esses pacientes pouca perspectiva resta que não a poli-farmacoterapia, o afastamento do convívio sociabilizante da escola, a vida em ambientes protegidos e os múltiplos traumas advindos de crises que determinam quedas frequentes com trauma cranio-facial, assim como os sucessivos episódios de Estado de Mal Tônico-Clônico Generalizado (EMTCG). Uma certa proporção de pacientes com epilepsias refratárias apresenta indicação para tratamento cirúrgico, com o fim de reduzir a frequência, ou eliminar completamente a ocorrência, de episódios ictais.

A abordagem clássica na cirurgia de epilepsia, tem o objetivo primário de localizar e retirar tecido cerebral epileptogênico, responsável pela geração das crises em seus

estágios iniciais. Muitos dos pacientes com epilepsias generalizadas, entretanto, não são candidatos a cirurgias de ressecção cortical, por apresentarem encefalopatias epilépticas difusas, com múltiplas áreas de anormalidade. Torna-se aceitável, nessas condições, considerar a indicação de procedimentos alternativos que possam reduzir, ou minimizar, o impacto das crises na vida diária do paciente. Entre as técnicas possíveis, a desconexão cirúrgica de fibras comissurais unindo ambos os hemisférios cerebrais, tem sido amplamente utilizada nos últimos vinte anos.

A calosotomia, secção cirúrgica das fibras do Corpo Caloso (CC), maior estrutura comissural do telencéfalo, foi relatada primeiramente em 1940, como método auxiliar ao tratamento medicamentoso das epilepsias generalizadas (VAN WAGENEN & HERREN, 1940). Após várias décadas e um número relativamente grande de pacientes operados, considerando-se a complexidade da indicação cirúrgica (GATES et al, 1993), ainda existem dúvidas quanto à eficácia da calosotomia no controle de algumas formas de crise, particularmente na população pediátrica e nos pacientes com alguma forma de déficit cognitivo.

Como em outros procedimentos cirúrgicos relativamente recentes, as indicações foram baseadas inicialmente em um número restrito de observações, e várias limitações surgiram: vários tipos de procedimento, não uniformes, foram relatados e tornou-se difícil avaliar a exata extensão da secção calosa realizada; as formas de crise, suas combinações e as formas sindrômicas descritas não foram sempre bem definidas; a avaliação da frequência pós-operatória das crises não foi sempre explícita; freqüentemente, o mesmo grupo de pacientes foi utilizado, de maneira repetida, em várias publicações, tornando difícil avaliar o número exato de casos submetidos a um mesmo tipo de procedimento; os resultados cirúrgicos foram avaliados diferentemente por diversos autores, e critérios tão diferentes como o controle de 50 a 80% das crises, ou resultados descritos simplesmente como "satisfatórios" ou "insatisfatórios", foram

relatados. A classificação amplamente aceita para descrever os resultados cirúrgicos em epilepsia (ENGEL et al, 1986), embora útil para avaliar o resultado de ressecções corticais e particularmente, das lobectomias temporais, é inadequada para um procedimento cirúrgico predominantemente paliativo como a calosotomia, onde são raros os pacientes completamente livres de crises.

Existem, no momento, evidências adequadas para apoiar a indicação da calosotomia no tratamento de crises atônicas (Ato), tônicas (Ton) e tônico-clônicas generalizadas (TCG), nos pacientes com refratariedade clínica comprovada e falta de evidência de uma lesão cortical abordável por ressecção (GATES et al, 1993). Nas outras formas de crises generalizadas, restam dúvidas quanto à eficácia do procedimento. A extensão da calosotomia (dimensão do CC a ser seccionada), que resulta em melhor controle de crises, ainda permanece em debate (PURVES et al, 1988; FUIKS et al, 1991; OGUNI et al, 1991; SPENCER et al, 1993; REUTENS et al, 1993). Outro ponto de controvérsia é a questão da indicação do procedimento para pacientes com déficit cognitivo. Resultados mais recentes contestam os relatos iniciais pessimistas, apresentando resultados entre 50 e 75% de controle de crises mesmo entre pacientes com déficit moderado e severo, particularmente entre os portadores da Síndrome de Lennox-Gastaut (ANDERMANN et al, 1988; GATES et al, 1991; CENDES et al, 1993; REUTENS et al, 1993).

O presente trabalho foi desenvolvido no Centro de Tratamento de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Goiânia (CTE-ING), no período de setembro de 1986 a junho de 1995. O tema refere-se à utilização da técnica de calosotomia microcirúrgica para o tratamento de várias formas de crises refratárias aos medicamentos, que ocorrem frequentemente em certas síndromes epiléticas generalizadas.

Todos os 51 pacientes avaliados neste trabalho foram submetidos à secção microcirúrgica, em parte ou na totalidade, do CC, e apresentavam dados adequados para

avaliar a frequência de diversos tipos de crise, nos períodos pré e pós operatórios. Este é um trabalho retrospectivo, descritivo, utilizando os dados dos prontuários desses pacientes, onde as frequências dos diversos tipos de crise foram avaliadas durante os períodos em que os pacientes tiveram as suas medicações anticonvulsivantes mantidas em combinações e dosagens praticamente idênticas àquelas utilizadas no período pré-operatório.

Esta casuística trata de um grupo de pacientes com encefalopatia severa, onde todos apresentaram mais de uma forma de crise, 86% deles apresentando três a cinco diferentes tipos de crise, a maior parte delas com incidência diária. Embora de eficácia reconhecidamente limitada, e quase nunca curativa, a calosotomia foi preconizada neste grupo de pacientes, com o interesse de obter um controle de crises adicional ao dos medicamentos e de efeito duradouro.

Desta forma, procuramos avaliar a eficácia do procedimento neste grupo de pacientes, ressaltando as diferenças obtidas com a secção parcial ou total do CC, e quando separados os pacientes em dois grupos: aqueles com história prévia e sinais clínicos e eletrencefalográficos de Síndrome de West (SW), e aqueles onde este dado não estava presente. Esta separação tenta enfatizar as características clínicas e eletrográficas vistas nos pacientes com história de SW, e sua resposta à calosotomia. Certamente estes pacientes estão entre aqueles com doença mais severa, tanto na frequência e diversidade das crises, quanto no impacto cognitivo.

A possibilidade de estender o tratamento cirúrgico por secção calosa à população de pacientes com síndromes epilépticas generalizadas refratárias é uma discussão de valor mais que simplesmente acadêmico. A resposta desse grupo de pacientes, a um procedimento cirúrgico de morbidade limitada e de custo moderado, interessa a todos os envolvidos no tratamento das epilepsias.

II

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

ANATOMIA, DESENVOLVIMENTO E FISIOLOGIA DO CORPO CALOSO

O Corpo Caloso (CC) varia de maneira significativa entre as diferentes espécies, e, em uma mesma espécie, nos diferentes estágios ontogenéticos. Nos mamíferos ele desenvolve-se em proporção ao neocórtex, sendo o maior feixe de fibras que conecta os hemisférios cerebrais entre si, fazendo parte dos tratos comissurais do telencéfalo, e alcançando seu volume máximo em humanos adultos (WILLIAMS & WARWICK, 1975). A Figura 1 mostra o CC em secção sagital do hemisfério. A subdivisão em partes é esquemática, considerando-se o terço anterior (onde a inflexão de convexidade rostral denomina-se joelho), as metades anterior e posterior de tronco, o istmo (nem sempre considerado independentemente), e o esplênio. A dimensão antero-posterior, como vista na Figura 1, mede no adulto, em média 10 cm.

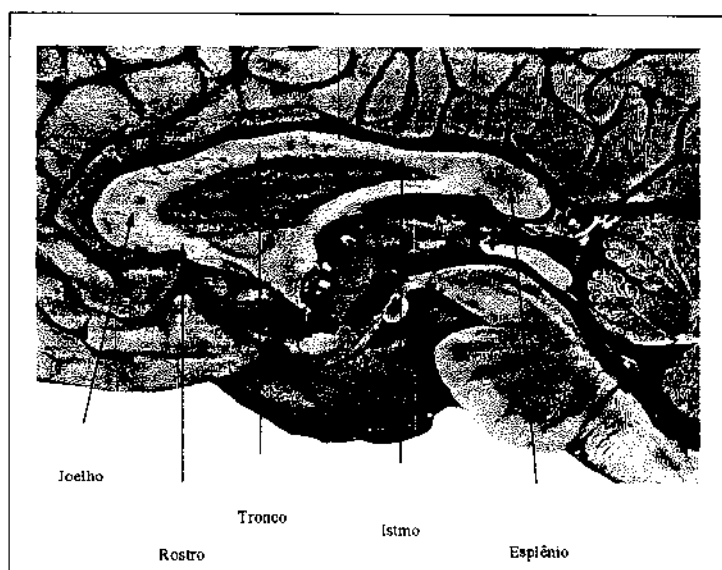


Figura 1: o Corpo Caloso e as estruturas cerebrais circunvizinhas

No homem, a relação entre tamanho do CC e do cérebro não se altera, do nascimento até a maturidade (WITELSON & KIGAR, 1988). O número de fibras calosas mais provavelmente reduz-se no período pós-natal (INNOCENTI, 1986), acompanhando

a redução na população neuronal calosa, incluindo tendências neurobiológicas de assimetria hemisférica.

Estima-se que o CC possua, no humano adulto, aproximadamente 600.000.000 de axônios (CLARKE et al, 1989), este número tendo sido anteriormente estimado em 200.000.000, baseado em análise por microscópio óptico (TOMASCH, 1954). A maior porção dos mesmos é constituída de fibras mielínicas finas e amielínicas (SWADLOW, 1985).

Células de origem do Corpo Caloso

As células que originam fibras que cruzam o CC foram estudadas por métodos de transporte axonal retrógrado, utilizando peroxidase do rábano silvestre (JACOBSON & TROJANOWSKY, 1974), no rato, gato e no macaco Rhesus. Com injeções compreendendo todas as lâminas corticais, poupando os centros medulares, nos córtices motor, somato-sensorial associativo e auditivo, neurônios marcados por peroxidase foram identificados contralateralmente nas lâminas II a VI, sendo a maior densidade de células identificada nas lâminas III e V. Somente a injeção do córtex do giro cíngulo, no rato, provocou a marcação de células contralaterais na lâmina I. As áreas visual e somatosensorial primárias, nas três espécies estudadas, parecem determinar uma baixa densidade de fibras que cruzam o CC. Nos primatas, a maioria das células calosas situa-se nas lâminas supra-granulares (JONES et al, 1975).

Uma característica da organização calosa é o arranjo colunar, que mostra semelhança considerável com o arranjo do sistema tálamo-cortical (JONES et al 1975, 1979). Existe uma aparente reciprocidade nesta organização colunar, uma vez que as células que projetam para o caloso estão preferencialmente situadas em colunas que, por sua vez, recebem aferência calosa, quando estudadas por técnica de dupla marcação

(JONES & POWELL, 1968). A proporção de neurônios cujas fibras calosas representam colaterais axonais (possuindo conexões primárias intra-hemisféricas, portanto), parece ser pequena nos primatas. Células marcadas retrogradamente a partir de injeções ipsi e contralaterais, nos córtices frontal e parietal de macacos Rhesus, representaram somente 5% dos neurônios calosos, em um estudo de GOLDMAN RAKIC & SCHWARTZ (1982).

Trajetória e topografia das fibras calosas

A topografia das fibras calosas foi estudada inicialmente no macaco Rhesus, por métodos de degeneração após secção parcial do CC, e impregnação de fibras axonais por prata (PANDYA & VIGNOLO, 1971; PANDYA et al, 1971). Estes trabalhos identificaram uma tendência geral na distribuição das fibras, correspondendo a uma característica funcional das regiões inervadas: as áreas de representação sensório-motora dos segmentos axiais do corpo recebiam extensiva inervação calosa, ocorrendo o contrário com as áreas de representação apendicular distal. A partir de secções parciais de várias porções do CC, a distribuição das fibras dentro da estrutura comissural foi estudada, parecendo haver uma segregação topográfica das mesmas, a partir de suas origens corticais, na dimensão rostro-caudal. Estudos mais recentes (PANDYA & ROSENE, 1985) da topografia das conexões calosas nas áreas corticais associativas foram realizados com a técnica de autoradiografia com amino-ácidos marcados, também em macacos Rhesus. Combinando os dados obtidos pelos vários métodos, os últimos autores mapearam a distribuição das fibras, segundo origem cortical, nos diferentes segmentos do CC:

Rostro e metade anterior do tronco - fibras pré-frontais cruzam no joelho e primeira porção da metade anterior do tronco; seguem-se fibras das regiões pré-motora e motora;

fibras provenientes do córtex insular anterior e do Giro Cíngulo formam as últimas fibras neste segmento;

Segunda metade do tronco - fibras das áreas somato-sensitivas primária e secundária e córtex de associação parietal posterior; seguem-se fibras do córtex temporal superior (porção caudal), do córtex auditivo primário e do córtex insular e giro cíngulo posterior;

Esplênio - fibras das áreas visuais associativas, 18 e 19; seguem-se fibras do giro para-hipocampal e córtex temporal inferior.

A topografia das fibras calosas no homem foi estudada a partir da investigação de pacientes com lesões parciais (GEFFEN, 1980), com infartos isquêmicos (DeLACOSTE et al, 1985) e após secções cirúrgicas parciais, com controle por Ressonância Magnética - RM - (RISSE et al, 1989). A topografia antero-posterior é semelhante àquela obtido no macaco Rhesus, sendo que um grau maior de interpenetração de fibras provenientes de diferentes regiões parece ocorrer no cérebro humano. A Figura 2 mostra a distribuição das fibras calosas no homem.

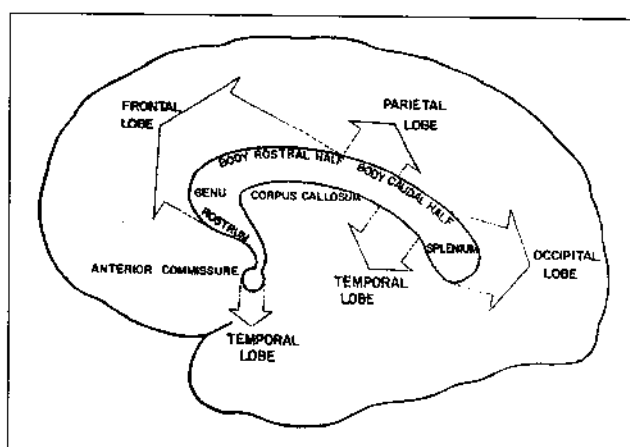


Figura2: organização das fibras calosas no homem
(de Marino & Ragazzo, 1985)

Uma projeção transcalosa de fibras originadas no giro cíngulo, e destinadas ao corpo estriado contralateral, foi descrita no homem, a partir de um estudo de lesão

(LOCKE & YAKOVLEV, 1968). Os autores descreveram um componente decussativo de fibras córtico-caudadas, pelo menos tão abundante quanto o componente comissural, cruzando pela metade anterior do CC.

Desenvolvimento do CC

RAKIC & YAKOVLEV (1965) apresentaram um estudo do desenvolvimento do CC e *Cavo do Septo Pelúcido*, em 113 espécimes embrionários de crianças e adultos humanos sem malformações, obtidos do Warren Anatomical Museum da Escola Médica de Harvard, em Boston, nos EUA. Acompanhando o desenvolvimento de estruturas da linha média, como a *Lamina Reuniens de His* e a *Massa Comissuralis*, a partir da oitava semana embrionária, estes autores puderam determinar o desenvolvimento das comissuras telencefálicas, que se faz a partir da parede rostral do telencéfalo, anterior à placa quiasmática. Esta região, que se torna densamente celularizada a partir da oitava semana, forma a *Lamina Reuniens*. Na porção dorsal, surge o primórdio hipocampal, onde uma série complexa de eventos precede o aparecimento do *Fórnix*, *Comissura Hipocampal (CH)*, CC, *Septo Pelúcido* e *Cavo do Septo Pelúcido*. Entre a décima e décima primeira semanas, forma-se a *Estria Medial*, resultando do dobramento da *Lamina Reuniens*. Segue-se rapidamente a junção das bordas mediais da *Estria Medial*, com proliferação celular ativa. Esta região representa a prospectiva *Massa Comissuralis*, que se torna o leito para o crescimento das futuras fibras calosas, provenientes das placas isocorticais das vesículas hemisféricas. Em torno da décima segunda semana, as primeiras fibras do CC penetram a *Massa Comissuralis*. Na vigésima semana, o CC assume a forma e posição características, semelhante àquela do adulto, diferente somente na extensão antero-posterior e na espessura.

Durante o desenvolvimento fetal, o joelho do CC cresce rapidamente por aposição de fibras. Após o nascimento, o esplênio desenvolve-se mais rapidamente que o resto da estrutura. Tanto a região do joelho quanto o esplênio duplicam sua espessura no período pré-natal, enquanto o tronco do CC aumenta sua espessura em somente 30%, neste mesmo período.

As fibras do CC cruzam o meridiano encefálico acima das fibras do *Fórnix* e da *CH*. Os axônios calosos penetram o córtex primitivo alguns dias após as fibras tálamo-corticais. No entanto, a destruição das projeções talâmicas não parece afetar o padrão de distribuição das fibras calosas no córtex (WISE & JONES, 1978).

O desenvolvimento pós natal do CC, avaliado por RM, mostra que até o terceiro mês pós natal esta estrutura apresenta a mesma intensidade de sinal vista ao nascimento, tornando-se o sinal mais intenso nas imagens em T1, a partir desta época, atingindo a mesma forma e intensidade da imagem vista no adulto, a partir do oitavo mês de vida (BARKOVICH & KJOS, 1988). Ocorre um crescimento exponencial do CC nos primeiros quatro anos de vida, seguido por um crescimento lento até os 12 anos, quando este atinge a dimensão da estrutura adulta (HAYAKAWA et al, 1989).

Fisiologia

Os efeitos da estimulação calosa sobre os sistemas corticais são complexos. Efeitos tanto excitatórios quanto inibitórios foram descritos. Facilitação da resposta cortical no giro marginal do gato, a estímulos na radiação óptica (CLARE et al 1961), e no sistema auditivo (BREMER, 1956), ocorrem com a estimulação simultânea do CC. No córtex pericruciado do gato, em neurônios piramidais, um efeito facilitatório é obtido por estimulação cortical homotópica contralateral, enquanto um efeito inibitório intenso é obtido em uma área relativamente extensa ao redor (ASANUMA & OKUDA, 1962).

A estimulação elétrica de axônios calosos no gato determina respostas corticais excitatórias de curta latência, e respostas excitatórias e inibitórias de latência mais longa (TOYAMA et al, 1969, 1974), tendo este efeito sido interpretado como o resultado de conexões monossinápticas com duas populações neuronais distintas, uma das quais inibitória sobre a outra, correspondendo a um padrão muito semelhante ao das projeções tálamo-corticais, no mesmo animal.

Registros com microeletrodos múltiplos no esplênio do CC, também em gatos, mostra uma atividade de fibras calosas muito mais intensa durante vigília atenta do que em sono NREM, e atividade em salvas durante movimentos oculares (BERLUCCHI, 1971).

A condução axonal em fibras calosas foi estudada no macaco Rhesus (SWADLOW et al, 1980), e no coelho (SWADLOW & WAXMAN, 1976), através de técnicas de registro com microeletrodo extracelular, e estimulação em dois pontos (no CC e no córtex contralateral). A média de velocidade e condução das fibras calosas, no trecho central do CC, para macacos, foi de 9 metros por segundo, e para coelhos, de 2,8 metros por segundo. Dados recentes indicam que axônios calosos mais mielinizados predominam em regiões que conectam topograficamente as áreas sensoriais primárias, quando comparados às fibras que comunicam as áreas associativas (LAMANTIA & RAKIC, 1990; ABOITIZ et al, 1992).

A estimulação de fibras calosas é seguida de resposta cortical única, sem pós descarga rítmica (CHANG, 1953). A incapacidade das aferências calosas de provocar pós descarga no sistema tálamo-cortical sugere que os dois sistemas neuronais apresentam uma interação limitada.

Populações neuronais situadas em áreas homólogas, e funcionalmente relacionadas, dependem da atividade do sistema caloso para manter sua sincronização, em termos de frequência de oscilação dos fenômenos elétricos de membrana. A sincronização inter-hemisférica de células na área 17 do córtex visual do gato, em

resposta a um objeto no campo visual que ultrapasse a linha média, apresenta um padrão de oscilação síncrono de potenciais de membrana em torno de 40 Hz. Esta sincronia entre áreas homólogas é rompida pela secção experimental do CC (ENGEL et al, 1991).

Efeitos facilitatórios de aferências calosas no córtex motor do gato foram demonstrados recentemente, em experimentos de movimentos bilaterais condicionados (SPIDALIERI et al, 1996).

Estudos com estimulação magnética trans-craniana no homem, sugerem a presença tanto de influência inibitórias como facilitatórias, entre áreas corticais motoras, mediadas por fibras calosas (MEYER et al, 1995).

ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS NOS MODELOS EXPERIMENTAIS DE EPILEPSIA

ERICKSON (1940) foi o primeiro a demonstrar convincentemente que o CC representava o caminho principal para a sincronização bilateral das crises induzidas por estimulação elétrica cortical no gato. A ação das comissuras telencefálicas na organização bilateral e síncrona da atividade dos hemisférios cerebrais é possivelmente um mecanismo neurofisiológico primitivo, como demonstrado no peixe, onde a secção comissural completa impede a propagação de atividade epileptogênica de um hemisfério a outro (SERVIT, 1972). A secção do CC, após a indução de atividade epileptogênica bilateral no córtex de gato, por estricnina, resultou em completa ruptura dos padrões bilaterais e síncronos (MATTSON & BICKFORD, 1961). O aprofundamento rápido do nível anestésico, nessa situação, foi acompanhado por um reaparecimento dos padrões síncronos bilaterais. Os autores sugeriram que a sincronia bilateral, nestas circunstâncias, tenha sido mediada através de tratos subcorticais. Outros autores investigaram o papel do CC na generalização das crises, em diversos modelos experimentais (KOPELLOF et al, 1950; GRAFSTEIN, 1963; WALKER & UDVARHELYI, 1965; LEIBOWITZ, 1969).

Uma série de experimentos destinados a investigar a origem e propagação de potenciais corticais produzidos por convulsivantes tópicos (cobalto, estrógenos) e sistêmicos (metrazol, megimida), no gato e no macaco, foram realizados nos anos 60 (MARCUS & WATSON, 1964a, 1964b, 1966, 1968; MARCUS et al 1968). Em todos estes experimentos, a secção do CC (quase sempre associada à secção de outras comissuras telencefálicas), foi realizada para investigar seus efeitos sobre a sincronia bilateral dos paroxismos epileptogênicos. Os autores demonstraram que, sempre que foi realizada secção completa das comissuras, ocorreu uma ruptura absoluta da sincronia bilateral dos paroxismos, sem que houvesse uma redução global na frequência dos mesmos. Cada um dos hemisférios cerebrais continuou apto a gerar paroxismos epileptogênicos

prolongados, independentes em cada lado, e ocasionalmente bilaterais, sem que no entanto houvesse uma sincronia próxima entre os dois lados. Nos animais onde foi realizada uma secção parcial das comissuras, um grau considerável de sincronia bilateral continuou a ocorrer.

Os efeitos da secção do CC, *Comissura Anterior* (CH) e *Massa Intermédia do Tálamo* (MI), foram demonstrados nos paroxismos generalizados de Complexos Espícula-Onda Lenta (CEOL), no modelo experimental de epilepsia generalizada no gato (MUSGRAVE & GLOOR, 1980). Quatro grupos diferentes de gatos foram utilizados, e submetidos a secção completa do CC e CH, secção isolada da MI, secção parcial do CC, ou preparação córtico-calosa. Após duas semanas, os animais foram injetados com penicilina intra-muscular, produzindo paroxismos de CEOL. Os resultados demonstraram claramente que a sincronia bilateral de CEOL foi interrompida totalmente, de maneira persistente e duradoura, somente nos animais do primeiro grupo. Mioclonias faciais, que usualmente acompanham os paroxismos, tornaram-se unilaterais. Os autores sugeriram que o CC seria a mais importante estrutura a mediar a organização bilateral e síncrona de paroxismos corticais neste modelo.

Os efeitos da secção do CC foram investigados no *Papio papio* (NAQUET et al, 1970). Após a secção calosa, paroxismos espontâneos de CEOL tornaram-se assíncronos nos dois hemisférios, e os paroxismos induzidos por fotoestimulação intermitente tiveram uma redução de sua sincronia bilateral. As crises tornaram-se lateralizadas, parciais ou hemisféricas. A intensificação da estimulação luminosa levou a um ressurgimento de paroxismos com sincronia bilateral. Um experimento semelhante (FUKUDA et al ,1988) demonstrou que a estimulação fótica intermitente de metade do campo visual, em *Papio papio* submetido a calosotomia, provocou crises lateralizadas ao hemisfério contralateral, com paroxismos restritos a este hemisfério. O experimento

também demonstrou, obviamente, que cada hemisfério possui, de maneira independente, os mecanismos necessários para a reação foto-paroxística à estimulação luminosa.

OTTINO et al (1971) investigaram a interação de focos bilaterais simétricos (de penicilina e de estriquina) no córtex sigmóide anterior de gatos. A sincronia bilateral dos paroxismos de CEOL foi rompida pela secção do CC. O uso de megimida endovenosa neste estágio, além de aumentar a frequência de paroxismos, resultou no reaparecimento de paroxismos com aparente sincronia bilateral.

Mais recentemente, foram verificados os efeitos da calosotomia nos paroxismos generalizados espontâneos de CEOL a 7-10 Hz, que ocorrem em ratos Wistar (VERGNES et al, 1982; VERGNES, 1989). Demonstrou-se a presença de ruptura parcial da sincronia bilateral dos paroxismos, ocorrendo, no entanto, uma persistência parcial da sincronia inter-hemisférica, mesmo após secção calosa total. O efeito da calosotomia em dois modelos experimentais de epilepsia, no rato Sprague-Dawley, foram apresentados, pelo mesmo grupo, em 1992 (HIRSCH et al, 1992a, 1992b). No modelo de lítio-pilocarpina, que induz crises generalizadas e estado de mal convulsivo (EMC), a secção do CC demonstrou ter um efeito protetor sobre as crises e a ocorrência de EMC. Os animais que tiveram o caloso seccionado não desenvolveram EMC, apresentaram paroxismos assíncronos no EEG, e um grau menor de lesão histológica que os animais não operados. Um efeito contrário ocorreu nos ratos submetidos a crises induzidas por ácido kaínico. Não somente a secção do CC deixou de apresentar um efeito protetor, como potencializou a atividade epileptogênica, a duração das crises, e a lesão histológica neste modelo, sugerindo que as fibras calosas não apresentam participação importante nos mecanismos ictais límbicos nesses animais.

A secção calosa foi investigada no coelho, rato, gato e macaco, em vários modelos distintos de epileptogênese secundária, desde o relato de MORREL (1960), demonstrando que a integridade do CC era essencial ao desenvolvimento de um foco

secundário de atividade paroxística, em área contralateral homóloga a um foco epileptogênico "primário" produzido por lesão cortical focal.

A secção calosa isolada, ou associada à CA, facilitou o processo de abrasamento amigdaliano no gato (WADA & SATO, 1975). Os tratos comissurais telencefálicos não foram essenciais ao desenvolvimento de abrasamento no rato e ao desenvolvimento de crises bilaterais simétricas no estágio 5, embora as crises bi-simétricas tenham ocorrido muito mais tardiamente após secção calosa (McCAUGHRAN et al, 1978). No gato, a calosotomia transformou crises generalizadas bi-simétricas, após abrasamento, em crises lateralizadas, hemiconvulsivas (WADA et al, 1982). Nos primatas, um efeito diferencial da secção calosa foi demonstrado nos macacos Rhesus e Papio papio (WADA & KOMAI, 1985). Nas duas espécies, a secção calosa produziu efeitos diversos, sendo facilitatório para o abrasamento amigdaliano e neocortical no Rhesus, e inibitório no Papio papio.

III

LITERATURA CLÍNICA



CALOSOTOMIA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIAS REFRATÁRIAS

Van WAGENEN & HERREN (1940) submeteram 10 pacientes com epilepsia refratária à secção das comissuras telencefálicas, sendo os primeiros a apresentar uma série sistemática de casos, após o relato isolado de DANDY (1931). Aparentemente os primeiros autores escolheram este procedimento baseados em suas observações clínicas pessoais, não mencionando a literatura experimental já existente na época, incluindo as publicações pouco anteriores às suas (ERICKSON, 1940; CURTIS, 1940), a respeito da propagação de atividade epileptogênica através do CC.

HURSCH (1945) publicou os achados eletrencefalográficos em dois dos pacientes descritos anteriormente, demonstrando a persistência de paroxismos bilaterais síncronos no EEG, apesar da secção calosa.

BOGEN et al (1962;1965) relataram 12 casos de comissurotomia, discutindo os resultados quanto ao controle de crises, porém enfatizando os aspectos neuropsicológicos decorrentes da secção comissural completa.

MANN (1969) estudou os aspectos eletrencefalográficos pós-comissurotomia, nos pacientes operados por Bogen, relatando a tendência dos dois hemisférios, de seguir cursos independentes de hiperexcitabilidade, após a secção comissural.

SPERRY et al (1970) e GAZZANIGA et al (1975) relataram os efeitos da secção comissural completa, nos pacientes de Bogen, demonstrando a desconexão funcional inter-hemisférica, descrita como "cérebro dividido" (split-brain).

LUESSENHOP et al (1970) apresentaram um grupo de quatro crianças submetidas a comissurotomia telencefálica (CC, CA e fórnix unilateral), indicando o procedimento como alternativa à hemisferectomia, para pacientes com lesões hemisféricas extensas e crises refratárias de origem uni-hemisférica. Os autores consideraram os resultados excelentes quanto ao controle de crises.

GORDON et al (1971) relataram dois casos com atividade epileptogênica restrita aos quadrantes anteriores (regiões fronto-temporais), submetidos a secção parcial do CC, preservando o esplênio, conseguindo evitar os efeitos indesejáveis de desconexão inter-hemisférica, aparentemente com bons resultados no controle de crises.

WILSON et al (1977) foram os primeiros a apresentar uma análise detalhada dos padrões de crise, e um seguimento prolongado, de 10 pacientes submetidos a diferentes extensões de secção: duas comissurotomias completas por via intraventricular; três secções completas do CC e CH, por via extraventricular, e cinco comissurotomias frontais, por via extraventricular (secção da metade anterior do CC, CA e fórnix unilateralmente). Todos os pacientes apresentavam sinais radiológicos de lateralização em um dos hemisférios, e EEGs com alterações hemisféricas, com sincronia bilateral secundária, ou alterações generalizadas, porém com acentuação focal ou regional em um dos hemisférios. Dois pacientes apresentavam hemiparesia. Todos os pacientes apresentaram sinais de desconexão inter-hemisférica, embora estes tenham sido mais prolongados e severos em um dos pacientes, na forma de apraxia antagonística das mãos.

WILSON et al (1978), reconhecendo o alto índice de morbidade associado à secção de múltiplas comissuras, e à invasão dos ventrículos (ocorrência de hidrocefalia e ventriculites, séptica e asséptica), descreveram uma nova técnica de secção, utilizada em dois pacientes. Ambos foram submetidos a calosotomias por abordagem extraventricular, em dois tempos cirúrgicos distintos, com secção de uma metade (anterior ou posterior) sendo seguida, em média 6 meses após, por secção da metade restante. Entre suas observações, os autores reforçaram os seguintes pontos: 1- que a abordagem extraventricular foi menos debilitante do que a comissurotomia intraventricular; 2- que a secção isolada do CC pareceu ser igualmente efetiva para o controle de crises; 3- que estes métodos, embora promissores, eram apenas paliativos, não substituindo o

tratamento crônico por medicação anticonvulsivante; 4- que a melhora expressiva no comportamento dos pacientes, devia-se provavelmente à melhora na frequência das crises, e à redução nas dosagens medicamentosas.

HUCK et al (1980) descreveram o tratamento de 5 pacientes com SLG, pela secção extraventricular da metade anterior do CC, denominada calosotomia anterior. Enfatizando o resultado no controle de crises generalizadas, os autores mostraram uma redução acima de 90% na frequência de crises Ato, Ton, Ausat e TCG. Os EEGs interictais mostravam paroxismos de CEOL bilaterais e síncronos, com acentuação focal ou regional, uni ou bi-hemisférica. Pós-operatoriamente, todos os pacientes apresentaram paroxismos assíncronos, isolados em um ou outro hemisfério, com paroxismos bilaterais síncronos (PBS) ocasionais, predominantemente durante sono NREM.

ÁVILA et al (1980) relataram dois pacientes com rebaixamento mental moderado a severo, hemiplegia e crises multiformes, associadas a lesões hemisféricas extensas (em um dos casos, com angiomatose encefalo-trigeminal), que foram submetidos a calosotomia anterior como alternativa à hemisferectomia. Os pacientes obtiveram uma redução acima de 90% das crises, com controle total das crises generalizadas em um dos pacientes, e das crises mioclônicas, em outro paciente.

WILSON et al (1982) publicaram uma segunda série de pacientes submetidos a secção comissural. Dez pacientes (mais dois pacientes descritos na série anterior) foram submetidos à denominada "comissurotomia central", consistindo de divisão extraventricular do CC e CH subjacente, comumente realizada em dois estágios. Três pacientes obtiveram resultados considerados excelentes (três crises ou menos após a cirurgia), e 7 pacientes obtiveram resultados bons (redução acima de 50% na frequência das crises, ou transformação de crises generalizadas em crises parciais, menos incapacitantes). Três pacientes apresentavam hemiparesia e sinais evidentes de lateralização ao EEG. Os demais pacientes apresentavam EEGs com paroxismos

bilaterais, síncronos ou assíncronos, quase sempre sem lateralização definida. Os autores resumiram seus resultados, indicando os melhores resultados em pacientes que não apresentavam déficit mental severo, mostravam sinais definitivos de lesão cerebral lateralizada, e apresentavam crises acinéticas (Ato) como a forma mais frequente.

HARBAUGH et al (1983) revisaram os 20 casos representativos de duas das séries de comissurotomias descritas acima (WILSON et al, 1977; 1982), evocando os melhores resultados no controle das crises Ato, e o efeito aditivo representado pela extensão do procedimento, tornando a secção completa, quando os resultados da secção parcial fossem precários.

GEOFFROY et al (1983) publicaram os resultados da secção calosa em 9 crianças com déficits graves, associados a encefalopatias epiléticas com crises frequentes e refratárias. Cinco pacientes apresentavam alterações difusas no EEG, associadas a frequentes estados de atividade elétrica anormal contínua. Quatro pacientes apresentaram alterações focais. Somente um paciente não apresentou melhora identificável, apresentando EEG com padrão hipsarrítmico. Os autores identificaram a associação positiva entre EEGs com lateralização definida, e os índices mais positivos de controle.

SPENCER et al (1983) mostraram que crises parciais mais frequentes e intensas podem ocorrer após secção do CC. De um total de 17 pacientes submetidos a calosotomia (parcial ou completa), cinco pacientes apresentaram este efeito: quatro pacientes com etiologia desconhecida e um com epilepsia pós-traumática. Todos apresentavam atividade bifrontal independente nos EEGs. Quatro dos pacientes haviam sido submetidos a calosotomia total, um a calosotomia anterior. Características ictais incluíram movimentos clônicos lateralizados, rotação corporal, postura tônica assimétrica, medo intenso, ou hemiparesia de longa duração. Algumas das crises parciais pareceram

um exagero do padrão crítico já existente; outras vezes, padrões ictais “de novo” surgiram após a secção calosa.

GATES et al (1984) investigaram os efeitos eletrencefalográficos decorrentes da secção calosa, em cinco pacientes submetidos a calosotomia total, por epilepsias refratárias de diferentes etiologias. Foram comparadas as taxas de paroxismos bilaterais síncronos e isolados, para estados comparáveis no ciclo vigília-sono, nos períodos pré e pós-operatórios. Todos os pacientes obtiveram uma redução acima de 90% na frequência das crises. Uma redução estatisticamente significativa na frequência de PBS por minuto foi obtida, embora não houvesse diferença estatística entre o número total de paroxismos (síncronos e focais) interictais, nos períodos pré e pós-operatórios.

SPENCER et al (1984) investigaram os efeitos da secção calosa sobre PBS em 13 pacientes submetidos a calosotomia (7 totais, 6 anteriores). Os pacientes foram mantidos com as medicações normais em todos os períodos de avaliação. Em um dos pacientes, houve abolição completa dos PBS após a cirurgia. Os outros 12 pacientes apresentaram graus variáveis de ruptura na sincronia bilateral dos paroxismos epileptogênicos. Os resultados qualitativos não diferiram, nos pacientes considerados individualmente, com o passar do tempo, com alterações na dosagem medicamentosa ou nos níveis séricos das mesmas.

MARINO & RAGAZZO (1985) relataram os resultados de 20 pacientes submetidos a graus variados de secção calosa parcial, cuja extensão foi controlada radiologicamente no período pós-operatório, por meio de um fio radio-opaco deixado no leito da secção. Divididos “fisiopatologicamente” em quatro grupos distintos, os melhores resultados no controle de crises foram obtidos nos pacientes com epilepsia generalizada associada a CEOL regular, 3-5 Hz, com cognição normal ou próxima do normal (cinco pacientes) e no grupo de pacientes com lesão hemisférica, candidatos naturais a hemisferectomia (três pacientes), seguidos pelo grupo de pacientes com epilepsias generalizadas secundárias

graves, em sua maioria compatíveis com SLG (9 pacientes). O melhor índice de controle individual foi obtido nos pacientes com lesões hemisféricas extensas, hemiplegia e atividade lateralizada no EEG.

GATES et al (1987) publicaram os resultados de 24 pacientes submetidos a calosotomia para tratamento de crises Ato e Ton, que resultavam em quedas e consequentes traumatismos crânio-encefálicos. A extensão das secções foi controlada pós-operatoriamente por ressonância magnética. Em 6 pacientes, a secção foi completa. Todos os pacientes apresentavam múltiplos tipos de crises. A frequência de todos os tipos de crise foi quantificada, para cada paciente, pelo período de 1 ano pré-operatório, e para o ano mais recente, desde a cirurgia. Uma redução estatisticamente significativa foi obtida para crises Ato e Ton, para todos os pacientes, mas também para as crises TCG e Cp. Três pacientes não apresentaram nenhum tipo de crise no período de seguimento. Seis pacientes apresentaram uma exacerbação na frequência e intensidade de Cp, e três outros apresentaram um novo tipo de Cp, após a cirurgia.

ANDERMANN et al (1988) apresentaram os resultados de 56 pacientes que foram submetidos a secções do terço anterior ou da metade anterior do CC. Em alguns casos, mesmo após uma segunda abordagem, as secções preservaram o esplênio, ou sua porção posterior. Os pacientes foram separados em quatro grupos, constituídos por quadros sindrômicos distintos, ou por doenças específicas que afetam o SNC: 13 pacientes com epilepsia frontal, 17 pacientes com epilepsia multifocal, 12 pacientes com doenças como esclerose tuberosa, Sturge-Weber, displasias corticais focais ou generalizadas, e outras, e 14 pacientes classificados como portadores da SLG. Os autores enfatizaram particularmente os bons resultados obtidos no controle de crises Ato e Ton associadas a quedas, nos pacientes com SLG, apesar da presença de graus moderados a severos de deficiência mental.

PURVES et al (1988) apresentaram 24 pacientes submetidos a calosotomia (dois terços anteriores do CC) para tratamento de crises refratárias, com três a 11 anos de seguimento pós-operatório. Considerando como excelente um resultado acima de 80% de redução na frequência e severidade das crises, os autores assim classificaram oito dos pacientes com crises que se originavam sempre de um hemisfério, cinco dos quais com evidências de alteração estrutural lateralizada e hemiatrofia, e quatro pacientes com SLG. Um paciente com quadro eletrencefalográfico multifocal também foi classificado como resultado excelente. Três pacientes não mostraram mudança significativa no controle das crises, todos classificados como encefalopatias difusas.

SPENCER et al (1988) relataram os resultados de 22 pacientes submetidos a calosotomia (9 secções parciais e 13 totais), realizadas com uma técnica uniforme, sempre por um mesmo cirurgião, e incluindo a abertura do ventrículo lateral para melhor visualização e controle da extensão do corte na porção anterior do CC. Nove pacientes apresentaram somente Cp ou nenhuma crise após a cirurgia. Este resultado foi estatisticamente associado à presença de lesão unilateral na TC, com paroxismos lateralizados no EEG, e com idade de início das crises abaixo dos cinco anos. Este resultado foi também mais frequente nos pacientes com hemiparesia, embora a associação não tenha sido estatisticamente significativa. Sete outros pacientes obtiveram controle das crises generalizadas, somando um total de 16 pacientes com controle de crises secundariamente generalizadas. Após secção calosa parcial, 11 entre 17 pacientes continuavam a apresentar crises generalizadas (35% de controle). Após calosotomia total, três entre 13 pacientes ainda apresentavam estas crises (77% de controle), mostrando uma eficácia duas vezes maior da secção total no controle de crises secundariamente generalizadas. Seis pacientes não obtiveram melhora na frequência das crises generalizadas. Cinco deles apresentavam EEGs multifocais, cinco tinham idade de início das crises acima dos cinco anos, e cinco apresentavam sinais de atrofia difusa à TC,

embora nenhuma das associações acima tenha obtido significância estatística. A correlação entre QI menor que 45 e permanência de crises generalizadas após a cirurgia foi estatisticamente significativa.

PAPPO et al (1989) relataram os resultados de calosotomias parciais e totais, realizadas em 10 pacientes, cinco dos quais apresentavam SLG. Dois destes pacientes obtiveram abolição completa das crises Ton e Ato após a cirurgia (de um total de cinco pacientes que obtiveram controle total). A frequência de crises TCG foi reduzida em 30 a 50%. Cp foram abolidas em três pacientes, e reduzidas em frequência em cinco outros. Houve redução na frequência de paroxismos bilaterais síncronos, após a cirurgia, em todos os pacientes.

GATES et al (1990) avaliaram os resultados de calosotomia em crianças abaixo de 12 anos, em um estudo colaborativo. Secções calosas, parciais ou totais, apresentaram uma resposta positiva no controle de crises Ton e Ato em 69% dos casos; crises TCG aparentemente apresentaram controle parcial; crises Mio, quando representando o tipo principal de crise, não apresentaram controle pela secção calosa; deficiência mental não representou uma contra-indicação específica ao procedimento.

MARINO et al (1990) avaliaram retrospectivamente os resultados de 35 calosotomias realizadas com controle eletrográfico intra-cirúrgico, na Universidade de São Paulo, entre os anos de 1978 e 1985. Vinte e oito pacientes foram estudados, 10 dos quais com avaliação da extensão seccionada por RM. Crises de Ausat, Ton, Ato e TCG apresentaram índices elevados de controle pós operatório. Em nove pacientes, crises remanescentes eram parciais, ou generalizadas de curta duração, aparentemente menos incapacitantes. Quatro pacientes, com lesões hemisféricas, com ou sem hemiparesia associada, tiveram excelentes resultados.

MARINO & GRONICH (1989) relataram resultados preliminares de estimulação crônica do CC por eletrodos implantados, em dois pacientes, e calosotomia parcial

estereotóxica em 10 pacientes. Os autores não apresentaram dados globais de controle de crises, indicando, no entanto, que a secção da metade anterior do CC foi realizada a partir de técnicas estereotóxicas convencionais, com o resultado controlado por RM, considerando o procedimento como de menor morbidade neurológica e neuropsicológica.

OGUNI et al (1992) estudaram 43 pacientes submetidos a calosotomia anterior. Os índices de redução na frequência de crises, de 75% ou acima, para as crises Ato, TCG e Ton (crises mais frequentes ou mais incapacitantes) foram, respectivamente, 70%, 20% e 50%. Este índice elevou-se, para as crises TCG, consideradas no conjunto, para 38%, e foi de 42% para as crises de Ausat, e de 50% para as Cp. Estes índices foram significativamente maiores para grupos de pacientes com secções de dois terços da extensão calosa, quando comparados às secções da metade anterior. Embora fosse identificada uma associação entre presença de hemiparesia e bons resultados, esta não foi estatisticamente significativa. Nenhum dos pacientes desta série obteve abolição completa das crises. Todos os pacientes com bons resultados, no entanto, mantiveram índices estáveis após 12 meses. Redução de 50% ou mais na frequência de crises foi obtida em 57% dos pacientes com SLG, em 75% dos pacientes com epilepsia frontal, e em 58% dos pacientes com quadros multifocais. A presença de deficiência mental nos pacientes com SLG, não impediu que as crises associadas a queda mostrassem uma melhora significativa.

NORDGREN et al (1991) relataram os resultados da secção calosa em 18 pacientes, com idade de 16 anos ou menos, com etiologias diversas, incluindo complicações neonatais, espasmos infantis, encefalite viral, hemiplegia infantil, síndrome de Rasmussen, doença de Sturge-Weber, e vários pacientes diagnosticados como SLG. Quatro pacientes com hemiparesia e lesões hemisféricas e três pacientes com encefalopatias difusas e distúrbios do comportamento apresentaram mais que 80% de controle na frequência das crises. Dois pacientes com SLG e deficiência mental grave não

apresentaram melhora, enquanto um paciente com SLG e deficiência mental leve obteve mais que 80% de controle. Globalmente, dois terços dos pacientes com crises Ton e TCG obtiveram controles acima de 80%. Dois pacientes apresentaram novos tipos de crise após a cirurgia, um deles apresentando crises parciais "de novo", e outro paciente, apresentando CPC.

SPENCER et al (1993a) relataram os resultados diferenciais de secções parciais (42 pacientes) e completas (22 pacientes, 16 destes submetidos a secção em dois estágios, iniciando pela calosotomia anterior), no controle de crises. Comparados como grupos separados, os pacientes com calosotomia anterior mostraram uma redução maior de crises Ato (100% de controle ou redução acima de 80% na frequência das crises) e TCG (83%), enquanto os pacientes com calosotomia total mostraram melhores resultados para crises Ton (57%) e crises TCG (68%). Lateralização dos achados eletrográficos, e QI acima de 80 foram significativamente associados com bons resultados, no grupo submetido a calosotomia parcial. Houve um incremento no controle de todos os tipos de crise, nos pacientes submetidos a uma segunda secção, sendo esta melhora mais importante para as crises TCG (60% apresentaram melhora após a segunda secção) e Ton (50%).

FIOL et al (1993) investigaram as alterações eletrocorticográficas (ECoG) intracirúrgicas, decorrentes da secção calosa, e seu valor preditivo para o controle das crises. O ECoG registrado durante a cirurgia, em 37 pacientes submetidos a calosotomia (parcial em 13 pacientes, e total em 24 pacientes), foi revisado retrospectivamente, para avaliar o grau de ruptura dos paroxismos bilaterais síncronos (PBS). Não houve diferença significativa entre o grau de redução das crises associadas a quedas (Ton ou Ato), para os dois grupos. Vinte e sete pacientes apresentaram paroxismos interictais durante o ECoG. Vários graus de ruptura dos PBS ocorreram em 78% dos pacientes. O grupo com maior grau de ruptura (7 pacientes), apresentou a maior porcentagem de redução das crises

(95,5%), porém 6 pacientes que não apresentaram ruptura dos PBS apresentaram 88% de redução de crises Ton/Ato. Não houve correlação estatisticamente significativa entre o grau de ruptura dos PBS e o controle de crises Ton/Ato.

CENDES et al (1993) relataram os resultados de secções calosas parciais e totais, em uma população pediátrica. Trinta e quatro pacientes, com 16 anos ou menos, 32 dos quais apresentando algum grau de deficiência mental, 26 com distúrbios comportamentais diversos (25 pacientes classificados como apresentando SLG). Treze pacientes tiveram calosotomia total, 4 deles associada à secção da CA; secção dos dois terços ou quatro quintos anteriores do CC foi realizada em 21 pacientes, em cinco dos quais associada à secção da CA. Quinze entre 20 pacientes (75%) com deficiência mental moderada, apresentaram resposta cirúrgica satisfatória (controle acima de 50% na frequência, com redução da severidade das crises), o mesmo ocorrendo para 6 entre 9 pacientes (67%) com deficiência mental grave, e 4 entre 5 pacientes (80%), com deficiência mental leve. As melhores respostas à secção calosa ocorreram para as crises Ato, Ton, TCG e Ausat, não havendo diferença estatística entre elas. Quatro pacientes com história prévia de episódios de estado de mal epiléptico, não apresentaram recorrência no período pós-operatório. Vinte e um pacientes (81%) apresentaram melhora no comportamento, julgada por questionário entre pais e tutores, e por avaliação psico-pedagógica.

REUTENS et al (1993) revisaram os resultados de 64 pacientes submetidos a calosotomia. Dezesesseis pacientes tinham história prévia de episódios de estado de mal epiléptico. Cinquenta e dois pacientes apresentavam uma disfunção cortical difusa, definida por lentificação contínua da atividade de base eletrencefalográfica. Paroxismos generalizados do tipo CEOL ocorreram no EEG interictal de 38 pacientes. Paroxismos focais ocorreram em 40 casos, e foram estritamente unilaterais em 20. Calosotomia parcial foi realizada em 49 pacientes, confirmada por RM em seis deles. Secção total foi realizada em 15 pacientes, confirmada por RM em todos. Abolição completa das crises

ocorreu em 12% dos pacientes (cinco pacientes com secção parcial, três com secção completa). O índice de resultados favoráveis (acima de 50% de controle) foi de 60% para crises Ato, 47% para crises Ton, 49% para crises TCG e 55% para Cp. Fatores associados com bom prognóstico para o controle das crises foram: coexistência de crises focais unilaterais, hemiplegia, paroxismos lateralizados no EEG, e lentificação focal unilateral no EEG (este último fator com significância estatística). Nos pacientes com encefalopatia difusa, um quadro eletrográfico típico de SLG surgiu como fator de bom prognóstico (sem validação estatística). Deficiência mental grave foi associada a um prognóstico pobre para o controle de crises Ato. Extensão da calosotomia foi realizada em 10 pacientes, havendo um incremento no controle de crises.

SPENCER et al (1993b) investigaram as alterações ictais decorrentes da secção calosa, em 18 pacientes submetidos a calosotomia parcial, e 10 pacientes submetidos a calosotomia total (extensão da secção cirúrgica comprovada por RM em 50% dos casos). Cinco pacientes entre 11 com secção parcial, e cinco em cinco com secção total, apresentaram uma transformação de crises bilaterais síncronas em crises de início unilateral ou focal, após a cirurgia. Ao todo, 7 pacientes com secção parcial e 7 com secção total mostraram uma "focalização" dos paroxismos no início das crises, reduzindo a extensão da área cortical envolvida nos momentos iniciais das crises.

De PAOLA & GATES (comunicação pessoal) recentemente estudaram dois pacientes com secção calosa completa, comprovada por RM, que apresentaram crises com início bilateral e síncrono no período pós-operatório, sugerindo que mecanismos subcorticais estariam operantes na organização da sincronia bilateral, nesses pacientes. Os autores desafiam o conceito de que o CC seria o único trato utilizado, no homem, para a bilateralização de crises.

MAMELAK et al (1993) estudaram a influência das dimensões calosas e da extensão da secção calosa, no resultado cirúrgico de 15 pacientes, quatorze deles

submetidos a secções parciais (metade anterior ou três quartos); cinco deles tiveram secção completa, em um segundo tempo. Um paciente foi submetido a calosotomia total em um estágio. Nove pacientes preencheram os critérios diagnósticos para SLG. Dois pacientes mostravam quociente de inteligência menor que 45, um deles apresentando um excelente controle de crises, após calosotomia total (no segundo tempo), não havendo melhora após secção parcial. O resultado no controle de crises não se mostrou significativamente associado ao tamanho do corpo caloso, ou à extensão da calosotomia, para o grupo de pacientes como um todo, e para as crises Ato e TCG.

BAUMGARTNER et al (1995) apresentaram os resultados de 24 pacientes com epilepsia refratária, submetidos a calosotomias clássicas e semi-estereotáxicas, com um resultado de controle de crises igual ou superior a 50% em 80% dos pacientes, um terço dos quais obteve controle quase total das crises. Os autores referem não haver encontrado associação entre extensão das secção calosa e resultado cirúrgico.

ANDERSEN et al (1996) relataram o efeito da calosotomia em 20 pacientes, com interesse especial na frequência de crises, redução da dosagem medicamentosa, dependência de familiares (índice de Barthel) e satisfação com os resultados. Cinquenta por cento dos pacientes obtiveram resultados favoráveis no controle das crises, sendo que em somente a metade deles, os próprios pacientes ou os responsáveis identificaram uma melhora significativa na qualidade de vida após a cirurgia, e estavam satisfeitos com o tratamento.

YANG et al (1996) estudaram a satisfação familiar após 25 calosotomias realizadas em crianças, com um seguimento médio de 19 meses, onde vinte pacientes apresentavam rebaixamento mental. Os autores demonstraram que a redução da frequência e severidade das crises, assim como a melhora no nível de habilidade para cuidados pessoais, participação familiar e desempenho escolar correlacionaram

positivamente com o nível de satisfação com os resultados (76% dos pais consideraram-se satisfeitos com o resultado cirúrgico).

GUILLIAM et al (1996) avaliaram a qualidade de vida e nível de satisfação nas famílias de 17 pacientes epiléticos submetidos a calosotomia, após a média de 26 meses de seguimento pós operatório. Quinze das famílias (88%) mostraram-se satisfeitas com os resultados cirúrgicos, tendo esses pacientes apresentado pelo menos 50% de redução na frequência das crises. A porcentagem de pais que relataram satisfação entre os pacientes com mais de 80% de melhora no controle de crises não foi diferente da porcentagem de satisfação entre os pais de pacientes com 50 a 80% de melhora. Outros motivos para relatar satisfação com os resultados cirúrgicos foram a melhora na atenção, hiperatividade e comportamento, influenciando positivamente os níveis de satisfação familiar.

CALOSOTOMIA PARA TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA ASSOCIADA A DEFEITOS DE MIGRAÇÃO NEURONAL

STEARNS et al (1989) descreveram uma paciente com heterotopia cortical multifocal bilateral, identificada por RM, e crises Ato refratárias ao tratamento medicamentoso, e crises Ausat, associadas a CEOL frequentes durante o sono. A paciente foi submetida a calosotomia completa, em dois estágios, apresentando somente uma crise Ato e duas crises Ausat, em um período de 8 meses de seguimento pós operatório.

LANDY et al (1993) descreveram uma paciente com heterotopia laminar cortical bilateral extensa, deficiência mental leve, e crises Ato refratárias, em média de uma a três vezes ao dia, tratada por secção dos dois terços anteriores do CC. O seguimento pós operatório, de 16 meses, comprovou a ocorrência de cinco crises Ato e três crises TCG, neste período. Os autores relataram também uma melhora do nível de alerta e atividade.

KUZNIECKY et al (1993) relataram sete pacientes submetidos a calosotomia parcial ou total para o tratamento de crises de queda associadas a síndrome peri-silviana bilateral congênita. Cinco pacientes tiveram suas crises controladas, sendo as mesmas muito reduzidas nos dois pacientes restantes.

PALMINI et al (1991) descreveram quatro pacientes com síndrome do córtex duplo, submetidos a calosotomia parcial com redução significativa das crises de queda.

PALLINI et al (1995) descreveram 4 pacientes com displasias corticais bilaterais associadas a síndromes epiléticas refratárias, submetidos a calosotomia anterior, com controle total das crises generalizadas em dois pacientes, e redução de 89-97% na frequência das crises generalizadas em outros dois.

CALOSOTOMIA PARA O TRATAMENTO DE CRISES REFRATÁRIAS EM VÁRIAS ETIOLOGIAS E PARA ESPASMOS EM SALVAS NA SLG

PINARD et al (1992) relataram o resultado de calosotomias parciais (19 pacientes) e totais (15 pacientes), no tratamento de crises associadas a diversas etiologias. Os resultados negativos no controle de crises (cinco calosotomias totais e 7 calosotomias anteriores) ocorreram em pacientes com epilepsia partialis continua (um paciente), lissencefalia (três pacientes de três), hamartoma hipotalâmico (um paciente), lesões focais unilaterais (três em três pacientes), EOL contínua com lesões bilaterais (um paciente), e síndrome de West criptogênica sem sinais localizatórios (quatro em quatro pacientes). Melhora no controle de crises ocorreu nas seguintes patologias: síndrome de West com sinais focais (7 em 7 calosotomias totais); epilepsia mioclônica severa da infância (duas em duas calosotomias parciais); síndrome de Lennox-Gastaut criptogênica (oito em oito calosotomias parciais).

DONAT & KOSNIK (1993) investigaram o efeito da calosotomia em cinco pacientes (três secções totais, duas parciais) com SLG, que apresentavam, além das crises habituais na síndrome, espasmos em salvas (Donat & Wright, 1991). As crises Ton responderam ao tratamento em todos os pacientes. A frequência dos espasmos em série diminuiu transitoriamente, em apenas um paciente, não havendo resposta nos demais.

TALWAR et al (1995) relataram cinco pacientes com crises de espasmos em flexão/extensão em salvas, desde o primeiro ano de vida, continuando até os 14 anos, e associados a múltiplas formas de crises generalizadas. Três desses pacientes foram submetidos a calosotomia, com melhora limitada das crises.

EVOLUÇÃO DA CALOSOTOMIA:

VARIAÇÕES NA EXTENSÃO E NA TÉCNICA DA SECÇÃO COMISSURAL

Originalmente, a calosotomia terapêutica foi parte de uma secção comissural extensa (Van WAGENEN & HERREN, 1940; BOGEN et al, 1962, 1965), que incluiu estruturas telencefálicas como CC, CA, CH, *Fórnix* unilateral e diencefálicas, como a *Massa Intermedia*. Desde então, a experiência acumulada no seguimento de pacientes com múltiplas combinações de secção comissural e o advento das técnicas microcirúrgicas tornaram possível a redução significativa da morbilidade neurológica e neuropsicológica, sem comprometer a eficácia no controle das crises. A secção combinada do CC, da CA e de um *Fórnix* foi escolhida por LUESSENHOP et al (1970) para o tratamento de crises refratárias em crianças. A primeira série de pacientes da clínica Dartmouth-Hitchcock envolveu a secção de porções variadas do CC, associada à secção da CA, CH e um *Fórnix* (WILSON et al, 1975, 1977). A segunda série de pacientes desta mesma clínica foi submetida a secções em dois estágios, compreendendo o CC e CH (WILSON et al, 1982). Inicialmente, a secção do segmento posterior (aproximadamente, a metade posterior da extensão do CC) foi realizada no primeiro tempo cirúrgico, seguida da complementação (secção completa), após 6 meses.

Um pequeno número de variações técnicas persistiu até os dias atuais. Alguns grupos realizaram basicamente secções parciais do CC, variando a extensão dos segmentos seccionados entre a metade anterior, e dois terços ou quatro quintos da extensão total do CC (MARINO & RAGAZZO, 1985; MARINO et al, 1991; PURVES et al, 1988; FUIKS et al, 1991; OGUNI et al, 1991). Outros autores preferiram a secção estagiada, iniciando pelo segmento anterior (ROBERTS, 1986, 1988, 1990; MAXWELL et al, 1987; WYLER, 1993). Quatro séries de calosotomias publicadas recentemente, relataram tanto secções parciais quanto completas, em dois estágios ou em um único

estágio (CENDES et al, 1993; SPENCER et al, 1993; REUTENS et al, 1993; MAMELAK et al, 1993).

A parte essencial da técnica de calosotomia consistiu na sucção por aspirador cirúrgico, da massa calosa na linha média, após a abordagem por via inter-hemisférica através de craniotomia parasagital, e exposição das fibras do CC entre as duas artérias pericalosas, por afastamento das porções mediais dos hemisférios. A maioria dos pacientes relatados na literatura foram operados sob anestesia geral, em posição supina, com ligeira flexão da cabeça à frente. Variações possíveis, utilizando o decúbito lateral (WYLER, 1993), ou a posição prona (GATES, comunicação pessoal), foram também utilizadas. Alguns grupos utilizaram duas craniotomias, uma anterior e outra posterior à sutura coronária, para os dois estágios, enquanto outros autores utilizaram uma única craniotomia, na altura da sutura coronariana, para ambas as abordagens ou mesmo para a secção completa em um único tempo cirúrgico (MARINO & RAGAZZO, 1985; CENDES et al, 1993). A exposição inter-hemisférica foi realizada, com concordância universal, pela retração do hemisfério não dominante.

O uso de referências anatômicas intra-cirúrgicas não é muito preciso, mas em todos os casos descritos, aparentemente foi possível identificar o trecho da junção entre a porção posterior do tronco e o início do esplênio, por um afilamento natural desta porção calosa, e pela aposição dos fórnices junto ao aspecto ventral do CC posterior (ROBERTS, 1993). A utilização de ultra-som intra-operatório para delimitar o CC e a extensão da secção foi relatada por CENDES et al (1993). AWAD et al (1990) descreveram duas técnicas, utilizando RX intra-operatório, e pontos de marcação de identificação fácil (glabella, inion, bregma), para calcular aproximadamente o ponto de intersecção entre os dois terços anteriores e o terço posterior do CC.

Monitorização eletrencefalográfica ou eletro-corticográfica trans-cirúrgica foi realizada em alguns centros, para identificar agudamente a interrupção dos paroxismos

bilaterais síncronos pela ruptura do CC (MAXWELL et al, 1987; MARINO & RAGAZZO, 1985; FIOL et al ,1993). Estes últimos autores identificaram a interrupção dos PBS, agudamente, em 78% das cirurgias (calosotomias parciais ou totais), não encontrando, no entanto, correlação com o controle de crises pós cirúrgico.

MARINO & GRONICH (1989) descreveram a utilização de método estereotáxico para guiar lesões cirúrgicas induzidas por radio-frequência, como meio de produzir secções controladas do trecho anterior do CC. Esta técnica apresenta grande potencialidade, por apresentar uma baixa morbidade e a capacidade de induzir extensões controladas de secção.

BAUMGARTNER et al (1995) descreveram recentemente uma técnica de calosotomia realizada por radio-frequência, semi-estereotáxica, que utilizaram em quatro pacientes com epilepsia refratária, em um procedimento realizado em múltiplos estágios.

COMPLICAÇÕES NEUROCIRÚRGICAS

A primeira série de 10 pacientes submetidos à comissurotomia apresentou um número elevado de complicações neurocirúrgicas: dois casos de hidrocefalia, dois casos de meningite asséptica, duas meningites sépticas e um caso de hemiplegia (WILSON et al, 1977).

A secção calosa extraventricular, com ou sem secção da CH, reduziu muito a morbidade do procedimento, diminuindo a frequência e severidade das complicações cirúrgicas. A segunda série de pacientes, dos mesmos autores, mostra somente dois casos de infecções locais, sendo o maior número de complicações descritas, relacionadas a efeitos neuropsicológicos da desconexão inter-hemisférica (WILSON et al, 1982).

GATES et al (1984) informaram 2 complicações neurocirúrgicas na sua primeira série de 6 pacientes, sendo um caso de hematoma epidural e um infarto cortical parasagital. Em uma série posterior de 24 pacientes (incluindo os 6 casos iniciais), complicações adicionais foram: um caso de infecção local e um hematoma epidural (GATES et al, 1987).

PURVES et al (1988) relataram dois casos de hematoma subdural, após calosotomia, em uma série de 24 pacientes.

PAPO et al (1989) em sua série de 10 pacientes, referiram somente uma complicação pós-operatória, consistindo de reação meníngea transitória.

No relato de 34 casos pediátricos de CENDES et al (1993) foram informados cinco casos de ventriculite asséptica, um caso de hematoma subdural, e quatro infecções locais.

REUTENS et al (1993) relataram quatro meningites assépticas, quatro infecções locais e um hematoma epidural, em sua série cooperativa de 64 pacientes.

MAMELAK et al (1993) descreveram duas infecções ósseas em uma série de 20 cirurgias, realizadas em 15 pacientes.

BAUMGARTNER et al (1995) informaram dois casos de meningite química como única forma de complicação pós cirúrgica em sua série de calosotomias semi-estereotáxicas.

ASPECTOS NEUROLÓGICOS E NEUROPSICOLÓGICOS DA CALOSOTOMIA: EFEITOS DE COMPRESSÃO CORTICAL E DE DESCONEXÃO HEMISFÉRICA

Uma extensa literatura em Neuropsicologia acumulou-se nos últimos 50 anos, a respeito das funções dos sistemas comissurais neocorticais humanos, e das consequências da secção de fibras comissurais no CC, de ocorrência natural ou cirúrgica (BOGEN, 1993). Outros fatores, além da interrupção de fibras comissurais podem concorrer para determinar o quadro de disfunção neurológica e neuropsicológica (agudo ou crônico), que se convencionou chamar de síndrome de desconexão hemisférica, como efeitos de compressão e isquemia cortical por retração cirúrgica nas regiões mesiais frontais e do giro do cíngulo; lesão de fibras de projeção, e lesão de fibras de decussação das regiões mesiais corticais para os núcleos caudados contralaterais, que formam um contingente importante que cruza o caloso humano (LOCKE & YAKOVLEV, 1968). Considerada a topografia das fibras no CC, é certo que a extensão da secção influencie o perfil das disfunções encontradas (RISSE et al, 1989).

Disfunções decorrentes da secção do caloso anterior

A secção das fibras anteriores do CC determina paresia do membro inferior não dominante, incontinência e redução do fluxo da fala espontânea (WILSON et al, 1978; SUSSMAN et al, 1983; SPENCER et al, 1988; REEVES , 1991). A redução na espontaneidade da fala é variável, podendo ser quase imperceptível em alguns, até o mutismo em outros. A paresia não dominante também é de grau variável. Pode ocorrer uma desinibição do reflexo de *grasping* forçado, na mão não dominante. O quadro de instalação aguda, no pós operatório imediato, e dura geralmente poucos dias ou semanas. Quando testes sensíveis aos distúrbios da comunicação inter-hemisférica são

utilizados, torna-se evidente que déficits de transferência de informação sensorial ocorrem em várias modalidades, com preservação quase constante da transferência de informação visual, nas calosotomias parciais que preservem parte do esplênio (RISSE et al, 1989). Apraxia dos membros do dimídio esquerdo, relatado em algumas séries iniciais de calosotomia parcial, não foi verificada nas séries publicadas mais recentemente, e pode estar associada a alterações fronto-parietais à direita, causadas por retração cirúrgica.

Disfunções decorrentes da secção do caloso posterior

Após calosotomias posteriores, o paciente é capaz de reconhecer objetos com a mão não dominante, mas é incapaz de dizer o que reconhece, provavelmente porque o hemisfério preferencial para a linguagem não recebe informações do hemisfério contralateral, que por sua vez não apresenta habilidade verbal (RISSE et al, 1989; REEVES, 1991). Situação semelhante ocorre com estímulos visuais, apresentados taquistoscopicamente ao lobo occipital não dominante. Mesmo que estas alterações sejam permanentes, elas não parecem incapacitar significativamente, a não ser que o paciente apresente, previamente à cirurgia, uma hemianopsia no campo visual dominante, quando a calosotomia teria um efeito devastador (SPENCER et al, 1988; PILCHER & OJEMANN, 1993).

Disfunções decorrentes da secção completa do CC

A desconexão completa do CC determina o surgimento da desconexão inter-hemisférica ("split-brain"), que ocorre de maneira transitória em 30%, e de maneira permanente em 5% dos pacientes calosotomizados em um único tempo cirúrgico

(PILCHER & OJEMANN, 1993). Todas as conexões comissurais, sensoriais e motoras, são interrompidas. Como consequência, a mão não dominante fica incapacitada de responder a comandos verbais ("alien hand"), podendo eventualmente apresentar função antagônica à da mão dominante, quadro denominado de apraxia diagonística (SPENCER et al, 1988). Os movimentos axiais, regidos predominantemente por fibras córtico-espinais não cruzadas, permanecem coordenados (REEVES, 1991). Déficits de memória podem ocorrer após calosotomias parciais (2%) ou completas (8%), segundo SPENCER et al (1988).

IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a resposta terapêutica à calosotomia pela determinação da modificação na frequência de cada tipo de crise, em 51 pacientes com diagnóstico de síndrome epiléptica generalizada refratária, após secção parcial ou total do CC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar e comparar a frequência dos seguintes tipos de crise nos períodos pré e pós operatórios: Ton, Ato, TCG, Ausat, Mio, Cp e Esp-sl.

2.Determinar a modificação na frequência de cada tipo de crise, separadamente, para os pacientes submetidos a cada um dos procedimentos: calosotomia total e calosotomia parcial. Comparar a eficácia dos dois procedimentos.

3. Determinar a modificação na frequência de cada tipo de crise, separadamente, para os pacientes que apresentaram história prévia de SW. Comparar a eficácia da calosotomia total e parcial neste grupo.

V

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

No período compreendido entre setembro de 1986 e junho de 1995, 76 pacientes com síndromes epiléticas generalizadas graves foram submetidos a calosotomia no Centro de Tratamento de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Goiânia (CTE-ING). As indicações clínicas e critérios para tratamento cirúrgico de epilepsia, como praticados neste centro, estão descritas no Apêndice I. Foram estudados 51 pacientes no presente trabalho, portadores de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, que foram acompanhados no ambulatório de epilepsia da mesma instituição, e internados para investigação e tratamento cirúrgico, ao longo do período mencionado. As idades variaram de 1 a 28 anos, com média de 9,4 anos. Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino, e 23 do sexo feminino. Todos os procedimentos investigativos e cirúrgicos relativos ao tratamento dos pacientes submetidos a calosotomia, no período de estudo, foram acompanhados pelo autor, para documentar as dificuldades técnicas encontradas, possíveis intercorrências e complicações cirúrgicas imediatas ou tardias, assim como para avaliar a extensão da secção calosa realizada. As avaliações neurológica, laboratorial, eletrencefalográfica e neuropsicológica, assim como os exames de tomografia computadorizada (TC) e os procedimentos cirúrgicos, foram realizados no próprio CTE-ING. Os exames de ressonância magnética (RM) foram realizados no departamento de Neuro-radiologia da Clínica Santa Mônica, em Goiânia. Os dados foram obtidos dos prontuários de internação e das fichas de ambulatório dos pacientes, constantes no arquivo do CTE-ING. Os pacientes foram selecionados por apresentar dados de acompanhamento pré e pós operatórios considerados adequados para avaliar a frequência das várias formas de crises, durante períodos pré e pós operatórios onde a combinação e dosagem dos medicamentos anti-epiléticos estiveram praticamente idênticos. Os períodos de seguimento dos pacientes estendem-se de 12 a 108 meses, com média de 46 meses.

Os dados aqui apresentados referem-se à avaliação pós operatória de 6 meses, para cada paciente.

O Quadro 1 (pág. 50-54) mostra a idade de início dos sintomas e a idade de cada paciente, à época da cirurgia, assim como os tipos de crise, antecedentes relevantes de história, o resultado do exame neurológico, de EEG interictal e de neuroimagem, no período pré-operatório. Todos os pacientes apresentaram mais de uma forma de crise, e a distribuição dos tipos de crise aparece na Figura 3 (pág. 55), enquanto sua frequência de aparecimento, se diária ou esporádica, é mostrada na Figura 4 (pág. 56).

Todos os passos do procedimento abaixo estão estabelecidos na rotina de avaliação dos pacientes indicados para investigação e tratamento de epilepsias generalizadas refratárias, no CTE-ING, e foram utilizados para os pacientes constantes neste trabalho.

Os critérios clínicos utilizados para a inclusão foram:

1. Tipos de crise: presença de crises no mínimo diárias, refratárias ao tratamento medicamentoso, de um dos seguintes tipos: Ton, Ato, Ausat, TCG, Mio, Esp-SI, com associação de pelo menos duas delas, e presença não obrigatória de CPS e/ou CPC (consideradas em conjunto e denominadas aqui de CP). As características das crises, descritas de acordo com a Classificação Internacional das Crises Epilépticas (COMMISSION..., 1981), constam do Apêndice II.

2. Refratariedade às drogas anti-epilépticas (DAE)- mínimo de 6 meses de tratamento clínico acompanhado no ambulatório do CTE-ING, com medicamentos considerados de primeira linha para o controle das crises descritas acima, em associação entre duas ou mais das seguintes DAE:

- Valproato de Sódio (VPA) em doses de 20 a 40 mg/Kg.dia, com níveis séricos entre 50 e 100 mg/dl.

- Carbamazepina (CBZ) em doses de 25 a 30 mg/Kg.dia, com níveis séricos entre 5 e 12 mg/dl.

- Difenil-hidantoína (DPH) em doses de 5 a 10 mg/Kg.dia, com níveis séricos entre 10 e 20 mg/dl.

- Clobazam (CLBZ) em doses de 10 a 60 mg/dia (dosagem de nível sérico não disponível).

- Clonazepam (CLZ) em doses de 0,01 a 0,05 mg/Kg.dia, com níveis séricos entre 0,05 e 0,10 mg/lt.

- Nitrazepam (NTZ) em doses entre 0,5 e 1,0 mg/Kg.dia (dosagem sérica não disponível).

Foram realizadas, para todos os pacientes, pelo menos uma tentativa terapêutica com as associações VPA-CBZ e VPA-CLBZ. Para os últimos 10 pacientes deste grupo, foi também realizada uma prova terapêutica com a associação VPA-LMT(Lamotrigina).

3. Presença de déficit cognitivo global na forma de retardamento do desenvolvimento neuro-psicomotor (RNPM), em qualquer grau, associado ou não a distúrbio de atenção, comportamento hiperativo e outros distúrbios do comportamento. A caracterização clínica do RNPM dependeu da presença de: evidente atraso no desenvolvimento motor, da marcha e da fala, reconhecidos pelos pais e professores, e ao exame neurológico; evidente atraso ou impedimento do aprendizado reconhecido pelos pais e professores, e não dependente de dificuldades psicológicas ou sociais.

4. Critérios eletrencefalográficos:

4a. Interictais - presença de atividade do tipo complexo espícula-onda lenta (CEOL) com frequência menor que 3Hz, regular ou irregular, com acentuação focal ou multifocal. Presença de atividade do tipo complexos de poliespícula-onda lenta

(CPEOL) e múltiplas espículas generalizadas (MEG), durante sonolência ou sono NREM. Atividade de base lentificada, difusamente ou regionalmente.

4b. Ictais - crises associadas a paroxismos de CEOL generalizados, com ou sem acentuação focal ou a episódios de depressão elétrica difusa (DED) ou atividade rítmica difusa de baixa amplitude (ARD).

Os critérios de exclusão utilizados foram:

1. Recusa por parte dos pais, familiares ou do próprio paciente, em aceitar os riscos inerentes aos procedimentos investigativos e cirúrgicos.
2. Presença de doença progressiva, sistêmica ou neurológica, que representasse uma prioridade anterior à da síndrome epiléptica por si.
3. Dúvidas quanto à aderência ao tratamento medicamentoso, e quanto à motivação adequada para observar todos os passos do protocolo.

Avaliação pré operatória

A avaliação pré operatória de todos os pacientes foi realizada segundo o protocolo de cirurgia de epilepsia do CTE-ING (Apêndice I). Uma história clínica e das crises foi obtida, para cada paciente, relatada pelos pais ou tutores, ou pessoal de saúde ou educação, que tenham acompanhado o paciente por longo período de tempo. Estes dados foram obtidos desde a primeira avaliação ambulatorial. Nessa fase, foi realizada uma descrição detalhada dos tipos de crise apresentadas por cada paciente, e das frequências de ocorrência de cada tipo. Também nessa fase, e em três ocasiões subsequentes, os pais ou tutores foram orientados na diferenciação dos tipos diversos de crises, por imitação pelos profissionais, e visualização de vídeos demonstrativos. Para os últimos 20 pacientes, registros vídeo-eletrencefalográficos (VT/EEG) prolongados

demonstraram a presença de crises compatíveis com as descritas pelos observadores habituais.

Avaliação da frequência de crises

Após as fases iniciais acima, os pais ou responsáveis treinaram a utilização do calendário mensal de crises, que passaram a ser preenchidos pelos mesmos, e que os mantiveram atualizados, retornando-os a cada consulta de reavaliação. Para identificar crises com apresentação exclusiva durante sono, os observadores foram instruídos a observar períodos de sono diurno, ou curtos períodos após o início do sono noturno.

A frequência média de crises de cada tipo foi calculada com base nos últimos três calendários mensais de crise, apresentados anteriormente à época da cirurgia. Um modelo do calendário de crises é visto no Apêndice IV.

Avaliação eletrencefalográfica

Cada paciente foi submetido a um ou mais registros prolongados, com média de 4 horas contínuas de duração, com a intenção de observar a frequência e morfologia da atividade epileptogênica interictal, durante vigília, sonolência e sono induzido. A medicação utilizada na indução de sono foi o Hidrato de Cloral, em doses de 200 a 2000 mg, na forma de xarope na concentração de 15%, em uma única tomada. Os exames foram realizados em aparelhos Nihon-Kohden, com 18 ou 21 canais, utilizando-se o sistema internacional de colocação de eletrodos, com eletrodos de Ag/AgCl, e pasta eletrolítica Elefix ® de longa duração.

Os últimos 20 pacientes foram também submetidos a registros VT/EEG com duração contínua de 24 a 72 horas, com o intuito de observar atividade ictal. Os registros

foram realizados em aparelho Nihon-Kohden de 18 canais, acoplado a um sistema Biomedical Monitoring Systems (BMSI) de video monitorização, para 16 canais simultâneos.

Avaliação de Neuroimagem

Pelo menos um exame pré operatório de RM foi obtido para 26 pacientes (51%). Os exames de RM foram realizados em um aparelho Phillips Gyroscan com magneto supercondutor de 0,5 T. A rotina de avaliação compreendeu cortes coronais em T1 e T2, cortes axiais em T2, e cortes sagitais em T1 e Inversão-Recuperação, para avaliação da extensão e conformação do CC.

Os primeiros 28 pacientes (55%) foram submetidos a uma avaliação pré operatória por tomografia computadorizada (TC). Os exames tomográficos foram realizados em um aparelho Phillips CT 350, com cortes axiais de 6 ou 9 mm. de separação.

Dosagem sérica de drogas anti-epilépticas (DAE)

Todos os pacientes foram submetidos a dosagens séricas das DAE. A dosagem foi realizada pelo menos 1 vez para cada DAE em uso, com exceção de CLBZ e NTZ, não disponíveis em nosso laboratório. As dosagens foram realizadas por método de ensaio imuno-enzimático ou de polarização, com material colhido em jejum, antes da primeira tomada, para todas as DAE em uso.

Avaliação neuropsicológica

Dez pacientes foram avaliados utilizando-se a escala de desenvolvimento de Gesell e a escala de maturidade mental Colúmbia (BURGEMEISTER et al, 1972), com o objetivo de traçar um perfil de desenvolvimento intelectual de pacientes com RNPM moderado a severo, inacessíveis por outras baterias de testagem cognitiva. O número de pacientes testado foi insuficiente para permitir inferências a respeito do perfil intelectual como fator prognóstico no controle de crises.

Discussão clínica e decisão cirúrgica

Para todos os pacientes, a decisão pela intervenção cirúrgica foi tomada após uma discussão clínica por uma equipe multiprofissional, constituída por neurologista, neuropediatra, psiquiatra, neuropsicóloga, neuro-radiologista, neurocirurgião e assistente social. Para os pacientes operados a partir de agosto de 1994, um consentimento pós-informado esclarecedor foi utilizado para a discussão com a família, sendo lido em voz alta por um dos membros da equipe, e as dúvidas esclarecidas, previamente à assinatura do consentimento, pelos responsáveis. A extensão da secção calosa (parcial ou total) foi decidida, à época, com base nos riscos do desenvolvimento de sequelas neuropsicológicas, de forma que os pacientes com graus maiores de déficit cognitivo foram indicados para secções totais, por apresentarem menor risco de desenvolver sintomas desconectivos. Alguns dos pacientes indicados para calosotomia total tiveram somente secção parcial, por motivos técnicos que impediram o prosseguimento da secção, durante o ato cirúrgico.

Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes foram operados sob anestesia geral, induzida por Thiopental e mantida por Fentanyl® e Protóxido de Nitrogênio. Os pacientes foram operados em decúbito dorsal, com a cabeça ligeiramente fletida para a frente, através de craniotomias paramedianas, de aproximadamente 6 cm. no sentido antero-posterior, e 8 cm. no sentido látero-lateral. Em todos os casos, após a exposição da fissura inter-hemisférica, identificou-se ao longo da exposição, o trajeto das artérias pericalosas. As fibras do CC foram abordadas em seu trajeto entre as duas artérias, e aspiradas por sucção, com cauterização dos pequenos vasos, no sentido antero-posterior. Os pontos de referência utilizados foram: o joelho do CC, a lamina terminalis, o ponto de afilamento do CC na transição do tronco para o esplênio (istmo do CC, vide figura 1). Nas secções parciais, o limite posterior foi demarcado pelo istmo. O limite anterior foi demarcado pela visão da lamina terminalis ou pelo afilamento progressivo dos feixes do CC, na porção rostral. Em 6 pacientes, após secção parcial do CC, o ventrículo lateral foi aberto, para proceder-se à identificação e secção por aspiração, da CA na linha mediana. A extensão das secções realizadas foi a seguinte:

- em 16 pacientes, calosotomia total em um único tempo cirúrgico;
- em 2 pacientes, calosotomia total em 2 tempos cirúrgicos;
- em 33 pacientes, calosotomia parcial (mínimo 2/3 da extensão calosa).

Todos os pacientes foram submetidos a antibioticoterapia profilática nas primeiras 24 horas. Durante o ato cirúrgico, os pacientes receberam uma dose de DPH de 15 mg/Kg, diluída em 500mg. de soro fisiológico, e 20 mg. de CLBZ intra-retal, no intuito de prevenir crises no período pós operatório imediato. Os pacientes reassumiram o uso de DAE oral, na combinação e posologia idêntica à pré operatória, nas primeiras 24 ou 48 horas após a cirurgia.

Avaliação pós operatória

No período pós operatório imediato, os pacientes foram examinados com o objetivo de identificar um dos seguintes sinais:

1. Mutismo, definido como a redução da expressão verbal espontânea, em grau moderado ou severo, levando à total supressão da fala espontânea ou à fala empobrecida, mesmo com o paciente cooperativo (todos os pacientes testados);
2. Distonia postural axial, definida como postura espástica em torção, geralmente da musculatura do pescoço ou para-vertebral (todos os pacientes testados);
3. Negligência do hemisfério esquerdo, definida como uma falha em reconhecer, atuar sobre ou reagir a estímulos significativos neste hemisfério (45 pacientes testados);
4. Distúrbio da coordenação motora bilateral, definido como movimentos ou posturas que exijam a atuação cooperativa das duas mãos ou dos dois pés, como por exemplo, retirar uma carta de baralho entre várias seguradas pela outra mão (43 pacientes testados).

No período de um ano pós-operatório, os pacientes foram reavaliados no mínimo uma vez, a cada três meses. O calendário de crises foi mantido atualizado pelo menos em um desses períodos de três meses consecutivos. Ele foi utilizado, da mesma maneira do pré operatório, para o estudo da frequência das crises.

Vinte e oito pacientes (54,9%) tiveram exames de RM pós operatória, demonstrando a extensão da secção calosa. Em 10 pacientes (20%), a extensão da secção foi avaliada por ultrasonografia trans-operatória, e nos demais, foi julgada subjetivamente pelo cirurgião, somente com base nos pontos de referência citados anteriormente.

Quadro 1: Descrição dos Pacientes

Pac.	Id. na cirurg. (anos)	Id. ini. sint.	Tipos de crises	Anamnese parcial	Exame neuro	EEG	Imagem	Etiologia presumida
1	06	07 m.	TCG/Ton/Cp	Parto distóci- co	Diplegia esp. DC grave	CEOL / CPEOL	Atrofia cortical difusa (TC)	Anóxia neonatal
2	11	02 a.	Ato/Ausat/ TCG/Cp	Anóxia neona- tal	DC grave. Dist. comport.	CEOL / MEG	Normal (TC)	Anóxia neonatal
3	16	06 m.	TCG/Ton/Ato/ Mio/Ausat	DNPM normal até 6 m.	Diplegia esp. DC grave	CEOL / CPEOL / MEG	Atrofia cortical difusa (TC)	EMTCG febril
4	17	05 a.	Ton/Ato/Ausat Mio/TCG	Anóxia neona- tal	DC grave	CEOL / CPEOL	Dilatação vent laterais (TC)	Anóxia neonatal
5	07	03 m.	Ton/Mio/Ausat	Parto normal. S. West	DC moderado	CEOL / CPEOL / DED	Normal (TC)	Síndrome de West criptog.
6	08	08 m.	TCG/Ton/Aus Mio/Cp	RNPM	DC moderado	CEOL	Normal (TC)	Criptogênico
7	24	06 m.	Ton/Mio/ Cp	Coma + Hemi- paresia (6 m.)	Hemip.Dir.DC mod. Disfasia	CEOL / CPEOL	Atrof.cer.+Cist porencef. esq.	Hipóxia/ isquemia
8	05	01 a.	Ton/Ato/Mio	RNPM	DC moderado	CEOL	Normal (TC, RM)	Criptogênico
9	10	04 a.	TCG/Ato/ Ton/Mio	Coma. E. M. TCG.	DC moderado Ataxia	CEOL / CPEOL	Atrof. cerebral difusa (TC)	Hipóxia/ isquemia
10	06	06 m.	Ton/Mio/Esp.	S. West. Hipotonia	DC grave Hipotonia	CEOL / CPEOL / DED	Normal (TC)	Síndrome de West
11	14	07 m.	Ton/Ato/ Cp	S. West	DC grave Dist. Comport.	CEOL / CPEOL	Normal (TC, RM)	Síndrome de West/criptog.

Quadro 1 (continuação)

Pac.	Id. na cir. (anos)	Id. ini. sint.	Tipos de crises	Anamnese parcial	Exame neuro	EEG	Imagem	Etiopatogenia
12	05	03 m.	Esp/Ato	Hidrocefalia	DC moderado	CPEOL / MEG	Atrofia bi-frontal (TC)	S. West/ Hidrocefalia
13	08	03 m.	TCG/Ton/Ato/ Mio	S. West	Diplegia esp. Ataxia. DC gr.	CPEOL / MEG	Normal (TC)	S. West/ Disp. Cortical Dif.
14	09	08 m.	TCG/Mio/Ton Cp	Ataxia. Mioclonias	DC grave. Ataxia Tremor	CPEOL / MEG	Normal (TC)	EMTCG/D. febril
15	05	01 a.	Ton/Ausat	Parto normal. RNPM	DC leve	CEOL / CPEOL	Normal (TC, RM)	Criptogênico
16	23	07 a.	Ton/TCG Cp/Ausat	Parto normal. RNPM	DC moderado	CEOL / CPEOL	Normal (TC, RM)	Criptogênico
17	11	03 m.	Ton/Ato/Ausat Mio/TCG/Cp	Anoxia neonatal	DC grave	CEOL / CPEOL / MEG	Atrofia cortical (RM)	Síndrome de West/criptog.
18	08	07 m.	Ton/Ato/ Mio/Aus/TCG	S. West	DC moderado	CEOL / CPEOL / MEG	Normal (TC)	Síndrome de West/criptog.
19	12	08 m.	Ton/TCG/Cp	Encefalite	DC grave Cegueira cort.	CEOL	Lesão Parieto Occip. (TC)	Meningoencefal. DVP
20	06	02 m.	Ton/TCG Cp	Parto normal. RNPM	DC moderado Ataxia marcha	CEOL	Atrofia bi-frontal (TC)	EMTCG febril
21	09	05m	TCG/Ton/Ato/ Cp/Mio	Prematura. Hipotonia.	DC moderado Hipoacusia	CEOL multifocal	Normal (TC)	Anóxia neonatal
22	06	1a5m	TCG/Ton/Ato/ Mio	RNPM	DC moderado	CEOL / CPEOL	Normal (TC)	EMTCG febril

Quadro 1 (continuação)

Pac.	Id. na cir. (anos)	Id. ini. sint.	Tipos de crises	Anamnese parcial	Exame neuro	EEG	Imagem	Etiopatogenia
23	02	02m	Ton/Esp	S. West	DC grave	CEOL / CPEOL / DED	Atrofia cer. dif. Calc.Fr. (TC)	Anóxia neon./ S. West
24	05	03 m.	Ton/TCG/Esp Ausat	S. West	Tetraparesia. DC grave	CEOL / CPEOL / DED	Atrofia cortical dif. (TC, RM)	Anóxia neon./ S. West
25	10	03 m.	Cp/Ton/Ato Ausat/TCG	Par. Cardio-resp. 1º dia	DC moderado Hemipar. Dir.	CEOL / CPEOL / DAC	Hipodensidade de hemisf.esq	Anóxia pós natal/ S. West
26	15	08 a.	Ato/Ton/Cp	Parto anóxico	DC leve	CEOL / Delta bi-occipital	Hipomielinização dif. (RM)	Anóxia neonatal
27	09	1a2m.	TCG/Ausat	RNPM	DC grave	CEOL / CPEOL / MEG	Normal (TC)	Criptogênico
28	01	01 d.	Ton/Cp/TCG/Esp	S. West	DC grave. Hemip. dir.	CPEOL /MEG/ pred. direita	Atrofia cortical dif (pred. esq)	Anóxia neon./ S. West
29	08	01 m.	Ato/Ton/TCG	Parto normal RNPM	DC grave	CEOL / Multifocal	Atrofia cortical difusa (RM)	Anóxia neon./ S. West
30	05	08 m.	Ton/Ato/Mio/ Esp	S. West	DC grave Hipotonia	CEOL / DED / CPEOL / MEG	Hemimegalencefalia	Disp.cortical/ S. West
31	06	08 m.	TCG/Mio/Esp/ Ton/Ato/Cp	S. West	DC gr. Hipotonia Microcef	CEOL / CPEOL	Atrofia cortical difusa (TC)	Anóxia neon./ S. West
32	08	02 a.	Esp/Ton/Ato/ Ausat/TCG	RNPM Hipotonia	DC gr. Hipotonia Tetrapar	CPEOL / MEG	Lissencefalia (RM)	Disp.cortical/ S. Westl
33	05	08 m.	TCG/Ton/Esp/ Ausat/Cp	RNPM	DC grave Hipotonia	CPEOL / MEG	Atrofia cerebral dif (RM)	Hipomielanose lto/S. West

Quadro 1 (continuação)

Pac.	Id. na cir. (anos)	Id. ini. sint.	Tipos de crises	Anamnese parcial	Exame neuro	EEG	Imagem	Etio patogenia
34	14	03 m.	Ton/Aus/TCG Ato/Mio	S. West	DC grave Hemipl. dir.	CEOL / Multifocal	Atrofia Cort. > hemisf. esq.	S. West/ criptogênica
35	10	2a6m.	Ton/Ausat/Ato	RNPM	DC grave	CEOL / CPEOL	Esclerose Tuberosa (RM)	Esc. Tuberosa
36	11	1a8m.	TCG/Ton	Prematura. Anoxia neon.	DC grave	CPEOL (pred. esq.)	Atrofia cortical dif. Atrof. CC	Hipóxia/isq. Pós natal
37	08	03 m.	Ton/Ato/TCG/ Cp	S. West	DC grave Autista	CPEOL / CEOL	Atrofia cortical dif. (TC)	FraX/ S. West
38	07	15 d.	To/Mio/TCG/ Cp	Parto Anóxico	DC gr. Pub. prec. Polidacti	CPEOL / MEG	Hamartoma Hipotalâmico	Hamart. Hipotalâmico
39	11	04 m.	TCG/Ton/ Ausat	EMTCG	DC moderado Hemip. dir.	CPEOL / CEOL	Atrof. cort. dif. Dilat. VL. esq.	Pós natal criptogênico
40	06	02 m.	TCG/Ausat/ Ato	SHIC. Parada cardio-resp.	DC moderado	CEOL	Normal (RM)	EOL contínua sono NREM
41	07	04 m.	Ton/Ausat/Cp	EMTon	DC moderado	CPEOL / MEG	Hipomieliniza- ção dif. (RM)	pós natal criptogênico
42	02	28 d.	Ton/Esp/ TCG/Mio	Hipotonia	DC gr. Autista Hipotonia.	CEOL / DMD	Normal (RM)	Del. crom. 15 S. West
43	07	07 m.	TCG/Ton/Mio/ Ausat	EM febril	DC grave Dist. comport.	CEOL / Delta Temp. esq.	Atrofia cortical difusa (RM)	Encefalite viral
44	05	1a6m.	Ton/Mio/Cp Ausat	Prematuro Pré-eclampsia	DC gr. Autista Hipotonia	CPEOL / DED	Atrofia cortical difusa (RM)	Anóxia neonatal

Quadro 1 (continuação)

Pac.	Id. na cir. (anos)	Id. ini. sint.	Tipos de crises	Anamnese parcial	Exame neuro	EEG	Imagem	Etio patogenia
45	09	2a3m.	Ato/TCG/Ton/ Ausat	Icterícia neonatal	DC grave Dist. comport.	CEOL / CPEOL / DED	Atrofia cortical difusa (RM)	Criptogênico
46	10	02 a.	TCG/Mio/Ton/ Ausat	EMTCG	DC grave Hipotonia	CEOL / MEG	Córtex duplo (RM)	Displasia cor- tical difusa
47	11	08 m.	Ton/Esp/Mio Ausat	S. West Anoxia neon.	Hipotonia. Hemip. esq.	CEOL / CPEOL / DED	Esclerose Tu- berosa (RM)	Escl. Tuberosa S. West
48	08	4a9m.	TCG/Ton/ Ausat	DNPM normal	DC leve. Tre- mor de ação	CEOL / MEG	Córtex duplo (RM)	Displasia cor- tical difusa
49	09	1a3m.	TCG/Ton/Cp	TCG febril	DC moderado Bradilalia	CEOL / CPEOL / DED	Atrofia Ltemp. esq. (RM)	Encefalite viral
50	26	05 a.	Ato/TCG/Mio/ Ausat	Parto normal RNPM	DC grave	CPEOL / Multifocal	Atrofia cortical difusa (RM)	Criptogênico
51	28	1a2m.	Ato/TCG/	Infecção Coma	DC grave. Hemip. dir.	CEOL / CPEOL	Normal (RM)	EMTCG febril

Legenda:

- CEOL

CPEOL

RNPM

RM

TC

EMTon

DC
- Complexo Espícula - Onda Lenta

- Complexo Poliespícula - Onda Lenta

- Retardo no desenvolvimento Neuro-Psico-Motor

- Ressonância Magnética

- Tomografia Computadorizada

- Estado de Mal Tônico

- Déficit Cognitivo
- EMTCG

SHIC

VL

FraX

DED

DMD
- Estado de Mal TCG

- Síndrome de Hipertensão Intra-craniana

- Ventrículo Lateral

- Síndrome do Cromossomo X frágil

- Depressão Elétrica Difusa

- Delta Monomorfo Difuso

Figura 3: Ocorrência de diferentes tipos de crise x número de pacientes

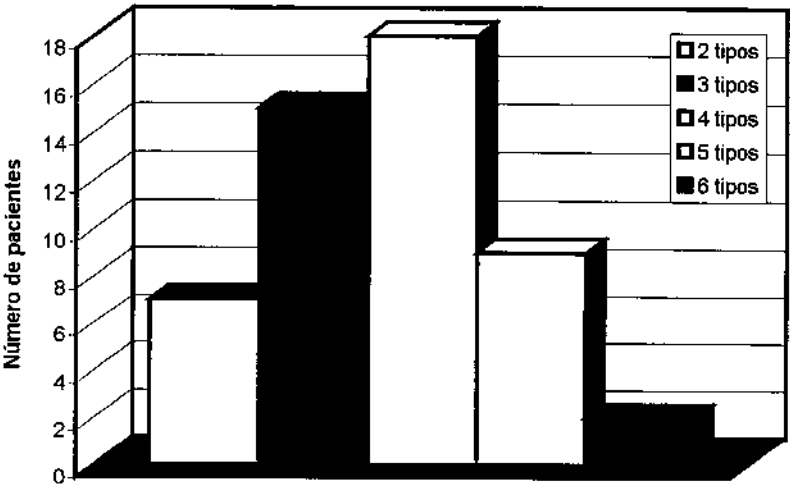
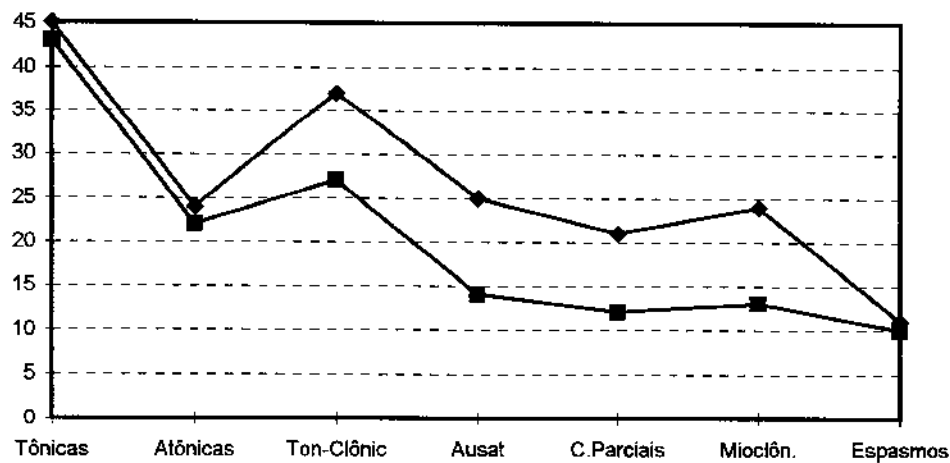


Figura 4: Ocorrência de crises diárias e esporádicas x número de pacientes

CRISES	Pac. com crise	Pac. com crise diária
Ton	45	43
Ato	24	22
TCG	37	27
Ausat	25	14
Mio	21	12
CP	24	13
Esp-si	11	10



VI

RESULTADOS

Determinação e comparação das frequências pré e pós operatórias dos diversos tipos de crise

A tabela 1 (pág. 63) mostra a frequência das crises, nos períodos pré e pós operatórios, para cada tipo de crise estudada. Os valores mostrados na tabela representam a média diária em cada período. As tabelas 2, 3, 4 e 5 mostram os resultados da análise estatística dos dados. Foi realizada uma análise multivariada (MANOVA), utilizando o pacote de análise estatística General Linear Models Procedure para medidas repetidas de análise de variância, do sistema estatístico SAS. São apresentados os dados calculados para os valores da estatística de Wilks. Os valores das médias das diferenças para os períodos pré e pós operatórios e os intervalos de confiança (95%) para as medidas estão apresentados no Apêndice V.

Na tabela 2 (pág. 64) são apresentados os resultados da comparação das médias para cada tipo de crise, somados os pacientes submetidos a calosotomia total e parcial. Como é possível observar, houve uma diferença significativa na frequência das crises, entre os períodos pré e pós operatórios, para todos os tipos de crise. Esta diferença foi menos significativa para as Cp. Portanto, todos os tipos de crise estudados apresentaram uma redução na frequência, de maneira significativa, após a secção parcial ou total do CC.

Determinação e comparação das frequências de crises para a calosotomia total e parcial

Na tabela 3 (pág. 64) são apresentados os valores do teste de Wilks para a comparação de efeitos da calosotomia total e da parcial. A comparação das médias de frequência para os dois grupos não mostra diferença significativa para os seguintes tipos

de crise: Ton, Ato, TCG e Cp. Houve uma diferença significativa entre as médias de frequência para os dois grupos, referentes às crises Ausat, Mio e Esp-sl. Portanto, estes três últimos tipos de crise apresentaram um controle significativamente mais pronunciado após a secção total do CC, mostrando um efeito adicional da secção total sobre a parcial, para estas formas de crise.

Determinação e comparação da frequência de crises para pacientes com SW

São mostrados os resultados do efeito cirúrgico sobre a frequência das crises, para os pacientes que apresentaram história de SW (tabela 4, pág. 65). Todas as formas de crise mostraram uma diferença significativa entre as médias de frequência pré e pós operatórias. Novamente, as Cp mostram menor nível de significância na comparação entre as médias dos períodos pré e pós operatórios

Comparação dos resultados de calosotomia total e parcial nos pacientes com SW

A tabela 5A (pág. 65) mostra a comparação entre as médias de frequência de crises para pacientes com SW submetidos a calosotomia parcial e total. Como se observa, não houve diferença significativa de resultados entre os dois procedimentos. No entanto, parece existir um efeito nas crises TCG, cujo nível de significância foi de 0,0748. Foi então, realizada uma análise separada para comparar as médias de frequência de crises TCG nos grupos com e sem história prévia de SW, cujos resultados são mostrados na tabela 5B (pág.65). É possível notar que os pacientes com história positiva de SW apresentaram um nível de significância $p = 0,0405$, sugerindo efeito da calosotomia total;

já para os pacientes sem história de SW , o nível de significância foi de 0,3363, não significativo, sugerindo que não houve efeito diferencial da calosotomia total nesses pacientes.

Avaliação do nível de controle de crises

Para observar a proporção de controle das crises, foi estudada a porcentagem de redução na frequência de cada tipo de crise, comparados os períodos pré e pós operatórios, como visto na tabela 6 (pág.66). Os resultados foram divididos em duas classes:

redução abaixo de 75% na frequência da crise em estudo;

redução igual ou >75% na frequência da crise em estudo.

Este critério foi escolhido por julgarmos refletir mais adequadamente os resultados obtidos, em termos de qualidade de vida. Embora não tenha sido realizada, neste trabalho, uma avaliação formal de qualidade de vida, os resultados foram julgados, pelos pais ou responsáveis, positivos ou indiferentes para a qualidade de vida do paciente. O controle total das crises foi obtido somente para dois pacientes, respectivamente, de números 15 e 37. Os pais julgaram extremamente positivo o resultado para a qualidade de vida destes pacientes. De maneira geral, para os pacientes que obtiveram resultados iguais ou acima de 75% no controle da maior parte das formas de crise, sua incapacitação foi julgada significativamente reduzida pelos pais ou responsáveis. Esta situação ocorreu em 26 casos (51%), para os pacientes que tiveram controle igual ou >75% para duas entre três, três entre quatro, ou quatro entre cinco formas de crise. Nos demais pacientes, foi observada eventualmente uma maior facilidade para os cuidados diários, com a redução em especial das crises associadas a quedas, porém a ocorrência de crises ainda frequentes os manteve limitados e dependentes. A tabela 7 (pág.68) expõe as

porcentagens de controle, para cada forma de crise, nos níveis iguais ou acima de 50%, 75% e 100% da frequência original. O número de pacientes com controle acima de 75%, para os grupos de calosotomia total e parcial, e para os grupos com história positiva ou não de SW, são mostrados na tabela 8 (pág. 68).

Aspectos eletrencefalográficos e de imagem

A tabela 9 (pág. 69) mostra os dados pós operatórios de EEG, RM e complicações pós operatórias. Foram avaliados os EEG pós operatórios, com o intuito de identificar os paroxismos assíncronos de CEOL e CPEOL, onde a atividade paroxística ocorre de maneira lateralizada, consequente a uma ruptura parcial dos paroxismos bilaterais síncronos pré operatórios. Os pacientes que apresentaram assincronia em mais de 50% dos paroxismos registrados, foram marcados na tabela como positivos para ruptura dos paroxismos bilaterais.

Vinte e oito pacientes tiveram a extensão da secção calosa confirmada por RM, em cortes sagitais do CC na linha mediana.

Complicações pós-operatórias

Sete pacientes (13,7%) apresentaram complicações pós operatórias imediatas, correspondendo a duas ventriculites assépticas, 1 caso de hematoma sub-dural, 2 casos de osteomielite no segmento ósseo da craniotomia, e 2 infecções de gálea. Os pacientes com ventriculite asséptica e os pacientes com infecção de gálea foram tratados clinicamente, com recuperação plena. O paciente com hematoma sub-dural foi submetido a uma drenagem cirúrgica. Os pacientes com osteomielite tiveram os segmentos ósseos da craniotomia removidos, e foram submetidos a cranioplastia no prazo de 6 meses.

Não houve mortalidade nesta série de pacientes.

Alterações neuropsicológicas

A tabela 10 (pág.70) apresenta as alterações neuropsicológicas identificadas no período pós operatório imediato. Estas alterações são evidenciadas por exame neurológico, não dependendo de cooperação elaborada dos pacientes. Já a identificação de déficits de transmissão sensorial inter-hemisférica não puderam ser realizados nestes pacientes com déficit cognitivo moderado e severo. Vinte e nove pacientes (57%) apresentaram mutismo, 17 pacientes (33%) apresentaram distúrbio postural axial, predominantemente na musculatura do pescoço, 6 pacientes em 45 testados (13,3%) apresentaram negligência no hemisfério esquerdo, e 5 pacientes em 43 testados (11,6%) apresentaram distúrbios da coordenação motora bilateral e da marcha. Estas manifestações ocorreram desde o período pós operatório imediato, com duração de uma a três semanas e recuperação espontânea.

A figura 5 (pág. 71) apresenta dois aspectos de registros ictais, obtidos nos pacientes 42 e 44. Os traçados exemplificam crises com início eletrográfico generalizado. A crise breve registrada no paciente 42 é parte de uma salva de crises de Esp-si documentada neste paciente.

A figura 6 (pág. 72) mostra parte dos registros pré e pós operatórios no paciente 40, com diagnóstico de CEOL contínua durante sono NREM. Como é possível observar no traçado inferior, houve uma ruptura parcial da sincronia bilateral dos paroxismos de CEOL após a secção calosa parcial.

A figura 7 (pág. 73) apresenta um traçado interictal após secção calosa total, demonstrando a ruptura parcial da sincronia bilateral de um paroxismo de CPEOL. O paroxismo, de curta duração, predomina francamente no hemisfério direito, havendo uma

propagação irregular para a região frontopolar e frontal do hemisfério contralateral. Em alguns pacientes, esse padrão eletrográfico tornou-se predominante após a calosotomia.

As figuras 8 e 6 (pág. 74 e 75) apresentam exemplos de diferentes extensões de secção calosa. Em todos os casos avaliados, as secções atingiram pelo menos $2/3$ da extensão do CC, chegando frequentemente a $4/5$ da extensão. As secções foram julgadas como totais sempre que não houve imagem de fibras calosas remanescentes, em cortes sagitais na linha mediana.

**TABELA 1: Frequência diária de crises
pré e pós operatórias**

Pac.	TON		ATO		TCG		AUSAT		MIO		CP		ESP-SL	
1	5	4			1	1					3	4		
2			2	0	0.14	0.03	10	4			0.14	0.28		
3	2	0	1	0	1	0.28	0.14	0	0.14	0.14				
4	5	0	1	0	0.14	0.06	10	0	0.28	0.14				
5	2	1					18	15	5	4				
6	3	0.01			0.28	0.03	9	1	0.14	0.06	0.14	0.43		
7	10	0							6	0.14	0.43	0.28		
8	4	1	20	4					11	3				
9	2	2	5	2	0.14	0.06			2	1				
10	5	2							15	20			30	28
11	5	0.14	7	0.14							3	2		
12			3	0.14									20	4
13	2	0	1	0	3	1			13	5				
14	2	1			1	1			30	25	1	1		
15	5	0					10	0						
16	4	0.03			0.28	0.06	0.28	0	0.14	0.14	0.43	0.06		
17	1	0	2	0	0.14	0.03	12	0	0.14	0.01	0.14	0.43		
18	6	0	3	0	0.03	0.01	0.57	0	0.14	0.14				
19			2	1	0.14	0.02					2	1		
20	3	2			1	1					2	2		
21	4	0.28	2	0	1	0.03			0.14	0	1	0.14		
22	11	7	11	5	0.14	0.14			0.14	0.28				
23	8	1											0.43	0
24	2	1			0.14	0.14	50	33					6	5
25	3	1	1	0	0.14	0.03	0.28	0.03			3	6		
26	1	0.03	2	0							4	0.14		
27					3	0.14								
28	4	3			0.14	0.14					7	6	2	3
29	10	12	6	3	2	1								
30	8	2	4	3	1	0.03			5	0.14			85	2
31	0.14	0.06	0.43	0.1	5	0.14			6	2	0.57	0.28	56	8
32	9	5	3	0	0.28	0.28	30	1					5	5
33	6	4			2	3	100	15			0.43	0.71	30	21
34	1	1	0.14	0.01	2	2	4	3	0.14	0.14				
35	20	3	11	0.28			15	4						
36	30	2			4	0.28								
37	0.03	0	5	0	0.01	0					2	0		
38	1	1			2	1			5	4	10	10		
39	24	2			2	0.03	2	0.14						
40			2	1	0.43	0.14	30	20						
41	15	5					10	5			4	2		
42	2	2			0.14	0.28			0.28	0.28			36	20
43	2	1			0.14	0.14	5	5	5	3				
44	8	0.33					3	0.28	1	0	3	0		
45	2	1	12	5	10	3	3	1						
46	8	0.14			8	2	22	2	10	4				
47	2	1					0.28	0	0.14	0.71			6	0
48	5	5			5	5	2	0						
49	0.14	0			3	1					1	2		

OBS.: Para cada tipo de crise, a primeira coluna representa a frequência pré operatória, a segunda coluna, a frequência pós operatória

TABELA 2: Comparação das médias de frequências pré e pós operatórias de crises

CRISES	WILKS'LAMBDA	VALOR DE F	Pr > F
Ton	0,56466324	377774	0,0001
Ato	0,62299398	29,6524	0,0001
TCG	0,70827539	20,1821	0,0001
Ausat	0,78407096	13,4843	0,0006
Mio	0,77081029	14,5695	0,0004
Cp	0,90853802	4,9328	0,0310
Esp-sl	0,85558779	8,2706	0,0059

TABELA 3: Comparação das médias de frequências para pacientes com calosotomia total x parcial

CRISES	WILKS LAMBDA	VALOR DE F	Pr > F
Ton	0,99816900	0,0899	0,7656
Ato	0,99999777	0,0001	0,9917
TCG	0,91506813	0,1468	0,7033
Ausat	0,91506813	4,5128	0,0387
Mio	0,91985294	4,2694	0,0442
Cp	0,93957801	3,1511	0,0821
Esp-sl	0,88919639	6,2059	0,0170

TABELA 4: Comparação das médias de frequências pré e pós operatórias para pacientes com SW

CRISES	WILKS LAMBDA	VALOR DE F	Pr > F
Ton	0,57191347	35,1803	0,0001
Ato	0,62250359	28,5016	0,0001
TCG	0,70525200	19,6428	0,0001
Ausat	0,79293658	12,2733	0,0010
Mio	0,78021259	13,2400	0,0007
Cp	0,92672257	3,7164	0,0599
Esp-sl	0,85558779	8,2706	0,0059

TABELA 5A: Comparação das médias de frequências para pacientes com SW: calosotomia total x parcial

CRISES	WILKS LAMBDA	VALOR DE F	Pr > F
Ton	0,91740544	1,4105	0,2515
Ato	0,99378349	0,0980	0,9607
TCG	0,86455893	2,4543	0,0748
Ausat	0,90328440	1,6774	0,1846
Mio	0,88691721	1,9975	0,1272
Cp	0,90404445	1,6629	0,1878
Esp-sl	-	-	-

Tabela 5B: Comparação das médias de frequências de crises TCG para pacientes com SW: calosotomia total x parcial

SW	WILKS LAMBDA	VALOR DE F	Pr > F
SIM	0,78691791	4,8741	0,0405
NÃO	0,96808863	0,9559	0,3363

**Tabela 6: Porcentagem de controle
para cada tipo de crise**

Pac.	SIND. WEST	CIRUR GIA	TON %	ATO %	TCG %	AUSAT %	MIO %	CP %	ESP %
1	-	T	20.0	.	0.0	.	.	-33.3	.
2	-	P	.	100.0	78.6	60.0	.	-100.0	.
3	-	P	100.0	100.0	72.0	100.0	0.0	.	.
4	-	P	100.0	100.0	57.1	100.0	50.0	.	.
5	+	P	50.0	.	.	16.7	20.0	.	.
6	-	P	99.7	.	89.3	88.9	57.1	-207.1	.
7	-	P	100.0	.	.	.	97.7	34.9	.
8	-	T	75.0	80.0	.	.	72.7	.	.
9	-	T	0.0	60.0	57.1	.	50.0	.	.
10	+	P	60.0	.	.	.	-33.3	.	6.7
11	+	T	97.2	98.0	.	.	.	33.3	.
12	+	T	.	95.3	.	.	.	.	80.0
13	+	T	100.0	100.0	66.7	.	61.5	.	.
14	-	P	50.0	.	0.0	.	16.7	0.0	.
15	-	P	100.0	.	.	100.0	.	.	.
16	-	T	99.3	.	78.6	100.0	0.0	86.0	.
17	+	P	100.0	100.0	78.6	100.0	92.9	-207.1	.
18	+	P	100.0	100.0	66.7	100.0	0.0	.	.
19	-	T	.	50.0	85.7	.	.	50.0	.
20	-	T	33.3	.	0.0	.	.	0.0	.
21	-	P	93.0	100.0	97.0	.	100.0	86.0	.
22	-	P	36.4	54.5	0.0	.	-100.0	.	.
23	+	T	87.5	.	.	.	.	.	100.0
24	+	P	50.0	.	0.0	34.0	.	.	15.7
25	+	P	66.7	100.0	78.6	89.3	.	-100.0	.
26	-	T	97.0	100.0	.	.	.	96.5	.
27	-	P	.	.	95.3	.	.	.	.
28	+	P	25.0	.	0.0	.	.	14.3	-50.0
29	+	P	-20.0	50.0	50.0	.	.	.	.
30	+	T	75.0	25.0	97.0	.	97.2	.	97.6
31	+	T	57.1	76.7	97.2	.	66.7	50.9	85.7
32	+	P	44.4	100.0	0.0	96.7	.	.	0.0
33	+	P	33.3	.	-50.0	85.0	.	-65.1	30.0
34	+	P	0.0	92.9	0.0	25.0	0.0	.	.

Tabela 6: continuação

35	-	P	85.0	97.5	.	73.3	.	.	.
36	-	P	93.3	.	93.0	.	.	.	.
37	+	P	100.0	100.0	100.0	.	.	100.0	.
38	-	P	0.0	.	50.0	.	20.0	0.0	.
39	-	P	91.7	.	98.5	93.0	.	.	.
40	-	P	.	50.0	67.4	33.3	.	.	.
41	-	P	66.7	.	.	50.0	.	50.0	.
42	+	P	0.0	.	-100.0	.	0.0	.	44.4
43	-	T	50.0	.	0.0	0.0	40.0	.	.
44	-	T	95.9	.	.	90.7	100.0	100.0	.
45	-	P	50.0	58.3	70.0	66.7	.	.	.
46	-	T	98.3	.	75.0	90.9	80.0	.	.
47	+	T	50.0	.	.	100.0	-407.1	.	100.0
48	-	P	0.0	.	0.0	100.0	.	.	.
49	-	P	100.0	.	66.7	.	.	-100.0	.
50	-	P	.	100.0	99.0	100.0	100.0	.	.
51	-	T	.	80.0	90.7	.	.	.	.

Legenda:

Cada coluna representa a porcentagem pós / pré operatória
Números negativos representam aumento na frequência de crises
T - Calosotomia Total
P - Calosotomia Parcial

TABELA 7: Controle de crises: três níveis de porcentagem

Contr. crises	Ton %	Ato %	TCG %	Ausat %	Mio %	Cp %	Esp-sl %
100%	20,4	46,1	2,6	36,0	12,0	9,5	18,2
75%	50,0	76,9	42,1	64,0	24,0	23,8	45,4
50%	70,4	96,2	65,7	76,0	52,0	38,1	45,4

TABELA 8: Número de pacientes com controle >75% para no mínimo 2 entre 3 formas de crise

CONTROLE > 75%	CT	CP	SW +	SW -
SIM	11	15	08	18
NÃO	07	18	12	13
TOTAL	18	33	20	31

Legenda:
CT - Calosotomia Total
CP - Calosotomia Parcial
SW - Síndrome de West

TABELA 9: EEG e RM pós-op e complicações cirúrgicas

Pac.	SW.	SC	EEG	RM	Comp.Cir.
1	-	T	-	-	-
2	-	P	+	-	-
3	-	P	-	-	ventriculite
4	-	P	+	2/3	-
5	+	P	-	-	-
6	-	P	-	-	-
7	-	P	+	-	-
8	-	T	-	-	-
9	-	T	-	-	-
10	+	P	-	-	-
11	+	T	+	-	-
12	+	T	+	-	-
13	+	T	+	-	-
14	-	P	+	-	-
15	-	P	+	4/5	-
16	-	T	+	-	infecção
17	+	P	+	-	-
18	+	P	-	-	-
19	-	T	+	-	-
20	-	T	-	-	ventriculite
21	-	P	+	-	-
22	-	P	-	-	-
23	+	T	-	-	-
24	+	P	-	-	-
25	+	P	-	-	-
26	-	T	+	total	-
27	-	P	-	2/3	hemat. SD
28	+	P	-	2/3	-
29	+	P	-	2/3	osteomielite
30	+	T	-	total	-
31	+	T	-	total	-
32	+	P	-	2/3	infecção
33	+	P	-	4/5	-
34	+	P	-	3/4	osteomielite
35	-	P	-	2/3	-
36	-	P	+	3/4	-
37	+	P	+	3/4	-
38	-	P	-	4/5	-
39	-	P	+	2/3	-
40	-	P	-	3/4	-
41	-	P	-	2/3	-
42	+	P	-	2/3	-
43	-	T	-	total	-
44	-	T	+	total	-
45	-	P	+	2/3	-
46	-	T	+	total	-
47	+	T	+	total	-
48	-	P	+	2/3	-
49	-	P	+	3/4	-
50	-	P	+	2/3	-
51	-	T	+	3/4	-

SW = Síndrome de West EEG + = paroxismos lateralizados
SC = Secção Calosa
T = Total RM = Ressonância Magnética
P = Parcial
Comp. Cir = Complicações Cirúrgicas
* = Redução na frequência de paroxismos bilaterais

TABELA 10: Alterações NPS
pós-operatórias imediatas

Pac.	SW.	SC	Mut.	DP	Negl	DCM
1	-	T	-	-	NT	NT
2	-	P	+	+	-	-
3	-	P	-	+	NT	NT
4	-	P	+	-	-	-
5	+	P	+	+	-	NT
6	-	P	-	-	-	NT
7	-	P	+	-	+	-
8	-	T	-	-	-	-
9	-	T	-	+	-	-
10	+	P	+	+	-	-
11	+	T	+	-	-	-
12	+	T	+	-	-	-
13	+	T	+	-	-	+
14	-	P	+	-	-	-
15	-	P	-	-	-	-
16	-	T	+	+	+	+
17	+	P	+	+	+	+
18	+	P	-	-	+	-
19	-	T	+	-	-	-
20	-	T	-	-	-	-
21	-	P	+	-	-	-
22	-	P	+	-	-	-
23	+	T	+	+	-	-
24	+	P	-	+	NT	NT
25	+	P	-	-	-	-
26	-	T	+	-	-	+
27	-	P	-	-	-	-
28	+	P	-	+	-	-
29	+	P	+	+	-	-
30	+	T	-	-	NT	NT
31	+	T	+	-	-	+
32	+	P	-	-	NT	NT
33	+	P	-	-	-	-
34	+	P	-	-	-	-
35	-	P	-	-	-	-
36	-	P	+	-	-	-
37	+	P	-	-	-	-
38	-	P	-	+	-	-
39	-	P	+	+	-	-
40	-	P	-	-	-	-
41	-	P	-	-	-	-
42	+	P	-	-	NT	NT
43	-	T	+	+	-	-
44	-	T	+	+	-	-
45	-	P	+	-	-	-
46	-	T	+	+	+	-
47	+	T	+	+	+	-
48	-	P	+	-	-	-
49	-	P	+	-	-	-
50	-	P	+	-	-	-
51	-	T	+	-	-	-

SW = Síndrome de West

SC = Secção Calosa

NT = Não testável

T = Total

P = Parcial

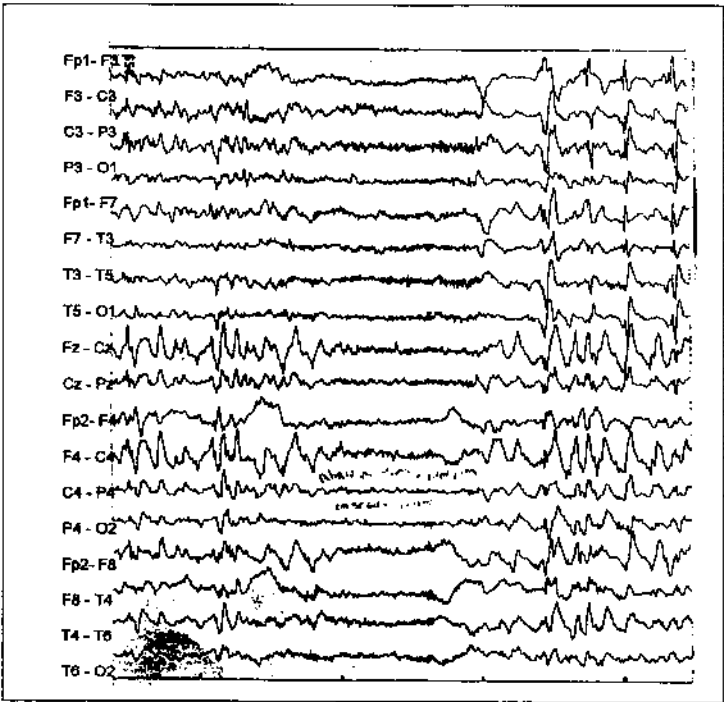
Mut. = Mutismo

Dist. = Distonia postural

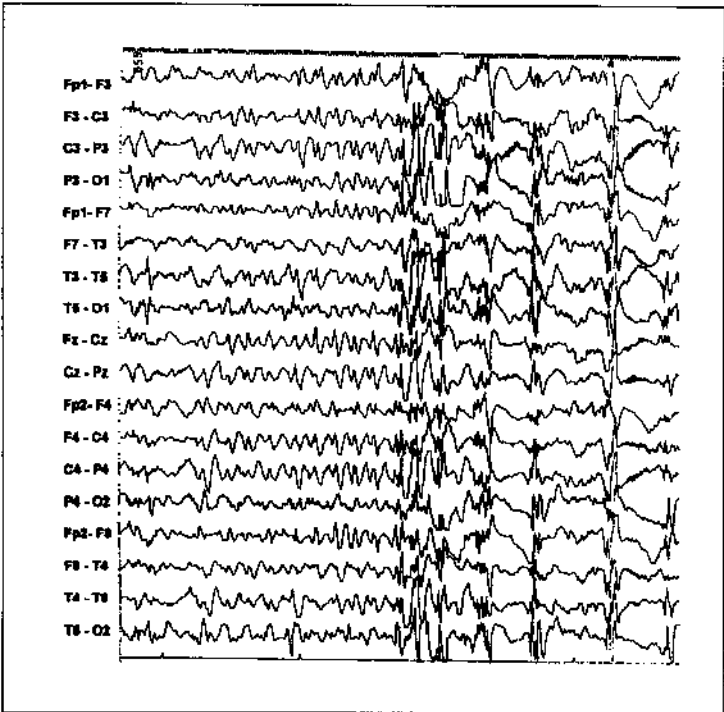
Negl. = Negligência

DCM = Distúrbio da
coordenação motora

Figura 5



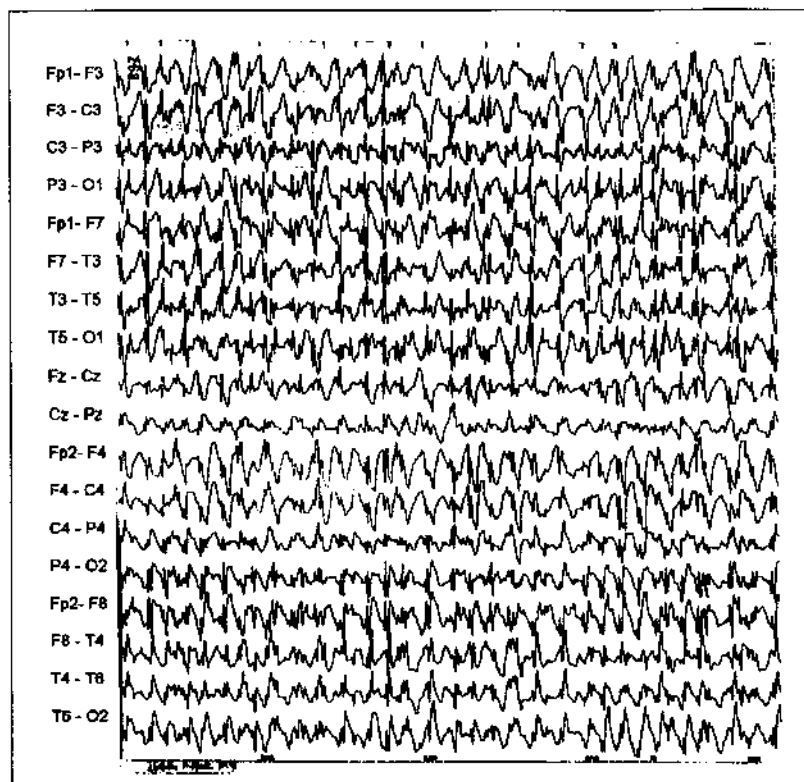
Paciente 42: EEG pré-op - crise de Esp-si com ARD



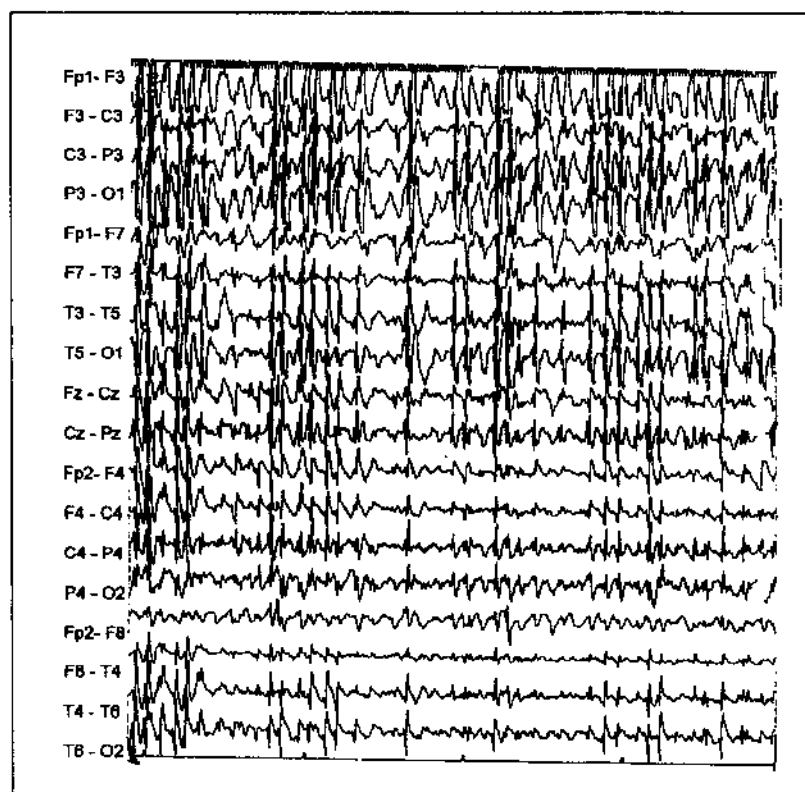
Paciente 44: EEG pré-op - crise de início generalizado

Figura 6

Paciente 40



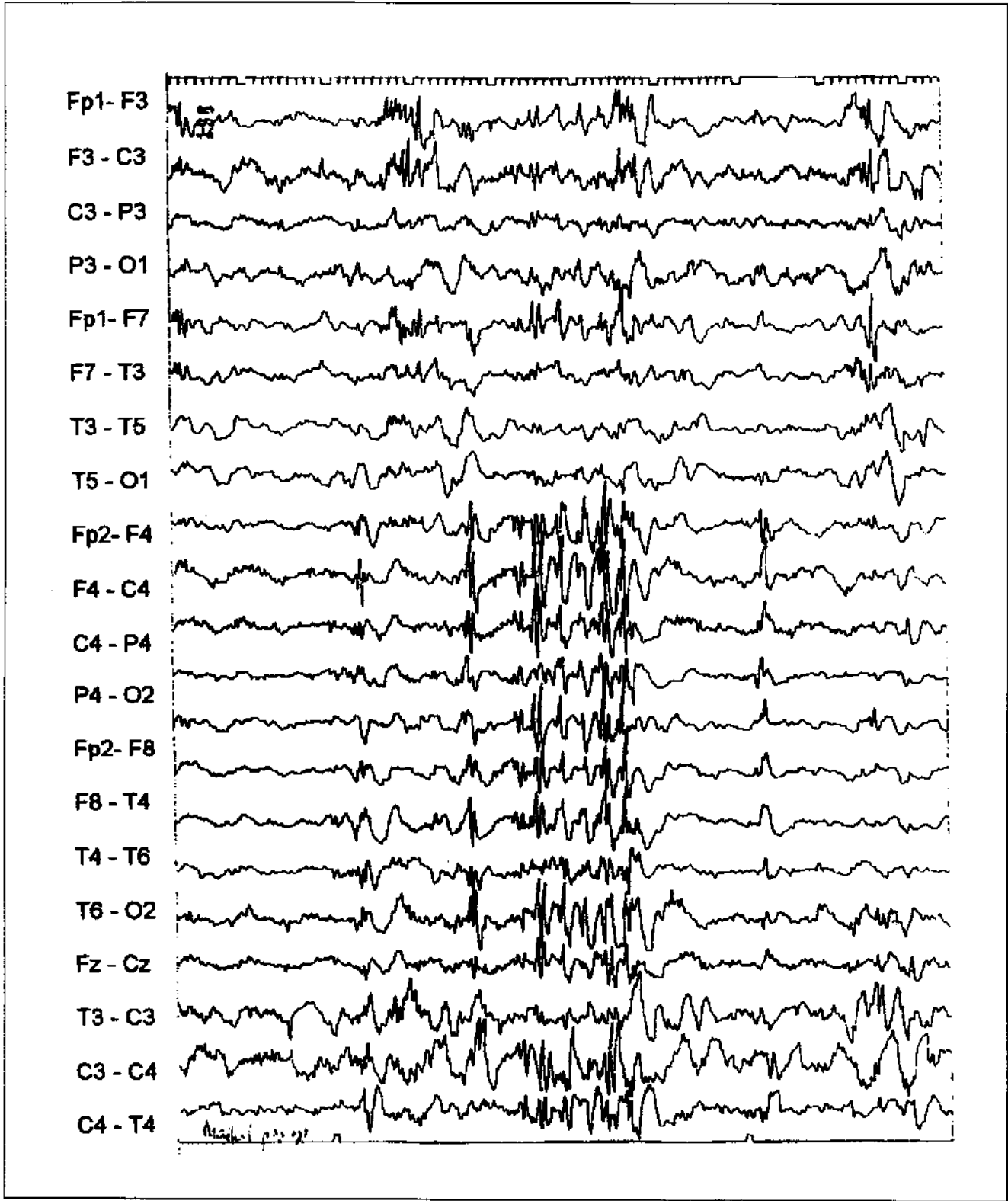
EEG pré-op: CEOL contínua



EEG pós-op: ruptura parcial da
sincronia bilateral

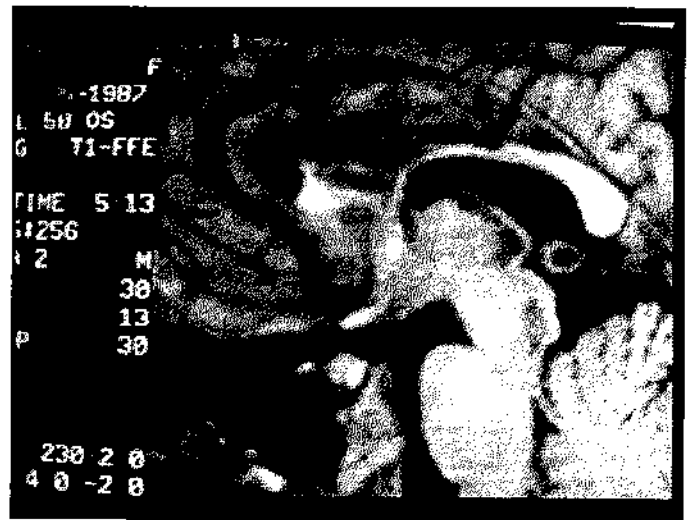
Figura 7

Paciente 47



EEG pós-op: ruptura parcial da sincronia bilateral

Diferentes Extensões de Secção Calosa



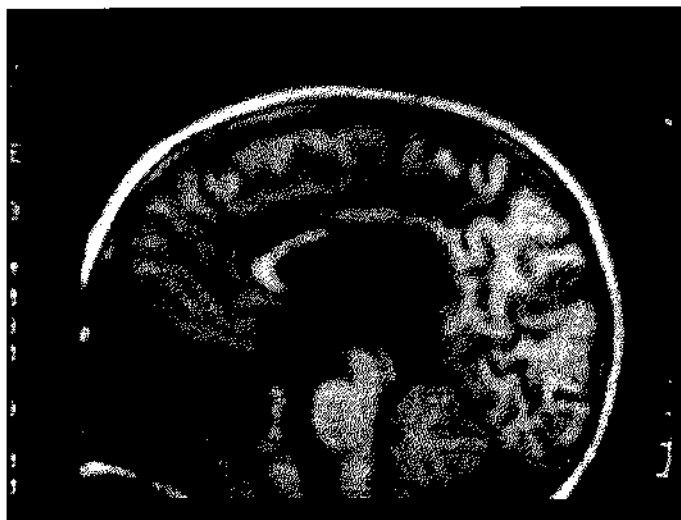
Paciente 40: secção 2/3



Paciente 51: secção 3/4

Figura 9

Diferentes Extensões de Secção Calosa



Paciente 36: secção 3/4



Paciente 33: secção 4/5



Paciente 44: secção total



Paciente 46: secção total

VII

DISCUSSÃO

Aspectos gerais

Esta casuística trata de pacientes com encefalopatia grave, associada a crises multiformes e déficit cognitivo moderado ou grave. Todos apresentaram mais de um tipo de crise generalizada, sendo que a maior parte deles (86%) apresentou três ou mais formas diferentes de crise. Para estes pacientes, o tratamento medicamentoso significa politerapia com doses máximas de DAE, freqüentemente com a adição de novos medicamentos, de custo elevado. Assim, o interesse prático deste trabalho esteve relacionado à possibilidade de conseguir um controle das crises, equivalente ou superior àquele conseguido pela adição de novos medicamentos, que fosse de efeito duradouro e obtido através de um único procedimento cirúrgico, de morbidade não elevada, e de custo moderado. Para tanto, a maioria das secções totais foi realizada em um único procedimento.

Propor uma opção cirúrgica para esses pacientes não representa o mesmo tipo de racional utilizado na abordagem clássica da cirurgia de epilepsia. Na sua forma tradicional, a cirurgia de epilepsia tem o objetivo primário de abolir totalmente as crises, localizando e retirando tecido cerebral patológico. Os altos índices de controle das crises obtidos nas epilepsias temporais justificam os custos e riscos do procedimento. Os pacientes com epilepsias generalizadas refratárias, entretanto, não são candidatos naturais às cirurgias de ressecção, por apresentarem distúrbios corticais difusos, envolvendo áreas corticais iniciadoras de crises muito extensas, multifocais, que abrangem regiões cerebrais funcionalmente indispensáveis, ou simplesmente não localizáveis. É aceitável, nessas condições, tratando-se de um grupo de pacientes com alta frequência de crises, associadas a frequentes traumas por queda, além dos episódios comuns de EMTCG, considerar a indicação de um procedimento alternativo que possa reduzir, ou minimizar, o impacto das crises na sua vida diária. Nos últimos 20 anos, a

calosotomia tem sido utilizada como técnica auxiliar terapêutica no tratamento de pacientes com epilepsias comprovadamente refratárias aos medicamentos, e com características de não focalidade.

Não existem estudos controlados que comparem o prognóstico de pacientes com epilepsias generalizadas refratárias, tratados cirurgicamente, com outros tratados exclusivamente com DAE. Limitações éticas óbvias impedem que se estude os mecanismos fisiopatológicos, a nível celular, implicados nos distúrbios de excitabilidade nesses pacientes. Um dos quadros paradigmáticos das epilepsias generalizadas severas, a SLG, tem um índice de controle de crises bastante reduzido, ocorrendo numa proporção muito pequena de pacientes (BLUME, 1973; CHEVRIE & AICARDI, 1972), ainda menor naqueles que apresentam déficits cognitivos (OHTAHARA et al, 1976). A expectativa de que novos medicamentos, recém introduzidos no mercado ou em testes clínicos, modifiquem o perfil de resposta das epilepsias generalizadas refratárias, é limitada, considerando-se os resultados obtidos até o momento (BRODIE & DICHTER, 1996; MATTSON, 1995).

Os mecanismos pelos quais a secção do CC reduz a frequência das crises generalizadas são ainda controversos. O princípio neurofisiológico que suporta este procedimento cirúrgico baseia-se na interrupção da sincronia bilateral dos paroxismos epileptogênicos generalizados. Os tratos cerebrais utilizados para a difusão e propagação da atividade epileptogênica têm sido estudados desde os anos 40 (ERICKSON, 1940; CURTIS, 1940; KOPELLOF et al, 1950). Estes autores estudaram a propagação de atividade paroxística gerada por estriquina aplicada ao córtex, e demonstraram o papel fundamental do CC na sincronia bilateral dos paroxismos. Outros autores (MARCUS et al, 1968; OTTINO et al, 1971; MUTTANI et al, 1973; MUSGRAVE & GLOOR, 1978) provaram que a integridade das fibras do CC é essencial à ocorrência de paroxismos bilaterais e síncronos de CEOL nos modelos experimentais de epilepsia generalizada. Em alguns

desses experimentos, demonstrou-se que os paroxismos lateralizados pela interrupção da comissura calosa mantinham-se separados não somente a nível cortical, mas também nos registros talâmicos. Portanto, é bastante provável que cada hemisfério contenha os mecanismos independentes de geração de atividade paroxística na forma de CEOL, sendo a sincronização bilateral efetuada por mecanismos exclusivamente comissurais. Dessa forma, dois mecanismos separados, integrados por diferentes sistemas neurais, aparecem integrados a nível telencefálico, pela atividade dos neurônios calosos. Assim, a interrupção das fibras comissurais do CC, rompendo um dos mecanismos, mantém um hemisfério sem ser afetado pela atividade hipersíncrona do outro, reduzindo pela metade a massa neural envolvida nos fenômenos de hiperexcitabilidade próprios dos eventos ictais.

Recentemente, GATES et al (1993) levantaram a hipótese de que, em algumas epilepsias associadas a encefalopatias precoces, houvesse uma preservação patológica da exuberância de conexões calosas presentes no período pré-natal (INNOCENTI, 1986), o que tornaria as condições para a ocorrência de sincronia bilateral exageradas. Trabalho experimental recente (GRIGONIS & MURPHY, 1994) mostra a preservação de padrão conectivo imaturo em camundongos com epilepsia precoce. Assim, um excesso de conexões calosas ativas e preservadas pela presença de atividade paroxística anormal e precoce, poderia resultar em um excessivo recrutamento bilateral de grupos neuronais corticais a partir de alterações focais ou multifocais, determinando uma alta frequência de atividade paroxística bilateral e síncrona.

Pouco se sabe da fisiologia do sistema neuronal caloso humano, além da possível existência de efeitos excitatórios e inibitórios a partir da estimulação de fibras calosas. Não se conhece as relações normais de equilíbrio entre esses efeitos no córtex, ou se eles estão modificados na epilepsia. Em princípio, um excesso de atividade excitatória através das fibras calosas poderia determinar a facilitação de paroxismos bilaterais. Um

predomínio de efeitos excitatórios, determinado estruturalmente por uma exuberância anormal de conexões, ou por efeitos fisiológicos, poderia determinar um estado permanentemente facilitado para a propagação bilateral de atividade epileptogênica. A secção calosa, desta forma, contribuiria para conter os distúrbios da excitabilidade no hemisfério primariamente afetado. Por outro lado, diferentes regiões corticais são conectadas por fibras de associação curtas e longas, por fibras comissurais homotópicas e heterotópicas, e por fibras de projeção subcorticais. Mesmo com a existência de múltiplos tratos corticais e subcorticais conectando uma determinada área do córtex, estes não se comportam de maneira uniforme, quanto à propagação de atividade epileptogênica. A direção específica de propagação depende parcialmente da susceptibilidade dos grupos neuronais corticais interligados, em relação à facilidade de desenvolvimento de pós-descargas e parcialmente da intensidade do estímulo epileptogênico (COLLINS, 1978). Com suficiente intensidade de atividade anormal, tratos subcorticais podem ser utilizados para propagar distúrbios epileptogênicos, como demonstrado exatamente nos mesmos modelos experimentais de epilepsia generalizada que enfatizaram o papel do CC (OTTINO et al, 1971; NAQUET et al, 1972; MUSGRAVE & GLOOR, 1978). Portanto, embora o CC pareça representar o trajeto preferencial para a bilateralização de atividade epileptogênica, outros fatores podem determinar a extensão do envolvimento subcortical na propagação de atividade paroxística. Podemos, portanto, esperar uma complexa interação de mecanismos córtico-corticais e córtico-subcorticais na gênese dos paroxismos bilaterais síncronos nas epilepsias generalizadas.

Mais de quinhentos pacientes submetidos à calosotomia foram relatados, até o momento, em uma grande série de artigos publicados (WILSON et al, 1975, 1978, 1982; GEOFFROY et al, 1983; MARINO & RAGAZZO, 1985; AMACHER et al, 1986; GATES et al, 1987; SPENCER et al, 1988; MURRO et al, 1988; PURVES et al, 1988; MAKARI et al, 1989; OGUNI et al, 1991; FUIKS et al, 1991; RAFFEL et al, 1992; CENDES et al, 1993;

REUTENS et al, 1993; MAMELAK et al, 1993; COURTNEY & GATES, 1993; SPENCER et al, 1993; PINARD et al, 1993; BAUMGARTNER et al, 1995; ANDERSEN et al, 1996). Existem evidências substanciais sugerindo que, nos pacientes com cognição normal ou próxima do normal, a ocorrência de crises Ato, Ton e TCG, nesta ordem, parece reduzir significativamente após a secção calosa. A maioria dos autores restringe a indicação cirúrgica ao tratamento desses tipos de crise, e nos pacientes com cognição normal ou ligeiramente abaixo do normal, sugerindo que a presença de déficit cognitivo moderado ou grave compromete o resultado do procedimento, tornando-se uma contraindicação. Alguns trabalhos recentes suportam a indicação da calosotomia para pacientes com cognição reduzida, particularmente associada à Síndrome de Lennox-Gastaut (ANDERMANN, 1988; GATES, 1993; CENDES et al, 1993), e em especial para as crises Ato e Ton. A indicação da secção calosa para a redução na frequência de outras formas de crise é ainda controversa.

Aspectos metodológicos

A avaliação da frequência de crises é polêmica. A frequência e a distribuição das crises no tempo é muito variável, e depende de vários fatores como o ciclo vigília-sono, níveis séricos de DAE, estresse físico e psíquico, privação de sono e outros (GUERREIRO, 1996). A monitorização VT/EEG foi frequentemente utilizada para determinar as formas de crise presentes, em pacientes indicados para calosotomia pela impossibilidade de demonstrar a existência de áreas corticais focais que iniciassem as crises (GATES et al, 1984; SPENCER et al, 1984). Secundariamente, a investigação VT/EEG foi utilizada pelos mesmos autores para comparar frequências de crises nos períodos pré e pós operatórios. Nossos pacientes foram investigados pela observação direta das crises, pelos familiares e pessoal de saúde ou educação vinculado aos

pacientes por períodos longos do dia. Os observadores foram treinados a reconhecer as diferentes formas de crise, e a utilizar os calendários de crise para a documentação. Certamente, tal procedimento não excluiu as seguintes dificuldades: diferenciação de crises rápidas com queda, cujos mecanismos podem ser tônicos ou atônicos, e eventualmente mioclônicos ou mistos; impossibilidade da verificação de crises durante o período noturno; contagem de crises em salva. Esperamos uma sub-avaliação das crises em salva, e das crises de predomínio em sono, como as crises Ton axiais. No entanto, a manutenção das mesmas condições de avaliação nos períodos pré e pós operatórios diminui o efeito deste viés sobre os resultados. Os pacientes de número 30 a 51 foram submetidos a registros VT/EEG para a documentação das várias formas de crise. Estes dados não foram utilizados na contagem das crises, mas somente para a identificação dos tipos. Os pacientes em VT/EEG comumente estão em condições de baixa medicação e em ambiente hospitalar, havendo portanto a possibilidade de que a frequência e diversidade das crises registradas não corresponda à situação ambiental normal para eles. Julgamos que a avaliação pelos familiares, no ambiente habitual do paciente, assistidos pelos profissionais na identificação das crises e na solução de dúvidas, permite uma amostragem adequada da frequência das diversas formas de crise e de seu impacto na vida do paciente.

Controles da extensão da secção calosa foram realizados por meio de RM, utilizando cortes sagitais na linha mediana, que permitem uma visualização adequada do CC. Vários autores relataram a persistência de fibras calosas em pacientes supostamente submetidos a secções totais do CC. Em nossa série, somente 26 pacientes foram submetidos a controle pós operatório por RM. Foi possível verificar que as extensões de secção variaram amplamente, porém sempre uma extensão mínima de 2/3 da massa calosa havia sido seccionada. Dos 28 pacientes avaliados com RM pós operatória, em apenas dois deles havia fibras remanescentes em casos supostamente submetidos a

secção total. Um exemplo dessa situação pode ser visto na figura 7 (paciente número 36), remanejado para o grupo de calosotomia parcial, embora um pequeno contingente de fibras frontais tenha permanecido. Devido à extensão de secção ter sido relativamente extensa em todos os casos de calosotomia parcial, embora com certa variabilidade, analisamos conjuntamente os dados de todos os pacientes com secção parcial, evitando reduzir os números de casos para análise estatística. Não existindo um consenso na literatura, a respeito das indicações para calosotomia parcial e total, nossos pacientes foram submetidos às duas formas de secção, tendo sido indicada a calosotomia total quando havia uma concordância entre os profissionais, de que os riscos para uma síndrome de desconexão severa eram muito limitados. Tal situação aplicou-se, quase sempre, a pacientes com déficit cognitivo severo. Muitos dos pacientes indicados para calosotomia total, no entanto, tiveram uma secção calosa parcial, pela ocorrência de dificuldades técnicas durante o procedimento cirúrgico. Tais dificuldades, geralmente no acesso às estruturas mais posteriores do CC, deveu-se ao fato de havermos escolhido uma abordagem cirúrgica através de craniotomia única, próxima à região da sutura coronariana, onde vasos corticais calibrosos frequentemente penetram no seio sagital superior.

A falta de uma avaliação formal do déficit cognitivo dos pacientes foi uma limitação importante deste trabalho. Somente os 10 pacientes avaliados mais recentemente foram submetidos a uma testagem psicológica para avaliação do nível de deficiência mental. Foram utilizadas a escala de desenvolvimento de Gesell e a escala de maturidade Colúmbia . O número de pacientes examinado foi insuficiente para avaliar a influência do grau de desenvolvimento mental no prognóstico do controle de crises. Estes dados não foram, portanto, utilizados neste trabalho. Os pacientes desta série eram portadores de encefalopatias severas, apresentando baixo potencial intelectual e um baixo desempenho devido a um predomínio de alterações motoras. À proporção que a idade cronológica

crece, o quociente intelectual se torna progressivamente mais baixo em relação aos padrões referenciais, dificultando a obtenção de uma correlação adequada entre desempenho e pontuação nos testes. Portanto, o grau de déficit cognitivo foi julgado subjetivamente, com base na impressão clínica e na informação dos pais e professores, a respeito das limitações na comunicação e na linguagem.

A avaliação dos resultados de uma intervenção cirúrgica de alcance limitado, tanto no controle das crises quanto na modificação do comportamento, deve ser idealmente acompanhada de um estudo formal da qualidade de vida dos pacientes, antes e após o procedimento. Tal abordagem somente foi relatada, nos pacientes submetidos à calosotomia, muito recentemente (ANDERSEN, 1996; YANG et al, 1996; GUILLIAM et al, 1996). A autora demonstrou que somente 50% dos pacientes com bom nível de controle de crises associava o procedimento a uma melhoria na qualidade de vida. Em nosso grupo de pacientes, não houve uma avaliação formal da qualidade de vida, nosso julgamento quanto à melhoria na capacitação dos pacientes tendo sido baseado na informação dos familiares e professores.

Controle de crises

Quando se avalia as várias séries de calosotomia publicadas na literatura, algumas dificuldades surgem no caminho de uma visão unitária dos resultados: raramente os casos relatados são classificados sindromicamente, havendo uma mistura de casos compreendendo um espectro que vai das epilepsias generalizadas sintomáticas até casos puros de epilepsias parciais com sincronia bilateral secundária, frequentemente julgados por parâmetros semelhantes; os procedimentos cirúrgicos variam em extensão, também ao longo de um contínuo desde pequenas secções envolvendo o rostro e o joelho do CC, até comissurotomias prosencefálicas múltiplas; os resultados cirúrgicos são relatados de

formas variadas, representando desde a porcentagem de controle de crises específicas, até taxas de controle subjetivamente consideradas "satisfatórias" ou "insatisfatórias" ; frequentemente um mesmo grupo de pacientes, ou parte dele, é repetidamente utilizado em diferentes publicações, sem especificar claramente quais casos foram relatados mais de uma vez. Torna-se portanto, impossível verificar o papel dos mecanismos comissurais, através do CC, na organização dos diferentes tipos de crise. Vários autores sugeriram que as fibras calosas que cruzam pelo rostro, joelho e porção anterior do tronco do CC seriam cruciais na organização das crises generalizadas menores, já que obtiveram resultados expressivos com a secção calosa anterior (MARINO & RAGAZZO, 1985; GATES et al, 1990; PURVES et al, 1988; OGUNI et al, 1991; FUIKS et al, 1991). Outros autores relataram um efeito nitidamente superior e aditivo da calosotomia total no controle de crises secundariamente generalizadas (SPENCER et al, 1988, 1993).

Também no que se refere aos tipos de crise mais amenas ao controle pela secção calosa, o único consenso atual está estabelecido em torno da resposta das crises Ato e Ton, com porcentagens de controle que variam, nas diferentes séries, de 60 a 100% (GATES et al, 1984; SPENCER et al, 1984; PURVES et al, 1988; OGUNI et al, 1991; FUIKS et al, 1991; CENDES et al, 1993; SPENCER et al, 1993; COURTNEY & GATES, 1993; MAMELAK et al, 1993, BAUMGARTNER et al, 1995). Resultados satisfatórios foram obtidos para crises TCG, quando associadas a outras formas de crises generalizadas menores (GATES et al, 1987), e resultados considerados excelentes (83% de controle) para crises TCG foram relatados por SPENCER e colaboradores (1993).

A extensão de secção ideal e as formas de crise a serem tratadas parecem questões indissociáveis. Não só é possível que as diferentes formas de crises generalizadas tenham mecanismos fisiopatológicos diversos, com diferentes grau de participação dos neurônios calosos, como a organização topográfica das fibras calosas, no sentido fronto-occipital, pode determinar a contribuição importante de um segmento do

CC na organização de um tipo de crise, e não em outra (mesmo que ocorram no mesmo paciente). Ainda, em teoria, é possível que crises fenomenologicamente semelhantes possam, em dois pacientes com síndromes diversas, depender de mecanismos fisiológicos diferentes. Assim, pode haver uma mistura de contribuições córtico-corticais (comissurais) e córtico-subcorticais para a organização das crises em um paciente com uma encefalopatia difusa, por exemplo na SLG. Tal achado seria menos provável em um paciente com uma lesão focal frontal e sincronia bilateral secundária, onde os mecanismos comissurais do CC seriam, provavelmente, preponderantes.

Desta forma, tentar definir de maneira precisa as indicações da calosotomia para crises específicas, bem como a extensão adequada da secção calosa, em cada caso, não parece possível nos termos do conhecimento atual dos mecanismos envolvidos.

A análise de nossos casos concentrou-se na determinação da frequência pré e pós operatória para cada tipo específico de crise, e na comparação estatística das médias de frequência para cada momento, independentemente da extensão de secção calosa, e do grupo sindrômico. Foi então estudada a relação entre a resposta de cada tipo de crise, para o efeito da calosotomia total ou parcial. Foi avaliada, então, a resposta de cada crise nos pacientes com história prévia e características clínico-eletrográficas de SW. Várias razões nos fizeram optar por esta forma de análise, uma vez que havia a possibilidade de trabalhar com diagnósticos sindrômicos. Muitos de nossos pacientes poderiam ser classificados como portadores da SLG, e certamente a quase totalidade desta série se adequaria no grupo das epilepsias generalizadas criptogênicas ou sintomáticas, da Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas (COMMISSION on Classification..., 1989). Tal divisão provocaria uma redução dos números de pacientes nos grupos, impossibilitando a análise estatística. Por outro lado, mantendo a separação por tipos de crise, poderíamos analisar formas que não haviam sido tratadas em outros estudos, como as crises Esp-sl, e também analisar os resultados para crises Ton e Ato em

um grupo de pacientes com SW. Interessou-nos sobremaneira, neste grupo, a resposta das crises Esp-sl, que haviam sido identificadas, anteriormente, perdurando na adolescência, em pacientes com história pregressa de SW (DONAT & WRIGHT, 1991; TALWAR et al, 1995).

A análise mostrou uma diferença significativa na frequência das crises, com redução em todos os tipos de crise estudados, quando comparados os períodos pré e pós operatórios. O nível de significância é menor para as crises Cp. Existe, portanto, uma resposta destas formas de crise à calosotomia, mesmo em um grupo de pacientes com encefalopatia severa e déficit cognitivo. Estes dados concordam, de maneira geral, com os relatos da literatura citada anteriormente. A análise das tabelas 1 e 7 mostra que houve, em alguns casos, um aumento na frequência de alguns tipos de crise, em especial, das crises Cp.

Nesta série, 12 pacientes apresentaram um aumento isolado em um dos tipos de crise, após a secção calosa: em um caso, de crises Ton, em um caso, de crises TCG, em três casos, de crises Mio, em um caso de Esp-sl, e em 6 casos, de Cp. Um paciente apresentou aumento na frequência de dois tipos de crise, TCG e Cp. Em 11 casos, trataram-se de calosotomias parciais; dois pacientes haviam sido submetidos a calosotomia total, um deles com aumento na frequência de crises Mio, e outro de crises Cp. Dos 13 pacientes, 8 tinham história prévia ou sinais clínico-eletrográficos de SW. Dez desses pacientes não apresentaram melhora significativa na maioria de suas formas de crise, enquanto três pacientes apresentaram melhora igual ou acima de 75% em três entre cinco formas de crise. O aumento na frequência de Cp já havia sido descrito anteriormente e interpretado como a transformação de crises generalizadas em crises lateralizadas, ou como a interrupção de fibras inibitórias do CC para os córtices motores (SPENCER et al, 1984; GATES et al, 1987). O aumento na frequência de crises, em nosso grupo, predominou nos pacientes com calosotomia parcial, sugerindo que estes

pacientes apresentavam uma intensidade elevada de estímulo epileptogênico associada à preservação de parte do do CC, permitindo a propagação bilateral da atividade paroxística anormal.

A comparação entre os efeitos da secção parcial e total mostrou uma diferença significativa no controle das crises Ausat, Mio e Esp-sl, não havendo diferença para as crises Ton, Ato, TCG e Cp. Este é um achado significativo, pois não estava definido previamente na literatura. Estes dados novamente sugerem que estas formas de crise, que mostram um controle adicional pela calosotomia total, estejam associadas a alta intensidade de estímulo epileptogênico cortical e utilizam as fibras calosas para os mecanismos de bilateralização. Os resultados sugerem que os pacientes com epilepsias generalizadas sintomáticas associadas a crises Ausat, Mio ou Esp-sl tenham indicação para calosotomia total.

Os resultados para os pacientes com SW, mostrados nas tabelas 4 e 5, mostram que, também neste grupo, existe um grau significativo de redução na frequência de cada tipo de crise. Novamente, o grau de significância é menor para as crises Cp. Quando comparados os efeitos da secção parcial e total, somente as crises TCG mostram algum efeito adicional da calosotomia total. Pelos dados analisados anteriormente, deveríamos esperar uma diferença significativa também para outras formas de crise, como as Mio e Esp-sl. A impossibilidade de demonstrar diferença nessas formas de crise pode dever-se ao número menor de casos analisados, quando selecionados exclusivamente os pacientes com SW.

Após o estudo da resposta de cada tipo de crise, foi avaliado o nível de controle das mesmas, considerando-se duas classes: controle abaixo de 75% e controle igual ou >75%, para dois grupos de pacientes com calosotomia total e parcial, e para os pacientes com e sem SW. Esta parte do estudo é descritiva, não submetida à análise estatística.

Vinte e seis entre os cinquenta e um pacientes apresentaram um controle igual ou >75% para duas entre três, três entre quatro, ou quatro entre cinco formas de crise. Desses, 11 entre 18 (61,1%) daqueles submetidos a calosotomia total, e 15 entre 33 (45,4%) daqueles submetidos a secção parcial. Oito entre 20 pacientes com SW (40%) apresentaram o mesmo nível de controle, contra 18 entre 31 (58%) pacientes sem SW. Os dados não foram analisados estatisticamente, e as diferenças, embora pequenas, sugerem que os pacientes com SW e aqueles submetidos a secções parciais, entre os pacientes com epilepsias generalizadas refratárias, estejam mais frequentemente entre os pacientes com prognóstico mais reservado para o controle de crises após a calosotomia.

Aspectos eletrencefalográficos

Os aspectos eletrográficos vistos após a secção calosa nos modelos experimentais de epilepsia foram reproduzidos nos pacientes submetidos a calosotomia. Durante as crises generalizadas, grandes extensões de córtex dos dois hemisférios estão envolvidas por paroxismos síncronos de CEOL. A secção calosa é seguida por uma redução na frequência dos paroxismos síncronos no EEG, embora a quantidade total de paroxismos, ao longo do tempo, permaneça inalterada (SPENCER et al, 1985; GATES et al, 1987). No entanto, não foi possível demonstrar uma correlação entre o grau de ruptura dos paroxismos bilaterais síncronos e o grau de controle das crises (FIOL et al, 1993). Um estudo de registros ictais após calosotomia relatou a ausência de crises verdadeiramente generalizadas, com início bilateral síncrono (SPENCER et al, 1993). Outros autores relataram o registro de episódios ictais com início generalizado, em pacientes submetidos a calosotomia total, sugerindo que outros tratos além do CC poderiam estar ativos na propagação de paroxismos epileptogênicos nesses pacientes, inclusive tratos subcorticais (DePAOLA & GATES, comunicação pessoal).

Em quatro pacientes desta série, houve uma redução significativa na quantidade total de paroxismos após a calosotomia (pacientes de números 2, 4, 15 e 37). Os dois últimos pacientes não apresentaram mais crises após a cirurgia. Vinte e quatro pacientes (47%) tiveram uma ruptura dos paroxismos bilaterais e síncronos, 10 deles submetidos a calosotomia total; vinte e sete pacientes (53%) não apresentaram separação significativa dos paroxismos bilaterais no período pós-operatório.

Os nossos dados, concordes com a literatura, sugerem que os achados eletrencefalográficos associados à secção calosa não permitem diferenciar o prognóstico do controle de crises, provavelmente por não refletir a intensidade com que diferentes mecanismos atuam na geração e na propagação da atividade epileptogênica, em cada caso.

Aspectos neuropsicológicos

A sintomatologia neuropsicológica relacionada à divisão parcial ou total do CC está presente em várias revisões (GAZZANIGA, 1985; CLARK & GEFFEN, 1989; BOGEN, 1993; GATES et al, 1993; SEYMOUR et al, 1994). Os efeitos imediatos pós calosotomia são frequentemente relacionados à possível compressão cortical durante o ato cirúrgico. Recentemente, um experimento no macaco *Papio* relatou efeitos transitórios após a calosotomia nesses animais, demonstrados por tomografia de pósitron, induzindo a uma depressão bilateral do metabolismo cerebral, de predomínio bi-frontal, com recuperação após 30 dias (YAMAGUCHI et al, 1990). Os autores sugeriram que alterações transitórias do metabolismo, provocadas pelo procedimento cirúrgico, fossem responsáveis pelas alterações comportamentais após a cirurgia. Existe somente um relato isolado do uso de tomografia de pósitron no pré e pós operatório de pacientes de calosotomia, mostrando hipometabolismo difuso nos dois períodos (PURVES et al, 1985). Neste caso, porém, os

pacientes apresentavam crises parciais complexas. Não é referido na literatura o fato de que um contingente significativo de fibras decussativas, córtico-caudadas, pode fazer parte do caloso anterior no homem (LOCKE & YAKOVLEV, 1969). Tais fibras provavelmente participam na organização do comportamento motor orientado para o hemisfério contralateral à eferência cortical. Os estudos sobre o comportamento motor nas secções do CC não levam em conta esta possibilidade para tentar explicar as alterações da organização motora bilateral.

Trinta e quatro (66%) dos nossos pacientes apresentaram sintomatologia compatível com efeitos imediatos pós calosotomia, como mutismo (29 pacientes - 57%), distúrbios posturais da musculatura axial (17 pacientes - 33,3%), negligência do hemisfério esquerdo (6 pacientes em 45 testados - 13,3%) e distúrbios da coordenação bilateral dos movimentos (5 pacientes em 43 testados - 11,6%). A média de duração dos efeitos foi de 3 semanas. Um estudo de pacientes com SLG submetidos a calosotomia relata alterações pós operatórias imediatas com média de 90 dias de duração (PROVINCIALI et al, 1988). Ao nosso ver, a intensidade com que os efeitos neuropsicológicos são percebidos depende da qualidade da atividade cognitiva global dos pacientes, sendo esta sintomatologia bastante reduzida nos pacientes com déficit cognitivo severo.

Nenhum dos nossos pacientes apresentou alterações mais severas na organização do comportamento motor. Essas alterações devem ser esperadas mesmo após divisões parciais do CC, desde que extensas. Experimentos recentes demonstram um papel facilitatório das aferências calosas sobre o córtex motor na iniciação de movimentos condicionados bilaterais, em animais (SPIDALIERI et al, 1996). É possível que a paucidade de achados motores nos pacientes deste estudo se deva à limitação cognitiva severa dos mesmos. Nenhum dos nossos pacientes apresentou condições para a testagem mais elaborada, portanto déficits perceptivos de transferência inter-hemisférica não foram testados.

Discussão de casos específicos

O paciente de número 37 apresentava Síndrome do X Frágil (FraX) e autismo, tendo sido acompanhado ambulatorialmente durante cinco anos para tratamento de crises Ton e Ato refratárias. Após ter sido submetido a uma calosotomia parcial, este paciente não apresentou mais crises, e houve uma redução muito acentuada na frequência de atividade paroxística nos registros pós-operatórios. O paciente encontra-se, três anos após a cirurgia, sem o uso de DAE. Outro paciente operado no CTE-ING, não incluído neste trabalho, apresentava FraX, autismo e epilepsia generalizada com crises Ato, também tornando-se livre das mesmas após calosotomia parcial. O seguimento pós-operatório interrompeu-se após 6 meses, por falecimento devido a acidente. Assim, na experiência deste grupo, a evolução da epilepsia nos pacientes com FraX e autismo parece positiva, incluindo a resposta à calosotomia, com controle imediato das crises Ato e Ton. Os dados concordam com os descritos por GUERREIRO (1993), no acompanhamento de 11 pacientes com FraX, com incidência de epilepsia de 36%, sendo quadros graves na metade deles (18%), porém todos com boa evolução a longo prazo.

O paciente de número 40 apresentava uma síndrome epiléptica severa, associada ao aparecimento de atividade eletrencefalográfica de CEOL contínua durante sono NREM, e reconhecida na classificação das epilepsias como uma síndrome de natureza indeterminada quanto à origem focal ou generalizada dos paroxismos (COMMISSION..., 1989). Embora reconhecida como um distúrbio de natureza epiléptica transitória, esta síndrome pode ser extremamente grave durante o período do desenvolvimento (TASSINARI et al, 1985). A paciente em discussão apresentava crises Ausat e TCG muito frequentes, com vários episódios de estado de mal de ausências e pelo menos um episódio grave de EMT CG. Embora houvesse uma redução significativa na frequência de

crises TCG, após calosotomia parcial, esta não ocorreu para as crises Ausat. No entanto, houve uma ruptura parcial dos paroxismos bilaterais e síncronos, como pode ser visto na Figura 4. Este, como outros casos onde a intensidade do estímulo epileptogênico cortical é muito elevada, com paroxismos contínuos ou muito frequentes, parece apresentar uma facilitação para o surgimento de paroxismos bilaterais síncronos mesmo após secção calosa, corroborando dados experimentais neste mesmo sentido (NAQUET et al, 1972; MUTANI et al, 1973). Um relato recente na literatura sugere que o mecanismo subjacente à atividade paroxística nesses casos ocorra por sincronia bilateral secundária, relacionado portanto à atividade nas fibras calosas (KOBAYASHI et al, 1994). Os achados clínicos e eletrencefalográficos, em nosso paciente, sugerem a ação de mecanismos comissurais, associados a uma alta intensidade de estímulo epileptogênico cortical.

O paciente de número 38 apresentava uma síndrome epiléptica com crises multiformes, de predomínio Ton e TCG, associada a déficit cognitivo grave, distúrbio do comportamento, puberdade precoce, poli/sindactilia e harmartoma hipotalâmico. O resultado da calosotomia foi inexpressivo, não alterando significativamente a frequência das crises ou o comportamento. Reconhecida como síndrome associada a crises gelásticas (BERKOVITCH et al, 1988), existem relatos de controle ou redução na frequência das crises, após o tratamento cirúrgico da lesão hipotalâmica (MACHADO et al, 1991; ALBRIGHT et al, 1993; NISHIO et al, 1994). Recentemente foi relatado o registro de atividade epileptogênica ictal diretamente da lesão hamartomatosa (MUNARI et al, 1996), reforçando a idéia de que certas áreas subcorticais possam gerar atividade epileptogênica responsável por algumas formas de crise (VELASCO et al, 1991). Se a geração de paroxismos bilaterais síncronos nesta síndrome, depender fortemente de mecanismos subcorticais, como sugerido, é esperado que a secção calosa não tenha efeitos benéficos no controle das crises. Outro caso foi descrito na literatura, onde a calosotomia não afetou a frequência de crises generalizadas (PALLINI et al, 1993). Os nossos

resultados concordam com a impressão de um predomínio de mecanismos subcorticais nesta síndrome.

Os pacientes de números 13, 30, 32, 46 e 48 apresentavam quadros associados a displasias corticais difusas. Em todos os casos, houve melhoras significativas em algumas formas de crise, notadamente nas crises de Ausat em três destes pacientes, das crises Ato em três, e das crises Mio e Esp-sl em um deles. Quatro dos cinco pacientes apresentaram melhora acima de 75% na frequência de duas em quatro, três em quatro ou quatro em cinco crises. Três destes pacientes foram submetidos a calosotomia total. Os relatos prévios na literatura descrevem a melhora ou controle de crises Ato pela secção calosa (KUZNIECKY et al, 1993; PINARD et al, 1993, LANDY et al, 1993). Descritas como formas de distúrbio de migração neuronal, essas lesões mostram uma propensão para hiper-excitabilidade cortical demonstrada pelo quadro eletrográfico (PALMINI et al, 1995) e experimentalmente (ROPER et al, 1995). Nossos resultados concordam com aqueles descritos na literatura, acrescentando o fato de que crises Ausat, vistas com frequência nesses pacientes, são também susceptíveis de melhora após calosotomia.

O paciente de número 42 apresentava uma síndrome epiléptica associada a um quadro de deleção parcial do cromossomo 15, chamada Síndrome de Angelman. Crises associadas a epilepsia generalizada foram descritas em 90% dos pacientes com esta síndrome (SUGIMOTO et al, 1992, SAITOH et al, 1992). As crises mais características neste paciente ocorreram na forma de Esp-sl, com sequências de até 30 crises repetidas de espasmos tônicos, a curto intervalo. O paciente foi submetido a uma calosotomia parcial, compreendendo 2/3 da extensão do CC, não havendo benefícios significativos no controle desta forma de crise. A resistência desse tipo de crise, encontrada em outras formas de epilepsia generalizada, à secção calosa, foi descrita recentemente (DONAT & KOSNIK, 1993). O resultado cirúrgico em nosso paciente, é semelhante ao descrito pelos

últimos autores, assim como os dados eletrencefalográficos obtidos por nós, concordam com aqueles obtidos por SUGIMOTO e colaboradores (1992).

Os pacientes de números 35 e 47 apresentavam Esclerose Tuberosa e o paciente de número 33 apresentava Hipomelanose de Ito. Dois entre estes três pacientes tinham história prévia de SW. Após a cirurgia, ocorreram melhoras acima de 75% no controle de crises isoladas, novamente para crises Ausat em dois pacientes, e para Esp-si no paciente que foi submetido a calosotomia total (paciente de número 47). No entanto, somente um paciente (número 35) apresentou melhora em dois terços de suas formas de crise. A literatura mostra uma relação direta entre o número de lesões tuberosas e epileptogenicidade (KUSMAI et al, 1990) e o resultado positivo de ressecções e lesionectomias (CHUGANI et al, 1993; BEBIN et al, 1993). Em nossos pacientes, a impossibilidade de detectar um predomínio focal dos fenômenos ictais, assim como achados difusos e multifocais no EEG e neuroimagem, levaram à indicação para calosotomia. Os resultados, no entanto, foram limitados, sugerindo que nesses pacientes, o esforço investigativo deva ser dirigido à identificação de áreas cerebrais ressecáveis.

Os pacientes discutidos neste segmento representam um subgrupo das condições epiléticas mais severas, encontradas entre as epilepsias generalizadas. Destes 12 casos, 7 apresentaram história prévia e achados clínicos e eletrográficos de SW. Somente quatro entre eles foram submetidos a calosotomia total, porque à época das cirurgias, não havia um critério claro quanto às possibilidades de controle das crises, em relação à extensão do procedimento.

VIII

CONCLUSÃO

Neste grupo de pacientes com epilepsia generalizada refratária, foi possível demonstrar uma resposta estatisticamente significativa no controle de crises Ato, Ton, TCG, Ausat, Mio, Cp e Esp-sl, após calosotomia parcial ou total.

Houve diferença significativa para as crises Ausat, Mio e Esp-sl, em relação aos procedimentos, com melhor controle após calosotomia total. Este dado não estava presente na literatura revista.

Ocorreu um aumento na frequência de crises após a calosotomia, para 13 pacientes, não somente para crises Cp, mas em alguns casos para crises Ton, TCG, Mio e Esp-sl. Tal ocorrência foi tentativamente explicada pela presença de alta intensidade de estímulo epileptogênico associada à persistência de fibras calosas.

Para os pacientes com SW, a redução na frequência das crises foi significativa para todas as formas de crise estudadas, e houve um efeito diferencial da calosotomia total, somente para as crises TCG.

Considerando-se duas classes de controle de crises, < 75% e igual ou >75% de controle, as crises Ato são controladas em maior proporção, ocorrendo em 79,6% dos casos, seguidas pelas Ausat, com 64% dos casos, e pelas Ton, com 50% dos casos. Este dado difere da literatura, pela inserção das crises Ausat entre os índices de melhor controle.

Vinte e seis pacientes entre os 51 estudados apresentaram controle igual ou > 75% em duas entre três, três entre quatro, ou quatro entre cinco das suas formas de crise, indicando a possibilidade de bons resultados, mesmo em uma população com encefalopatia severa.

Os déficits neuropsicológicos decorrentes da secção calosa não foram particularmente severos ou persistentes neste grupo, provavelmente devido à limitação cognitiva severa da maioria deles, impedindo a testagem de déficits de transferência sensorial inter-hemisférica.

Os achados deste trabalho, associados a informações relatadas na literatura, sugerem que mecanismos comissurais e subcorticais devam ser considerados como operantes em muitas das formas de crise vistas nas epilepsias generalizadas refratárias, explicando as limitações impostas ao controle das crises por procedimentos puramente desconectivos comissurais, como a calosotomia.

ABSTRACT

Callosotomy in refractory generalized epilepsies

We studied 51 patients with refractory generalized epilepsies, submitted to partial or complete callosotomy.

The ages varied from 1 yr to 28 years, mean of 9,4 years. Twenty eight patients were male and 23 female. All patients were treated for a minimum of 6 months before surgical indication. All were proved refractory to medical treatment, and had no signs of a focal resectable cortical lesion. Types of seizures studied were atonic, tonic, tonic-clonic, absences, myoclonic, partial and serial spasms. All patients presented more than one seizure type, 86% of them presenting with three or more types of seizures.

There was a significant decrease in the number of all types of seizures, after surgery. There was a significant difference between the two procedures, with better results for the group submitted to complete section, for the following seizure types: absences, myoclonic and serial spasms. This was also true of tonic-clonic seizures, for the patients with West syndrome.

Twenty six of the 51 patients had a more than 75% control for two of three, three of four or four of five of their seizure types. Atonic (79,6%), followed by absence (64%) seizures, were the seizure types which showed the highest improvement.

Our results, together with data from the review of the literature, suggest that callosotomy is an effective procedure to decrease the frequency of some types of seizures, specially atonic, absences and tonic. Complete callosotomy seems to be more effective to decrease myoclonic, absences and spasms, specially in patients with severe encephalopathies. The data point to mixed commissural and subcortical mechanisms, active in the refractory symptomatic generalized epilepsies, helping to explain the limitations of callosotomy in allaying the seizures of these patients.

X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOITIZ, F.; SCHEIBEL, A.B.; FISHER, R.S. and ZAIDEL, E. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Res.*, **598**: 154-161, 1992.
- ALBRIGHT, A.L. and LEE, P.A. Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *J. Neurosurg*, **78**: 77-82, 1993.
- AMACHER, A.L. Midline commissurotomy for the treatment of some cases of intractable epilepsy. *Child Brain.*, **2**: 54-58, 1976.
- ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; GOTMAN, J.; SERGENT, J. Callosotomy for the treatment of patients with intractable epilepsy and the Lennox-Gastaut syndrome. *The Lennox-Gastaut Syndrome*, edited by E.Niedermeyer and E. Deggen, Allan R. Liss, New York, pp. 361-376, 1988.
- ANDERSEN, B.; ROGVY-HANSEN, B.; KRUSE-LARSEN, C. and DAM M. Corpus callosotomy: Seizure and psychosocial outcome. A 39 month follow-up of 20 patients. *Epilepsy Res.*, **23**: 77-85, 1996.
- ANNEGERS, J.F.; HAUSER, W.A.; ELVEBACK, L.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, **20**: 729-737, 1979.
- ASANUMA, H.; and OKUDA, O. Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J. Neurophysiol.*, **25**: 198-208, 1962.
- AVILA, J.O.; RADVANY, J.; HUCK, F.R.; PIRES DE CAMARGO, C.H.; MARINO, R.; RAGAZZO, P.C.; RIVA, D. Anterior callosotomy as a substitute for hemispherectomy. *Acta Neurochirurgica*, **30**: 137-143, 1980.
- BAUMGARTNER, J.E.; CLIFTON, G.L.; WHELESS, J.W.; WILLMORE, L.J.; CURTIS, V.L.; BROOKSHIRE, B.L. and SORENSEN J. Corpus callosotomy, in *Techniques in Neurosurgery, Vol 1*, pp. 45-51, Raven Press, New York, 1995.
- BEBIN, E.M.; KELLY, P.J.; and GOMEZ, M.R. Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis. *Epilepsia*, **34(4)**: 651-657, 1993.

- BERLUCCHI, G.; HERON, W.; HYMAN, R.; RIZZOLATTI, G.; and UMILTÁ, C. Simple reaction times of ipsilateral and contralateral hand to lateralized visual stimuli. *Brain*, **94**: 419-430, 1971.
- BLUME, W.T.; PILLAY, N. Eletrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, **26 (6)**: 636-641, 1985.
- BLUME, W.T.; DAVID, R.B.; GOMEZ, N.R. Generalized sharp and slow wave complexes: Associated clinical features and long-term follow-up. *Brain*, **96**: 289-306, 1973.
- BODENSTEINER, J.B.; SCHAEFER, G.B.; THOMPSON, J.N.Jr. et al. Clinical and morphometric analysis of the hypoplastic corpus callosum. *Ann. Neurol.*, **24**: 355, Abstract, 1988.
- BOGEN, J.E. Concluding overview. In: *Epilepsy and the Corpus Callosum*, edited by A. Reeves, Plenum Press, New York, 1985.
- BOGEN, J.E. The Callosal Syndromes, in *Clinical Neuropsychology, third edition*, edited by Kenneth Heilmann and Edward Walenstein, Oxford University Press, New York, 1993.
- BOGEN, J.E. and VOGEL, P.J. Cerebral commissurotomy in man: Preliminary case report. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, **27**: 169-172, 1962.
- BOGEN, J.E.; FISHER, E.D. and VOGEL, P.J. Cerebral commissurotomy: a second case report. *JAMA*, **194(2)**: 1328-1329, 1965.
- BOGEN, J.E.; SCHULTZ, D.H.; VOGEL, P.J. Completeness of callosotomy shown by magnetic ressonance imaging in the long term. *Arch.Neurol.*, **45**: 1203-1205, 1988.
- BREMER, F. Physiology of the corpus callosum. *Proc. Res. Ann. Nerv. Ment. Dis.* **36**: 424-448, 1956.
- BRODIE, M.J. and DICHTER, M.A. Antiepileptic drugs. *N.Eng. J. Med.*, **334**: 168-175, 1996.

- BURGEMEISTER, B.B.; BLUM, L.H.; LORGE, I. *Columbia Mental Maturity Scale, third edition*, The Psychological Corporation, San Antonio, 1972.
- CENDES, F.; RAGAZZO, P.C.; DA COSTA, V.; MARTINS, L.F. Corpus callosotomy in treatment of medically resistant epilepsy: preliminary results in a pediatric population. *Epilepsia*, **34(5)**: 910-917, 1993.
- CHANG, H.T. Cortical response to activity of callosal neurons. *J. Neurophysiol.*, **16**: 117-131, 1953.
- CHEVRIE, J.J.; AICARDI, J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave: A statistical study of 80 cases. *Epilepsia*, **13**: 259-276, 1972.
- CLARK, C.R. and GEFFEN, G.M. Corpus callosum surgery and recent memory: A review. *Brain*, **112**: 165-175, 1989.
- CLARKE, S.; KRAFTSIK, R.; VAN DER LOOS, H. and INNOCENTI, G.M. Forms and measures of adult and developing corpus callosum. *J. Comp. Neurol.*, **280**: 213-230, 1989.
- CLARE, M.H.; LANDAU, W.M.; and BISHOP, G.H. The cortical response to direct stimulation of the corpus callosum in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* **13**: 21-33, 1961.
- COLLINS, R.C.; KENNEDY, C.; SOKOLOFF, L. et al. Metabolic anatomy of focal motor seizures. *Arch. Neurol.* **33**: 536, 1976.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**: 389-399, 1989.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, **22**: 489-501, 1981.

- CURTIS, H.J. An analysis of cortical potentials mediated by the corpus callosum. *J. Neurophysiol.* **3**: 407-413, 1940a.
- CURTIS, H.J. Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. *J. Neurophysiol.*, **3**: 414-422, 1940b.
- CUSMAI, R.; CHIRON, C.; CURATOLO, P.; DULAC, O; TRAN-DIHN, S. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia*, **31(6)**: 747-755, 1990.
- DANDY, W.E. Congenital cerebral cysts of the Cavum Septi Pellucidi and Cavum Vergae: Diagnosis and treatment. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **25**: 44-66, 1931.
- DeLACOSTE, M.C.; KIRKPATRICK, J.B.; and ROSS, E.D. Topography of the human corpus callosum. *J. Neuropath. Experim. Neurol.*, **44**: 578-591, 1985.
- DENENBERG, V.; KERTESZ, A., and COWELL, P.E. A factor analysis of the human's corpus callosum. *Brain Res.*, **548**: 126-132, 1991.
- EGLI, M.; MOTHERSILL, I.; O'KANE, M.; O'KANE, F. The axial spasm - the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia*, **26(5)**: 401-415, 1985.
- EIDELBERG, E. Callosal and non-callosal connexions between the sensory-motor cortices in cat and monkey. *EEG Clin Neurophysiol.* **26**: 557-564, 1969.
- ENGEL, J., Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*, edited by Jerome Engel, Jr., Raven Press, New York, pp. 553-572, 1987.
- ENGEL, A.; KONIG, P.; KREITER, A.; and SINGER, W. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, **252**: 1177-1179, 1991.

- ERICKSON, T.E. Spread of the epileptic discharge: an experimental study of the after discharge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **43**: 429-452, 1940.
- FIOL, M.E.; GATES, J.R.; MIRELES, R.; MAXWELL, R.E.; ERICKSON, D.M. Value of intraoperative EEG changes during corpus callosotomy in predicting surgical results. *Epilepsia*, **34(1)**: 74-78, 1993.
- FISHER, M.; RYAN, S.B.; DOBYNS, W.B. Mechanisms of interhemispheric transfer and patterns of cognitive function in acallosal patients of normal intelligence. *Arch. Neurol.*, **49**: 271-277, 1992.
- FUIKS K.S.; WYLER A.R.; HERMAN, B.P. Somes G. Seizure outcome from anterior and complete corpus callosotomy. *J. Neurosurg.*, **74**: 573-578, 1991.
- FUKUDA, H.; VALIN, A.; BRYÈRE, P.; RICHE, D.; WADA, J.A.; NAQUET, R. Role of the forebrain commissure and hemispheric independence in photosensitive response of epileptic baboon, *Papio papio*. *Eletroencephalogr.Clin. Neurophysiol.*, **69**: 363-370, 1988.
- GATES, J.R.; LEPIPIK, I.E.; YAP,J.; GUMNIT, R.J. Corpus callosotomy: clinical and electroencephalographic effects. *Epilepsia*, **25(3)**: 308-316, 1984.
- GATES, J.R.; MIRELES, R.; MAXWELL, R.; SHARBROUGH, F.; FORBES, G. Magnetic resonance imaging, electroencephalogram, and selected neuropsychological testing in staged corpus callosotomy. *Arch.Neurol.*, **43**: 1188-1191, 1986.
- GATES, J.R.; RITTER, F.J.; RAGAZZO, P.C.; REEVES, A.G.; NORDGREN, R.E. Corpus callosum section in children: seizure response. *J. Epilepsy*, **3**: 271-278, 1990.
- GATES, J.R.; ROSENFELD, W.E.; MAXWELL, R.E.; LYONS, R.E. Response of multiple seizure types to corpus callosum section. *Epilepsia*, **28(1)**: 28-3 1987.
- GAZZANIGA, M.S.; BOGEN, J.E.; SPERRY, R.W. Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **48**: 1765, 1962.

- GAZZANIGA, M.S.; RISSE, G.L.; SPRINGER, S.P. et al. Psychologic and neurologic consequences of partial and complete cerebral commissurotomy. *Neurology*, **25**: 10, 1975.
- GEOFFROY, G.; LASSONDE, M.; DELISLE, F.; DÉCARIE, M. Corpus callosotomy for control of intractable epilepsy in children. *Neurology*, **33**: 891-897, 1983.
- GUILLIAM, F.; WYLLIE, E.; KOTAGAL, P.; GECKLER, C.; RUSYNIAC, G. Parental assessment of functional outcome after corpus callosotomy. *Epilepsia*, **37(8)**: 753-757, 1996.
- GLOOR, P. Generalized epilepsy with spike and wave discharges: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia*, **20**: 571-588, 1979.
- GLOOR, P. Generalized cortico-reticular epilepsies. *Epilepsia*, **9**: 249-263, 1968.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S.; and SCHWARTZ, M.L. Interdigitation of contralateral and ipsilateral columnar projections to frontal association cortex in primates. *Science*, **216**: 755-757, 1982.
- GOODMAN, R.N.; WILLIAMSON, P.D.; REEVES, A.G.; SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D.; MATTSON, R.H.; ROBERTS, D.W. Interhemispheric commissurotomy for congenital hemiplegics with intractable epilepsy. *Neurology*, **35**: 1351-1354, 1985.
- GORDON, H.W.; BOGEN, J.E.; SPERRY, R.W. Absence of deconnexion syndrome in two patients with partial section of the neocommissures. *Brain*, **94**: 327, 1971.
- GRAFSTEIN, B. Postnatal development of the transcallosal evoked response in the cerebral cortex of the cat. *J. Neurophysiol.*, **26**: 79-99, 1963.
- GRIGONIS, A.M. and MURPHY, E.H. The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Brain. Res.*, **77(2)**: 251-255, 1994.
- GUERREIRO, C.A.M. Epilepsias de difícil controle: Como reconhecer, como conduzir. *Rev. Neurociências*, **4(2)**: 81-87, 1996.

- GUERREIRO, M.M. Abordagem neurológica na síndrome do X frágil. **Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**, Campinas, SP, 1993.
- HARBAUGH, R.E.; WILSON, D.H. Telencephalic theory of generalized epilepsy: observations on split brain patients. **Neurosurgery**, **10**: 725-732, 1982.
- HARBAUGH, R.E.; WILSON, D.H.; REEVES, A.G.; GAZZANIGA, M.S. Forebrain Commissurotomy for epilepsy review of 20 consecutive cases. **Acta Neurochirurgica**, **68**: 263-275, 1983.
- HAUSER, W.A. and ANNEGERS, J.F. Epidemiology of epilepsy. In: **A Textbook of Epilepsy**, edited by John Laidlaw, Alan Richens and David Chadwick, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 23-45, 1993.
- HAYAKAWA, K.; KONISHI, Y.; MATSUDA, T. et al. Development and aging of brain midline structures: Assessment with MR imaging. **Radiology**, **172**: 171-177, 1989.
- HIRSCH, E.; SNEAD, O.C.; GOMEZ, I.; BARAM, T.Z.; VERGNES, M. Section of the corpus callosum in kainic acid induced seizures in rats: behavioral, eletroencephalographic and neuropathological study. **Epilepsy Res.**, **11**: 173-182, 1992.
- HIRSCH, E.; SNEAD, O.C.; VERGNES, M.; GILLES, F. Corpus callosotomy in the lithium-pilocarpine model of seizures and status epilepticus. **Epilepsy Res.**, **11**: 183-191, 1992.
- HUCK, F.R.; RADVANY, J.; AVILA, J.O.; PIRES DE CAMARGO, C.H.; MARINO, R.; RAGAZZO, P.C.; RIVA, D.; ARLANT, P. Anterior callosotomy in epileptics with multiform seizures and bilateral synchronous spike and wave EEG pattern. **Acta Neurochirurgica.**, **30**: 127-135, 1980.
- HUGHES, J.R. A review of the long-term changes in the Lennox-Gastaut syndrome. **Am. J. EEG Technol.**, **31**: 251-266, 1991.

- IKENO, T.; SHIGEMATSU, H.; MIYAKOSHI, M.; OHBA, A.; YAGI, K.; SEINO, M. An analytic study of epileptic falls. *Epilepsia*, **26(6)**: 612-621, 1985.
- INNOCENTI, G.M. General organization of callosal connections in the cerebral cortex. In: *Cerebral Cortex*. Vol.5, edited by E.G.Jones and A. Peters, Plenum Press, New York: pp. 291-353, 1986.
- ISAACSON, R.L.; SCHWARTZ, H.; PERSOFF, N.; and PINSON, L. The role of the corpus callosum in the establishment of areas of secondary epileptiform activity. *Epilepsia*, **12**: 133-141, 1971.
- JACOBSON, S.; TROJANOWSKI, J.Q. The cells of origin of the corpus callosum in rat, cat and rhesus monkey. *Brain Research*, **74**: 149-155, 1974.
- JOHNSON, S.C.; FARNWORTH, T.; PINKSTON, J.B.; BIGLER, E.D.; BLATTER, D.D. Corpus callosum surface area across the human adult life span: Effect of age gender. *Brain Research Bulletin*, **35**: 373-377, 1994.
- JONES, E.G and POWELL, T.P.S. The commissural connexions of the somatic sensory cortex in the cat. *J. Anat. (Lond.)*, **103**: 433-455, 1968.
- JONES, E.G.; BURTON, H.; and PORTER, R. Commissural and cortico-cortical "columns" in the somatic sensory cortex of primates. *Science*, **190**: 572-574, 1975.
- JONES, E.G.; COULTER, J.D.; and WISE, S.P. Commissural columns in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **188**: 113-136, 1979.
- KOBAYASHI, K.; NISHIBAYASHI, N.; OHTSUKA, Y.; OKA, E.; OHTAHARA, S. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, **35(5)**: 1097-1103, 1994.
- KOMAI, S. Lennox-Gastaut's syndrome: Prognosis of secondary generalized epilepsies. *Epilepsia*, **18**: 131, 1977.

- KOPELOFF, N.; KENNARD, M.A.; PACELLA, B.L.; KOPELOFF, L.M.; CHUSID, J.G.
Section of the corpus callosum in experimental epilepsy in the monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **63**: 719-727, 1950.
- KUROKAWA, T.; GOYA, N.; FUKUYAMA, Y.; SUZUKI, M.; SEKI, T., and OHTAHARA, S.
West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history. *Pediatrics*, **65(1)**: 81-88, 1980.
- KUSSKE, J.A.; RUSH, J.S. Corpus callosum and propagation of after-discharge to contralateral cortex and thalamus. *Neurology*, **28**: 905-912, 1978.
- KUZNIECKY, R.I.; ANDERMANN, F.; GUERRINI, R. and the CBPS Multicenter Collaborative Study.- Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet*, **341**: 608-612, 1993.
- KUZNIECKY, R.I.; ANDERMANN, F.; GUERRINI, R. et al. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology*, **44**: 379-385, 1994.
- LANDY, H.J.; CURLESS, R.G.; RAMSAY, R.E.; SLATER, J.; AJMONE-MARSAN, C.; QUENCER, R.M. Corpus callosotomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia*, **34(1)**: 79-83, 1993.
- LEIBOWITZ, U. Interhemispheric spread of drug-induced electrical cortical activity. *EEG Clin. Neurophysiol.*, **26**: 515-523, 1969.
- LOCKE, S.; YAKOVLEV, P.I. Transcallosal connections of the cingulum of man. *Arch.Neurol.*, **13**: 471-476, 1965.
- LUESSENHOP, A.J.; DELACRUZ, T.C.; FENICHEL, G.M. Surgical disconnection of the cerebral hemispheres for intractable seizures. *JAMA*, **213**: 1630, 1970.
- MACHADO, H.R.; HOFFMAN, H.J. and HWANG, P.A. Gelastic seizures treated by resection of a hypothalamic hamartoma. *Childs. Nerv. Syst.*, **7**: 462-465, 1991.
- McCAUGHRAN, J.A.JR; CORCORAN, M.E.; WADA, J.A. Role of the forebrain commissures in amygdaloid kindling in rats. *Epilepsy*, **19**: 19-33, 1978.

- MAKARI, G.S.; HOLMES, G.L.; MURRO, A.M. et al. Corpus callosotomy for the treatment of intractable epilepsy in children. *J. Epilepsy*, **2**: 1-7, 1989.
- MAMELAK, A.N.; BARBARO, N.M.; WALKER, J.A.; LAXER, K.D. Corpus callosotomy: a quantitative study of the extent of resection, seizure control and neuropsychological outcome. *J. Neurosurg.*, **79**: 688-695, 1993.
- MANN, L.B.; BOGEN, J.E.; VOGEL, P.J. and SAUL R. Cerebral commissurotomy in man: EEG findings. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, **27**: 660-665, 1969.
- MARCUS, E.M and WATSON, C.W. Bilateral epileptogenic foci in cat cerebral cortex: mechanisms of interaction in the intact cat, bilateral cortical callosal and adiencephalic preparation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **17**: 454-460, 1964.
- MARCUS, E.M and WATSON, C.W. Reproduction on isolated cortex of cat brain of bilateral synchronous and symmetrical spike and slow wave patterns resembling petit mal. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **89**: 221-222, 1964.
- MARCUS, E.M and WATSON, C.W. Studies of bilateral cortical callosal preparation. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **91**: 291-293, 1966.
- MARCUS, E.M; WATSON, C.W. and JACOBSON, S. Role of the corpus callosum in bilateral synchronous discharges induced by intravenous pentylenetetrazol. *Neurology*, **19**: 309-310, 1968.
- MARINO, R.Jr.; and RAGAZZO, P.C. Selective criteria and results of selective partial callosotomy, in *Epilepsy and the Corpus Callosum*, edited by Alexander G. Reeves, Plenum Press, New York, 1985.
- MARINO, R.; RADVANY, J.; HUCK, F.R.; CAMARGO, C.H.P.; GRONICH, G. Selective electroencephalograph-guided microsurgical callosotomy for refractory generalized epilepsy. *Surg. Neurol.*, **34**: 219-228, 1990.

- MARINO, R.; GRONICH, G. Corpus Callosum stimulation and stereotatic callosotomy in the management of refractory generalized epilepsy. *Arq. Neuro. Psiquiat.*, **47(3)**: 320-325, 1989.
- MARKAND, O.N. Slow spike and wave activity in EEG and associated clinical features: Often called Lennox or Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, **27**: 746-757, 1977.
- MATTSON, R.H. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **36 (Suppl 2)**: S13-S26, 1995.
- MATTSON, R.H. The mechanisms of bilateral strychnine spike synchrony in the cat cortex. *University of Minnesota, Minneapolis*. 1962.
- MAXWELL, R.E.; GATES, J.R. and GUMNIT, R.J. Corpus callosotomy at the University of Minnesota, in *Surgical Treatment of the Epilepsies*, edited by J.Engel Jr, Raven Press, New York, 1987.
- MEYER, B.U.; RÖRICH, S.; VON EINSIEDEL, H.G.; KRUGGEL, F.; WEINDL, A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, **118**: 429-440, 1995.
- MORREL, F. Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia*, **1**: 538-560, 1960.
- MUNARI, C.; KAHANE, P.; FRANCIONE, S.; HOFFMANN, D.; TASSI, L.; CUSMAI, R.; VIGEVANO, F.; BETTI, O.O. Role of hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits. *EEG Clin. Neurophysiol.*, **95**: 154-160, 1995.
- MURRO, A.M.; FLANIGIN, H.F.; GALLAGHER, B.B.; KING, D.W.; SMITH, J.R. Corpus callosotomy for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsy Res.*, **2**: 44-50, 1988.
- MUSGRAVE, J.; GLOOR, P. The role of the corpus callosum in bilateral interhemispheric synchrony of spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia*, **21**: 369-378, 1978.

- MUTANI, R.; BERGAMINI, L.; FARIELLO, R.; and QUATTROCOLO, G. Bilateral synchrony of epileptic discharge associated with chronic asymmetrical cortical foci. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, **34**: 53-59, 1973.
- MUTANI, R. Role of corpus callosum in the interaction of multiple epileptogenic areas on the neocortex. In: *Advances in Epileptology: XI the epilepsy international symposium*, edited by Canger, R.; Angeleri, F. and Penry, J.K. New York: Raven Press, 1980: 1-7.
- NAKATANI, S.; NII, Y.; IKEJIRI, Y.; TANABE, H. and MOGAMI, H. Partial callosotomy for Lennox-Gastaut syndrome: first cases in Japan. *Neurol. Med. Chir.*, **30**: 930-939, 1990.
- NAQUET, R.; MENINI, C. and CATIER, J. Photically induced epilepsy in *Papio papio*: the initiation of discharges and the role of the frontal cortex and of the corpus callosum, in *Synchronization of EEG activity in epilepsies*, edited by H.Petsche and Mary AB Brazier, John Wiley and Sons, New York, 1972.
- NISHIO, S.; MORIOKA, T.; FUKUI, M.; GOTO, Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, **35(3)**: 514-519, 1994.
- NOLTE, R.; WOLFF, M.; KRAGELOH-MANN, I. - The atonic (astatic) drop attacks and their differential diagnosis. In: *The Lennox-Gastaut syndrome*, edited by E. Niedermeyer & E.Degen, Allan R. Liss, New York, pp. 95-108, 1988.
- NORDGREN, R.E.; REEVES, A.G.; VIGUEIRA, A.C.; ROBERTS, D.W. - Corpus callosotomy for intractable seizures in the pediatric age group. *Arch. Neurol.*, **48**: 364-372, 1991.
- OGUNI, H.; OLIVIER, A.; ANDERMANN, F.; COMAIR, J. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies; a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann. Neurol.*, **30**: 357-364, 1991.

- OGUNI, H.; FUKUYAMA, Y.; IMAIZUMI, Y.; UEHARA, T. Video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome). *Epilepsia*, **33**(5): 805-813, 1992.
- OHTAHARA, S.; YAMATOI, Y. and OHTSUKA, Y. Prognosis of the Lennox syndrome: A clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia*, **18**: 130-131, 1977.
- OTTINO, C.A.; MEGLIO, M.; ROSSI, G.F.; and TERCERO, E. An experimental study of the structures mediating bilateral synchrony of epileptic discharges of cortical origin. *Epilepsia*, **12**: 299-311, 1971.
- PALLINI, R.; AGLIOTI, S.; TASSINARI, G.; BERLUCCHI, G.; COLOSIMO, C.; ROSSI, G.F. Callosotomy for intractable epilepsy from bihemispheric cortical dysplasias. *Acta Neurochir.*, **132**: 79-86, 1995.
- PALLINI, R.; BOZZINI, V.; COLICCHIO, G.; LAURETTI, L.; SCERRATI, M.; ROSSI, G.F. Calosotomy for generalized seizures associated with hypothalamic hamartoma. *Neurol. Res.*, **15**(2): 139-141, 1993.
- PALMINI, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, F. et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*, **35** (Suppl.6): S57-S71, 1994.
- PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; AICARDI, J.; et al. Diffuse cortical dysplasia, or the "double cortex" syndrome: The clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology*, **41**: 1656-1662, 1991.
- PALMINI, A. & CALCAGNOTO, M.E. Epilepsias refratárias: Diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Epilepsia, editado por Carlos A.M. Guerreiro e Marilisa M. Guerreiro, Editora Lemos, São Paulo, pp. 391-411, 1996.
- PANDYA, D.N. and ROSENE, D.L. Some observations on trajectories and topography of commissural fibers, in *Epilepsy and the Corpus Callosum*, edited by Alexander G.Reeves, Plenum Press, New York, 1985.

- PANDYA, D.N.; and VIGNOLO, L.A. Intra-and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the Rhesus monkey. *Brain Res.*, **26**: 217-233, 1971.
- PANDYA, D.N.; KAROL, E.A.; and HEILBRONN, D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the Rhesus monkey. *Brain Res.*, **32**: 31-43 1971.
- PAPO I.; QUATTRINI A.; PROVINCIALI L.; RYCHLICKI F.; PAGGI A.; DEL PESCE, M.; ORTENZI, A. - Callosotomy for the management of intractable non-focal epilepsy: a preliminary personal assessment. *Acta Neurochir.*, **96**: 46-53, 1989.
- PILCHER, W.H. and OJEMMAN, G.A. Presurgical evaluation and epilepsy surgery, in *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, edited by Michael Apuzzo, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, 1993.
- PINARD, J.M.; DELALANDE, O.; PLOUIN, P.; JALIN, C.; JAMBAQUE, I.; BASDEVANT, C.; DULAC, O. Results of callosotomy in children according to Etiology and Epileptic Syndromes. Aes proceedings. *Epilepsia*, **33 (Suppl.3)**: 27, 1992.
- PROVINCIALI, I.; QUATTRINI, A.; PAPO, I.; DEL PESCE, M.; MANCINI, S. Neuropsychological changes after callosotomy in drug-resistant epilepsy: A study of the short-term evolution. *Acta Neurochir.*, **94**: 15-22, 1988.
- PURVES, S.J.; WADA, J.Á.; AMMANN, W.; WOODHURST, W.B.; LI, D.; PATE, B.; MARTIN, W.E. PET scans before and after anterior corpus callosum section, *Epilepsia*, **26 (5)**: 534, 1985.
- PURVES, S.J.; WADA, J.A.; WOODHURST, W.B.; MOYES, P.D.; STRAUSS, E.; KOSAKA, B.; LI, D. Results of anterior corpus callosum section in 24 patients with medically intractable seizures. *Neurology*, **38**: 1194-1201, 1988.
- RAGAZZO, P.C.; MANZANO, G.M. and MARINO JR., R. Functional microsurgical partial callosotomy in patients with secondary generalized epilepsies: I. Disruption of

- bilateral synchrony of spike and wave discharges. *Appl. Neurophysiol.*, **51**: 297-306, 1988a.
- RAGAZZO, P.C.; MANZANO, G.M.; MARINO JR., R.; GRONICH, G. Functional microsurgical partial callosotomy in patients with secondary generalized epilepsies: II. Mesial surface electrocorticography. *Appl. Neurophysiol.*, **51**: 307-316, 1988b.
- RAKIC, P.; YAKOVLEV, P.L. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J. Comp. Neur.*, **132**: 45-72, 1967.
- RAPPAPORT, Z.H.; LERMAN, P. Corpus callosotomy in the treatment of secondary generalized intractable epilepsy. *Acta Neurochir.*, **94**: 10-14, 1988.
- REEVES, A.G. Behavioral changes following corpus callosotomy. *Adv. Neurol.*, **55**: 293-300, 1992.
- REEVES, A.G.; O'LEARY, P.M. Total corpus callosotomy for control of medically intractable epilepsy. In: *Epilepsy and the Corpus Callosum*, edited by A. G. Reeves, Plenum Press, New York: 269-280, 1985.
- REUTENS, D.C.; BYE, A.M.; HOPKINS, I.J. et al. Corpus callosotomy for intractable epilepsy: seizure outcome and prognostic factors. *Epilepsia*, **34(5)**: 904-909, 1993.
- REYNOLDS, E.H.; ELWES, R.D.; SHORVON, S.D. Why does epilepsy become intractable. *Lancet*, 952-954, 1983.
- RISSE, G.L.; GATES, J.R.; LUND, G.; MAXWELL, R.; and RUBENS, A. Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the corpus callosum: Anatomical verification with magnetic resonance imaging. *Arch.Neurol.*, **46**: 437-443, 1989.
- ROBERTS, D.W. Corpus callosotomy: Surgical technique, in *Epilepsy and the Corpus Callosum*, edited by Alexander G. Reeves, Plenum Press, New York, 1985.
- ROBERTS, D.W; RAYPORT, M.; MAXWELL, R.E., OLIVIER, A. and MARINO, R.Jr. Corpus callosotomy, in *Surgical Treatment of the Epilepsies, second edition*, edited by J. Engel Jr., Raven Press, New York, 1993.

ROPER, SN.; GILMORE, RL. and HOUSER, CR. Experimentally induced disorders of neuronal migration produce an increased propensity for electrographic seizures in rats. *Epilepsy Res.*, **21**: 205-219, 1995.

SAITOH, S.; KUBOTA, T.; OHTA, T. Familial Angelman syndrome caused by imprinted submicroscopic deletion encompassing GABA receptor B3-subunit gene. *Lancet*, **339**: 366-377, 1992.

SCHWARTZ, M.L.; and GOLDMAN-RAKIC, P.S. Single cortical neurones have axon collaterals to ipsilateral and contralateral cortex in fetal and adult primates. *Nature*, **299**: 154-156, 1982.

SERVIT, Z. Phylogenetic aspects of synchronization in the electrogenesis of epileptic phenomena: thalamo-cortical mechanisms in lower vertebrates, in *Synchronization of EEG activity in epilepsies*, edited by H. Petsche and Mary AB Brazier, John Wiley and Sons, New York, 1972.

SEYMOUR, SE.; REUTER-LORENZ, PA. and GAZZANIGA, MS. The disconnection syndrome: Basic findings reaffirmed. *Brain*, **117**: 105-115, 1994.

SPENCER, S.S.; ELQUERA, E.D.; WILLIAMSON, P.D.; SPENCER, D.D.; MATTSON, R.H. Evolution of seizure characteristics after callosotomy. *J.Epilepsy*, **4**: 149-156, 1992.

SPENCER, S.S.; KATZ, A.; EBERSOLE, J.; NOVOTNY, E.; MATTSON, R. Ictal EEG changes with corpus callosum section. *Epilepsia*, **34(3)**: 568-573, 1993.

SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D.; GLASER, G.H.; WILLIAMSON, P.D.; MATTSON, R.H. - More intense focal seizure types after callosal section: The role of inhibition. *Ann. Neurol.*, **16**: 686-695, 1984.

SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D.; SASS, K.; WESTERVELD, M.; KATZ, A.; MATTSON, R. Anterior, total, and two-stage corpus callosum section: differential and incremental seizure responses. *Epilepsia*, **34(3)**: 561-567, 1993.

- SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D.; WILLIAMSON, P.D.; MATTSON, R.H. Effects of corpus callosum section on secondary bilaterally synchronous interictal EEG discharges. *Neurology*, **35**: 1689-1694, 1985.
- SPENCER, S.S.; SPENCER, D.D.; WILLIAMSON, P.D.; SASS, K.; NOVELLY, R.A.; MATTSON, R.H. Corpus callosotomy for epilepsy. I: Seizure effects. *Neurology*, **38**: 19-24, 1988.
- SPERRY, R.W.; VOGEL, P.J.; BOGEN, J.E. Syndrome of hemisphere disconnection. In: *Proceedings 2nd Pan-Am. Congress of Neurology*, edited by Bailey, F. and Foil, R.E. Puerto Rico. 195, 1970.
- SPIDALIERI, G.; GUANDALINI, P.; FRANCHI, G. Evidence for a facilitatory role of callosal afferents to the cat motor cortex in the initiation of conditioned bilateral movements. *Exp. Brain Res.*; **108**: 185-190, 1996.
- SUGIMOTO, T.; YASUHARA, A.; OHTA, T.; NISHIDA, N.; SAITOH, S.; HAMABE, J.; NIIKAWA, N. Angelman syndrome in three siblings: Characteristic epileptic seizures and EEG abnormalities. *Epilepsia*, **33(6)**: 1078-1082, 1992.
- SUSSMAN, N.M.; GUR, R.C.; GUR, R.E.; and O'CONNOR, M.J. Mutism as a consequence of callosotomy. *J. Neurosurgery* **59**: 514-519, 1983.
- STEARNS, M.; WOLF, A.L.; BARRY, E.; BERGEY, G.; GELLAD, F. Corpus callosotomy for refractory seizures in a patient with cortical heterotopia: Case report. *Neurosurgery*, **25**: 633-636, 1989.
- SWADLOW, HÁ., WAXMAN, S.G. and GESCHWIND, N. Small diameter non-myelinated axons in the primate corpus callosum. *Arch. Neurol.*, **37**: 114-115, 1980.
- SWADLOW, HÁ and WAXMAN, S.G. Variations in conduction velocity and excitability following single and multiple impulses of visual callosal axons in the rabbit. *Exp. Neurol.*, **53**: 128-150, 1976.

- TALWAR, D.; BALDWIN, M.A.; HUTZLER, R.; GRIESEMER, D.A. Epileptic spasms in older children: Persistence beyond infancy. *Epilepsia*, **36(2)**: 151-155, 1995.
- TOMASCH, J. Size, distribution and number of fibers in the human corpus callosum. *Anat. Rec.*, **119**: 7-19, 1954.
- TOYAMA, K.; MATSUNAMI, K.; and OHNO, T. Antidromic identification of association, commissural and corticofugal efferent cells in cat visual cortex. *Brain Res.*, **14**: 513-517, 1969.
- TUKEL, K.; JASPER, H. The eletroencephalogram in parasagittal lesion. *EEG.Clin. Neurophysiol.*, **4**: 481-494, 1952.
- VAN WAGENEN, W.P.; HERREN, R.Y. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **44**: 740-759, 1940.
- VELASCO, M.; VELASCO, F.; ALCALA, H.; D'AVILA, G.; DIAZ-DE-LEON, AE. Epileptiform EEG activity of the centromedian thalamic nuclei in children with intractable generalized seizures of the Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, **32(3)**: 310-321, 1991.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; LANNES, B.; DEPAULIS, A.; MICHELETTI, G. and WARTER, JM. Interhemispheric desynchronization of spontaneous spike and wave discharges by corpus callosum transection in rats with petit-mal like epilepsy. *Epilepsy Res.*, **4**: 8-13, 1989.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; REI, J.; DEPAULIS, A; RUMBACH, L. and WARTER, J.M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: A model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neuroscience Lett.*, **33**: 97-101, 1982.
- WADA, J.A.; NAKASHIMA, T.; KANEKO, Y. Forebrain bisection and feline amygdaloid kindling. *Epilepsia*, **23**: 521-530, 1982.

- WADA, J.A.; MIZOGUCHI, T.; KOMAI, S. Kindling epileptogenesis in orbital and mesial frontal cortical areas of subhuman primates. *Epilepsia*, **26**(5): 472-479, 1985.
- WALKER, A.E.; UDVARHELYI, G.B. The generalization of a seizure. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **140**: 252-271, 1965.
- WILLIAMS, P.L. and WARWICK, R. The corpus callosum, in *Functional Neuroanatomy of the Man*, edited by Williams and Warwick, WB Saunders Company, Philadelphia 1975.
- WILSON, D.H.; REEVES, A.; GAZZANIGA, M.; CULVER, C. Cerebral commissurotomy for control of intractable seizures. *Neurology*, **27**: 708-715, 1977.
- WILSON, D.H.; REEVES, A.; GAZZANIGA, M. Division of the corpus callosum for uncontrollable epilepsy. *Neurology*, **28**: 649-653, 1978.
- WILSON, D.H.; REEVES, A.G.; GAZZANIGA, M.S. "Central" commissurotomy for intractable generalized epilepsy: series two. *Neurology*, **32**: 687-697, 1982.
- WISE, S.P.; and JONES, E.G. Developmental studies of thalamocortical and commissural connections in the rat somatic sensory cortex. *J.Comp. Neurol.*, **178**: 187-208, 1978.
- WITELSON, S.F. and KIGAR, D.L. Anatomical development of the corpus callosum in humans: a review with reference to sex and cognition. In : *Brain lateralization in children: Developmental implications*, edited by DL Molfese and SJ Segalowitz, Guilford Press, New York, 1988.
- YAMAGUCHI, T.; KUNIMOTO, M.; PAPPATA, S.; CHAVOIX, C.; RICHE, D.; CHEVALIER, L.; MAZOYER, B.; MAZIERE, M.; NAQUET, R.; BARON, J.C. Effects of anterior corpus callosum section on cortical glucose utilization in baboons. *Brain*, **113**: 937-951, 1990.

YANG, T.F.; WONG, T.T.; KWAN, S.Y.; CHANG, K.P.; LEE, Y.C.; HSU, T.C. Quality of life and life satisfaction in families after a child has undergone corpus callosotomy.

Epilepsia, 37(1): 76-80, 1996.

115 ZAIDEL, D.; and SPERRY, R.W. Memory impairment after commissurotomy in man. *Brain*, 97: 263-272, 1974.

APÊNDICES

APÊNDICE I

Protocolo CTE-ING

TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS EPILEPSIAS **CRITÉRIOS ESPECÍFICOS DE ENCAMINHAMENTO**

1. PARA LOBECTOMIA TEMPORAL

- a) Padrão clínico de crise parcial complexa com ou sem generalização secundária
- b) Incapacitação pela frequência das crises, por intoxicação medicamentosas frequentes necessárias para o controle, ou pela associação de crises frequentes com distúrbios comportamentais intermitentes.
- c) Atividade epileptogênica interictal e ictal unilateral ou predominantemente unilateral.
- d) Concordância, ou pelo menos não discordância quanto à lateralização dos dados eletrográficos, clínicos, radiológicos e neuropsicológicos.

2. PARA RESSECÇÃO EXTRATEMPORAL

- a) Padrão clínico de crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária.
- b) Incapacitação (mesmos critérios definidos para lobectomia temporal).
- c) Atividade interictal e ictal eletroencefalográfica localizada em área cerebral definida, e passível de ser extirpada sem produzir déficits motores, sensoriais ou cognitivos, incluindo linguagem e memória, incapacitantes. No caso de déficits previsíveis, mesmo mínimos, comunicação e concordância do paciente ou responsáveis.

d) Concordância, ou pelo menos não discordância quanto à lateralização e localização dos achados clínicos, eletroencefalográficos, radiológicos e neuropsicológicos.

3. PARA RESSECÇÕES MULTILOBARES OU HEMISFERECTOMIA

a) Hemiplegia ou hemiparesia acentuada (na presença de mão não funcionante) com epilepsia incontrolável por medicações.

b) Síndrome da Encefalite Crônica de Rasmussen.

4. PARA CALOSOTOMIAS

a) Epilepsias generalizadas secundárias ou multifocais.

b) Incapacitação (mesmos critérios acima)

c) Atividade eletroencefalográfica generalizada (bissincronia secundária) ou multifocal, com crises tônicas, atônicas, ausências atípicas, mioclônicas e tônico-clônicas generalizadas.

d) Impossibilidade da alternativa de ressecção cortical focal.

SINOPSE DOS QUADROS QUE REPRESENTAM INDICAÇÕES FORMAIS

1) Gliose ou atrofia focal unilateral da Amígdala e Hipocampo, em geral reconhecidos por Ressonância Magnética, e associados ou não a história clínica de Convulsão Febril prolongada na infância.

2) Presença de angioma críptico, glioma indolente, lesão cicatricial pós traumática ou displasia cortical, em área ressecável cirurgicamente, detectada por Ressonância Magnética.

INDICAÇÕES ESPECÍFICAS PARA HEMISFERECTOMIA

1) Hemiplegia ou hemiparesia acentuada associadas a lesão perinatal ou na primeira infância, com alterações porencefálicas e atróficas limitadas a um hemisfério.

2) Encefalite Crônica de Rasmussen, com evolução unilateral avançada, e hemiplegia ou hemiparesia acentuada.

3) Hemimegalencefalia e outras síndromes com distúrbios da migração neuronal ou do arranjo cortical, unilaterais, associadas a hemiparesia acentuada.

4) Presença de lesões hemisféricas extensas associadas à Síndrome de Sturge-Weber.

INDICAÇÕES ESPECÍFICAS PARA CALOSOTOMIA

1) Crises multiformes, com predomínio de crises tônicas e atônicas com impulsão e queda ao solo, associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut, de múltiplas etiologias, incluindo displasias corticais difusas.

2) Epilepsias multifocais ou regionais extensas, associadas a lesões não ressecáveis cirurgicamente por situarem-se em áreas corticais cuja retirada implicaria em déficits de função incapacitantes.

CARACTERIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO

PRÉ-OPERATÓRIO

1) **Video monitorização não invasiva:** com registro eletroencefalográfico contínuo, para registro de crises; duração média de 3 a 5 dias. Recomenda-se o registro mínimo de 3 crises em condições técnicas adequadas.

2) **Video monitorização invasiva:** (eletrodos de profundidade ou placas ou strips subdurais, ou eletrodos de foramen oval) para registro de crises; duração média de 5 dias
-ocasionalmente necessário-

3) **Avaliação Neuropsicológica:** 4 sessões de 2 horas de duração.

4) **Neuroimagem:** Ressonância Magnética

Angiografia Cerebral

SPECT- estudo opcional

Tomografia computadorizada **-ocasionalmente necessária-**

5) **Teste do Amital Intracarotídeo:**

2 hs. de monitorização VT(com ou sem EEG)

Arteriografia carotídea bilateral

Neuropsicologia

6) **Diversos:** Exames bioquímicos, hematológicos, dosagens sanguíneas de anti convulsivantes, interconsultas (**ocasionalmente necessárias**)

TRANS-OPERATÓRIO

1) **Sala de Cirurgia:**

8-10 horas de sala cirúrgica

Registro Eletrocorticográfico com eletrodos especiais de superfície cortical e eventualmente de profundidade.

Estimulação cerebral através de eletrodos na superfície cortical ou na profundidade, para determinar áreas de importância funcional em linguagem e outras.

PÓS-OPERATÓRIO

- 1) **Média de 10 dias hospitalares**, incluindo um ou dois dias em CTI
- 2) **Ressonância Magnética**
- 3) **Video Monitorização**: 12 horas contínuas de registro
- 4) **Avaliação Neuropsicológica**
- 5) **Revisões clínicas**: 4 revisões totais em um ano pós-operatório.

APÊNDICE II

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILEPTICAS (ILAE 1985) - Mod.

1. PARCIAIS

1.1. Idiopáticas com início dependente da idade

- . Epilepsia benigna da infância com espículas centro-temporais
- . Epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais

1.2. Sintomáticas

- . Frontais
- . Temporais
- . Parietais
- . Occipitais

2. GENERALIZADAS

2.1. Idiopáticas, com início dependente da idade

- . Convulsão neonatal familiar benigna
- . Convulsão neonatal benigna
- . Epilepsia mioclônica benigna da infância
- . Epilepsia com crises de ausência na infância
- . Epilepsia com crises de ausência, juvenil
- . Epilepsia mioclônica juvenil
- . Epilepsia com crises tcg ao despertar

2.2. Idiopáticas e/ou Sintomáticas

- . Síndrome de West
- . Síndrome de Lennox-Gastaut
- . Epilepsia com crises mioclônico-astáticas
- . Epilepsia com ausências mioclônicas

2.3. Sintomáticas

- 2.3.1. Com etiologia não específica
 - . Encefalopatia mioclônica precoce
- 2.3.2. Síndromes específicas

3. INDETERMINADAS (FOCAIS OU GENERALIZADAS?)

3.1. Com Crises Generalizadas e Focais

- . Crises neonatais
- . Epilepsia mioclônica severa da infância
- . Epilepsia com EOL contínua durante sono
- . Síndrome de Landau-Kleffner

3.2. Sem Características Focais ou Generalizadas Inequívocas

- . TCG durante sono

4. SÍNDROMES ESPECIAIS

- 4.1. S. Relacionadas a situações especiais: febris, stress, drogas, álcool
- 4.2. Crises isoladas, sem provocação aparente
- 4.3. Epilepsias com modos específicos de precipitação (reflexas)
- 4.4. Epilepsia parcial crônica progressiva da infância

APÊNDICE III

Descrição das crises associadas às síndromes

epilépticas generalizadas

CRISES TÔNICAS (Ton): foram descritas em estudos poligráficos (GASTAUT & BROUGHTON, 1972), onde os autores as dividiram em *axiais*, *axo-riзомélicas* e *globais*. No primeiro tipo, as musculaturas facial, do pescoço e mastigatória são envolvidas, numa contratura em flexão. Os músculos respiratórios também são envolvidos, tornando a respiração curta e de pouca amplitude, ou mesmo resultando em apnéia em expiração. O ar expelido forçadamente pela glote pode produzir um som gutural. No segundo tipo, adiciona-se a participação da musculatura proximal dos membros, geralmente com contratura em extensão. Na crise Ton global, os músculos distais dos membros se estendem, resultando em uma postura de membros estendidos, ocasionalmente com as extremidades em posturas distônicas. Ocorre modificação no nível de consciência, durante a crise, com abolição ou redução da percepção do meio ambiente e responsividade a estímulos. Alterações autonômicas podem acompanhar as crises, com taquicardia, rubor facial e dilatação pupilar. Nas diversas formas de crise Ton, desvios conjugados do olhar, piscamento ou fechamento forçado das pálpebras podem ocorrer. As crises Ton ocorrem mais frequentemente durante sono NREM (GASTAUT & BROUGHTON, 1972; TASSINARI et al, 1977; CHATRIAN et al, 1982), mas não ocorrem durante sono REM. Eletrograficamente, as crises Ton estão associadas a paroxismos de MEG, predominando nas regiões frontais, ocasionalmente precedidos por curto período de DED, ou por paroxismos curtos de CEOL.

CRISES ATÔNICAS (Ato): cursam com uma diminuição súbita do tonus muscular, que pode ser fragmentária, envolvendo somente a musculatura do pescoço, mastigatória

e proximal dos membros, levando a uma queda da cabeça ("head drop") com abertura mandibular, ou completa, com atonia súbita e generalizada, levando a uma queda ao solo, com consequentes traumatismos craneo-faciais. No ictus, o EEG mostra paroxismos generalizados de MEG, ou de CEOL com predomínio nos quadrantes anteriores (GASTAUT, 1982).

CRISES DE AUSÊNCIA ATÍPICA (Ausat): são caracterizadas por uma interrupção da atividade volicional, com olhar fixo e redução e flutuação da responsividade a estímulos ambientais, com início e fim graduais. Contrações clônicas da musculatura peri-ocular, desvio conjugado do olhar, postura distônica do pescoço e da mandíbula, e elevação em abdução dos membros superiores, podem acompanhar as crises. Alterações autonômicas, cianose e palidez, e salivação abundante, podem também ocorrer (GASTAUT et al, 1966). O EEG ictal mostra paroxismos generalizados de CEOL irregular, de 1,5 a 2,5 Hz.

CRISES MIOCLÔNICAS (Mio): são caracterizadas por contrações súbitas, isoladas ou repetidas, maciças, simétricas e síncronas, de grandes grupos musculares, frequentemente induzindo a uma perda de equilíbrio e queda ao solo (CHEVRIE & AICARDI, 1972). Podem envolver principalmente a musculatura proximal, com movimentos de flexão da cabeça, acompanhados por contrações faciais, particularmente na musculatura peri-oral e peri-ocular. Eletrograficamente, as mioclonias são acompanhadas por paroxismos generalizados de CPEOL.

Nos últimos 10 anos, com a utilização intensiva de sistemas de vídeo-monitorização (VT/EEG) para a investigação de eventos ictais nas epilepsias, as crises com queda ao solo, consideradas frequentemente de origem atônica ou mioclônica, foram

melhor investigadas. Denominadas de “Crises de Queda”, “Quedas Epilépticas” ou “Espasmos Axiais”, elas foram cuidadosamente descritas por autores que investigaram um bom número de pacientes com epilepsias generalizadas, particularmente a SLG. Em 1985, estudando crises associadas a queda, em pacientes com SLG, foram descritas crises Ton, mais comumente associadas a paroxismos de CEOL e CPEOL; crises Ato, associadas a CPEOL ou a nenhum paroxismo no EEG; crises Mio-Ato, associadas em sua maioria a paroxismos de CEOL e CPEOL, e crises de espasmos em flexão, associados a DED ou DMD, reminiscentes dos espasmos vistos na síndrome de West, registrados em pacientes com SLG, muitos dos quais com diagnóstico anterior de síndrome de West (IKENO et al, 1985). Egli e colaboradores estudaram, no mesmo ano, 239 crises de queda, em 45 pacientes com epilepsia generalizada secundária, que os autores identificaram como SLG. Vinte pacientes apresentaram crises puramente tônicas, denominadas de ‘espasmos axiais’, 9 pacientes apresentaram crises mioclônico-atônicas, 9 outros tiveram crises atônicas registradas, e 7 pacientes apresentaram uma forma heterogênea, com queda lenta ao solo (EGLI et al, 1985). Trinta e seis crises de queda, em 5 pacientes com epilepsia mioclônica-astática, foram estudados por Oguni e colaboradores (OGUNI et al, 1992). Crises puramente atônicas ocorreram em 4 pacientes (total de 25 crises); crises mioclônicas ocorreram em 2 pacientes (9 crises), e crises mioclônico-atônicas ocorreram em somente 1 paciente (2 crises).

CRISES MIOCLÔNICO-ATÔNICAS (Mio-Ato): caracterizada por 2 componentes que ocorrem em sucessão: primeiramente ocorre uma vocalização breve, extensão brusca do tronco, sempre para trás, e movimento mioclônico brusco dos membros superiores, em abdução. Em seguida, o tonus muscular de todo o corpo diminui abruptamente, com queda ao solo. No EEG, atividade de CEOL, CPEOL ou MEG ocorre sincronicamente à fase mioclônica (IKENO et al, 1985).

CRISE DE ESPASMO AXIAL (Esp-ax): é descrita como uma contração rápida, explosiva (0,5 a 0,8 seg.), da musculatura do eixo do corpo, sendo os membros superiores quase sempre envolvidos, que pode ocorrer isoladamente ou combinada com manifestações imediatamente prévias ou após o espasmo, que podem ser uma parada comportamental com postura atetóide, uma ausência ou uma crise tônica ou tônico-clônica (EGLI et al, 1985).

CRISE DE ESPASMOS EM SALVA (Esp-sl): crises em salvas foram descritas em 14 pacientes com SLG, descritos por Donat e Wright, consistindo de contrações mioclônicas de curta duração (< 2 seg.), envolvendo todo o corpo ou somente tronco e membros superiores, com abdução dos braços e desvio dos olhos para cima, ou de contração tônica, também breve (2-10 seg.), ocorrendo em salvas, com intervalos de 2 a 20 seg., durando uma série em média até 10 minutos. As crises lembram formas fragmentárias dos espasmos infantis vistos na síndrome de West, e apresentam uma distribuição temporal semelhante (DONAT & WRIGHT, 1991).

APÊNDICE V

General Linear Models Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance
Manova Test Criteria and Exact F Statistics for

Calosotomia T+P - West Sim+Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	0.9430	0.4651	1.5882
ATON	0.4129	0.1795	0.7423
TCG	0.1113	0.0369	0.2256
AUS	0.7286	0.2197	1.5337
MIO	0.0658	0.0104	0.1689
CP	0.0111	-0.0002	0.0501
ESP	0.1622	0.0012	0.5950

Calosotomia T+P - West Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	1.2952	0.5142	2.4306
ATON	0.3534	0.0981	0.7669
TCG	0.1779	0.0557	0.3692
AUS	0.6959	0.1771	1.5565
MIO	0.0914	0.0114	0.2478
CP	0.0202	-0.0005	0.0932
ESP	0.0000	0.0000	0.0000

Calosotomia T+P- West Sim

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	0.5074	0.1508	1.0740
ATON	0.5143	0.1309	1.1504
TCG	0.0388	-0.0001	0.1644
AUS	0.7808	0.0156	2.6967
MIO	0.0344	-0.0048	0.1941
CP	0.0023	-0.0142	0.0466
ESP	1.0549	0.0204	3.6533

Calosotomia P - West Sim+Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	1.0082	0.3711	1.9571
ATON	0.4118	0.1353	0.8383
TCG	0.0980	0.0220	0.2280
AUS	1.3256	0.3786	2.8474
MIO	0.0196	-0.0002	0.0872
CP	0.0008	-0.0077	0.0205
ESP	0.0058	-0.0009	0.0333

Calosotomia P - West Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	1.6835	0.5191	3.5136
ATON	0.3643	0.0627	0.9151
TCG	0.2407	0.0653	0.5265
AUS	1.0870	0.2535	2.5016
MIO	0.0554	-0.0000	0.2257
CP	0.0006	-0.0059	0.0158
ESP	0.0000	0.0000	0.0000

Calosotomia P - West Sim

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	0.3054	0.0333	0.8515
ATON	0.4906	0.0629	1.3228
TCG	0.0016	-0.0031	0.0184
AUS	1.7390	0.0454	5.8777
MIO	-0.0000	-0.0136	0.0106
CP	0.0011	-0.0497	0.0831
ESP	0.0371	-0.0051	0.2086

Calosotomia T- West Sim+Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	0.8293	0.2644	1.7087
ATON	0.4150	0.0724	1.0390
TCG	0.1379	0.0103	0.4112
AUS	0.0946	-0.0042	0.4622
MIO	0.2211	0.0238	0.6177
CP	0.0614	-0.0000	0.2508
ESP	1.0042	0.0003	3.9428

Calosotomia T - West Não

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	0.7194	0.0912	1.9440
ATON	0.3341	0.0082	1.1358
TCG	0.0880	-0.0000	0.3597
AUS	0.2073	-0.0199	1.1058
MIO	0.1799	0.0071	0.5838
CP	0.1267	-0.0023	0.5767
ESP	0.0000	0.0000	0.0000

Calosotomia T - West Sim

CRISE	FREQ	LI	LS
TON	1.0178	0.1711	2.5731
ATON	0.5597	0.0151	1.8860
TCG	0.2388	-0.0013	1.0277
AUS	0.0057	-0.0053	0.0501
MIO	0.2944	-0.0108	1.4145
CP	0.0060	-0.0005	0.0316
ESP	6.6399	0.2183	21.9618