

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES**  
**Mestrado em Saúde Pública**

Alessandra Cintia Mertens Brainer-Lima

Análise da associação entre a presença de lesão estrutural do encéfalo e ocorrência de Crise  
Epiléptica e Epilepsia

**RECIFE**

**2007**

**Alessandra Cintia Mertens Brainer-Lima**

Análise da associação entre a presença de lesão estrutural do encéfalo e ocorrência de Crise  
Epiléptica e Epilepsia

Dissertação apresentada ao curso de mestrado em  
Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu  
Magalhães, fundação Oswaldo Cruz como  
requisito parcial para obtenção do título de mestre  
em ciências.

Orientador

**Prof.Dr. Wayner Vieira Sousa**

Co- Orientadora

**Prof.Dra. Maria Cynthia Braga**

Recife

2007

**Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

616.853 L732a	<p>Brainer-Lima, Alessandra Cintia Mertens. Análise da associação entre a presença de lesão estrutural do encéfalo e ocorrência de Crise Epiléptica e Epilepsia/ Alessandra Cintia Mertens Brainer-Lima. — Recife: A. C. M. Brainer-Lima, 2007. 101 p. : il., tabs.</p> <p>Dissertação (mestrado em saúde pública) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2007. Orientador: Wayner Vieira de Souza.</p> <p>1. Epilepsia. 2. Imagem por Ressonância Magnética. 3. Epilepsias parciais. 4. Resistência a drogas. I. Souza, Wayner Vieira de. II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 616.85</p>
------------------	--

**Alessandra Cintia Mertens Brainer-Lima**

Análise da associação entre a presença de lesão estrutural do encéfalo e ocorrência de Crise  
Epiléptica e Epilepsia

Dissertação apresentada ao curso de mestrado em  
Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu  
Magalhães, fundação Oswaldo Cruz como  
requisito parcial para obtenção do título de mestre  
em ciências.

Aprovado em 26/04/2007

Banca examinadora

---

**Prof.Dr. Wayner Vieira Sousa**

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhaes/Fiocruz

---

**Dra. Ana Maria Brito**

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhaes/Fiocruz

---

**Dr. Hildo Cirne Rocha de Azevedo Filho**

Depart. de Neurocirurgia da Universidade de Pernambuco

Ao meu mago, luz de todos os momentos, com dedicação e incentivo constante, ensinando-me sempre a acreditar.

E aos meus preciosos filhos João e Pedro, que, apesar da pouca idade, compreenderam a importância desse projeto.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Wayner Vieira de Souza, orientador e exemplo de probidade acadêmica, por ter acreditado nesse projeto desde o início, com atenção e dedicação durante toda a caminhada;

À Professora Yara Gomes de Miranda, coordenadora do mestrado acadêmico, presença firme e amiga em todo o curso do mestrado, exemplo de pesquisadora e simplicidade como na verdadeira ciência;

Ao Dr. Paulo Thadeu, neurocirurgião consultor, pela clareza de pensamento, por suas preciosas e sábias colocações;

Aos médicos neurologistas que permitiram a confirmação das informações dos pacientes;

Às técnicas do Centro de Diagnóstico Multimagem: Cristina, Rosângela e Jecenete pelo auxílio na busca dos exames realizados;

Aos Professores Fernando Cendes, Coordenador, Li Li Min e Eliane Kobayache, do Departamento de Neurologia da Universidade Federal de Campinas, São Paulo (UNICAMP), pelos ensinamentos sobre imagem em epilepsia, marcas indestrutíveis na minha rotina de médica radiologista;

Ao Professor Antônio Sousa da Rocha, Coordenador do Serviço e Radiologia da Santa Casa de Misericórdia e Instituto Fleury de São Paulo, pela grande contribuição na minha formação em neurorradiologia;

Aos Radiologistas do Centro de Diagnóstico Multimagem, em especial aos médicos Silvio Litvin e Eolo Albuquerque, pela valorosa contribuição à minha formação como radiologista;

Aos Radiologistas Ana Rita Carvalho, Cláudia Fontan, Ivone Martins e Leonardo Lopes, pela compreensão do momento, pela divisão das tarefas e cobertura das escalas;

Às Sras. Nalva e Ana Paula, secretárias do curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, pela dedicação ao trabalho que desenvolvem;

À Dona Beta, pelo carinho, incentivo e orações;

Ao meu pai e à minha mãe, que sempre acreditaram na minha vocação para medicina;

Aos meus irmãos e amigos pela torcida.

BRAINER-LIMA, Alessandra Cintia Mertens. **Análise da associação entre a presença de lesão estrutural do encéfalo e ocorrência de Crise Epiléptica e Epilepsia.** 2007. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)- Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.

## RESUMO

A pesquisa de lesão estrutural do cérebro em pacientes com crise epiléptica e epilepsia é fundamental no diagnóstico e tratamento da síndrome epiléptica. O objetivo do estudo foi determinar frequência e associação entre características clínicas e presença de lesões estruturais do encéfalo detectadas no exame de ressonância magnética, com o status e as formas clínicas da epilepsia. Avaliou-se o perfil clínico dos pacientes e das lesões estruturais do encéfalo na imagem por ressonância magnética em 140 pacientes com epilepsia ou crise epiléptica, encaminhados para exame de ressonância magnética e catalogados por demanda espontânea, desde outubro de 2003 até janeiro de 2005. O estudo foi do tipo caso-controle com casos prevalentes. A idade variou de um a 59 anos (mediana de 15,0 anos), sendo 51,6% do gênero masculino. A crise epiléptica foi focal em 55%, a frequência mensal de até 10 crises foi registrada em 77,6% e o exame neurológico foi normal em 64,2% dos pacientes. Epilepsia farmacoresistente foi identificada em 76,3% e crise epiléptica única em 15,7%. A imagem por ressonância magnética foi anormal em 72,8% dos pacientes. O lobo temporal foi local para 50,5% das alterações. As mais encontradas foram: anormalidades no hipocampo (41,1%); malformações do desenvolvimento cortical (19,6%); isquemia (5,8%); tumor (6,8%); cavernoma (2,9%); facomatose (4,9%); cicatriz (4,9%); inflamatório (4,9%); outras (8,8%). A alteração estrutural na imagem de ressonância magnética foi mais presente entre os pacientes com epilepsia focal e farmacoresistente, sendo o lobo temporal a região com mais alterações. Os pacientes com tumor cerebral apresentaram mais CE focal e a atrofia do córtex cerebral foi alteração frequente na IRM de pacientes com epilepsia farmacoresistente. Os pacientes com idade maior de 15 anos, número mensal maior de crises e epilepsia sintomática apresentaram maior risco para CE focal e aqueles com crise epiléptica única apresentaram mais CE generalizada. O risco para epilepsia farmacoresistente foi maior entre os pacientes com anormalidades no exame de ressonância magnética, antecedente pessoal e exame neurológico anormais.

Palavras chaves: epilepsia, crise epiléptica focal, resistência a droga, farmacoresistente, IRM.

**BRAINER-LIMA, Alessandra Cintia Mertens. Analysis of the association between the presence of structural lesions of the brain and the occurrence of seizures and epilepsy.** 2007. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)- Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.

### **ABSTRACT**

The research of structural lesion of the brain in patients with epilepsy is fundamental to diagnosis and treatment of the epileptic syndrome. The authors evaluated the patients clinical profile and structural lesions of the brain in magnetic resonance image of 140 patients with epilepsy and classified by spontaneous demand, since October of 2003 to January of 2005. The study was a case-control with prevalent cases and aged between 1 and 59 years (medium 15,0 years), being 51,6% of masculine gender. Epileptic seizure was focal in 55%, monthly frequency of 10 or less was registered in 77,6% and neurological exam was normal in 64,2% of patients. Refractory Epilepsy was identified in 76,3% and single seizure in 15,7%. Magnetic resonance image was abnormal in 72,8% of patients. Temporal lobe was the local for 50,5% of the alterations, presented as: hippocampal abnormalities (41,1%); malformations of the cortical development (19,6%); stroke (5,8%); tumor (6,8%); cavernoma (2,9%); facomatoses (4,9%); scar (4,9%); inflammatory (4,9%); others (8,8%). The structural alteration in the image of magnetic resonance was more present among patients with focal and refractory epilepsy, being the temporal lobe the area with more alterations. Patients with focal seizures presented more cerebral tumor and those with refractory epilepsy presented cerebral cortex atrophy in magnetic resonance image. Patients more than 15 years old had high frequency of seizures and with symptomatic epilepsy, also presented more risk for focal seizures. Generalized seizure was presented most in those with a single resonance image, abnormal personal antecedent and neurological alterations.

Key words: epilepsy, focal seizure, refractory epilepsy and MRI.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Diagrama esquemático mostrando a informação dos métodos de imagem e o diagnóstico etiológico das epilepsias e CE no nosso século	17
<b>Figura 2</b> - Diagrama com o caminho do paciente até a ressonância magnética	35
<b>Figura 3</b> - Imagem de ressonância magnética com esclerose mesial temporal	45
<b>Figura 4</b> - Imagem de ressonância magnética com alteração no hipocampo	45
<b>Figura 5</b> - Imagem de ressonância magnética com displasia cortical	46
<b>Figura 6</b> - Imagem de ressonância magnética com heteropia em banda	46
<b>Figura 7</b> - Imagem de ressonância magnética com ganglioglioma	47
<b>Figura 8</b> - Imagem de ressonância magnética com astrocitoma grau II	47
<b>Figura 9</b> - Imagem de ressonância magnética com neurocisticercose	48
<b>Figura 10</b> - Imagem de ressonância magnética com esclerose tuberosa	48
<b>Figura 11</b> - Imagem de ressonância magnética com cavernoma	49
<b>Figura 12</b> - Imagem de ressonância magnética com isquemia	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Distribuição dos pacientes segundo idade (anos) por ocasião da ressonância magnética	40
<b>Tabela 2-</b> Distribuição dos pacientes segundo Tipo de crise apresentado pelos pacientes de acordo com a manifestação inicial	40
<b>Tabela 3-</b> Distribuição dos pacientes segundo frequência e evolução das crises	41
<b>Tabela 4-</b> Distribuição dos pacientes pesquisados segundo o controle das crises epilépticas e o resultado da ressonância magnética	42
<b>Tabela 5-</b> A distribuição da lateralidade e localização das alterações encontradas na IRM	42
<b>Tabela 6-</b> Distribuição dos pacientes pesquisados segundo a ocorrência de alterações epileptogênicas na ressonância magnética	43
<b>Tabela 7-</b> Distribuição das alterações do sinal nos pacientes com IRM anormal	44
<b>Tabela 8-</b> Análise univariada da associação entre o desfecho desfavorável 1 (tipo de crise) e 2 (resposta ao tratamento) e as variáveis independentes	50
<b>Tabela 9-</b> Análise multivariada da associação entre desfecho desfavorável 1 (tipo de crise) e as variáveis independentes	53
<b>Tabela 10-</b> Análise multivariada da associação entre desfecho desfavorável 2 (resposta ao tratamento) e as variáveis independentes	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BO – campo magnético externo  
CE - crise epiléptica  
DIL – Decaimento de indução livre  
EEG - eletroencefalograma  
EMT - esclerose mesial temporal  
FAE - fármaco antiepiléptico  
FLAIR – Fluid Attenuated Inversion-Recovery  
IC – Intervalo de Confiança  
IRM - imagem de ressonância magnética  
IERM – imagem de espectroscopia por ressonância magnética  
ILAE - International League Against Epilepsy  
MDC - malformação do desenvolvimento cortical  
OR – Odds Ratio  
RF – Radiofrequência  
RM – ressonância magnética  
STIR – Short Tau Inversion Recovery  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TDN - tumor desmoplásico neuroepitelial  
TE – tempo de eco  
TR – tempo de repetição  
T1 – sequencia ponderada em T1  
T2 - sequencia ponderada em T1  
WL – frequência de Lamour  
3D – tridimensional

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>1.1 Crises epiléticas e epilepsia</b> .....	13
<b>1.2 Fisiopatologia e classificação</b> .....	13
<b>1.3 Aspectos epidemiológicos</b> .....	15
<b>1.4 Investigação da lesão estrutural do encéfalo</b> .....	16
<i>1.4.1 Alteração do Hipocampo</i> .....	18
<i>1.4.2 Malformação do desenvolvimento cortical</i> .....	21
<i>1.4.3 Tumor intracraniano</i> .....	22
1.4.3.1 Ganglioglioma.....	23
1.4.3.2 Tumor neuroepitelial desembrioblástico.....	23
1.4.3.3 Xantastrocitoma pleomórfico.....	23
1.4.3.4 Oligodentroglioma.....	23
<i>1.4.4 Cavernoma</i> .....	24
<i>1.4.5 Neuroinfecção</i> .....	24
<i>1.4.6 Insultos cerebrais destrutivos</i> .....	25
<i>1.4.7 Facomatose</i> .....	26
<b>1.5 Imagem por ressonância magnética</b> .....	27
<i>1.5.1 Técnicas auxiliares</i> .....	30
1.5.1.1 Difusão.....	30
1.5.1.2 Espectroscopia.....	30
1.5.1.3 Perfusão.....	31
<b>2 HIPÓTESE</b> .....	32
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	33
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	34
<b>4.1 Geral</b> .....	34
<b>4.2 Específicos</b> .....	34
<b>5 MÉTODO</b> .....	35
<b>5.1 População de estudo</b> .....	35
<b>5.2 Critérios de Inclusão</b> .....	36
<b>5.3 Critérios de Exclusão</b> .....	36
<b>5.4 Banco de dados</b> .....	36

<b>5.5 Desenho do estudo</b> .....	36
<b>5.6 Análise estatística</b> .....	37
<b>5.7 Técnica de exame</b> .....	38
<b>5.8 Descrição da técnica de ressonância magnética</b> .....	38
<b>5.9 Avaliação e diagnóstico das alterações de imagem</b> .....	39
<b>6 RESULTADOS</b> .....	40
<b>6.1 Análise Descritiva</b> .....	40
<b>6.2 Análise Univariada</b> .....	50
<b>6.3 Análise Multivariada</b> .....	53
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	55
<b>7.1 Dos Métodos</b> .....	55
<b>7.2 Dos Resultados</b> .....	56
<b>8 CONSIDERAÇÕES</b> .....	69
<b>9 CONCLUSÕES</b> .....	70
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	71
<b>Apêndice A – Protocolo para investigação clínica</b> .....	85
<b>Apêndice B – Protocolo para investigação na ressonância magnética</b> .....	87
<b>Apêndice C – Carta de anuência</b> .....	89
<b>Apêndice D – Termo de compromisso</b> .....	90
<b>Anexo A – Quadro com resumo da classificação das malformações do desenvolvimento cortical</b> .....	92
<b>Anexo B – Quadro com resumo dos tumores do sistema nervoso central classificados de acordo com a histologia</b> .....	93
<b>Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do CPqAM</b> .....	94
<b>Anexo D – Artigo a ser enviado para publicação</b> .....	95

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Crises epilépticas e epilepsia**

A crise epiléptica (CE) é um evento clínico que reflete disfunção temporária de um conjunto de neurônios, seja de área restrita a um lobo cerebral ou múltipla e difusa, quando envolve simultaneamente os dois hemisférios cerebrais. Ela decorre da atividade anormal e excessiva de neurônios, a maior parte pela predominância da excitação sobre a inibição<sup>1</sup>. Epilepsia é a denominação para um grupo de doenças crônicas que tem em comum CE recorrentes originadas pela hipsincronia da atividade elétrica cerebral focal ou generalizada.

A investigação etiológica é iniciada a partir da história clínica, neurofisiologia e o exame de ressonância magnética (RM). Quando presentes, as alterações na imagem de ressonância magnética (IRM) oferecem diferentes opções terapêuticas que provocam modificações no prognóstico do paciente. Estão geralmente excluídos dessa investigação pelo neurologista os pacientes com CE, cuidadosamente relacionada a desequilíbrio tóxico-metabólico como diabetes, intoxicação aguda por álcool e a hipertermia rápida, como na malária e outras infecções reconhecidas por tipos específicos de agentes invasores produtores de neurotoxinas.

## **1.2 Fisiopatologia e classificação**

A epilepsia tem o diagnóstico clínico-presuntivo, baseado na descrição fenomenológica da CE. As CE são consideradas como sintoma de uma função anormal do cérebro<sup>2</sup> e podem ser caracterizadas por manifestações clínicas diversas, relacionadas à localização específica do cérebro, conhecida como área epileptogênica.

A área epileptogênica é representada por um conjunto de anormalidades no registro do eletroencefalograma (EEG), alterações histológicas e defeitos funcionais ou de metabolismo. Ela geralmente corresponde à região do cérebro onde são geradas as descargas anormais dos neurônios<sup>3</sup>. A presença de uma alteração histológica geralmente corresponde à área epileptogênica na maior parte dos pacientes, o que é considerado determinante para o prognóstico das CE<sup>4</sup>.

As CE foram classificadas pela International League Against Epilepsy (ILAE) de acordo com o

grau de envolvimento cerebral e o comprometimento ou não da consciência do paciente, podendo ser focais ou generalizadas<sup>5</sup>.

As crises focais originam-se em local específico do cérebro e foram divididas em focais simples e focais complexas. A crise focal simples ocorre sem perda da consciência e é geralmente referida como aura. Na crise focal complexa acontece a perda da consciência, sendo primariamente complexa quando a perda da consciência acontece desde o início da crise ou pode evoluir a partir da crise focal simples<sup>6</sup>.

As crises generalizadas originam-se difusamente nos dois hemisférios cerebrais e podem ser primariamente generalizadas ou aparecer na evolução da crise focal simples ou complexa.

Atualmente, a pesquisa de lesão estrutural do cérebro em pacientes com CE é reconhecida como fundamental e cada vez mais necessária ao diagnóstico completo da síndrome epiléptica<sup>7</sup>.

A evolução da ciência na genética, neurofisiologia e principalmente neuroimagem provocaram questionamentos na classificação da ILAE, que estabeleceu uma força tarefa com a finalidade de revisar a classificação e oferecer critérios que permitam a inclusão das novas informações<sup>8</sup>.

A classificação proposta pela ILAE<sup>9</sup> define cinco eixos para agrupar as epilepsias. No primeiro é descrito o evento da crise epiléptica, com todos os detalhes; No segundo é feita a classificação da CE de acordo com a lista de classificação para CE; No terceiro é feito o diagnóstico síndrômico da epilepsia, considerando a terminologia mais adequada; No quarto eixo procura-se identificar a etiologia, principalmente os substratos patológicos para a epilepsia sintomática; O quinto eixo descreve as incapacidades associadas à epilepsia.

Algumas definições para síndromes foram atualizadas, entre elas a epilepsia idiopática, considerada atualmente como entidade clínica independente e fora do grupo daquelas com etiologia conhecida. Está recomendado que a idiopática classifique de forma suficiente a epilepsia. O termo criptogênica foi substituído por “provavelmente sintomática” e o grupo com as epilepsias sintomáticas cresceu bastante. Na epilepsia sintomática é provável a existência de lesão estrutural causadora da CE, identificada nos estudos de imagem, principalmente a ressonância magnética, ou na análise histopatológica, quando o paciente foi operado.

Os pacientes apresentam anormalidades no exame físico e neurológico, antecedentes pessoais como gestação de risco, convulsão febril, traumatismo craniano ou infecção do sistema nervoso central. A manifestação mais comum é a CE focal, sozinha ou associada a CE generalizada, sendo o termo epilepsia focal considerada até como sinônimo de epilepsia sintomática pela ILAE<sup>9</sup>.

Engel<sup>10</sup> dividiu as epilepsias em três grandes categorias: na primeira condição, a CE pode ocorrer no cérebro normal precipitada por um fator específico, como hipoglicemia ou hipóxia. No segundo grupo, existe um cérebro de estrutura aparentemente normal, porém, com uma reconhecida tendência para CE (genética, bioquímica). Finalmente, na terceira condição, existe uma anormalidade estrutural, seja difusa ou localizada, responsável pelo foco epiléptico.

Até poucos anos atrás, aproximadamente 70% dos pacientes com CE eram considerados como portadores de epilepsia de causa desconhecida ou criptogênica<sup>11</sup>. O surgimento e o acesso cada vez maior à ressonância magnética, bem como a evolução de técnicas específicas para investigação da epilepsia aumentaram progressivamente o número de pacientes com diagnóstico etiológico definido. A epilepsia sintomática representa os pacientes com diagnóstico etiológico definido e corresponde hoje a aproximadamente a 60% de todas as epilepsias<sup>12</sup>.

O tratamento da epilepsia é, primariamente, feito com o fármaco antiepiléptico (FAE). O controle satisfatório da CE acontece em cerca de 80% dos pacientes com epilepsia, em sua maior parte (60-80%), utilizando-se um único fármaco<sup>13</sup>. Quando as crises persistem, apesar do uso adequado da medicação, o paciente é classificado como portador de epilepsia farmacorresistente. Entre as alternativas de tratamento estão os procedimentos cirúrgicos, principalmente quando identificada alteração estrutural na ressonância magnética.

Os pacientes com epilepsia farmacorresistente, que apresentam ressonância magnética considerada normal, formam um grupo cada vez menor de candidatos a cirurgia, principalmente se a CE é do tipo focal<sup>14</sup>.

### **1.3 Aspectos epidemiológicos**

A CE não tem barreira de gênero, etnia, classe social, idade ou geografia. Quando caracterizada



como epilepsia, apresenta-se como o transtorno crônico e incapacitante mais comum entre as doenças neurológicas, considerado um problema de saúde pública. A epilepsia tem implicação social e econômica para o indivíduo e também para toda a comunidade. A CE pode ocorrer em qualquer momento da vida em até 10% da população, diferente da epilepsia, que acomete cerca de 2% da população mundial<sup>15</sup>.

A Epilepsia tem distribuição universal e sua frequência é muito variável. Na literatura, a taxa de incidência varia de 11 a 131/100.000 habitantes por ano e a prevalência de 1,5 – 57/1.000 habitantes<sup>16,17</sup>. As discrepâncias são explicadas pelos diferentes fatores de risco, etiologias, e principalmente, devido às diferenças na metodologia empregada nos estudos disponíveis<sup>16,18,19,20</sup>.

Nos países desenvolvidos a prevalência ocorre em torno de 0,5%-1%, e, predomina na infância, adolescência e entre os idosos <sup>20</sup>. Nos países em desenvolvimento há predomínio entre os adultos jovens, fato que poderia refletir diferenças etiológicas. Acredita-se que aproximadamente 2 milhões de novos casos ocorrem a cada ano, e que 1% do total das doenças no mundo está relacionado à epilepsia<sup>9</sup>.

Nos países latino-americanos, a prevalência em geral é considerada alta, atingindo em torno de 2% da população<sup>22</sup>.

No Brasil, existem poucos estudos de prevalência, limitando o conhecimento da frequência e distribuição da epilepsia. Alguns estudos epidemiológicos de base populacional demonstram resultado bastante heterogêneo. Na cidade de São Paulo 13.3/1000 <sup>23</sup>, São José do Rio Preto 18.6/1000 <sup>19</sup>, Porto Alegre 36.8/1000<sup>24</sup> e Goiana 7/1000<sup>25</sup>.

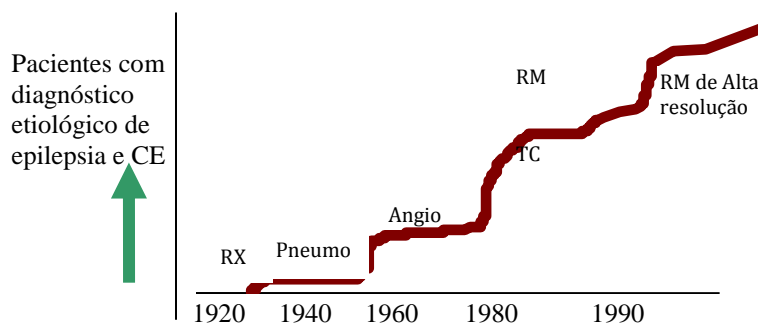
A procura em base de dados pelo pesquisador utilizando as palavras-chave epilepsia, epilepsy, seizure, prevalence, epidemiology, incidence, feita em janeiro 2007, não identificou estudo de prevalência da epilepsia no Estado de Pernambuco.

#### **1.4 Investigação da lesão estrutural do encéfalo**

Durante muitos anos, o diagnóstico na prática neurológica era feito pela anamnese detalhada e o exame físico, sem o conhecimento da natureza da lesão, a não ser durante o ato cirúrgico ou

estudo de autópsia. A visualização de patologias cerebrais nos pacientes com epilepsia até meados da década de 70 do século XX era limitada à radiografia convencional, angiografia convencional e pneumoencefalografia. Esses métodos forneciam apenas informações indiretas relacionadas à lesão cerebral, com baixa sensibilidade e especificidade. Os estudos de neuroimagem estrutural começaram com a introdução da tomografia computadorizada a partir do ano de 1976. Naquela época, foi a técnica não invasiva capaz de avaliar diretamente o parênquima cerebral trazendo informações morfológicas e anatômicas sobre as diversas patologias do sistema nervoso central, permitindo o diagnóstico de muitas lesões potencialmente tratáveis. Ainda hoje é um método sensível para avaliação de sangue, calcificação e de lesões macroscópicas como insultos destrutivos, infartos e tumores. Entretanto, lesões menores ou em estruturas delicadas podem não ser identificadas por este método, como é o caso de gliose cortical, esclerose mesial temporal, tumor de baixo grau, displasia cortical, tecido heterotópico e cavernoma, condições presentes em muitos dos pacientes com a epilepsia<sup>26</sup> (figura 1).

Figura 1 - Diagrama esquemático mostrando a informação dos métodos de imagem e o diagnóstico etiológico das epilepsias e CE no século XX .



Fonte: A autora

Legenda: RX- Radiografia do crânio; Pneumo - Pneumoencefalografia ; Angio –Angiografia ;TC - Tomografia Computadorizada ; RM - Ressonância Magnética

A introdução da imagem de RM no final dos anos 80 do século XX, determinou grande avanço no diagnóstico e compreensão das síndromes epiléticas. Destaca-se pela alta capacidade de contraste entre as estruturas cerebrais, sendo essa a principal diferença entre ela e as outras modalidades de imagem, incluindo a tomografia computadorizada. O alto poder de resolução das imagens proporcionou um aumento significativo na identificação e caracterização dos substratos patológicos associados às epilepsias.

A IRM tem aumentado consideravelmente a capacidade de detectar substratos anatômicos responsáveis pelo desencadeamento das crises epiléticas, identificando anormalidades estruturais que requerem tratamento específico e contribuindo para formulação de diagnósticos síndrômicos ou etiológicos<sup>27</sup>.

King e colaboradores<sup>28</sup> estudaram 300 indivíduos com CE única e encontraram alterações epileptogênicas na IRM em 14%. Em pacientes com epilepsia farmacorresistente e operados, Bronen e colaboradores<sup>29</sup> identificaram lesões estruturais em 95% de 109 pacientes.

Atualmente a IRM é o exame de imagem de escolha para pesquisa de lesão estrutural nos pacientes com epilepsia<sup>26</sup>. Além disto, a sensibilidade da IRM na detecção de lesões estruturais em epilepsia reduziu significativamente a utilização de procedimentos diagnósticos invasivos, como a implantação de eletrodos semi-invasivos, subdurais e intracerebrais. A informação da neuroimagem estrutural complementa a semiologia e eletroneurofisiologia, pois a presença de uma lesão estrutural não implica epileptogenicidade<sup>15</sup>.

Excluindo os casos de epilepsia focal benigna geneticamente determinada, os pacientes com CE do tipo focal (crise epilética focal) seriam portadores de alteração estrutural ou funcional do cérebro seja macro ou microscopicamente verificada. Na prática clínica, a epilepsia farmacorresistente associada à crise epilética focal levanta suspeitas quanto à existência de uma lesão estrutural no cérebro<sup>10</sup>.

Várias etiologias são implicadas como causa da epilepsia, algumas adquiridas enquanto outras têm origem genética. Incluem lesões pequenas numa área específica do cérebro, lesões maiores com envolvimento lobar ou hemisférico, ou ainda, lesões multifocais e difusas.

Dentre as causas de CE, esclerose mesial temporal, tumor cerebral de crescimento lento, trauma craniano e isquemia cerebral são as mais comuns em adultos. As malformações do desenvolvimento cortical, lesão congênita e infecção são as alterações mais encontradas em crianças<sup>30,31,32,33,34</sup>.

#### *1.4.1 Alteração do Hipocampo*

O hipocampo é o sítio de origem mais comum das crises epilépticas nas epilepsias focais e a esclerose mesial temporal (EMT) é o substrato patológico mais comum em inúmeras séries cirúrgicas de pacientes epilépticos, sendo o principal responsável pela epilepsia de lobo temporal<sup>35,36</sup>.

A etiologia da EMT ainda não está bem estabelecida e é motivo de constantes discussões. Embora vários fatores precipitantes sejam propostos, os mais freqüentes são o trauma, as infecções, as lesões hipóxico-isquêmicas, e o antecedente de crise febril prolongada na infância, que é encontrada em até 60% dos pacientes com EMT<sup>37,38</sup>.

O mecanismo pelo qual estes insultos levariam à EMT ainda é controverso. Uma das hipóteses mais aceita é aquela de dano excitotóxico em estruturas seletivamente vulneráveis do ponto de vista metabólico ou vascular<sup>36</sup>. Histologicamente a EMT é caracterizada por perda neuronal seletiva com proliferação astrogliar afetando vários setores do hipocampo em diferentes graus. O mais vulnerável é o endofolium(CA4), e os setores CA3 e CA1, enquanto as células granulares do giro denteado, setor CA2, e subiculum são os mais resistentes<sup>39</sup>.

Os primeiros trabalhos que mostraram o papel da IRM no diagnóstico da esclerose mesial temporal foram os de Jackson e colaboradores<sup>40</sup>, com sensibilidade de 93% e especificidade de 96%, seguidos de outras publicações com 100% de lateralização correta<sup>41,42</sup>.

A alteração mais relatada na IRM é atrofia do hipocampo e aumento do sinal na seqüência pesada em T2. Outras alterações consideradas secundárias são a desorganização da arquitetura interna, a perda das interdigitações da cabeça do hipocampo, atrofia do corpo mamilar e do fórnix ipsilateral, atrofia da substância branca colateral, dilatação do corno temporal e a atrofia do lobo temporal correspondente. Alterações mais importantes extratemporais caracterizam-se por atrofia do tálamo e do hemisfério cerebral homolateral<sup>43,44,45</sup>.

Segundo Jackson et al<sup>40</sup>, isoladamente, a atrofia do hipocampo sugere alteração secundária, não primariamente epileptogênica. O hipersinal associado à atrofia aparece essencialmente nas lesões epileptogênicas.

Há casos em que a perda parenquimatosa não se acompanha de alteração de sinal nas seqüências ponderadas em T2, sendo difícil o estabelecimento do diagnóstico de EMT. Eventualmente

pode ainda haver perda parenquimatosa cerebral difusa e os hipocampos perderem volume concomitantemente. Nestes casos há necessidade de diferenciar perdas hipocampais proporcionais à perda parenquimatosa ou predominantemente na região temporal mesial. O achado de inspeção qualitativa pode ser falsamente positivo ou negativo, já que considera o parênquima cerebral para comparação com as estruturas mesiais. Além da epilepsia, esta questão é importante em outras doenças neurológicas, como na investigação dos quadros demenciais associados ao alcoolismo, demências vasculares e doenças degenerativas<sup>46</sup>. Na doença de Alzheimer é conhecida a perda seletiva dos hipocampos, sem alteração de sinal<sup>47</sup>.

A partir destes problemas diagnósticos ligados à epilepsia do lobo temporal foram desenvolvidos os métodos de avaliação quantitativa de atrofia das estruturas mesiais temporais. A resolução das imagens de IRM permite o delineamento de todo o hipocampo e, utilizando-se os métodos de pós-processamento da imagem, o volume dessa estrutura pode ser calculado com boa precisão.

A redução de volume do hipocampo aparenta estreita correlação com a intensidade da EMT, ressaltando-se a importância da técnica volumétrica na avaliação de pacientes com epilepsia temporal.

A avaliação visual realizada com o protocolo adequado e feita por observador experiente apresenta elevada concordância com os dados clínicos, eletrofisiológicos e resultados cirúrgicos. Entretanto pacientes com atrofia hipocampal sutil ou atrofia hipocampal bilateral, a análise quantitativa confere maior sensibilidade na detecção de anormalidades de volume dessa estrutura<sup>48</sup>.

A ressonância magnética geralmente mostra a esclerose mesial temporal quando os índices de assimetria de volume entre os hipocampos são iguais ou maiores que 20%<sup>40,42,49,50</sup>.

Na EMT bilateral, os hipocampos podem ser igualmente atroficos, com índices de assimetria baixos, ou apresentam atrofia discretas, não detectáveis à inspeção visual. A literatura reconhece a possibilidade de atrofia bilateral do hipocampo entre 9 a 40% dos pacientes variando principalmente com a metodologia empregada no diagnóstico (estudos de imagem ou anatomopatológicos)<sup>40,42,51,52</sup>.

Arruda e colaboradores<sup>53</sup> encontraram 23% de bilateralidade em um grupo de 74 pacientes. Cendes e colaboradores<sup>54</sup>, utilizando o mesmo protocolo, encontraram 28% de bilateralidade em um grupo de 100 pacientes consecutivos.

Existem métodos auxiliares que aumentam a sensibilidade para detecção de EMT bilateral, entretanto são mais utilizados no campo da pesquisa. Dentre os métodos quantitativos disponíveis, devemos citar a relaxometria T2, a IERM, a razão de transferência de magnetização e a volumetria<sup>54,55,56,57</sup>.

#### *1.4.2 Malformação do desenvolvimento cortical*

O desenvolvimento do córtex cerebral pode ser dividido em três etapas<sup>58</sup>:

- a) Proliferação/apoptose das células precursoras da matriz germinal e formação de neuroblastos;
- b) Migração neuronal da matriz germinal até o córtex em desenvolvimento;
- c) Organização do córtex em seis camadas celulares.

Esse processo de formação é dinâmico e algumas etapas podem ser simultâneas. Qualquer evento que perturbe alguma dessas etapas, pode causar uma malformação do desenvolvimento cortical (MDC). Esses eventos incluem: mutações cromossômicas, infecção, isquemia, toxinas endógenas ou exógenas.

Este grupo de alterações é cada vez mais reconhecido como causa importante de epilepsia, além de retardo no desenvolvimento psicomotor e déficit neurológico. Kuzniecky e colaboradores<sup>59</sup> estimaram que as MDC sejam responsáveis por 25% das epilepsias intratáveis da infância. Segundo a classificação proposta por Barkovich<sup>58</sup>, as MDC podem ser decorrentes de anormalidades em uma ou mais das etapas do desenvolvimento embriológico para formação cortical (anexo A).

A presença de MDC provoca questionamentos para o manejo do paciente, além da decisão terapêutica, o prognóstico e a possibilidade de aconselhamento genético. Uma das diferenças mais marcantes acontece no uso do fármaco antiepilético (FAE). A maior parte dos pacientes controlados e sem CE por dois anos consegue ficar sem medicação. Entre os que apresentam recidiva da CE o grupo principal é formado pelos que têm MDC<sup>60</sup>.

O reconhecimento da MDC em exames de RM nos pacientes jovens e crianças com epilepsia tem cada vez mais relatos na literatura. A indicação cirúrgica em pacientes com MDC também apresenta diferenças. Atualmente constituem 10 a 50% dos pacientes pediátricos e até 25% dos adultos avaliados para cirurgia de epilepsia. A identificação da MDC depende também da utilização da técnica adequada na IRM, pois a presença de uma única ou de múltiplas alterações, modifica completamente o prognóstico cirúrgico, limitando a indicação<sup>61,62,63</sup>.

O exame de ressonância magnética destaca-se pela resolução de imagem capaz de avaliar o córtex cerebral. Muitas vezes a lesão é sutil, o que torna importante utilizar técnicas volumétricas que permitem a reconstrução em múltiplos planos. Os achados na imagem de RM incluem espessamento cortical, anormalidades na morfologia de giros ou sulcos, perda da definição da interface substância branca e cinzenta, áreas de hipersinal no córtex ou substância branca subcortical com ou sem extensão à superfície ventricular, substância cinzenta heterotópica, acentuação focal do espaço liquórico, atrofia cortical e fenda revestida por substância cinzenta. A escolha da técnica pelo radiologista está condicionada a suspeita clínica e conseqüente indagação feita pelo médico assistente, o que modifica significativamente os índices de identificação das MDC<sup>61,64</sup>.

#### *1.4.3 Tumor intracraniano*

Os tumores intracranianos formam um grupo heterogêneo de lesões que podem acontecer em qualquer idade ou local do encéfalo<sup>65,66,67</sup>. A incidência estimada do tumor intracraniano é de 30 por 100.000 habitantes, ou até 2% das autópsias segundo alguns autores<sup>65,66</sup>. Podem ser classificados de acordo com a histologia, conforme descrito no Anexo B.

A imagem de RM tem alta sensibilidade para detectar a lesão, mas tem especificidade limitada na classificação e graduação histológica dos tumores<sup>68</sup>.

O tumor cerebral primário ou neuroepitelial, com características histológicas de células da glia ou do neurônio, corresponde a 60% de todos os tumores cerebrais<sup>65,66</sup>. Entre esses, os tumores de crescimento lento estão mais relacionados à CE e à epilepsia.

Os tumores cerebrais de crescimento lento têm um alto risco para CE, (60 a 93%), bem maior que os tumores cerebrais de crescimento rápido, em que esse risco não ultrapassa 37%. O

paciente com ganglioglioma, tumor desembrioblástico neuroepitelial (TDN), xantastrocitoma pleomórfico e o oligodendroglioma, apresentam frequentemente a CE como primeiro sintoma<sup>69</sup>.

#### 1.4.3.1 Ganglioglioma

Atualmente, o ganglioglioma é o tumor mais relacionado com epilepsia farmacorresistente em pacientes jovens. Incluído na categoria dos tumores cerebrais primários com presença de células da glia e neurônios adultos juntos ou em separado. O ganglioglioma representa 0,5 a 1,7 % dos tumores cerebrais neuroepiteliais; mais de dois terços ocorrem em crianças e adultos jovens e têm como principal aspecto inicial a ocorrência de CE em 83% dos casos<sup>70</sup>.

#### 1.4.3.2 Tumor neuroepitelial desembrioblástico

O TDN foi encontrado em 1,2% dos 660 tumores cerebrais operados em crianças da série descrita por Rosemberg & Vieira<sup>71</sup>, subindo para 5% a 87% quando estudados os pacientes operados por epilepsia farmacorresistente. Frequentemente, associados com displasias no córtex cerebral adjacente apresentam arquitetura com nódulos de múltiplas variantes de células astrocíticas e oligodendrocíticas com localização predominante no lobo temporal.

#### 1.4.3.3 Xantastrocitoma pleomórfico

O xantastrocitoma pleomórfico é um tumor raro, de aspecto histológico consistente, com importante pleomorfismo celular e rico em reticulina. É tipicamente encontrado em adultos jovens com epilepsia farmacorresistente. É frequente o envolvimento das meninges e do córtex cerebral, principalmente no lobo temporal. Tem aspecto cístico com um nódulo de captação mural.

#### 1.4.3.4 Oligodendroglioma

Os oligodendrogliomas correspondem a 2 a 5% dos tumores cerebrais primários, ocorrendo predominantemente em adultos (8:1) em relação às crianças, e com uma leve predominância no gênero masculino. Habitualmente, estão localizados próximos ao córtex cerebral, principalmente no lobo frontal (50%). Sua apresentação clínica mais comum (50%) é através de crises epiléticas, tornando o diagnóstico precoce em relação às outras formas. A presença de



calcificações, com contornos irregulares, ocorre em cerca de 90% das tomografias computadorizadas, com mínimo ou nenhum edema. Na IRM, mostra-se geralmente hipointenso em T1 e hiperintenso em T2. A captação do contraste é mínima ou nenhuma, exceto nas formas anaplásicas, quando acontece em 60% dos pacientes<sup>72</sup>.

#### *1.4.4 Cavernoma*

O cavernoma ou angioma cavernoso é uma malformação vascular predominante no espaço supratentorial, identificada na IRM e oculta na angiografia<sup>73,74</sup>.

Na macroscopia assemelha-se a uma cereja, com tamanho que varia de um milímetro até poucos centímetros. Geralmente bem capsulada e ocasionalmente associada a calcificações<sup>75</sup>. Atinge cerca de 1:200 da população em geral<sup>76</sup>.

O cavernoma pode ocorrer de forma esporádica ou familiar com penetração autossômica dominante. Nesse caso costuma ser múltiplo, diferente da apresentação como lesão única dos pacientes com a forma esporádica<sup>77</sup>. Relativamente comum em pacientes com epilepsia farmacorresistente<sup>78,79,80</sup>. O diagnóstico é geralmente feito após sangramento ou mesmo como achado incidental em um exame de IRM. O risco anual de sangramento é diferente nas várias publicações, variando de 0.25 até 5% por ano<sup>73</sup>.

#### *1.4.5 Neuroinfecção*

A neurocisticercose é a infecção por helminto mais freqüente do sistema nervoso central, sendo considerada uma das causas freqüentes de epilepsia nos países em desenvolvimento, sobretudo na América Latina<sup>81</sup>.

Pode traduzir-se por tumor intracraniano, apresentar cistos gigantes no espaço subaracnóideo, que crescem de forma muito lenta, provocando aumento da pressão intracraniana. Cistos menores podem ser tratados sem cirurgia, com medicamentos específicos contra o helminto e controle do edema. Na maioria das vezes, estão relacionados à epilepsia<sup>82</sup>.

A imagem na RM é variável dependendo da fase em que se encontrem os cistos. Naqueles íntegros, é possível definir o escólex. Na fase degenerativa, existe edema, impregnação da

parede dos cistos e na fase tardia calcifica<sup>83</sup>.

A infecção do sistema nervoso pelo *Micobacterium Tuberculosis* causador da tuberculose é geralmente secundária e o foco primário é freqüentemente o pulmão, osso ou trato gastrointestinal. Aparece como um problema em qualquer local do mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. Os sintomas do tuberculoma são inespecíficos em relação a outras lesões intracranianas, sendo as CE manifestações freqüentes<sup>84</sup>.

Pode ocorrer no compartimento supra ou infra-tentorial, e usualmente distribuem-se na junção cortico-subcortical ou peri-ventricular. A forma comum de apresentação é de uma lesão nodular com sinal intermediário no T1, hipersinal no T2 e com inpregnação do tipo anelar ou nodular. O sinal hipointenso da cápsula aponta para processo de natureza inflamatória. Geralmente vem acompanhado de edema<sup>83</sup>.

#### *1.4.6 Insultos cerebrais destrutivos*

Insultos cerebrais destrutivos correspondem a necrose do parênquima cerebral e a perda de seus mecanismos de reparo<sup>85</sup>.

Freqüentemente distribuem-se em território vascular específico, zonas de fronteira de leitos vasculares e algumas vezes em topografia não correlacionada a qualquer padrão de distribuição vascular. Assim sendo, pode ser localizado ou difuso, dependendo da natureza do que o provocou. Apesar do grande número de causas identificadas, destacam-se os distúrbios hemodinâmicos maternos, as embolias (placentária ou não), as drogas ilícitas, as coagulopatias, a anoxia neonatal, o trauma, e o próprio estado de mal epiléptico<sup>86,87,88</sup>.

O estabelecimento da causa somente não define o comprometimento cerebral. Pacientes podem também apresentar variações importantes na resposta a uma mesma causa de insulto, dependendo do grau de maturidade cerebral. A idade em que ocorreu o insulto tem impacto significativo nos mecanismos envolvidos na injúria e desenvolvimento da epilepsia. O exemplo mais reconhecido é a prevalência de CE naqueles pacientes em que o diagnóstico do insulto é feito ainda no período neonatal<sup>89</sup>.

Injúria ocorrida no período pré-natal precoce resulta em destruição do tecido cerebral e

usualmente se apresentam como lesões císticas cavitárias. Muitas dessas alterações acompanham-se de modificação da arquitetura do córtex adjacente. Infartos no período pré-natal tardio lembram aqueles que ocorrem no adulto<sup>83</sup>.

A frequência de epilepsia como seqüela tardia de um acidente vascular cerebral isquêmico no adulto tem sido estimada em 3-10%, com risco aumentado quando as CE têm início tardio após o ictus. Quando associado a evento hemorrágico, esse risco aumenta<sup>90</sup>.

Encefalomalácia é achado pouco específico, de várias causas e descrito pela patologia como uma proliferação anormal de astrócitos normais e da septação das células da glia. Quando a causa foi de natureza vascular (trombo ou isquemia) as áreas comprometidas na IRM devem respeitar um território específico de irrigação arterial e venosa. Quando acontece na infecção ou trauma, a encefalomalácia costuma restringir-se ao local da agressão, podendo algumas vezes ser dinâmica quando associada a processo degenerativo neuronal<sup>89</sup>.

A escolha adequada da modalidade diagnóstica a ser empregada na investigação neurológica destes pacientes está diretamente relacionada com a resolução funcional da técnica e a sua sensibilidade para detecção do contraste estrutural existente entre o normal e o anormal<sup>89,90</sup>.

#### *1.4.7 Facomatose*

Malformações congênitas afetando principalmente as estruturas de origem ectodérmica como sistema nervoso central, pele, retina, globo ocular, e em menor extensão órgãos viscerais. Entre as facomatoses, destaca-se a esclerose tuberosa e síndrome de Sturge-Weber.

A esclerose tuberosa é uma doença genética autossômica dominante que envolve múltiplos órgãos. Classificada como facomatose, é caracterizada por uma tríade clínica: retardo mental, epilepsia e lesões cutâneas conhecidas como adenomas sebáceos<sup>83</sup>. A metade dos indivíduos com a doença tem inteligência normal, 75% tem epilepsia e praticamente qualquer órgão do corpo pode ser afetado<sup>91</sup>. A incidência estimada é 1 em 100 000 pacientes e 1 para 6000 nascidos vivos<sup>92</sup>. Apresentação mais comum são crises mioclônicas e espasmos infantis, presentes em 80% dos pacientes. Os espasmos infantis podem evoluir para outro tipo de crise epiléptica, sendo mais comum epilepsia generalizada sintomática (60%), focal (20%) e focal com generalização secundária (20%)<sup>93</sup>.

Três tipos de lesões são identificados nos estudos de neuroimagem: hamartomas ou tubers subependimários, tubers corticais e subcorticais, além dos tumores subependimários de células gigantes.

Os tubers subependimários são lesões pequenas, adjacentes à parede do ventrículo, cuja aparência varia com a idade do paciente. Os tubers corticais são lesões semelhantes a displasia focal tipo Taylor com células em balão, na histologia e na neuroimagem, ambas apresentando crises convulsivas como principal manifestação clínica. Entretanto, a displasia focal tipo Taylor com células em balão se apresenta como lesão solitária e não está associada a manifestação cutânea ou sistêmica, reconhecida como parte da esclerose tuberosa<sup>94,95</sup>.

Os tubers corticais e subcorticais variam em número, podendo ser único ou múltiplos. O aspecto na IRM varia com o grau de maturidade cerebral. Quando existe calcificação, o córtex adjacente perde volume, causando acentuação focal do espaço liquórico adjacente<sup>91</sup>.

Na Síndrome de Sturge-Weber, a epilepsia está descrita em até 90% dos pacientes, e, em geral, está associada a alteração no desenvolvimento neuropsicomotor, hemiparesia e nevus cutâneo<sup>83</sup>. As anormalidades no encéfalo consistem em angiomatose venosa leptomeníngea, geralmente no lobo occipital com extensão para as regiões temporal posterior e parietal, atrofia cerebral e calcificações. A forma frusta não vem associada ao nevus cutâneo, e particularmente nesses, a imagem de ressonância magnética é fundamental para o diagnóstico<sup>83</sup>.

### **1.5 Imagem por Ressonância magnética**

Os avanços na neuroimagem provocaram grande impacto na avaliação e manejo dos pacientes com epilepsia. Muitas das anormalidades que antes não eram diagnosticadas, atualmente podem ser confirmadas pelo estudo de RM. As imagens de alta resolução da ressonância magnética mostram anormalidades estruturais em significativa proporção de pacientes epiléticos. Nos casos cirúrgicos, tem importância não só na identificação anatômica da lesão estrutural, mas estabelecem a relação anatômica e até mesmo funcional com as áreas eloqüentes do cérebro (área motora, linguagem, visão, memória)<sup>96</sup>.

O princípio fundamental da ressonância magnética é aplicado em testes laboratoriais desde 1948. A aplicação clínica das imagens produzidas pela técnica começou a surgir na década de

80 do século XX. A imagem da RM está baseada no comportamento magnético dos prótons de hidrogênio quando submetidos a um campo magnético estático e a pulsos de radiofrequência determinada do espectro magnético.

O próton tem carga positiva e devido ao movimento giratório em torno do seu próprio eixo, gera um pequeno campo magnético. Quando os prótons não se encontram sob a influência de nenhum campo magnético exterior, o spin magnético de cada um deles está apontando para uma direção diferente, de maneira que a soma vetorial de todos eles é igual a zero.

Para obter um sinal de RM colocamos o paciente dentro de um campo magnético. Este campo, chamado de campo magnético externo ( $B_0$ ), é gerado pela corrente elétrica circulando por um supercondutor que precisa ser continuamente refrigerado por meio de hélio líquido. O campo magnético é maior e mais homogêneo no centro do magneto, onde o paciente será posicionado. Os spins sofrem efeito do campo magnético externo  $B_0$ , orientam-se em paralelo ou anti-paralelo ao  $B_0$  e começam a fazer um movimento de precessão em torno do  $B_0$ , com uma frequência determinada, a frequência de Larmor ( $\omega_L = \gamma B_0$ ). Para medir a magnetização, é preciso deslocar para um eixo perpendicular ao  $B_0$ , sendo necessário emitir uma onda eletromagnética da mesma frequência que  $\omega_L$ , denominada onda de radiofrequência (rf) com campo magnético de  $B_1$  (que corresponde à amplitude da onda) e perpendicular ao  $B_0$ . Uma vez a magnetização sobre o eixo transversal, a onda de rf é desligada e assim medimos a magnetização com o receptor no eixo transversal.

O receptor registra uma voltagem induzida pelo movimento de precessão da magnetização transversal em torno ao  $B_0$ , que oscila com  $\omega_L$  e cuja amplitude vai diminuindo exponencialmente. Este sinal é o que se chama de decaimento de indução livre (DIL). A amplitude do DIL diminui com o tempo por causa do processo de relaxamento, que é o mecanismo pelo qual a magnetização vai voltar lentamente ao estado inicial de equilíbrio. A rapidez com que o conjunto de spins volta ao estado de equilíbrio depende do tipo de tecido. No processo de relaxamento distinguimos dois tipos de relaxamento: o relaxamento longitudinal ( $M_z/M_{tot}$ ) e o relaxamento transversal ( $M_{xy}/M_{tot}$ ), descritos pelas constantes de tempo T1 e T2, respectivamente. Quanto mais longo o T1 e o T2, mais tempo demora o processo de relaxamento. T2 é sempre menor (ou igual) a T1, isto é, a magnetização transversal decresce mais rapidamente do que a magnetização longitudinal que demora para voltar ao valor inicial. Aparentemente T1 e T2 dependem das propriedades moleculares de cada tecido, e assim

podemos diferenciar a gordura, a substância branca, a substância cinzenta, o edema ou o líquido através de seus diferentes tempos de relaxamento, já que T1 e T2 aumentam nesta ordem. Na hora de registrar o DIL, escolhem-se certos parâmetros que vão determinar se o contraste da imagem final vai ser ponderado em T1, T2 ou densidade de prótons <sup>96</sup>.

As seqüências ponderadas em T1 enfatizam a anatomia com melhor diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta, enquanto que as seqüências ponderadas em T2 têm grande sensibilidade na detecção de alterações patológicas que determinam o aumento no conteúdo local da água ou alteração na estrutura intersticial como gliose, desmielinização, edema e infiltração tumoral.

A seqüência FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery) é uma seqüência ponderada em T2 que suprime o sinal do líquido, promovendo melhor contraste nas áreas que estão próximas ao líquido, como a região peri-ventricular e proximidade com os sulcos corticais <sup>97,98,99,100</sup>.

A seqüência gradiente-echo tem seu efeito de susceptibilidade magnética causado por distúrbios no campo devido a produtos de degradação da hemoglobina (hemossiderina) e calcificação. É particularmente útil na pesquisa de lesões que sangraram como Por exemplo cavernomas, lesões pós-traumáticas e alguns tumores. Pesquisa de calcificação nas seqüelas de processos inflamatórios como neurocisticercose, esclerose tuberosa e outras <sup>97,98,99,100,101</sup>.

A seqüência volumétrica tridimensional (3D) T1 com espessura de corte de 1.5mm ou menos, consiste na avaliação visual do parênquima cerebral, através de um volume de imagens adquiridas. Permite a inspeção detalhada da estrutura cerebral por meio da análise simultânea dos giros cerebrais em diferentes planos e pode ser usada para pós-processamento das imagens <sup>97,98,102,103</sup>.

O uso do contraste venoso, gadopentato de dimiglumine (gadólíneo) pode ser útil em caracterizar lesões cerebrais associadas com quebra da barreira hemato-encefálica <sup>97,98,99,100,101</sup>.

O exame de RM permite a utilização de técnicas variadas para aquisições multiplanares sem artefatos causados pelo osso e sem radiação ionizante, com baixo riscos de reações alérgicas ao agente de contraste. A investigação adequada requer protocolos específicos, com cortes finos e aquisição volumétrica, melhorando a acuidade no diagnóstico e na localização das alterações

cerebrais no paciente com epilepsia<sup>104</sup>.

### *1.5.1 Técnicas Auxiliares*

Apesar da alta sensibilidade, a imagem de ressonância magnética demonstra relativa inespecificidade na caracterização de determinadas lesões cerebrais. Assim sendo, observa-se constante desenvolvimento e aprimoramento de técnicas funcionais na RM, que potencialmente, podem contribuir para diferenciação de algumas dessas lesões. Entre essas técnicas funcionais destacam-se a difusão, espectroscopia de prótons e a perfusão sanguínea cerebral. Elas podem ser co-registradas na imagem de RM estrutural e a escolha do tipo de imagem funcional depende de recursos disponíveis, da experiência do radiologista e da situação clínica para qual a técnica está sendo aplicada.

#### 1.5.1.1 Difusão

É uma técnica de imagem de RM auxiliar que permite caracterizar alterações na motilidade das moléculas da água no interstício do parênquima cerebral. A intensidade da difusão do parênquima normal varia de acordo com a microestrutura da região estudada. Nos pacientes com epilepsia tem aplicação limitada. Alguns centros relatam aumento da difusão após as CE<sup>105</sup>.

A principal aplicação clínica é no acidente vascular cerebral, permitindo o diagnóstico de infarto agudo, mesmo quando a imagem de RM convencional é normal. Outras aplicações, na distinção de edema vasogênico do citotóxico, Doença de Creutzfeldt-Jacob e na avaliação de abscessos, granulomas e empiemas<sup>106</sup>.

#### 1.5.1.2 Espectroscopia

A imagem de espectroscopia por RM (IERM) permite obter informações químicas de compostos que estão presentes nos tecidos cerebrais. A possibilidade de quantificar perda ou dano neuronal de modo específico é uma das aplicações mais importantes da IERM<sup>107,108,109</sup>.

Alguns estudos demonstraram que a redução da intensidade do marcador neuronal N-Acetilaspártato pode detectar anormalidades num número significativo de pacientes com epilepsia do lobo temporal, incluindo aqueles com IRM normal, e pode lateralizar o foco

epileptogênico na maioria deles<sup>107,108,109</sup>.

#### 1.5.1.3 Perfusão

Essa técnica pode demonstrar alteração no estado fisiológico da microvasculatura cerebral e tem algumas aplicações na prática clínica em geral, sobretudo na avaliação de tecido cerebral viável no acidente vascular cerebral; avaliação de tumores cerebrais (em relação ao grau, recidiva, alteração pós-actínica) bem como em doenças neurodegenerativas<sup>110</sup>.

Em pacientes com epilepsia, principalmente naqueles com exame de RM normal, são muitas as limitações. Alguns estudos apontam que a técnica pode contribuir na lateralização do foco epiléptico em pacientes com epilepsia do lobo temporal<sup>105,111</sup>.



## **2 HIPÓTESE**

Anormalidades estruturais do encéfalo detectáveis pela IRM são fatores preditores de crise epiléptica e epilepsia.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Existe uma enorme variação nas apresentações clínicas e achados de imagem no paciente com epilepsia. Relacionando os critérios de investigação e a apresentação da epilepsia, procura-se cada vez mais estabelecer o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com alteração cerebral na ressonância magnética. O diagnóstico das alterações cerebrais pode modificar o tratamento e prognóstico dos pacientes com epilepsia. Portanto, testar a associação entre presença de lesões estruturais e ocorrência de CE e epilepsia pode auxiliar no estabelecimento das diretrizes para investigação desses pacientes.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Determinar frequência e associação entre características clínicas e presença de lesões estruturais do encéfalo detectadas no exame de RM, com o status e as formas clínicas das CE e epilepsia.

### **4.2 Específicos**

- a) Descrever a frequência das características clínicas e tipo das alterações estruturais do encéfalo no exame de ressonância magnética;
- b) Determinar a associação entre forma (focal ou generalizada) e status da doença (controlada ou farmacorresistente), com algumas características clínicas do paciente e alterações estruturais no exame de RM, considerando como co-fatores o gênero, a idade, eventos pré-natais e história familiar.

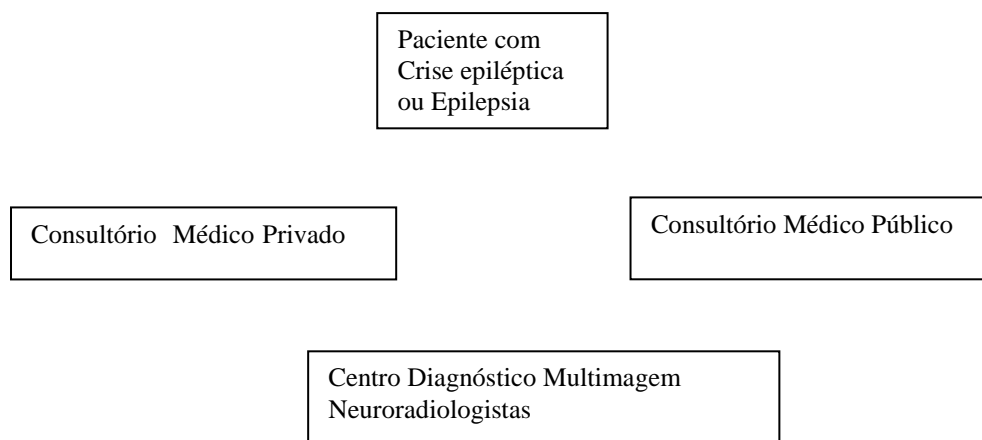
## 5 MÉTODO

### 5.1 População de estudo

Pacientes com CE ou epilepsia, encaminhados para exame de ressonância magnética no Centro de Diagnóstico Multimagem, serviço de referência credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A indicação para o exame foi feita pelo médico neurologista em consultório público ou privado de referência no tratamento de epilepsia na cidade do Recife. Os consultórios públicos estão em serviços de atendimento gratuito do SUS, no Hospital da Restauração, Hospital Oswaldo Cruz, Hospital das Clínicas, Hospital Agamenon Magalhães, Hospital Getúlio Vargas e Instituto Materno Infantil de Pernambuco.

Foram catalogados por demanda espontânea (amostra de conveniência), 304 pacientes desde outubro de 2003 até janeiro de 2005. Foram excluídos 164 pacientes, sendo 78 devido a mudança no diagnóstico final, tais como síncope cardíaca, sem confirmação de epilepsia ou CE e 86 devido a não localização dos prontuários, apesar de varias buscas junto ao arquivo. O centro diagnóstico Multimagem realiza em média 720 exames de ressonância magnética (em aparelho de 1,5T) por mês. Os pacientes obtiveram a indicação do exame e o encaminhamento para o Centro de Diagnóstico Multimagem pelo médico assistente, como parte de uma rotina de serviço (figura 2).

Figura 2 – Diagrama com o caminho do paciente até a ressonância magnética



Fonte: a autora

## **5.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com registro no banco de dados que tiveram diagnóstico confirmado de CE ou de epilepsia e com imagem de RM disponível para análise.

O diagnóstico de epilepsia ou CE é clínico, considerando antecedentes pessoais, familiares, exame neurológico e sustentado pela descrição ou visibilização do fenômeno pelo médico assistente, auxiliado pela neurofisiologia. A descrição da CE segue a normativa da ILAE, divulgada pela Liga Brasileira Contra Epilepsia e adotada em todos os centros de referência do Brasil.

## **5.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos da análise aqueles pacientes que tiveram diagnóstico clínico duvidoso de CE ou epilepsia ou quando as informações não foram disponíveis.

## **5.4 Banco de dados**

Os exames completos de ressonância magnética foram arquivados em formato digital, sem prejuízo da qualidade ou leitura da imagem. O banco de dados formado com a imagem e as informações dos pacientes, fonte de pesquisa do estudo, está disponível no Centro de Diagnóstico Multimagem, sob a responsabilidade do pesquisador.

Todas as imagens foram avaliadas por radiologistas do Centro de Diagnostico Multimagem, no momento da liberação do laudo. As imagens dos indivíduos que participaram do estudo foram avaliadas novamente pelo médico pesquisador responsável. As possíveis discordâncias foram submetidas à opinião do consultor.

Por ser estudo retrospectivo, o pesquisador responsável assinou termo de compromisso para sigilo e utilização ética das informações colhidas. O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do CPqAM / Fiocruz (anexo C).

## **5.5 Desenho do estudo**

Inicialmente realizou-se um estudo descritivo, considerando as características clínicas e alterações identificadas na imagem de RM.

Em seguida, para análise da associação entre as características clínicas e alterações estruturais identificadas pela imagem de RM com os desfechos, realizou-se um estudo do tipo caso-controle. Foram classificados como casos, os pacientes com CE focal (desfecho desfavorável 1) ou portador de epilepsia farmacorresistente (desfecho desfavorável 2), e controles, os pacientes com CE generalizada ou epilepsia sob controle medicamentoso (desfechos favoráveis)<sup>112,113</sup>.

As variáveis independentes consideradas para análise foram categorizadas em: idade de início das crises (neonatal, primeiro ano de vida e após o primeiro ano de vida); gênero (masculino e feminino); frequência atual das crises (sem crises, até 10 crises/mês, mais de 10 crises/mês); antecedentes pessoais patológicos (ausente e presente); antecedentes familiares patológicos (ausente e presente); exame físico anormal (ausente e presente); exame neurológico anormal (ausente e presente); Crise epiléptica única (ausente e presente); classificação da síndrome epiléptica (sintomática e outras); alteração na ressonância magnética (presente e ausente); mais de uma alteração no exame de RM (ausente, uma alteração e mais de uma alteração); idade no momento do exame de RM (menor de 5 anos, entre 5 e 14 anos e após 15 anos); Isquemia (ausente e presente); MDC (ausente e presente); tumor (ausente e presente); cavernoma (ausente e presente); EMT (ausente e presente); Alteração hipocampal (ausente e presente); Facomatose (ausente e presente); cicatriz (ausente e presente); inflamatório (ausente e presente); outras alterações (ausente e presente); atrofia do córtex cerebral (ausente e presente); região cerebral acometida (sem alteração, temporal e outras regiões); lado do cérebro acometido (sem alteração, unilateral e bilateral), apresentação da alteração na seqüência de aquisição T1 (normal, iso/hipointenso e hiperintenso); apresentação da alteração na seqüência de aquisição T2 (normal, iso/hipointenso e hiperintenso) e apresentação da alteração na seqüência de aquisição FLAIR (normal, iso/hipointenso e hiperintenso).

## **5.6 Análise estatística**

A presença de associação entre as variáveis dependentes (desfecho desfavorável 1 e 2) e cada um dos fatores prognósticos (variáveis independentes), foram avaliadas inicialmente por análise univariada, testando-se a significância através do teste de qui-quadrado.

Em seguida, o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS-PC, versão 8.0) foi utilizado para calcular a razão de probabilidade de ocorrência (*odds ratio*, OR) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as associações entre os potenciais fatores prognósticos e as variáveis resposta (desfecho desfavorável 1 e 2).

As OR foram calculadas empregando modelo multivariado de regressão logística com o objetivo de controlar os fatores de confusão e ajustando-se os valores dessas OR. Foram selecionados para inclusão no modelo as variáveis independentes que mostraram associação estatisticamente significativa na análise univariada, um conjunto restrito, com maior probabilidade de prever a ocorrência do desfecho desfavorável. O erro máximo fixado para rejeição da hipótese nula, adotado em todos os testes estatísticos, foi de = 10%, ou seja, um nível de significância  $P < 0,10$ .

O modelo inicial foi saturado com a inclusão de todas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho desfavorável na análise univariada. Utilizando-se no modelo de regressão multivariada a técnica de seleção de variáveis *backward stepwise Likelihood Ratio*, foram sendo retiradas, uma a uma, aquelas variáveis que apresentaram menor grau de explicação para a variável dependente, conforme significância do logaritmo da razão de máxima verossimilhança<sup>112,114,115</sup>.

## **5.7 Técnica de exame**

O paciente encaminhado pelo médico assistente para realização do exame de RM, em aparelho de alto campo magnético, comercialmente disponível, fabricado pela General Electric 1.5 Tesla, modelo *Signa Infinity* (General Electric Health care, Milwaukee, Wi, USA), com bobinas de gradientes de 40 mT e polarização circular. Alguns exames foram realizados sob sedação com acompanhamento de anestesiológico, em pacientes que não foram capazes de colaborar.

## **5.8 Descrição da técnica de IRM**

Nosso protocolo para epilepsia consiste em: a) sagital T1 “fast spin-echo”, 5 mm de espessura (TR= 375, TE= 9) para melhor orientação das imagens subsequentes; b) coronal T2 short tau inversion recovery (STIR) perpendicular ao maior eixo do hipocampo, 3 mm de

espessura (TR = 5000, TE= 50, TI = 170, matrix =288x192, FOV =20cm); c) axial T2 STIR paralelo ao maior eixo do hipocampo, 4mm de espessura (TR = 6100, TE = 50, TI=170, matrix = 288x192, FOV = 20cm); d) axial T2 fluid attenuation inversion-recovery (FLAIR), 5mm de espessura (TR = 10.000, TE = 50, matrix = 256x224, FOV = 24 cm); e) axial T2 gradiente-echo (GRE), 5mm de espessura (TR = 700, TE = 25, matrix = 256x192, FOV = 24cm, flip angle=20°); f) T1 volumetrico SGRE (3D), adquirido no plano sagital para reconstrução multiplanar, 1.4mm de espessura (flip angle = 30°, TR = 25, TE=mínimo de 3.0 ate 14.3, matrix = 192x192, FOV = 24cm). Quando da necessidade do contraste venoso, utilizamos o gadopentato de dimeglumine (gadolíneo), nas seqüências ponderadas em: a)axial T1 FLAIR, 5mm de espessura (TR=2000, TE=25, TI=860, matrix=256x224, FOV=24); b)coronal T1 “fast spin-echo” com saturação da gordura, 5mm de espessura (TR=500, TE=mínimo de 6.2 ate 24.9, matrix=256x160, FOV=24).

A análise visual das imagens e as reconstruções multiplanares foram sistematicamente realizadas na estação de trabalho, utilizando programa específico. As informações clínicas dos pacientes e informações de imagem foram catalogadas em questionário desenvolvido pelo pesquisador (Apêndice A), em acordo com critérios já estabelecidos na rotina médica.

### **5.9 Avaliação e diagnóstico das alterações de imagem**

As alterações nas imagens foram classificadas de acordo com os parâmetros já existentes na literatura específica e conforme descritos na introdução <sup>40,48,58,63,74,82,83,84,94</sup>.

Avaliação inicial pelo pesquisador foi cega quanto aos dados clínicos dos pacientes; no segundo momento, já conhecendo os dados clínicos; e no terceiro e último momento, quando existiu dúvida entre o laudo inicial e a segunda avaliação do pesquisador, as imagens foram mostradas a outro médico radiologista com especialização em neurorradiologia e a um consultor médico neurologista, coordenador do laboratório de imagem em epilepsia e Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo –Campinas (UNICAMP) para comum acordo.



## 6 RESULTADOS

### 6.1 Análise descritiva

Dos 140 pacientes estudados, 72 eram do gênero masculino e 68 eram do gênero feminino. A idade variou entre um e 59 anos, média de 17,66 anos (DP de 13,29 anos) e mediana de 15,00 anos (Q1 = 7,25 anos e Q3 = 25,00 anos), sendo que 68 (48,6%) pacientes eram menores de 15 anos no momento do exame de RM (Tabela 1).

Tabela 1 - Idade (anos) por ocasião da ressonância magnética

Idade na ocasião do exame de RM (em Anos)	<i>n</i>	%	% acumulado
Até 2	9	6,4	6,4
3 a 7	26	18,6	25,0
8 a 14	33	23,6	48,6
15 a 21	31	22,1	70,7
22 a 40	30	21,4	92,1
41 a 59	11	7,9	100,0
TOTAL	140	100,0	

Fonte: a autora

A idade de início das crises epiléticas variou de 0 a 57 anos, com uma média de 9,91 (DP de 11,15), mediana de 7,00 anos (Q1=1,00; Q3=14,00 anos).

O intervalo de tempo, desde o momento da primeira crise até a realização do exame de RM, foi de 0 a 46 anos, média de 7,8 anos (DP 9,27 anos), mediana 4,5 anos (Q1 = 1,00 e Q3 = 12,00 anos). Destaca-se que 62 (44%) pacientes realizaram o exame de RM menos de 4 anos após a primeira CE. Em relação ao tipo de crise, 63(45,0%) pacientes apresentaram crise epilética de início generalizada e nos demais 77 (55%) a crise foi de início parcial, em suas várias formas (Tabela 2).

Tabela 2 – Tipo de crise apresentado pelos pacientes de acordo com a manifestação inicial.

Tipo de crise	<i>n</i>	%
Focal simples	3	2,1
Focal complexa	16	11,4
Generalizada	63	45,0
Focal + generalizada secundária	36	24,3
Focal simples + focal complexa	8	5,7
Focal simples + focal complexa + generalizada	14	7,9
TOTAL	140	100,0

Fonte: a autora

A maioria, 82 (66,1%) pacientes, foi procedente da região Metropolitana do Recife, 31(25,0%) da Zona da Mata, sete (5,6%) do Sertão e 4 (3,2%) foi oriunda de outros estados. Em 16 pacientes (11,4%), a informação não estava registrada nos prontuários.

Um total de 87 pacientes (62,1%) era proveniente de serviços públicos de saúde e 53 (37,9%) de serviços privado.

A quantidade mensal de crises epiléticas foi registrada em 98 prontuários, tendo sido referido 76 (77,6%) com até 10 crises por mês (Tabela 3). Em 20 a informação não estava registrada nos prontuários e 22 pacientes apresentaram CE única. A evolução da frequência das crises epiléticas nos 140 pacientes, nos dois anos que antecederam a pesquisa, foi simétrica entre melhora, piora e sem alteração.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo frequência e evolução das crises

Variável	n	%
Média mensal de crises nos últimos 2 anos		
1 a 10	76	77,6
11 a 30	17	17,3
31 a 100	3	3,1
Mais de 100	2	2,0
TOTAL	98	100,0
Evolução das crises epiléticas nos últimos 2 anos		
Melhora	40	28,6
Piora	52	37,1
Inalterado	34	26,0
TOTAL	126	100,0

Fonte: a autora

Quanto à prescrição de fármaco antiepilético para 140 pacientes, 98 (70%) tomavam um ou dois fármacos e 21 (15,0%) não tomavam medicação no momento do exame de RM .

Nos antecedentes pessoais (ver apêndice B), destacaram-se os relatos de parto complicado ou gestação de alto risco (23,5%), convulsão febril (18,5%) e doença psiquiátrica (12,6%). Entre os antecedentes familiares (ver apêndice A), 29,9% tiveram relato de convulsão e 9,3% consangüinidade entre os pais. O Status Epilepticus foi descrito em algum momento da evolução em 43 (32,6%) pacientes. A presença de etilismo foi registrada em 9,3% e tabagismo em 3,7% da amostra.

O exame neurológico foi normal em 90 (64,2%) pacientes. Entre os 50 (35,8%) pacientes com exame neurológico alterado, 31 tinham retardo mental isolado ou em associação, nove tinham

déficit motor, cinco macrocrania, quatro déficit de coordenação, quatro apresentavam amaurose e um com surdez. O exame físico foi anormal em 33 (23,5%) dos pacientes. As alterações mais descritas foram cardiopatias (8), diabetes (4), malformações ósseas (4) e pacientes com malformação na face (3). A epilepsia foi farmacorresistente ao tratamento em 90 (76,3%) pacientes. Episódio único de CE foi registrado em 22 (15,7%) pacientes. Os resultados da RM mostraram que 102 (72,8%) apresentavam alguma anormalidade estrutural (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes pesquisados segundo o controle das crises epilépticas e o resultado da ressonância magnética

Variável	N	%
Epilepsia		
Farmacorresistente	90	76,3
Controlada	28	23,7
TOTAL <sup>(3)</sup>	118	100,0
Alteração na imagem por ressonância magnética		
presente	102	72,8
ausente	38	27,2
TOTAL	140	100,0

Fonte: A autora

Nota: (3) - 22 pacientes pesquisados tiveram crise única

As alterações não apresentaram preferência na lateralidade. O lobo temporal foi local de 50,5% das alterações (Tabela 5).

Tabela 5 – A distribuição da lateralidade e localização das alterações encontradas na imagem de RM

Variável	N	%
Lateralidade		
Direita	38	37,2
Esquerda	32	31,4
Bilateral	32	31,4
TOTAL	102	100,0
Região cerebral acometida		
Lobo Temporal	52	51,0
Lobo Parietal	7	6,9
Lobo Frontal	16	15,7
Lobo Occipital	2	2,0
Hemisfério cerebral	6	5,9
Múltiplos lobos e outras regiões	19	18,5
TOTAL	102	100,0

Fonte: a autora

A Tabela 6 mostra as alterações estruturais do encéfalo entre os 102 pacientes com imagem de RM anormal. Entre as alterações encontradas, o hipocampo anormal (Figuras 3 e 4) foi identificado em 42 (41%) e MDC em 20 (19,6%) pacientes (Figuras 5 e 6), foram as mais freqüentes. Outros achados, como os focos de hiperssinal na substância branca, drenagem venosa anômala, atrofia cerebral difusa, cerebelar ou do corpo caloso, não consideradas

epileptogênicas na literatura, foram encontrados em associação em 37 (37,3%) dos pacientes com imagem de RM anormal.

Em 38 pacientes, o exame de RM foi considerado como normal.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes pesquisados segundo a ocorrência de alterações epileptogênicas na ressonância magnética

Variável	N	%
Número de Pacientes com Ressonância Magnética anormal		
Uma alteração	65	62,7
Mais de uma alteração	37	37,3
	102	100,0
MDC (malformação do desenvolvimento cortical)		
Ausente	82	60,8
Presente	20	1,0
	102	100,0
ALTERAÇÃO DO HIPOCAMPO		
Ausente	60	58,8
Presente	42	20,5
	102	100,0
ISQUEMIA		
Ausente	96	94,0
Presente	6	3,0
	102	100,0
TUMOR		
Ausente	95	93,1
Presente	7	6,9
	102	100,0
CAVERNOMA		
Ausente	99	97,1
Presente	3	2,9
	102	100,0
FACOMATOSE		
Ausente	97	95,1
Presente	5	4,9
	102	100,0
CICATRIZ		
Ausente	97	95,1
Presente	5	4,9
	102	100,0
INFLAMAÇÃO		
Ausente	98	96,1
Presente	5	3,9
	102	100,0
OUTRAS ALTERAÇÕES <sup>(1)</sup>		
Ausente	93	91,0
Presente	9	8,9
	102	

Fonte: a autora

Nota: (1) Outras alterações abrigam isquemias em região de putamem, lesões hipotalâmicas e leucodistrofia

A Tabela 7 mostra os achados da ressonância magnética. O edema cerebral foi identificado em sete pacientes, três com tumor (Figura 7 e 8) e quatro com doença inflamatória (Figura 9). A calcificação em seis pacientes, dois com tumor, dois com facomatose (Figura 10) e dois com alteração inflamatória. Sangue em quatro pacientes, três cavernomas (Figura 11) e um com

isquemia (Figura 12).

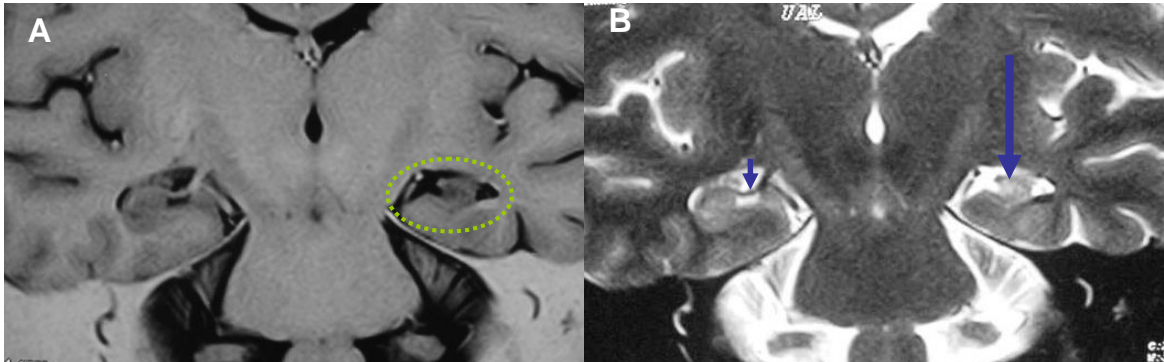
Tabela 7 – Distribuição das alterações do sinal nos pacientes com imagem de RM anormal

Variável	N	%
REALCE <sup>(2)</sup>		
Nenhum	80	88,9
Homogêneo	6	6,7
Heterogêneo	4	4,4
	90	100,0
T1 (tempo da Ressonância Magnética)		
Isointenso	63	61,8
Hipointenso	35	34,3
Hiperintenso	2	2,0
Heterogêneo	2	2,0
	102	100,0
T2 (tempo a Ressonância Magnética)		
Isointenso	42	41,2
Hipointenso	5	4,9
Hiperintenso	53	52,0
Heterogêneo	2	2,0
	102	100,0
FLAIR		
Isointenso	39	38,2
Hipointenso	13	12,7
Hiperintenso	47	46,1
Heterogêneo	3	2,9
	102	100,00

Fonte: a autora

Nota: (2) - para 12 pacientes não se dispõe dessa informação

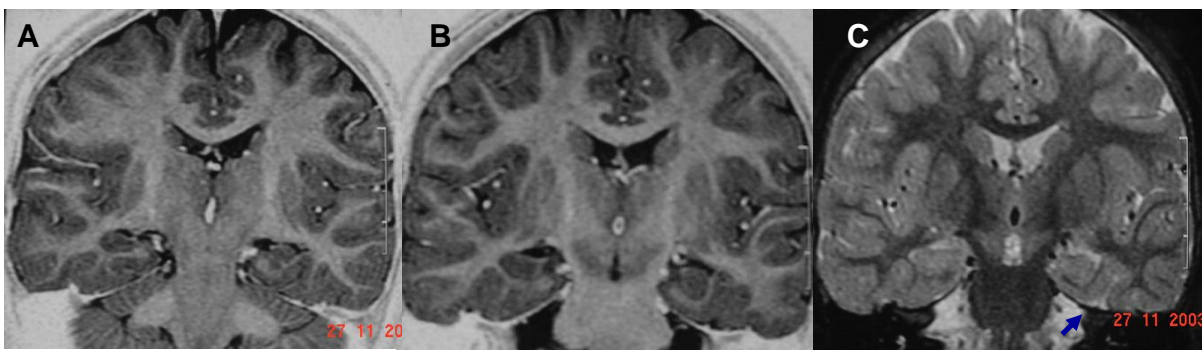
Figura 3 – Esclerose mesial temporal clássica em IRM de paciente com epilepsia temporal.



Fonte: a autora

Nota: Coronal T2 STIR com janela invertida (A) mostra atrofia do hipocampo esquerdo com hiposinal no centro da estrutura (circulo). Coronal T2 STIR (B) mostrando hipersinal neste hipocampo atrófico (seta maior). Nota-se ainda atrofia do lobo temporal esquerdo com maior acentuação dos sulcos corticais e área focal de hipersinal no hipocampo direito decorrente de remanescente do sulco hipocampal (seta menor em A).

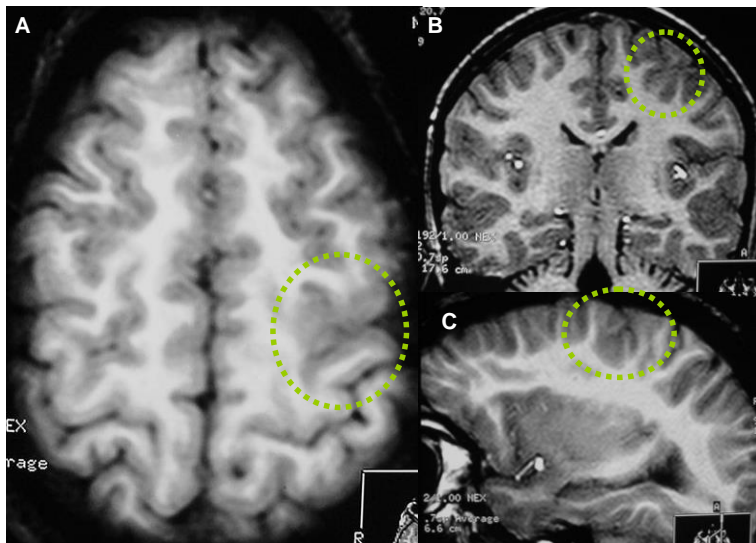
Figura 4 – IRM com alteração na forma do hipocampo esquerdo em paciente com epilepsia do lobo temporal



Fonte: a autora

Nota: Coronal T2 STIR com janela invertida (A e B) mostra alteração na morfologia do corpo do hipocampo esquerdo com aspecto globoso e irregularidade na região do subiculum (A). No coronal T2 STIR (C), o sinal está preservado e o sulco colateral é profundo e verticalizado (seta).

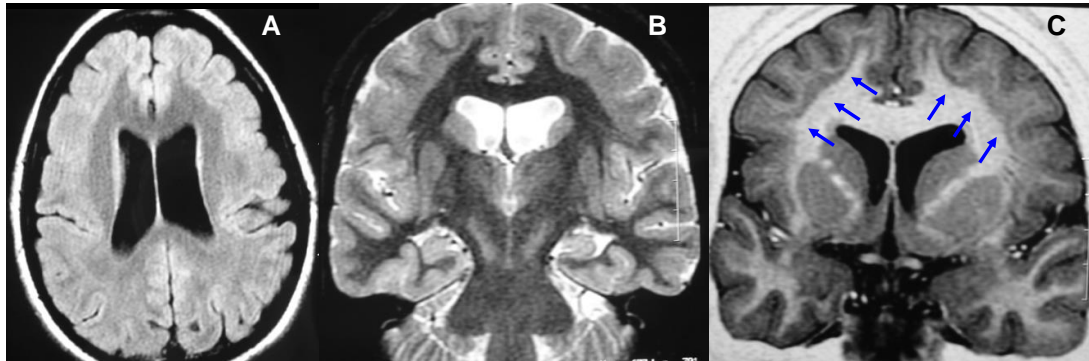
Figura 5 – IRM mostra displasia cortical em paciente com epilepsia focal motora.



Fonte: a autora

Nota: Sequência volumétrica 3D T1 com reformatação multiplanar axial (A), coronal(B) e sagital (C), demonstra alteração no giro pré-central esquerdo com espessamento do córtex cerebral e nítido borramento da interface entre substâncias branca e cinzenta (área demarcada).

Figura 6- IRM mostra heterotopia em banda em paciente com retardo mental e crises generalizadas.



Fonte: a autora

Nota: Axial FLAIR (A) mostra aparente espessamento do córtex cerebral com sinal normal. Coronal T2 STIR (B) defini-se faixa de substância cinzenta interposta entre a substância branca e o ventrículo lateral no lobo frontal bilateral. A faixa de substância cinzenta ficou bem evidente (setas) no coronal com a janela invertida (C). Notar também que o córtex tem espessura normal porém os sulcos corticais são mais rasos.

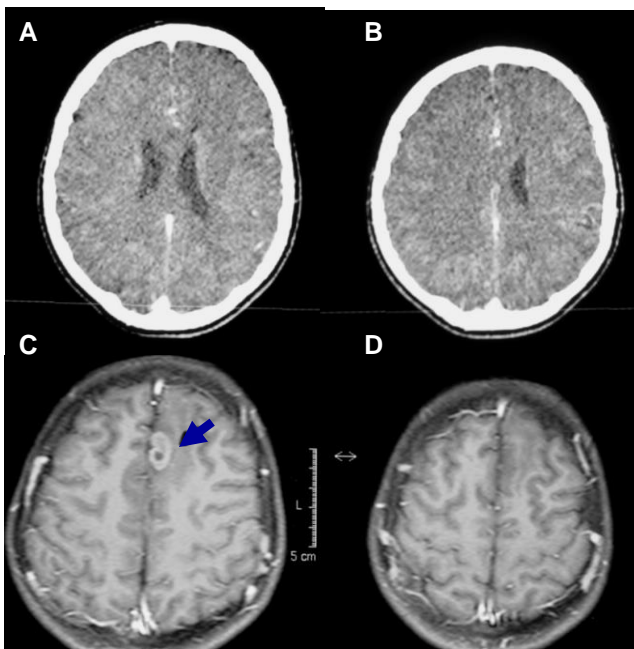
Figura 7- IRM mostra ganglioglioma em paciente com epilepsia temporal.



Fonte: a autora

Nota: axial FLAIR (A) mostra hipersinal com aumento de volume na porção medial do lobo temporal esquerdo. No axial T2 (B) o sinal é heterogêneo e compromete principalmente a substância branca subcortical do giro parahipocampal e fusiforme. No coronal T1 com contraste (C) a impregnação é discretamente heterogênea, com discreto edema.

Figura 8- IRM com astrocitoma II em paciente com epilepsia focal motora há 4 anos.

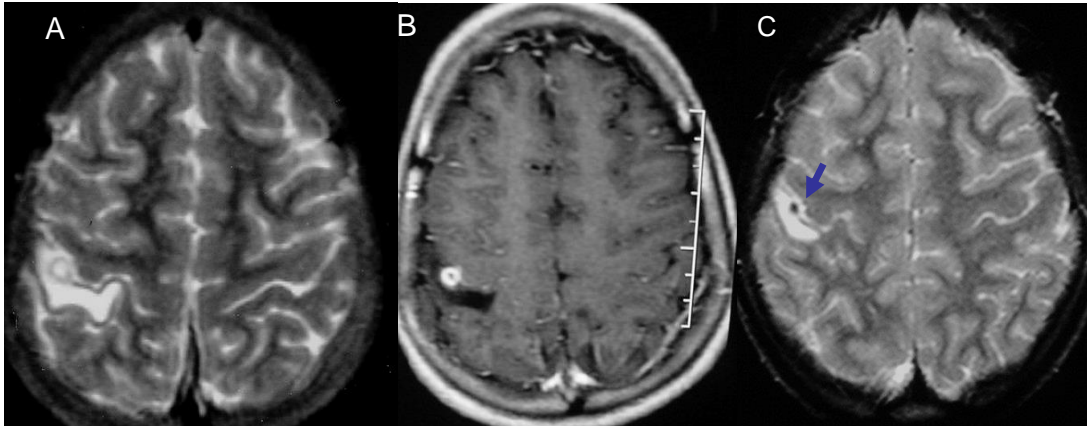


Fonte: a autora

Nota: tomografia axial do crânio com contraste considerada normal (A e B). IRM no plano axial com contraste mostra lesão nodular cortical (C) com realce periférico pelo contraste (seta), localizada na porção medial do giro frontal superior esquerdo, com mínimo edema adjacente (D).



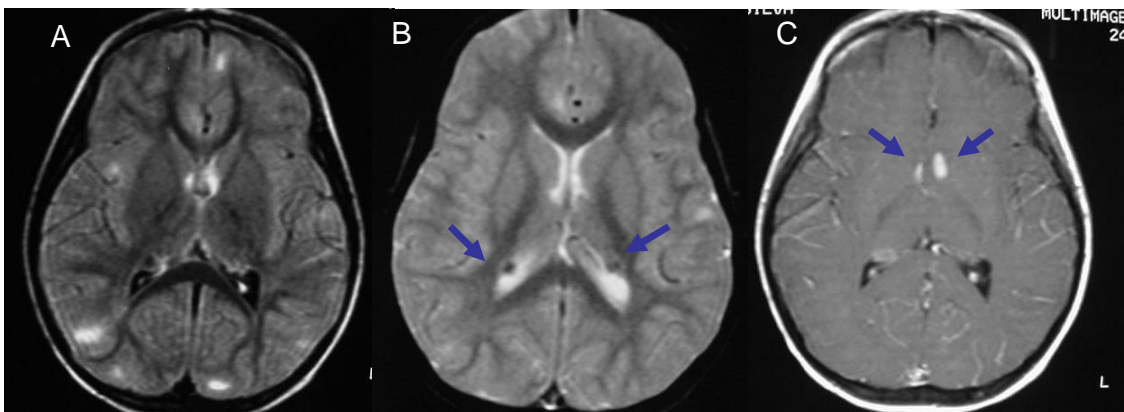
Figura 9- IRM com neurocisticercose em paciente com epilepsia focal refratária.



Fonte: a autora

Nota: axial T2 (A) mostra lesão nodular hiperintensa com halo hipointenso no giro pós central direito acompanhado de edema vasogênico. No axial T1 com contraste (B) realça de forma anelar. No axial GRE (C) observa-se foco de calcificação.

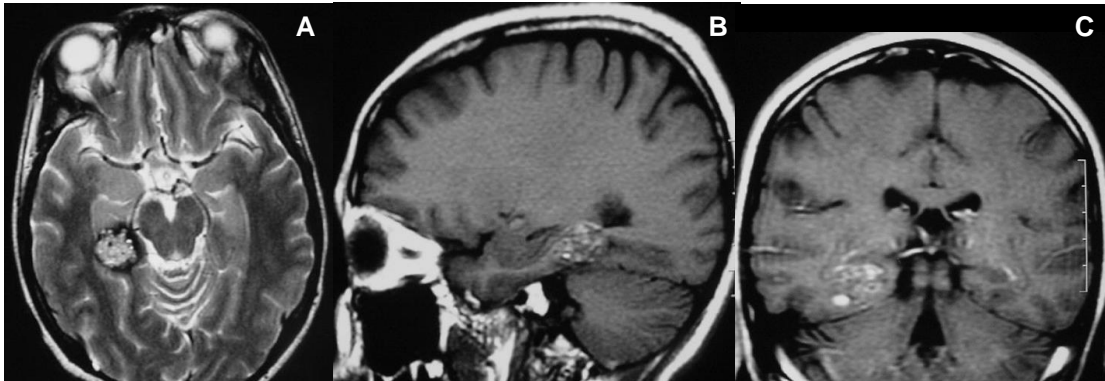
Figura 10- IRM com esclerose tuberosa em paciente com crises generalizadas farmacoresistente.



Fonte: a autora

Nota: axial FLAIR (A) múltiplas lesões hiperintensas típicas de hamartomas distribuídas em ambos os hemisférios cerebrais. Axial T2 GRE (B) mostrando nódulos subependimários calcificados (setas) e no axial T1 com contraste (C) no plano do forame de Monro nota-se impregnação bilateralmente compatível com astrocitoma subependimário de células gigantes (setas).

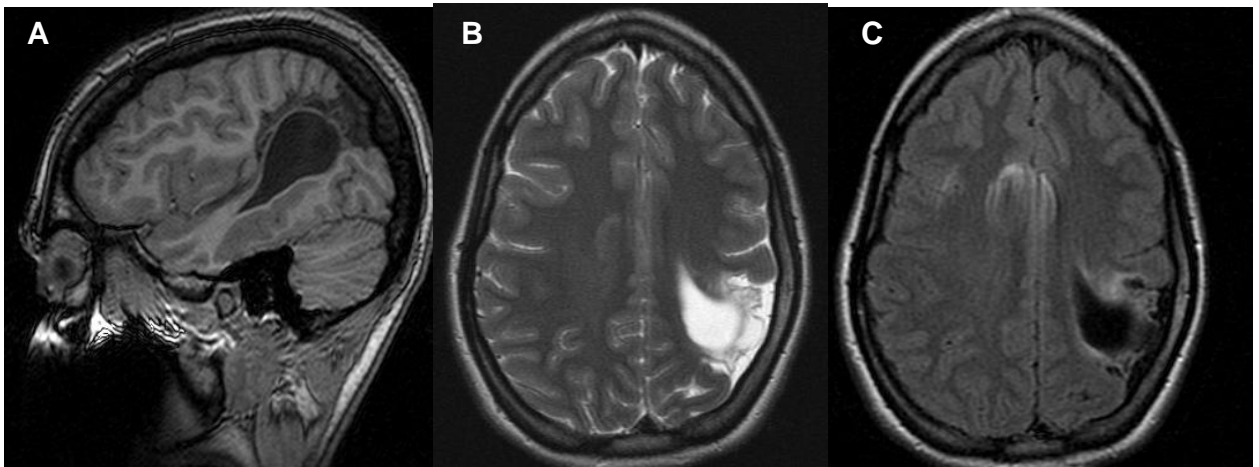
Figura 11- IRM mostra cavernoma em paciente com crise focal complexa.



Fonte: a autora

Nota: axial T2 (A) mostra lesão bem definida com padrão micronodular típico em bolha de sabão de cavernoma no giro parahipocampal e fusiforme circundado por halo de hiposinal relacionado a deposição de hemossiderina. No sagital T1 (B) áreas de hipersinal decorrente de metahemoglobina extra-celular. Coronal T1 com contraste (C) não houve impregnação significativa. Notar relação com o hipocampo.

Figura 12- IRM mostra isquemia em território de fronteira em paciente com epilepsia focal com generalização secundária.



Fonte: a autora

Nota: sagital T1 (A) mostra atrofia focal parietal esquerda com dilatação compensatória do corno posterior do ventrículo correspondente. No axial T2 (B) nota-se hipersinal no parênquima remanescente e a acentuação focal do espaço liquórico decorrente da perda volumétrica com áreas de encefalomalácia no axial FLAIR (C).

## 6.2 Análise univariada

A Tabela 8 mostra a associação entre os desfechos (tipo de crise e resposta ao tratamento), características clínicas e lesões estruturais do encéfalo visibilizadas pela imagem de RM.

Quanto ao tipo de crise, observou-se uma associação estatisticamente significativa com epilepsia parcial: Frequência elevada do número de crises, epilepsia sintomática, idade maior de 15 anos, presença de alteração no exame de RM e lobo temporal como o lobo mais acometido. Das lesões encontradas na imagem de RM, o tumor foi a que isoladamente, apresentou associação significativa com CE focal.

A idade menor de 5 anos e CE única estiveram associadas de forma significativa com os pacientes que apresentaram CE do tipo generalizada .

Quanto à resposta ao tratamento, a ocorrência de epilepsia farmacorresistente esteve associada de forma significativa com a presença de problemas nos antecedentes pessoais, alteração no exame neurológico e frequência mensal alta de crises. Ainda demonstrou associação significativa com a presença de anormalidades no exame de RM e, apesar da exclusividade para doença hipocampal e a predominância dos tumores, houve uma proporção discretamente menor de pacientes com epilepsia farmacorresistente.

Entre os achados do exame de RM, destacou-se a atrofia do córtex cerebral, associada de forma significativa com epilepsia farmacorresistente.

Tabela 8 - Análise univariada para associação entre o desfecho desfavorável 1 (tipo de crise) e 2 (resposta ao tratamento) e as variáveis independentes

(continua)

Variáveis	<i>Desfecho desfavorável 1</i>			<i>Desfecho desfavorável 2</i>		
	Generalizada	Focal	P	controlada	farmacorresistente	p
<b>Idade de início das crises</b>						
Neonatal	9	7	0,423	1	13	0,111
Primeiro ano de vida	11	10		3	18	
Após primeiro ano de vida	43	60		24	59	
<b>Gênero</b>						
Masculino	30	42	0,632	19	50	0,249
Feminino	33	35		9	40	
<b>Frequência atual de crises</b>						
Sem crises	26	14	<0,003	18	5	<0,000

Tabela 8 - Análise univariada para associação entre o desfecho desfavorável 1 (tipo de crise) e 2 (resposta ao tratamento) e as variáveis independentes

(continuação)						
Ate 10 crises /mês	23	29		10	37	
Mais de 10 crise /mes	14	34		0	48	
<b>Antecedente pessoal patológico</b>						
Ausente	13	17	0,836	12	9	<0,000
Presente	50	60		16	81	
<b>Antecedente familiar patológico</b>						
Ausente	22	32	0,422	11	36	0,946
presente	41	45		17	54	
<b>Exame físico anormal</b>						
Ausente	47	60	0,967	24	66	0,881
presente	8	10		4	10	
<b>Exame Neurológico Anormal</b>						
Ausente	37	46	0,873	24	42	<0,000
Presente	23	27		3	44	
<b>Crise epiléptica única</b>						
Ausente	46	72	<0,001	-	-	
Presente	17	5		-	-	
<b>Síndrome epiléptica</b>						
Sintomática	16	51	<0,0001	12	55	<0,089
Outras	47	26		16	35	
<b>Alteração na imagem de RM</b>						
ausente	22	17	<0,09	11	15	<0,018
presente	41	60		17	74	
<b>Número de alterações na imagem de RM</b>						
Sem alteração	22	16	0,166	10	16	0,112
Uma alteração	25	39		12	43	
Mais de uma alteração	16	22		6	31	
<b>Idade no momento do exame de RM</b>						
Menos de 5 anos	17	10	<0,099			
Entre 5 e 14 anos	18	23				
Após 15 anos	28	44				
<b>Isquemia</b>						
Ausente	61	73	0,557	28	84	0,161
Presente	2	4		0	6	
<b>MDC</b>						
Ausente	53	67	0,627	26	72	0,113
Presente	10	10		2	18	
<b>Tumor</b>						
Ausente	62	71	<0,094	27	84	0,545
Presente	1	6		1	6	
<b>Cavernoma</b>						
Ausente	63	74	0,111	28	86	0,325
Presente	0	3		0	3	
<b>EMT</b>						
Ausente	58	69	0,619	25	81	0,913
Presente	5	8		3	9	

Tabela 8- Análise univariada para associação entre o desfecho desfavorável 1 (tipo de crise) e 2 (resposta ao tratamento) e as variáveis independentes

(conclusão)

Variáveis	<i>Desfecho desfavorável 1</i>			<i>Desfecho desfavorável 2</i>		p
	Generalizada	Focal	P	controlada	farmacorresistente	
<b>Alteração Hipocampal</b>						
Ausente	44	54	0,970	17	63	0,358
Presente	19	23		11	27	
<b>Facomatose</b>						
Ausente	59	76	0,109	26	88	0,209
Presente	4	1		2	2	
<b>Cicatriz</b>						
Ausente	62	73	0,253	28	85	0,202
Presente	1	4		0	5	
<b>Inflamatório</b>						
Ausente	62	74	0,415	28	86	0,256
Presente	2	3		0	5	
<b>Outras Alterações</b>						
Ausente	60	71	0,661	26	85	0,756
Presente	3	6		2	5	
<b>Atrofia do cérebro</b>						
Ausente	54	62	0,417	26	69	<0,059
Presente	9	15		2	21	
<b>Drenagem venosa anômala</b>						
Ausente	58	74	0,155	28	83	0,158
presente	5	2		0	6	
<b>Focos inespecíficos subst.branca</b>						
Ausente	59	68	0,279	26	80	0,544
presente	4	9		2	10	
<b>Agenesia</b>						
Ausente	60	76	0,221	28	86	0,256
presente	3	1		0	4	
<b>Lobo cerebral acometido</b>	102					
Sem alteração	22	16	<0,090	10	16	<0,089
Temporal	20	39		12	40	
Outros	21	22		6	34	
<b>Lado do cérebro atingido</b>	102					
Sem alteração	22	16	0,169	10	16	0,126
Unilateral	28	43		12	53	
Bilateral	13	18		6	21	
<b>Seqüência T1 de aquisição na RM</b>	102					
Normal	22	16	0,143	10	16	0,087
Iso/hipointenso	40	58		18	70	
Hiperintenso	1	3		0	4	
<b>Seqüência T2 de aquisição na RM</b>						
Normal	22	16	0,130	10	16	0,113
Iso/hipointenso	17	30		7	35	
Hiperintenso	24	31		11	39	
<b>Seqüência FLAIR de aquisição na RM</b>						
Normal	22	16	0,122	10	16	0,114
Iso/hipointenso	23	29		10	35	
Hiperintenso	18	32		8	39	

Fonte: A autora.

Notas: (\*) – Associação significativa a 10%.

(1) – Através do teste qui quadrado ou exato de Fisher.

(2) – Retirados 22 pacientes da avaliação resposta ao tratamento.

### 6.3 Análise multivariada

Para o desfecho desfavorável 1 (CE focal), foram incluídos no modelo inicial as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa na análise univariada: Frequência atual de crises, idade no momento do exame, pacientes com crise única, epilepsia sintomática, alteração na imagem de RM, tumor e lobo cerebral acometido.

No modelo final da análise multivariada, mantiveram-se por associação estatisticamente significativa com o desfecho desfavorável 1 (CE focal), frequência de crises e epilepsia sintomática, após todos os ajustes (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise multivariada da associação entre desfecho desfavorável 1 (crise epiléptica focal) e as variáveis independentes

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	P
<b>Step 1</b>			
Frequência atual de crises			
Sem crises	1.0		0,140
Ate 10 crises /mês	1.902	0.696-5.199	0,210
Mais de 10 crise /mes	3.137	1.012-9.725	<0,048
Crise epiléptica única			
Ausente	1.0		
Presente	1.597	0.448-5.691	0,470
Síndrome epiléptica			
Sintomática	4.365	1.839-10.357	<0,001
Outras	1.0		
Alteração na imagem de RM			
Ausente	1.0		
Presente	0.493	0.037-6.533	0,592
Tumor			
Ausente	1.0		
Presente	1.187	0.120-11-712	0,884
Lobo cerebral acometido			
Sem alteração	1.0		
Outros	1.435	0.095-21.744	0,794
Temporal	2.488	0.185-33.396	0,491
Idade no Momento do exame de RM			
Ate 5 anos	1.0		
De 5 a 14 anos	2.767	0.861-8.891	<0,088
A partir de 15 anos	2.145	0.739-6.227	0,160
<b>Step 6</b>			
Frequência atual de crises			
Sem crises	1.0		0,081
Ate 10 crises /mês	2.074	0.836-5.149	0,116
Mais de 10 crise /mes	2.972	1.126-7.840	<0,028
Síndrome epiléptica			
Outras	1.0		
Sintomática	4.837	2.257-10.366	<0,000

Fonte: A autora.

Notas: (\*) – Associação significativa a 10% .

(\*\*) – Método de Backward Stepwise.

No desfecho desfavorável 2 (epilepsia farmacorresistente), utilizou-se a mesma técnica já descrita para análise multivariada, incluindo apenas as variáveis que mostraram ter uma associação significativa. Não estão no modelo inicial a frequência de crise, por estar implícita a

condição de farmacoresistência. A alteração de sinal na ponderação em T1, foi descartada por apresentar alta colinearidade com a variável imagem de RM anormal. Participaram do modelo inicial as variáveis que apresentaram associação significativa: antecedente pessoal patológico, exame neurológico anormal, síndrome epiléptica sintomática, alteração na imagem de RM e atrofia do córtex cerebral.

No final da análise multivariada, após todos os ajustes, continuaram no modelo por apresentarem maior associação significativa com o desfecho desfavorável 2: antecedente pessoal anormal, exame neurológico anormal e alteração na imagem de RM (Tabela 10).

Tabela 10- Análise multivariada da associação entre desfecho desfavorável 2 (farmacoresistência) e as variáveis independentes

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	P
<b>Step 1</b>			
Antecedente pessoal patológico			
Ausente	1.0		
Presente	6.765	2.029-22.557	<0,002
Exame Neurológico Anormal			
Ausente	1.0		
Presente	4.786	1.246-18.388	<0,023
Síndrome epiléptica			
Outras	1.0		
Sintomática	1.253	0.443-3.550	0,671
Alteração na imagem de RM			
Ausente	1.0		
Presente	3.048	0.941-9.872	<0,063
Atrofia do cérebro			
Ausente	1.0		
Presente	1.549	0.274-8.765	0,621
<b>Step 3</b>			
Antecedente pessoal patológico			
Ausente	1.0		
Presente	7.246	2.217-23.680	<0,001
Exame Neurológico Anormal			
Ausente	1.0		
Presente	5.120	1.348-19.448	<0,016
Alteração na imagem de RM			
Ausente	1.0		
Presente	3.483	1.138-10.664	<0,029

Fonte: A autora.

Notas: (\*) – Associação significativa a 10%.

(\*\*) – Método de Backward Stepwise.

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Dos Métodos

Por tratar-se de estudo retrospectivo, foi baseado em banco de dados com as informações dos pacientes que realizaram o exame RM com diagnóstico de CE ou epilepsia na solicitação original do médico assistente. A confirmação do diagnóstico e o preenchimento completo do prontuário clínico de epilepsia foram condições para a manutenção do paciente no estudo. O compromisso com o registro adequado é absolutamente necessário em qualquer tipo de estudo. As perdas aleatórias nos estudos retrospectivos, motivadas pelo diagnóstico inicial equivocado ou extravio de prontuários, podem não comprometer o resultado, considerando as qualidades do próprio estudo<sup>112,113</sup>. Outro aspecto possível é o viés de classificação do paciente como caso ou controle. Confiar na qualidade dos médicos assistentes responsáveis pelas informações dos pacientes oferece segurança e parece contornar esse problema.

Por ser um estudo de base limitada, os resultados encontrados podem ou não se inferidos para a população da região, pois dependem das características da população analisada<sup>113</sup>.

Na contagem final de pacientes incluídos no estudo, o pesquisador fez a confirmação do diagnóstico de CE ou epilepsia no prontuário e com o médico assistente, antes de conhecer o resultado do exame de RM. Essa determinação foi importante, pois é sabido que informações adicionais da semiologia ou o reconhecimento de outras doenças antes desconhecidas pelo médico neurologista, podem modificar o diagnóstico inicial de CE ou mesmo de epilepsia, principalmente em crianças<sup>116</sup>. A síncope cardíaca e as doenças metabólicas estão entre as doenças que mais comumente tem como manifestação inicial a CE, podendo ainda o paciente ser diagnosticado por algum tempo como epilético, por apresentar CE repetidas<sup>22</sup>.

As técnicas para a realização do exame de RM nos pacientes do estudo estão de acordo com a descrita na literatura. A técnica de rotina para realização do exame, utilizadas nos estudos das várias doenças do encéfalo, não parecem suficientes para o diagnóstico das epilepsias. Alterações como as MDC e a EMT, fortemente relacionadas a epilepsia farmacorresistente, necessitam de protocolo apropriado<sup>117</sup>.

Na avaliação de epilepsia do lobo temporal utilizamos as imagens da RM no plano coronal com



espessura de pelo menos 3 mm para estudo do lobo temporal, pois são as mais efetivas na avaliação das estruturas mesiais, sobretudo do hipocampo<sup>118,119,120,121,122,123</sup>. Foi utilizada no estudo a seqüência coronal T2 STIR, que além de dar uma excelente definição anatômica, tem boa sensibilidade para avaliação do sinal do hipocampo<sup>124</sup>. As aquisições com ponderação T2 ou FLAIR, são as mais utilizadas, porém o FLAIR mostra de forma mais evidente anormalidades<sup>125,126</sup>.

Entretanto, alguns autores utilizam a combinação das duas seqüências ou mesmo apenas a seqüência T2, porque o hipocampo naturalmente é mais hiperintenso comparado ao córtex cerebral na seqüência FLAIR, o que dificultaria distinguir entre normal e anormal<sup>124,127</sup>.

As técnicas volumétricas com pós-processamento das imagens, melhoram a identificação e a localização de lesões sutis, pouco encontradas na avaliação padrão dos filmes de RM. Elas podem também diferenciar displasia do artefato provocado pelo volume parcial da RM. Entre elas, destaca-se a análise das aquisições volumétricas com reconstrução em qualquer plano anatômico, método mais utilizado na rotina<sup>128,129,130</sup>.

Entretanto, mesmo com protocolos adequados e aparelhos sofisticados, a informação clínica do paciente com epilepsia, orienta a escolha do protocolo, priorizando a região do encéfalo a ser avaliada pela imagem de RM<sup>131</sup>. Técnicas funcionais de IRM, como difusão, espectroscopia de prótons, e perfusão sanguínea cerebral, apresentam-se com auxiliares no diagnóstico etiológico das alterações encontradas nos pacientes com epilepsia<sup>132</sup>, apesar de não estarem entre as técnicas necessárias na investigação inicial desses pacientes.

## **7.2 Dos Resultados**

A avaliação do resultado da ressonância magnética e as características clínicas dos pacientes com epilepsia não é uma atividade rotineira nos serviços de referência, não existindo dados disponíveis a este respeito no estado de Pernambuco. O estudo, conforme mostra a tabela 8, chama a atenção para o percentual de IRM anormais em pacientes com epilepsia focal e farmacorresistentes.

Em relação aos fatores de risco associados à CE focal, a análise univariada mostrou uma associação significativa com epilepsia sintomática, frequência elevada de crises, faixa etária de

15 anos ou mais, presença de alteração no exame de RM, tumor e comprometimento do lobo temporal. Após os ajustes feitos mediante análise multivariada, a epilepsia sintomática e a frequência elevada de crises, permaneceram no modelo como fatores de risco mais relacionados com o desfecho desfavorável em relação ao tipo de crise.

Apesar de várias séries<sup>15,41,62,70</sup> demonstrarem a forte correlação entre a presença de lesão estrutural no encéfalo identificada pelas imagens de RM, tumor e comprometimento do lobo temporal com epilepsia focal, nesse estudo eles não permaneceram no modelo final como explicação. A epilepsia sintomática mostrou maior força explicativa em relação às outras variáveis e permaneceu no modelo, certamente por conta de sua definição clínica conceitual que pode abrigar pacientes com faixa etária de 15 anos ou mais, alteração na imagem de RM, no lobo temporal e com tumor. Portanto, nesse estudo, a epilepsia sintomática representou um conjunto de intersecção, onde estão pacientes com significância na análise univariada que apresentaram CE focal.

A frequência elevada de crise é uma característica das CE focal, que são manifestações rápidas e normalmente repetidas em um período curto de tempo. Essa confirmação é importante porque indica a classificação correta do paciente, pois não é comum a CE generalizada apresentar-se com frequência alta de crises<sup>27</sup>.

Por outro lado, o tamanho pequeno da amostra talvez tenha sido outro fator que diminuiu a força das variáveis que não permaneceram no modelo final, já que os estudos mostram uma associação significativa e independente entre alteração estrutural na imagem de RM, principalmente no lobo temporal, e a ocorrência de CE focal<sup>45,48,98</sup>. Esse achado aponta a necessidade de estudos com casuísticas maiores para definir melhor a importância das alterações da imagem de RM no contexto mais amplo da manifestação CE focal nos pacientes da nossa região.

A crise epiléptica única mostrou associação significativa na análise univariada, contudo a associação positiva foi para crise generalizada, sendo retirada pelo próprio modelo na regressão multivariada, pois não acrescenta explicação para crise focal. Realmente o paciente com CE única apresenta classicamente CE generalizada como forma de apresentação mais comum. O acompanhamento clínico com a identificação de novas CE, costuma modificar a classificação inicial de CE generalizada, pois numa primeira avaliação desses pacientes, algumas informações

importantes sobre a descrição fenomenológica da crise podem passar despercebidas. Porém quando única, sem repetição ao longo do tempo, ela por definição permanece com a classificação inicial<sup>27,28,133</sup>.

O relato de CE única foi feito para 22 pacientes do nosso estudo, sendo dezessete com crise generalizada. A imagem de RM mostrou alteração em seis pacientes, sendo que dois apresentaram crise focal. Na crise epiléptica única ou primeira crise, a neuroimagem revela anormalidades entre 14 e 43% dos pacientes na imagem de RM e até 22% na tomografia computadorizada, quando há anormalidade no exame neurológico<sup>134,135,136</sup>. Ainda existem controversas sobre investigar ou não pacientes com crise única<sup>9</sup>. Investigar com exame de RM a primeira CE apenas aqueles com CE de início focal ou com alteração no exame neurológico, quase duplica o número de exames de RM anormais, porém supõe-se a perda de diagnósticos em pacientes que poderiam ser tratados precocemente<sup>138</sup>.

Na resposta ao tratamento, os fatores de risco associados à epilepsia farmacorresistente na análise univariada foram a presença de alteração na imagem de RM, atrofia cerebral, anormalidades no exame neurológico e nos antecedentes pessoais e a epilepsia sintomática. Após os ajustes feitos mediante análise multivariada, a alteração na imagem de RM, anormalidades no exame neurológico e nos antecedentes pessoais, permaneceram no modelo como fatores de risco mais relacionados com o desfecho desfavorável em relação farmacorresistência.

A epilepsia sintomática foi correlacionada com CE focal no modelo final do primeiro desfecho, porém no grupo de pacientes com epilepsia farmacorresistente, essa associação não foi suficiente para permanecer no modelo. O motivo pode estar no fato dos pacientes com epilepsia sintomática apresentarem um conjunto de características que sugerem uma inter-relação as outras variáveis que permaneceram no final do modelo.

A atrofia cortical aparece como alteração da imagem de RM presente de forma significativa entre os pacientes com epilepsia farmacorresistente, contudo a relação parece ser indireta. Os estudos mostram que ela está associada tanto a epilepsia como ao uso crônico dos FAE<sup>139,140</sup>. Considerando a atrofia do córtex cerebral como consequência da cronicidade ou da utilização do FAE, estudo da universidade de Londres fez a comparação da atrofia cerebral na imagem de RM em pacientes de mesma faixa etária com epilepsia, epilepsia recém diagnosticada e um

grupo controle, sem epilepsia. Os pacientes com epilepsia desenvolveram de forma significativa uma atrofia cortical difusa, quando comparados àqueles com diagnóstico recente, bem como ao grupo controle. Atrofia generalizada foi identificada principalmente entre aqueles com mais tempo de epilepsia e de uso de FAE, independente do controle das crises<sup>139</sup>. Por outro lado, evidências recentes sugerem que a atrofia pode ocorrer após um insulto agudo, e não diretamente associada às crises recorrentes<sup>140</sup>.

Quando considerada em um lobo específico, a atrofia cortical no lobo temporal foi descrita em 17% dos pacientes com quadro clínico estabelecido de epilepsia do lobo temporal, esclerose hipocampal e longo tempo de CE, em 4% quando não havia esclerose hipocampal, 2% nos controles e em 6% daqueles com epilepsia generalizada. O autor sugere que a atrofia do córtex associada à esclerose hipocampal é resultado de uma mesma injúria aguda, mais do que consequência de CE repetidas<sup>141</sup>. Parece então que a atrofia pode estar relacionada tanto à causa, como pode ser consequência da epilepsia. No caso da atrofia lobar temporal, pode ser um forte indicativo de que um mecanismo comum provocaria a esclerose hipocampal e a atrofia do lobo temporal.

A farmacoresistência é estimada entre cinco e 15% da incidência de casos de epilepsia nos Estados Unidos da América, perfazendo cerca de 10.000 casos novos por ano<sup>142</sup>. A definição adequada é ainda bastante discutida, pois abriga um grupo importante de pacientes que sofrem todas as consequências da epilepsia, sem estar relacionado unicamente a frequência mensal de CE. Este estudo mostra pacientes farmacoresistentes que, independentes do número de CE, apresentam evidente prejuízo pessoal e na vida de relação.

A farmacoresistência foi definida de forma diferente por vários autores, com uma, duas, três ou mais CE por mês, durante um tempo de acompanhamento variado, entre seis meses e até dois anos<sup>131,143</sup>. Para outros, até mesmo a ocorrência de uma única crise a qualquer momento do tratamento classificou o paciente como farmacoresistente<sup>144,145</sup>. Outros autores ainda procuraram à resposta na resistência geneticamente determinada ao FAE, porém a hipótese não foi confirmada em estudos recentes<sup>146,147</sup>.

Por outro lado, na história natural da epilepsia, poderia haver períodos independentes de remissão e recidiva. Seria, então, apenas uma questão de momento, que independente do FAE, o paciente se apresentaria resistente ou controlado. Em estudo feito na Finlândia<sup>116</sup>, 144 pacientes

foram acompanhados por 37 anos, desde o diagnóstico de epilepsia na infância. Em 16% não houve mais CE depois de iniciada o FAE e durante todo o período de acompanhamento. A farmacorresistência absoluta, também desde o início do tratamento, aconteceu em 19% do total de pacientes. Portanto, para a grande maioria, 75% restantes, que alternava entre remissão e recidiva, continua ainda a necessidade de classificar precocemente o perfil do paciente e os fatores associados que poderiam modificar o prognóstico da epilepsia. Não está claro como identificar precocemente e de forma categórica, o paciente como portador de epilepsia farmacorresistente. O quanto a CE ou a epilepsia compromete a cognição do paciente é uma questão atual. Quantificar o prejuízo causado pela epilepsia em cada grupo etário e social e definir critérios absolutos para farmacorresistência é uma necessidade premente<sup>148</sup>.

Os pacientes do estudo com epilepsia farmacorresistente apresentaram significativamente mais anormalidades nos antecedentes pessoais, exame neurológico e maior frequência de crises epiléticas. O critério utilizado para a definição de farmacorresistência foi a avaliação clínica, o julgamento do médico assistente, considerando todos as consequências da epilepsia e do tratamento na vida do paciente. Apesar de subjetivo, é o critério recomendado pela maioria dos autores, que mostram como 30% a estimativa de prevalência de pacientes farmacorresistentes no total de epiléticos tratados<sup>149</sup>, muito abaixo dos 76.5% descritos nesse estudo. Talvez a farmacorresistência seja o principal critério do médico neurologista para investigação com imagem de RM na nossa região, que, associado a dificuldade da realização do exame, especialmente nos serviços públicos, pode explicar o número elevado dos pacientes com epilepsia farmacorresistente. De fato, aumenta a chance de detectar anormalidades, porém diminui os percentuais de diagnóstico precoce de doenças cirurgicamente tratáveis.

Anormalidades no exame neurológico e nos antecedentes pessoais foram fatores de risco para a farmacorresistência na análise multivariada. Isoladamente ou juntos eles demonstraram a importância da avaliação clínica do paciente com epilepsia, pois mesmo quando são encontradas alterações na imagem elas são consideradas incidentais quando não existe relação com a clínica<sup>116</sup>. O exame neurológico pode ainda sugerir o hemisfério doente ou mesmo o local do cérebro onde estão as lesões, otimizando a avaliação com exame de RM<sup>150,151,152,153</sup>.

Há muito tempo, nos centros de referência tradicionais para tratamento de epilepsia farmacorresistente, o sucesso dos resultados é atribuído principalmente a avaliação clínica minuciosa dos pacientes, associada aos resultados da neurofisiologia e a informação da

imagem<sup>154</sup>. A IRM feita sem considerar as informações clínicas da epilepsia tem uma diminuição da acuidade de quase 30%<sup>155</sup>. A semiologia detalhada dos pacientes com epilepsia é particularmente importante naqueles com epilepsia do lobo frontal, pois, mesmo sendo um dos sítios mais freqüentemente relacionado à epilepsia focal, apresenta grande dificuldade no diagnóstico eletroneurofisiológico e muitas variações possíveis nos protocolos de investigação com imagem de RM<sup>156,157</sup>.

O retardo mental e o déficit motor foram as principais alterações do exame neurológico encontrada no estudo, com mais de dois terços dos pacientes classificados como farmacorresistentes. O retardo mental associado à baixa idade no início das crises pode caracterizar precocemente a farmacorresistência<sup>158</sup>.

A presença do déficit motor que segue uma crise epiléptica, torna absoluta a investigação, pois em quase 75% desses pacientes encontra-se alteração na imagem de RM que orienta ou modifica o prognóstico<sup>159</sup>. Os antecedentes pessoais de sofrimento na gestação e parto e o distúrbio cognitivo também indicam a investigação com exame de RM em crianças, mesmo após a primeira crise epiléptica<sup>133</sup>.

Portanto, alteração no exame neurológico ou nos antecedentes pessoais aparece na literatura como indicativos quase absolutos para realização de exame de RM em pacientes com CE ou epilepsia, pois além da potencial indicação para tratamento cirúrgico, o resultado da imagem pode modificar o prognóstico desses pacientes<sup>160</sup>.

Neste estudo a epilepsia sintomática foi fator de risco para ocorrência de CE focal e associada de forma significativa na análise univariada a farmacorresistência. O conceito da epilepsia sintomática considera a possibilidade de um fator etiológico identificável. São pacientes com alguma alteração no exame clínico neurológico, nos antecedentes pessoais e familiares, que não podem ser considerados idiopáticos ou relacionados a qualquer outro diagnóstico sindrômico de epilepsia<sup>9</sup>.

Entre os pacientes do nosso estudo com epilepsia sintomática, 60 (92,5%) apresentaram alteração na imagem de RM. Entre as anormalidades encontradas, as MDC destacaram-se por apresentar 90% dos pacientes com epilepsia sintomática e farmacorresistente.

A moderna neuroimagem, particularmente a imagem de RM, tornou possível reconhecer *in vivo*

anormalidades no processo de migração neuronal, que habitualmente estão associadas à epilepsia e disfunção neurológica<sup>161</sup>.

A MDC é considerada uma das principais alterações na imagem de RM em pacientes epiléticos<sup>162</sup>. Ela foi identificada em 20 (14.3%) dos pacientes estudados, em acordo com os artigos de Li et al<sup>162</sup>, com 12% entre 341, Cakirer et al<sup>163</sup> com 15% entre 73 e Fujiwara & Shigematsu<sup>164</sup> com 13% entre 199 pacientes portadores de epilepsia. Embora responda por menos de 10% dos casos de epilepsia. Embora responda por menos de 10% dos casos, as MDC quando presentes nos pacientes com epilepsia farmacorresistente, modificam prognóstico e sugerem a possibilidade de tratamento cirúrgico precoce<sup>163,165</sup>.

Em nossos pacientes com MDC, a epilepsia foi generalizada em 10 (50%) e predominou entre as crianças com até 10 anos de idade (70%), principalmente no primeiro ano de vida (50%). O retardo mental foi identificado em 25%, o déficit neurológico focal em 65% e a história familiar de epilepsia em 70% dos pacientes, resultados semelhantes a literatura<sup>126</sup>.

A sensibilidade da imagem de RM para o diagnóstico das MDC é estimada entre 63% e 98%<sup>161,166,167</sup>. Os achados de imagem são variáveis, formando um gradiente que alterna desde lesões grosseiras e de fácil identificação à imagem de RM, até alterações mínimas, invisíveis aos métodos de imagem<sup>168</sup>. Os pacientes com MDC em nosso estudo apresentaram displasia focal como a malformação mais frequente (70%).

Mazurkiewicz-Beldzinska et al<sup>169</sup> decreram displasia focal em 31 de 46 pacientes (67%) com idade média de 6,7 anos, 80% com epilepsia focal e 60% farmacorresistente. Alguns autores apontam para a importância da displasia entre as MDC, destacando-se que a maior dificuldade diagnóstica leva à classificação inadequada, tratamento pouco efetivo e incompleto dos pacientes<sup>168,170,171,172</sup>.

Utilizando-se protocolos adequados na RM, direcionados para o estudo específico da epilepsia, é possível diagnosticar a maior parte das MDC. Entretanto, o exame ainda é considerado normal para um número expressivo de pacientes. Mesmo com a etiologia indefinida na imagem de RM, estudos histopatológicos têm confirmado a MDC, principalmente a displasia cortical tipo Taylor e as microdisgenesias, como achados importantes<sup>166,167,168</sup>.

Palmine et al<sup>173</sup> descreveram RM pré-operatória normal em 2 de 15 pacientes com diagnóstico de displasia cortical confirmado cirurgicamente. Bautista et al<sup>166</sup> reportaram 21 pacientes com imagem de RM normal e epilepsia intratável operados em Cleveland entre 1997 e 2000. A histopatologia revelou displasia cortical presente em todos.

O diagnóstico das MDC no estudo foi feito pela imagem de RM, sem confirmação histopatológica. Os estudos com diagnóstico apenas por imagem têm a vantagem de apresentar uma casuística bastante superior. Quando identificadas na imagem de RM do paciente epilético, as características da MDC, principalmente das displasias, levam à classificação correta da síndrome epilética, que permite estabelecer melhor o prognóstico e o tratamento do paciente<sup>172</sup>.

Considerando a faixa etária da população do estudo no momento do exame de RM, principalmente naqueles com menos de 2 anos de idade e epilepsia farmacorresistente, é possível que a mielinização incompleta explique a imagem RM negativa para displasia, devido à pouca diferenciação entre substâncias branca e cinzenta<sup>174</sup>. Em crianças pequenas, é indicado novo exame após os 2 anos, quando a mielinização é suficiente para permitir o diagnóstico, caso a primeira RM não apresente anormalidades<sup>170</sup>. As técnicas de pós-processamento melhoram a identificação e a localização de lesões sutis, pouco encontradas na avaliação padrão dos filmes de RM<sup>128,129,130</sup>.

Nos pacientes estudados, o lobo temporal foi o sítio mais freqüente, com 50,5% das lesões encontradas na imagem de RM, além do sítio preferencial para CE focal e farmacorresistente na população estudada. Destaca-se a composição etária do grupo, constituído em sua maioria por pacientes menores de 15 anos. A epilepsia do lobo temporal é reconhecida na literatura como a principal forma de epilepsia farmacorresistente<sup>162</sup> e a esclerose mesial temporal é a alteração mais freqüente, respondendo por 65% do total das epilepsias do lobo temporal no adulto<sup>176,177</sup>. Na faixa etária abaixo de 20 anos, a esclerose mesial temporal é considerada como causa subestimada de epilepsia, com incidência variando entre 27 e 52%, e com padrão de farmacoresistência diferente dos adultos, pois costuma responder bem ao FAE<sup>178,179,180</sup>.

Foram identificados 42 pacientes com alterações no hipocampo, que variaram desde modificação da forma e eixo até marcada atrofia hipocampal. A EMT foi identificada em nossos pacientes com epilepsia farmacorresistente, mas também naqueles com epilepsia controlada e



até mesmo em um paciente com crise única.

Aparentemente a seleção por demanda espontânea em nosso estudo, permitiu uma distribuição mais heterogênea dos pacientes do que aquela encontrada em estudos de população específica. O achado cada vez mais freqüente de EMT em pacientes com boa resposta a medicação e sem mais CE, significa que a EMT pode está também associada a formas benignas de epilepsia<sup>118,119</sup>. Nesses pacientes, a atrofia do hipocampo estaria relacionada a progressão da epilepsia de forma independente do controle das crises<sup>120</sup>.

Atrofia do hipocampo e aumento da intensidade do sinal na ponderação T2, sinais clássicos de EMT na imagem de RM<sup>121,122,170</sup>, foram identificados nos 13 pacientes com diagnóstico de EMT em nosso estudo. Outras alterações, menos freqüentes, como perda da arquitetura interna, perda das digitações na cabeça do hipocampo e atrofia extra-temporais<sup>123,124</sup>, foram encontradas na imagem de RM de quatro pacientes em nossa série.

Encontramos 11 pacientes com atrofia isolada do hipocampo, com sinal normal na seqüência T2, que não foram enquadrados no grupo de EMT porque não tinham todos os achados clássicos. A atrofia como sinal isolado não parece específica da EMT, mas é descrita em cerca de 85% das imagens de RM destes pacientes<sup>181,182,183</sup>. A EMT na imagem de RM compreende uma variedade de anormalidades, que têm diferentes achados e significados, tanto como gerador de crises, ou apenas secundária a essas crises, dependendo do contexto em que são identificados. A atrofia sem alteração de sinal sugere efeito secundário no hipocampo, podendo ou não ser a lesão epileptogênica primária<sup>170</sup>.

Quando existe discreta atrofia do hipocampo, com sinal considerado normal nas seqüências T2, alguns autores recomendam a realização da seqüência ponderada em T1 Inversion-Recovery, na tentativa de demonstrar anormalidade no sinal do hipocampo, aumentando assim a sensibilidade do exame<sup>168,170</sup>. Outra técnica que pode auxiliar nesse tipo de situação é a medida do tempo de relaxamento de T2; entretanto precisa de programa de computador específico, sendo realizada principalmente nos centros de referência para tratamento de epilepsia<sup>170,181</sup>.

O cisto de fissura coróide foi identificado em dois pacientes do estudo e determinavam compressão e modificação na morfologia hipocampal. A relação entre epilepsia e esses cistos ainda é controversa. Os cistos, provavelmente tem origem congênita, são mais freqüentes na

fossa temporal, fissura de Sylvius e fissura coróide, considerados como incidentais<sup>184</sup>.

Em nosso estudo foram identificados sete pacientes com tumor cerebral primário, operados e confirmados histologicamente. Todos apresentavam epilepsia focal e seis foram considerados farmacorresistentes.

A literatura mostra a crise epiléptica como a primeira queixa entre 15 e 95% dos pacientes investigados com tumor intracraniano<sup>185</sup> e a epilepsia focal farmacorresistente como específica do tumor cerebral primário de crescimento lento<sup>186,187</sup>. A importância do diagnóstico precoce do tumor cerebral de crescimento lento no lobo temporal em crianças com epilepsia refratária, mesmo sem alterações no exame neurológico, está na possibilidade de tratamento efetivo da epilepsia e do tumor, evitando consequências desastrosas na cognição e desenvolvimento motor da criança<sup>188,189,190</sup>. Adelson et al<sup>191</sup> relataram tumor cerebral primário em 48% de 33 crianças, idade média de 7,1 anos, com alteração do lobo temporal na imagem de RM e submetidas à lobectomia temporal para epilepsia farmacorresistente.

Nos sete pacientes com tumor cerebral primário de nosso estudo, 90% estavam localizados no lobo temporal. Em várias séries da literatura<sup>191,192,193</sup>, a localização temporal do tumor primário associado à epilepsia variou entre 40% e 87%, números que sugerem o lobo temporal como sítio predileto desses tumores, talvez devido a sua associação com alterações da migração neuronal.

Considerando a faixa etária, a alteração do exame neurológico, o tipo de CE e a farmacorresistência, o diagnóstico diferencial de tumor com displasia cortical na imagem de RM é importante, por conta da indicação cirúrgica precoce quando existe maior possibilidade de tumor<sup>194</sup>. Bronen et al<sup>195</sup> descreveram os achados de imagem mais sugestivos de displasia focal tipo Taylor com células em balão (displasia tipo II), para diferenciá-la de tumor cerebral na imagem de RM. O mais importante foi o espessamento cortical associado ao hipersinal homogêneo da substância branca subcortical com tênue extensão até a superfície do ventrículo lateral. Achados semelhantes foram descritos recentemente por Kuzniecky et al<sup>196</sup>, ressaltando o espessamento do córtex cerebral adjacente à área de hipersinal subcortical, borramento da interface substância branca e cinzenta.

Seqüências no exame de RM com ótima diferenciação entre substância branca e cinzenta, como a Inversion-Recovery e a seqüência volumétrica 3D T1, podem demonstrar espessamento

cortical mesmo sutil. A localização frontal favorece a presença da displasia, enquanto no lobo temporal, sobretudo a porção medial, é mais sugestivo de tumor<sup>132,195,196</sup>.

Em relação à captação do contraste venoso, nenhuma das nossas displasias realçou. Bronen et al<sup>192</sup> relataram que tanto as displasias quanto os tumores podem realçar, embora seja mais freqüente nos tumores. Eles descreveram o realce pelo contraste em 30% dos tumores de baixo grau (10/33 pacientes) e em 20% das displasias (1/5 pacientes). Resultados semelhantes foram descritos antes por Kuzniecky<sup>196</sup>.

A esclerose tuberosa apresenta alterações histopatológicas e na imagem semelhantes à displasia cortical com células em balão, e mostra realce em 3% dos tubers corticais e em até 21% dos tubers subependimários<sup>197</sup>.

O cavernoma foi identificado no exame de RM de três pacientes da série. Ele é reconhecido como causa importante de epilepsia focal e farmacorresistente<sup>198</sup>. Alguns autores<sup>199,200,201</sup> apontam a duração da epilepsia, a idade de início e a freqüência das crises como fatores importantes no prognóstico. Outros descreveram que nenhum dos fatores foi significante de forma isolada, pois aqueles com resultados piores apresentavam além da baixa idade no início das crises, uma freqüência bem elevada e longo tempo apresentando crises convulsivas<sup>202,203</sup>.

Nos pacientes do estudo com epilepsia focal e farmacorresistente, a imagem da ressonância magnética mostrou significativamente mais anormalidades quando comparada aqueles com epilepsia generalizada e controlada, sendo considerada fator de risco para epilepsia farmacorresistente. Após revolucionar a investigação da epilepsia, a acuidade de IRM parece estar relacionada diretamente a indicação clínica, de forma mais evidente do que a tomografia computadorizada<sup>204</sup>. Além do mais, a IRM permite a detecção precisa de anormalidades não visíveis na tomografia computadorizada<sup>205</sup>.

Estudo feito na universidade de Yale<sup>29</sup> mostrou a sensibilidade do exame de RM comparada à tomografia computadorizada no diagnóstico das alterações do encéfalo relacionadas à epilepsia. A imagem da tomografia foi correspondente ao resultado histopatológico em 32% e a imagem de RM em 94% dos 117 pacientes operados com epilepsia farmacorresistente. Atualmente a acurácia da imagem de RM pode ser ainda maior, principalmente com o emprego das novas técnicas, especificamente nos pacientes com epilepsia focal e farmacorresistente<sup>138</sup>.

Na prática clínica, a imagem de RM permite o diagnóstico etiológico, que modifica a conduta e o prognóstico para o paciente. Naqueles com diagnóstico recente de epilepsia, a imagem de RM pode identificar lesões em 12 a 14%, chegando a 85% nos pacientes com longa história de epilepsia e alteração no exame neurológico<sup>97</sup>.

No estudo, 102 (72,8%) pacientes mostraram alterações epileptogênicas na imagem de RM, percentual considerado na média das publicações, que variam entre 32 e 95%. Esta grande variação é atual, apesar das diversas diretrizes para seleção de pacientes e técnicas de exame já publicadas<sup>134,160,206</sup>, pois existe uma grande diferença nos números da sensibilidade e especificidade da imagem de RM para epilepsia. Esta variação é um dos motivos que explica o desconhecimento sobre prevalência real das anormalidades da imagem de RM entre os portadores de epilepsia na população geral<sup>117</sup>. Considerar sempre a semiologia, principalmente quando o paciente tem epilepsia farmacorresistente e apresenta crises do tipo focal, pode otimizar o exame de RM, mesmo no emprego das técnicas de alta resolução, permitindo o diagnóstico etiológico em até 95% dos pacientes<sup>99,160,207</sup>.

A qualidade da imagem de RM nos pacientes com epilepsia pode ser mais importante de que a quantidade de exames realizados. Na Alemanha<sup>208</sup>, os exames de RM feitos em vários hospitais numa mesma região mostraram poucas alterações, mesmo entre pacientes com epilepsia focal. Encaminhados para o centro de referência em epilepsia, foram identificadas alterações na imagem de RM de 85% deles. O autor acredita que isto não significa que todos os pacientes com epilepsia sejam encaminhados para fazer o exame de RM em centros de referência. Ele pondera que, apesar das diferenças existentes nos equipamentos, a utilização de protocolos adequados no exame de RM, torna possível melhorar significativamente o diagnóstico, principalmente se há radiologista com treinamento em epilepsia.

Por outro lado, equipamentos e acessórios mais modernos de ressonância magnética permitem a identificação de alterações não encontradas pela imagem de RM convencional.

Em Cleveland, Goyal et al<sup>209</sup> repetiram o exame de RM 1.5 Tesla em 13 crianças com epilepsia farmacoresistente, utilizando uma bobina de superfície *Phase Array*. A chamada imagem de RM de alta resolução mostrou alterações em 7 crianças em que a imagem de RM convencional, realizada no mesmo serviço, foi considerada normal.

A imagem de RM com campo de 3.0 Tesla, utilizada em centro de referência e com radiologistas de experiência em epilepsia, também pode melhorar a acuidade do exame. Quando adicionada a bobina de superfície *Phase Array*, a imagem de RM de 3.0 Tesla mostrou alterações adicionais em 19 de 40 pacientes, com epilepsia farmacoresistente e candidatos a cirurgia. Em 15 deles os achados adicionais provocaram modificação da conduta cirúrgica inicialmente planejada.

Em outra série de 23 pacientes, com a imagem de RM de 1.5 Tesla normal, a imagem de 3.0 Tesla identificou anormalidades em 15 (65%)<sup>210</sup>.

Outro estudo<sup>211</sup> utilizando a RM de 3.0 Tesla, com população de pacientes portadores de epilepsia, mostrou anormalidades em apenas 26% dos exames. Provavelmente o baixo percentual de positividade nesse estudo está relacionada a indicação clínica da imagem de RM, não substituível pela potência de 3.0 Tesla no campo magnético da ressonância<sup>212</sup>.

## 8 CONSIDERAÇÕES

O constante avanço na tecnologia de imagem está provocando mudanças conceituais na classificação do paciente epilético. As crescentes alterações identificadas na imagem de RM, antes encontradas somente na histopatologia, provocaram grande melhora nos resultados do tratamento cirúrgico, bem como modificações no prognóstico de quase 30% dos epiléticos.

O futuro aponta em novas tecnologias de equipamentos e programas de imagem capazes de clarear o entendimento de vários aspectos da epilepsia. Contudo, apesar de todo avanço na tecnologia de imagem, os benefícios reais estão cada vez mais dependentes da compreensão das manifestações clínicas do paciente com CE ou epilepsia.

Embora esse estudo tenha contribuído para o conhecimento de fatores de risco para epilepsia, ele não permite generalização, pois as taxas de prevalência do fenômeno são desconhecidas na população de nossa região. Estudos com casuísticas maiores são necessários para o conhecimento desses fatores, possibilitando identificar os pacientes e oferecer mais atenção aqueles com risco aumentado para desenvolver epilepsia farmacorresistente.

O estudo demonstra a relação entre características clínicas e alterações na imagem de ressonância magnética em pacientes da nossa região, indicando a necessidade de investigar com RM aqueles com CE focal e principalmente epilepsia farmacorresistente. O diagnóstico precoce permite o tratamento cirúrgico das alterações encontradas no encéfalo, como tumor, cavernoma, displasias e esclerose mesial temporal, modificando completamente o prognóstico desses pacientes.

## 9 CONCLUSÕES

Em conclusão,

A alteração na imagem de ressonância magnética foi significativamente mais presente entre os pacientes com epilepsia focal, sendo fator de risco naqueles com epilepsia farmacoresistente;

Os pacientes que apresentaram maior risco para CE focal foram aqueles com epilepsia sintomática e elevado número mensal de crises;

Aqueles pacientes com antecedente pessoal e exame neurológico anormais, o risco para epilepsia farmacoresistente foi maior. Isto pode apontar para a existência de um insulto precipitante inicial.

## REFERÊNCIAS

1. AWARD, I. A. et al. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: Mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia*, New York, v. 32, n. 2, p. 179-186, 1991.
2. COHEN-GADOL, A. A. et al. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J. Neurosurg.*, Baltimore, v. 101, n. 1, p. 5-65, Jul. 2004.
3. KUZNIECKY, R.; CASCINO, G. D.; PALMINE, A. Structural imaging. In: ENGEL Jr., J. (Ed.). *Surgical treatment of the epilepsies*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1993. p. 197-200.
4. CASCINO, G.D. et al. MRI assessments of hippocampal pathology in extratemporal lesional epilepsy. *Neurology*, New York, v. 43, p. 2380-2382, 1993.
5. COMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. A revised proposal for for the classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*, New York, v. 30, p. 389-399, 1989.
6. OFFRINGA, M. et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J. Pediatr.*, St Louis, v. 124, n. 4, p. 574-584, Apr. 1994.
7. SEMAH, F. et al. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord.*, Montrouge, v. 6, n. 4, p. 255-265, Dec. 2004.
8. LUDERS, H. et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, New York, v. 39, n.9, p. 1006-1013, Sept. 1998.
9. INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. *ILAE classification and terminology task force*. Disponível em: <<http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/index.cfm>>. Acesso em: 20 Jan. 2007.
10. ENGEL Jr., J.; SHEWMON, D. A. Who shold be considered a surgical candidate? In: ENGEL Jr., J. (Ed.). *Surgical Treatment of epilepsies*. New York, Raven Press: 1993. p. 609-621.
11. LENCZ, T. et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 31, n. 6, p. 629-637, Jun. 1992.
12. ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, London, v. 124, p. 1683-1700, Sept. 2001.
13. MOTAMEDI, G. K.; MEADOR, K. J. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav.*, San Diego, v. 5, n. 4, p. 435- 439, 2004.
14. ARROYO, S. Evaluation of drug-resistant epilepsy. *Rev. Neurol.*, Santiago, v. 30, n. 9, p. 881-889, May. 2000.
15. VATTIPALLY, R. A.; BRONEN, R. A. MR imaging of epilepsy: Strategies for successful interpretation. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, Philadelphia, v. 14, n. 2, p.



225-247, May. 2006.

16. SANDER, J. W. A.; SHORVON, S. D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 50, n. 7, p. 829-839, Jul. 1987.
17. GRACIA, F. et al. Epidemiology of epilepsy in Guayami Indians from Bocas del Toro Province. Republic of Panama. *Epilepsia*, New York, v. 31, n. 6, p. 718-723, Nov./Dec. 1990.
18. PLACENCIA, M. et al. Epileptic seizure in an Andean Region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain*, London, v. 115, p. 717-782, Jun. 1992.
19. BORGES, M. A. et al. Validação de um questionário como teste diagnóstico em estudo epidemiológico de epilepsia: estudo piloto em um conjunto habitacional de 1500 habitantes. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, Porto Alegre, v. 7, p. 145-150, 2001.
20. BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 199-205, Jun. 2004.
21. STAVEM, K.; GULDVOG, B. Long-term survival after epilepsy surgery compared with matched epilepsy controls and the general population. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 67-75, Jan. 2005.
22. SANDER, J. W. A. S.; SHORVON, S. D. Epidemiology of the epilepsies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 61, n. 5, p. 433-443, Nov. 1996.
23. MARINO Jr., R. et al. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 44, p. 243-254, 1982.
24. FERNANDES, J. G. et al. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia*, New York, v. 33, n. 3, p. 132, 1992.
25. MELO-SOUZA, S. E. et al. Epidemiologia da epilepsia em Goiânia-Brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 30, 2000.
26. KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D. *Magnetic Resonance in Epilepsy*. New York: Raven Press, 1995. p. 27-48.
27. HAUSER, W. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. New York: Demos Press, 1990.
28. KING, M. A. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, London, v. 352, n. 9133, p. 1007-1011, Sept. 1998.
29. BRONEN, R. A. et al.. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology*, Easton, v. 201, n. 1, p. 97-105, Oct. 1996.
30. WATSON, C. et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, New York, v. 42, n. 9, p. 1743-1750. Sept. 1992.
31. MATHIESON, G. Pathology of temporal lobe foci. In: PENRY, J. K.; DALY, D. D.

*Complex partial seizures and their treatment.* New York: Raven Press, 1975. p. 163–185.

32. KUZNIECKY, R. et al. Cortical dysplasia in TLE: MRI correlations. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 29, n. 3, p. 93–98, Mar. 1991.

33. SOOD, S.; CHUGANI, H. T. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv. Syst.*, Berlin, v. 22, p. 810-820, 2006.

34. KUZNIECKY R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia*, New York, v. 35, n. 6, p. 44–56, 1994.

35. BERKOVIC, S. F. et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 29, n. 2, p. 175-182, Feb. 1991.

36. CENDES, F. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*, New York, v. 43, n. 6, p. 1083-1087, Jun. 1993.

37. SALMENPERA, T. et al. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perihinal cortex after status epilepticus. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 40, n. 2-3, p. 155-170, Jul. 2000.

38. SADLER, R. M. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv. Neurol.*, New York, v. 97, p. 27-37, 2006.

39. KUZNIECKY, R. et al. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 22, n. 3, p. 341–347, Sept. 1987.

40. JACKSON, G. D et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology*, New York, v. 40, n. 12, p. 869-875, Dec. 1990.

41. HEINZ, E. R. et al. MR imaging in patients with temporal lobe seizures: correlation of results with pathologic findings. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 155, n. 3, p. 581-586, Sept. 1990.

42. BERKOVIC, S. F. et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 29, n. 2, p. 175-182, Feb. 1991.

43. CASCINO, G. D. et al. Magnetic resonance imaging- based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann. Neurol.*, Boston, vol. 30, n. 1, p. 31–36, Jul. 1991.

44. CENDES, F. et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, New York, v. 43, n. 4, p. 719–725, Apr. 1993.

45. WATSON, C. et al. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 54, n. 12, p. 1521-1531, Dec. 1997.

46. MIZUNO, K. et al. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *Journal of the Neurological Sciences*, Amsterdam, v. 173, n. 1, p. 18-24, Feb. 2000.

47. KILLIANY, R. et al. MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical

- AD. *Neurology*, New York, v. 58, n. 8, p. 1188-1196, Apr. 2002.
48. BARKOVICH, A. J. et al. Classification system for malformations of cortical development: update. *Neurology*, New York, v. 57, n. 12, p. 2168-2178, Dec. 2001.
49. BRONEN, R. A, et al. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 12, n. 5, p. 933-940, Sept./Oct. 1991.
50. DUNCAN, J. S. Magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia*, New York, v. 37, n. 7, p. 598-605, Jul. 1996.
51. MARGERISON, J. H.; CORSELLIS, J. A. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*, London, v. 89, n. 3, p. 499-530, Jul. 1966.
52. JACK JR., C. R. Hippocampal T2 relaxometry in epilepsy: past, present, and future. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 17, n. 10, p. 1811-1814, Nov./Dec. 1996.
53. ARRUDA, F. et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 40, n. 3, p. 446-450, Sept. 1996.
54. CENDES, F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 42, n. 5, p. 737-746, Nov. 1997.
55. OKUJAVA, M. et al. Bilateral mesial temporal lobe epilepsy: comparison of scalp EEG and hippocampal MRI-T2 relaxometry. *Acta Neurol. Scand.*, Copenhagen, v. 110, n. 3, p. 148-53, Sept. 2004.
56. ROSENOW, F.; LÜDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, London, v. 124, p. 1683-1700, Sept. 2001.
57. JACKSON, G.; VAN PAESSCHEN, W. Hippocampal Sclerosis in the MR Era. *Epilepsia*, New York, v. 43, suppl. 1, p. 4-10, 2002.
58. BARKOVICH, A. J. Congenital malformations of the brain an skull. In: BARKOVICH, A. J. *Pediatric neuroimaging*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 2000. p. 251-381.
59. KUZNIECKY, R. et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology*, New York, v. 43, n. 4, p. 681-687, Apr. 1993.
60. WYLLIE, E.; COMAIR, Y. G.; KOTAGAL, P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 44, n. 5, p. 740-748, Nov. 1998.
61. RAYMOND, A. A, et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryo-plastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*, London, v. 118, p. 629-660, Jun. 1995.
62. KUZNIECKY, R. Magnetic resonance imaging in cerebral developmental malformations and epilepsy. In: CASCINO, G. D.; JACK, C. J. (Ed.). *Neuroimaging in epilepsy: principles and practice*. Newton: Buttetworth-Heinemann, 1996. p. 76-110.
63. BRONEN, R. A.; GUPTA, V. Epilepsy. In: ATLAS, S. (Ed.). *MRI of brain and spine*.

New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 415-455.

64. SURAWICZ, T. S, et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neurooncology*, Dordrecht, v. 1, n. 1, p. 14-25, Jan. 1999.

65. DEANGELIS, L. M. Brain tumors. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 344, n. 11, p. 114-123, Jan. 2001.

66. KLEIHUES, P.; BURGER, P. C.; SCHEITHAUER, B. W. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathology*, Zurich, v. 3, n. 3, p. 255-268, Jul. 1993.

67. LOPES, M. B. S.; LAWS JR., E. R. Low-grade central nervous system tumors. *Neurosurg. Focus 1*, Baltimore, v. 15, p. 12, Feb. 2002.

68. CHA, S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 27, n. 3, p. 475- 487, Mar. 2006.

69. PIGNATTI, F. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.*, New York, v. 20, n. 8, p. 2076–2084, Apr. 2002.

70. BRAINER-LIMA, P. T.; BRAINER-LIMA, A. M.; AZEVEDO-FILHO, H. R. Ganglioglioma: comparison with other low-grade brain tumors. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 64, n. 3A, p. 613-618, Sept. 2006.

71. ROSEMBERG, S.; VIEIRA, G. S. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Na epidemiological study from a single institution. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 232-236, Jun. 1998.

72. SHAW, E. et al. Oligodendrogliomas: the mayo clinic experience . *J. Neurosurg.*, Baltimore, v. 76, n. 3, p. 428 – 34, Mar. 1992.

73. BERTALANFFY, H. et al. Cerebral cavernomas in the adult: review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg. Rev.*, Baltimore, v. 25, n. 1/2, p. 1-53, Mar. 2002.

74. KIM, D. S. et al. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg. Neurol.*, Boston, v. 48, n. 1, p. 9-18, Jul. 1997.

75. ROOB, G.; FAZEKAS, F. Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds. *Curr. Opin. Neurol.*, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 69-73, Feb. 2000.

76. RIGAMONTI, D. et al. Cerebral cavernous malformations: incidence and familial occurrence. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 319, n. 6, p. 343–347, Aug. 1988.

77. LABAUGE, P. et al. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. Société Française de Neurochirurgie. *Lancet*, London, v. 352, n. 9144, p. 1892-1897, Dec. 1998 .

78. BRONEN, R. A. et al. MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy. *Magn. Reson. Imaging*, New York, v. 13, n. 8, p. 1153–1162, 1995.

79. KONDZIOLKA, D.; LUNSFORD, L. D.; KESTLE, J. R. W. The natural history of

- cerebral cavernous malformations. *J. Neurosurg.*, Baltimore, v. 83, n. 5, p. 820–824, Nov. 1995.
80. PAOLINI, S. et al. Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurg. Focus*, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 8-12, Jul. 2006.
81. CARPIO, A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect. Dis.*, New York, v. 2, n. 12, p. 751-762, Dec. 2002.
82. TORREALBA, G. et al. Cysticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 47, n. 8, p. 784-790, Aug. 1984.
83. KUZNIECKY, R. L.; JACKSON, G. D. MRI in special conditions associated with epilepsy. In: KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D. *Magnetic resonance in epilepsy*. California: Elsevier academic, 2005. p. 197-219.
84. WASAY, M. et al. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *J. Neuroimaging*, Boston, v. 13, n. 3, p. 240-247, Jul. 2003.
85. VOLPE, J. J. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995. p. 271-369.
86. EVRARD, P. et al. Abnormal developmental and destructive processes of the human brain during the second half of gestation. In: EVRARD, P.; MINKOWSKI, A. (Ed.). *Developmental Neurobiology*. New York: Raven, 1989. p. 21-41.
87. NELSON, K. B.; EMERY, E. S. 3rd. Birth asphyxia and the neonatal brain: what do we know and when do we know it? *Clin. Perinatol.*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 327-344, Jun. 1993.
88. TRAUNER, D. et al. Neurologic profiles of infants and children after perinatal stroke. *Pediatr. Neurol.*, Chippewa Falls, v. 9, n. 5, p. 383-6, Sept./Oct. 1993.
89. TEIXEIRA, R. A. et al. Epilepsy and destructive brain insults in early life: a topographical classification on the basis of MRI findings. *Seizure*, London, v. 13, n. 6, p. 383-391, Sept. 2004.
90. WIESHMANN, U. C. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 74, n. 7, p. 466-470, Apr. 2003.
91. O'CALLAGHAN, F. J.; OSBORN, J. P. Advances in the understanding of tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child*, London, v. 83, n. 2, p. 140-142, Aug. 2000.
92. AHLSEN, G. et al. Tuberous sclerosis in western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 51, n. 1, p. 76-81, Jan. 1994.
93. FUKUSHIMA, K. et al. Long term course of west syndrome associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia*, New York, v. 39, suppl. 5, p. 51-54, 1998.
94. BRONEN, R. A. et al. MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy. *Magn. Reson. Imaging*, New York, v. 13, n. 8, p. 1153-1162, 1995.
95. BRAFFMAN, B. H. et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phacomatosis, use of gadopentato dimeglumine, and literature review. *Radiology*, Easton, v.

183, n. 1, p. 227-238, Apr. 1992.

96. BAMMER, R. et al. Foundations of advanced magnetic resonance imaging. *NeuroRx*, Milwaukee, v. 2, n. 2, p. 167–196, 2005.

97. SALMENPERA, T. M.; DUNCAN, J. S. Imaging in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 76, Suppl. 3, p. 32-40, Sept. 2005.

98. LEFKOPOULOS, A. et al. Magnetic resonance imaging in 120 patients with intractable partial seizures: a preoperative assessment. *Neuroradiology*, Berlin, v. 47, n. 5, p. 352-361, May. 2005.

99. BRADLEY, W. G.; Shey, R. B. MR imaging evaluation of seizures. *Radiology*, Easton, v. 214, n. 3, p. 651-656, Mar. 2000.

100. MEINERS, C. L. Role of neuroimaging in epilepsy. *Eur. Radiol.*, Berlin, v. 12, p. 499-501, 2002.

101. STEFAN, H. et al. recent advances in diagnosis and treatment of epilepsy. *Eur. J. neurology*, Oxford, v. 8, n. 6, p. 519-539, Nov. 2001.

102. SANTOS, S. L. M. et al. Dynamic assessment of high-resolution MRI with multi-planar reconstruction increases the yield of lesion detection in patients with partial epilepsy. *J. epilepsy and clin. Neurophysiology*, London, v. 11, n. 3, p. 111-116, 2005.

103. MONTENEGRO, M. A. et al. Focal cortical dysplasia: improving diagnosis and localization with magnetic resonance imaging multiplanar and curvilinear reconstruction. *J. Neuroimaging*, Boston, v. 12, n. 12, p. 224-230, jul. 2002.

104. BRONEN, R. A. et al. Economic impact of replacing CT with MR imaging for refractory epilepsy. *Magn. Reson. Imaging*, New York, v. 15, n. 7, p. 857–862, 1997.

105. ALSOP, D. et al. Diffusion and perfusion MRI in epilepsy. *Epilepsia*, New York, v. 43, Suppl. 1, p. 69-77, 2002.

106. SCHAEFER, P. W. Applications of DWI in clinical neurology. *J. Neurol. Sci.*, Amsterdam, v. 186, Suppl 1, p. 25–35, May. 2001.

107. CENDES, F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 42, n. 5, p. 737-746, Nov. 1997.

108. LI, L. M. et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia*, New York, v. 41, n. 7, p. 832-842, Jul. 2000.

109. MOLLER-HARTMANN, W. et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*, Berlin, v. 44, n. 5, p. 371-381, May. 2002.

110. CHA, S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn. Resonance Imaging Clin. of N. Am.*, Philadelphia, v. 11, n. 3, p. 403-413, Aug. 2003.

111. WOLF, R. L. et al. Detection of Mesial Temporal Lobe Hypoperfusion in Patients with Temporal Lobe Epilepsy by Use of Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging. *Am. J.*

*Neuroradiol.*, Baltimore, v. 22, n. 7, p. 1334-1341, Aug. 2001.

112. CLAYTON, D.; HILLS, MICHEL. *Statistical models in epidemiology*. Oxford: Oxford science publications, 1993.

113. ROTHMAN, K. J. et al. *Modern epidemiology 2*. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. CLAYTON, D.; HILLS, M. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford: Oxford Science Publications, 1998.

114. KLEINBAUM, D. G.; KUPPER, L. L. *Applied Regression Analysis and other Multivariate methods*. Boston: Duxbury Press, 1979.

115. HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. *Applied Logistic Regression*. London: Jonh Wiley & Sons, 1992.

116. SILLANPAA, M.; SCHMIDT, D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain*, London, v. 129, pt. 3, p. 617–624, Mar. 2006.

117. WIESHMANN, U. C. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 74, n. 4, p. 466-470, Apr. 2003.

118. KOBAYASHI, E. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, New York, v. 56, n. 2, p. 166–172, Jan. 2001.

119. BRIELLMANN, R. S. et al. Hippocampal sclerosis following brief generalized seizures in adulthood. *Neurology*, New York, v. 57, n. 2, p. 315–317, Jul. 2001.

120. KOBAYASHI, E. et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 59, n. 12, p. 1891–1894, Dez. 2002.

121. MEINERS, L. C. et al. Temporal lobe epilepsy: the various MR appearances of histologically proven mesial temporal sclerosis. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 15, n. 8, p. 1547-1555, 1994.

122. BRONEN, R. A. Epilepsy: the role of MR imaging. *Am. J. Roentgenol.*, Leesburg, v. 159, n. 6, p. 1165-1174, Dec. 1992.

123. JACK, C. J. et al. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 31, n. 2, p. 138-146, Feb. 1992.

124. KIM, J. H., et al. Fast Spin-echo MR in Hopocampal sclerosis: Correlation with pathology and surgery. *AJNR Am. J. neuroradiol.*, Baltimore, v. 16, n. 4, p. 627-636, Apr. 1995.

125. JACK JR., C. R. et al. Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging. *Radiology*, Easton, v. 199, n. 2, p. 367-373, May. 1996.

126. RUGGIERI, P.; NAJAM, I. M. MR imaging in epilepsy. *Neurol. Clin.*, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 477-489, May. 2001.

127. HIRAI, T. et al. Limbic lobe of the human brain: evaluation with turbo fluid inversion-

recovery MR imaging. *Radiology*, Easton, v. 215, n. 2, p. 470-475, May. 2000.

128. MONTENEGRO, M. A. et al. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 59, n. 7, p. 1147-1153. Jul. 2002.

129. BASTOS, A. C. Curvilinear reconstruction of 3D magnetic resonance imaging in patients with partial epilepsy: a pilot study. *Magn. Reson. Imaging*, New York, v. 13, n. 8, p. 1107-1112, 1995.

130. BASTOS, A. C. et al. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.*, Boston, v. 46, n. 1, p. 88-94, Jul. 1999.

131. ARTS, W. F. et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*, London, v. 127, n. 8, p. 1774-1784, Jul. 2004.

132. COLOMBO, N. et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 24, n. 4, p. 724-733, Apr. 2003.

133. POHLMANN-EDEN B, SCHREINER A. Epileptology of the first-seizure presentation. *Lancet*, London, v. 352, n. 9143, p. 1855-1856, Dec. 1998.

134. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. PROVISIONAL COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT, SUBCOMMITTEE ON FEBRILE SEIZURES. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*, Evaston, v. 97, p. 769-772, 1996.

135. BOWEN, J. R. Computed tomography for single seizures. *The Brit. Med. J.*, London, v. 310, p. 129-132, Jan. 1995.

136. HERMAN, S. T. Single Unprovoked Seizures. *Curr. Treat Options Neurol.*, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 243-255, May. 2004.

137. BONILHA, L. et al. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. *Med. Sci. Monit.*, Warsaw, v. 10, n. 3, p. 40-46, Mar. 2004.

138. SHORVON, S.; LUCIANO, A. L. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr. Opin. Neurol.*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 208-12, Apr. 2007.

139. LIU, R. et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 53, n. 3, p. 312-324, Mar. 2003.

140. CENDES, F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.*, Philadelphia, v. 18, n. 2, p. 173-177, Apr. 2005.

141. MATHERN, G. W. et al. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog. Brain Res.*, Amsterdam, v. 135, p. 237-251, 2002.

142. HAUSER, W. A. The natural history of seizures. In: WYLLIE, E. (Ed.). *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams e Wilkins, 1997. p. 173-178.



143. BERG, A. T. et al. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: The good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 43, n. 1, p. 75–84, Jan. 2001.
144. KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 342, n. 5, p. 314–319, Feb. 2000.
145. MATTSON, R. H.; CRAMER, J. A.; COLLINS, J. F. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *Neurology*, New York, v. 47, n. 1, p. 68–76, Jul. 1996.
146. SIDDIQUI, A. et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 348, n. 15, p. 1442–1448, Apr. 2003.
147. ZIMPRICH, F. et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, New York, v. 63, n. 6, p. 1087–1089, Sept. 2004.
148. HOLMES, G. L.; ENGEL JR., J. Predicting medical intractability of epilepsy in children: How certain can we be? *Neurology*, New York, v. 56, n. 11, p. 1430–1431, Jun. 2001.
149. BERG, A. T.; KELLY, M. M. Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia*, New York, v. 47, n. 2, p. 431–436, Feb. 2006.
150. WYLLIE, E. et al. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology*, New York, v. 36, n. 5, p. 606–611, May. 1986.
151. FAKHOURY, T.; ABOU-KHALIL, B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*, New York, v. 36, n. 11, p. 1065–1070, Nov. 1995.
152. KOTAGAL, P. et al. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, New York, v. 41, n. 4, p. 457–462, Apr. 2000.
153. JANSZKY, J. et al. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 43, n. 2, p. 125–133, Feb. 2001.
154. DALMAGRO, C. L. et al. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. *Epilepsia*, New York, v. 46, n. 9, p. 1442–9, Sept. 2005.
155. VON OERTZEN, J. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 73, n. 6, p. 643–647, Dec. 2002.
156. FOLDVARY, N. et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, New York, v. 57, n. 11, p. 2022–2028, Dec. 2001.
157. BONELLI, S. B. et al. Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, New York, v. 48, n. 3, p. 517–523, Mar. 2007.
158. BERG, A. T. et al. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology*, New York, v. 56, n. 11, p. 1445–1452, Jun. 2001.

159. COMMISSION ON NEUROIMAGING OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*, New York, v. 38, n. 11, p. 1255–1256, Nov. 1997.
160. VATTIPALLY, V. R.; BRONEN, R. A. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Magn Reson Imaging Clin. N. Am.*, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 225–247, May. 2006.
161. LAWSON, J. A. et al. Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor. *Neurology*, New York, v. 64, n. 1, p. 55–61, Jan. 2005.
162. LI, L. M. et al. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 59, n. 4, p. 384–387, Oct. 1995.
163. CAKIRER, S. et al. MR imaging in epilepsy that is refractory to medical therapy. *Eur. Radiol.*, Berlin, v. 12, n. 3, p. 549–558, Mar. 2002.
164. FUJIWARA, T.; SHIGEMATSU, H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, Carlton, v. 58, n. 3, p. 9–12, Jun. 2004.
165. MEENCKE, H. J.; VEITH, G. Migration disturbances in epilepsy. *Epilepsy Res. Suppl.*, Amsterdam, v. 9, p. 31–40, 1992.
166. BAUTISTA, J. F. et al. Focal cortical Dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 55, n. 1–2, p. 131–136, Jun./Jul. 2003.
167. KLOS, S. et al. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics*, Stuttgart, v. 33, n. 1, p. :21–26, Feb. 2002.
168. CENDES, F.; BASTOS, A. C. Neuroimagem. IN GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. (Ed.). *Neuroimagem em Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 131–154.
169. MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M.; SZMUDA, M.; MATHEISEL, A. Correlation of neuroradiological, electroencephalographic and clinical findings in cortical dysplasias in children. *Folia Neuropathol.*, Warsaw, v. 44, n. 4, p. 314–318, 2006.
170. BARKOVICH, A. J. Malformations of Cortical Development. In: KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D. *Magnetic Resonance in epilepsy*. California: Elsevier Academic, 2005. p. 221–237.
171. MONTENEGRO, M. A. Focal cortical dysplasia: improving diagnosis and localization with magnetic resonance imaging multiplanar and curvilinear reconstruction. *J. Neuroimaging*, Boston, v. 12, n. 3, p. 224–230, Jul. 2002.
172. BAST, T. et al. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol. Scand.*, Copenhagen, v. 113, n. 2, p. 72–81, Feb. 2006.
173. PALMINE, A. et al. Neuronal migration disorders: a contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can. J. Neurol. Sci.*, Winnipeg, v. 18, n. 4, p. 580–587, Nov. 1991.

174. SANKAR, R. et al. Microscopic cortical dysplasia in infantile spasms: evolution of white matter abnormalities. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 16, n. 6, p. 1265-72, Jun./Jul. 1995.
175. MADHAVAN, D.; KUZNIECKY, R. Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr. Opin. Neurol.*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 203-207, Apr. 2007.
176. BOCTI, C. et al. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*, New York, v. 60, n. 2, p. 191-195, Jan. 2003.
177. HENNESSY, M. J. et al. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 70, n. 4, p. 450-458, Apr. 2001.
178. GRATTAN-SMITH, J. D. et al. Hippocampal sclerosis in children with intractable temporal lobe epilepsy: detection with MR imaging. *Am. J. Roentgenol.*, Leesburg, v. 16, n. 5, p. 1045-1048, Nov. 1993.
179. HARVEY, A. S. et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology*, New York, v. 49, n. 4, p. 960-968, Oct. 1997.
180. SPOONER, C. G. Et al. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology*, New York, v. 67, n. 12, p. 2147-2153, Dec. 2006.
181. VAN PAESSCHEN, W. et al. The spectrum of hippocampal sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 41, n. 1, p. 41-51, Jan. 1997.
182. VADILLO, F. J.; NOYA, M. Differential Diagnosis of the epilepsies. *Neurologia*, Barcelona, v. 11, Suppl. 4, p. 13-21, Dec. 1996.
183. VON PAESSCHEN, W. et al. Quantitative Hippocampal MRI and intractable epilepsy. *Neurology*, New York, v. 45, n. 12, p. 2233-2240, Dec. 1995.
184. SHERMAN, J. L.; CAMPONOVO, E.; CITRIN, C. M. MR imaging of CSF-like choroidal fissure and parenchymal cysts of the brain. *Am. J. Roentgenol.*, Leesburg, v. 155, n. 5, p. 1069-1075, Nov. 1990.
185. BERG, M. S. et al. Low-Grade gliomas associated with intractable epilepsy : seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J. Neurosurg.*, Baltimore, v. 79, n. 1, p. 62-69, Jul. 1993.
186. BRITTON, J. W. et al. Low grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: Efficacy of surgical treatment. *Epilepsia*, New York, v. 35, n. 6, p. 1130-1135, Nov./Dec. 1994.
187. BRAINER-LIMA, P. T. Partial epilepsy associated to primary brain tumors. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 60, n. 3, p. 797-800, Sept. 2002.
188. SMITH, D. F. et al. The prognosis of primary intracerebral tumors presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 54, n. 10, p. 915-920, Oct. 1991.
189. WALKER, D. G.; KAYE, A. H. Low grade glial neoplasms. *J. Clin. Neurosci.*, Melbourne, v. 10, n. 1, p. 1-13, Jan. 2003.

190. ADELSON, P. D. et al. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatr. Neurosurg.*, Basel, v. 18, n. 4, p. 169-178, 1992.
191. HADDAD, S. F. et al. Ganglioglioma: 13 years of experience. *Neurosurgery*, Baltimore, v. 31, n. 2, p. 171-178, Aug. 1992.
192. ODA, M. et al. Brain tumors in surgical neuropathology of intractable epilepsies, with special reference to cerebral dysplasias. *Brain Tumor Pathol.*, Tokyo, v. 15, n. 1, p. 41-51, 1998.
193. ZENTNER, J. et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical radiological and histopathological findings in 178 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 58, n. 6, p. 666-673, Jun. 1995.
194. CENDES, F.; BASTOS, A. C. Neuroimagem. In: GUERREIRO, C. A. M. et al. (Ed.). *Neuroimagem em Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 131-154.
195. BRONEN, R. A. et al. Focal cortical dysplasia of Taylor, balloon cell subtype: MR differentiation from low-grade tumors. *Am. J. Neuroradiol.*, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 141-1151, Jun./Jul. 1997.
196. KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D. malformations of cortical development. In: KUZNIECKY, R. I.; JACKSON, G. D. (Ed.). *Magnetic Resonance Imaging*. California: Elsevier, 2005. p. 221-248.
197. BRAFFMAN, B. H. et al. MR imaging in tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentato dimeglumine, and literature review. *Radiology*, Easton, v. 183, n. 1, p. 227-238, Apr. 1992.
198. KRAEMER, D. L.; AWAD, I. A. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia*, New York, v. 35, Suppl. 6, p. 30-43, 1994.
199. CAPPABIANCA, P. et al. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin. Neurol. and Neuros.*, Baltimore, v. 99, n. 3, p. 179-183, Aug. 1997.
200. MORAN, N. F. et al. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*, London, v. 66, n. 5, p. 561-568, May. 1999.
201. STEFAN, H.; HAMMEN, T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol. Scand.*, Copenhagen, v. 110, n. 6, p. 393-397, 2004.
202. CASAZZA, M. et al. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery*, Baltimore, v. 39, n. 1, p. 26-32, discussion 32-34, Jul. 1996.
203. BAUMANN, C. R. et al. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia*, New York, v. 48, n. 3, p. 559-563, Mar. 2007.
204. KITCHEN, N. D. et al. Image guided audit of surgery for temporal lobe epilepsy. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, London, v. 57, n. 10, p. 1221-1227, Oct. 1994.

205. RAYMOND, A. A. et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*, London, v. 118, n. 3, p. 629–60, Jun. 1995.
206. FREEMAN, J. H. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology*, New York, v. 56, n. 4, p. 574-578, Feb. 2001.
207. BERNAL, B.; ALTMAN, N. Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, Philadelphia, v. 13, n. 2, p. 211–224, May. 2003.
208. DUNCAN, J. The current status of neuroimaging for epilepsy: editorial review. *Curr. Opin. Neurol.*, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 163-164, Apr. 2003.
209. GOYAL, M. et al. High-resolution MRI enhances identification of lesions amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*, New York, v. 45, n. 8, p. 954-959, Aug. 2004.
210. KNAKE, S. et al. 3T-Phased Array MRI Improves the Presurgical Evaluation in Focal Epilepsies: A Prospective Study. *Neurology*, New York, v. 65, n. 7, p. 1026–1031, Oct. 2005.
211. GRIFFITHS, P. D. et al. MR Imaging of Patients with Localization-Related Seizures: Initial Experience at 3.0T and Relevance to the NICE Guidelines. *Clin. Radiol.*, Edinburgh, v. 60, n. 10, p. 1090–1099, Oct. 2005.
212. SCHWARTZ, T. H. Imaging and Epilepsy-3T or not 3T? That Is the Question. *Epilepsy Curr.*, Malden, v. 6, n. 3, p. 70-72, May./Jun. 2006.

**Apêndice A - Protocolo para investigação clínica**

IRM dia \_\_\_\_\_

Nome : \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Idade : (\_\_\_\_\_)

Nível escolar:

Gênero: M

F

Natural: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Endereço (rua,nº,bairro,cidade)

\_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

**1. Idade de início das Crises**

Neonatal

Primeiro ano de vida

Após o primeiro ano de vida especificar a idade \_\_\_\_\_

**2- Tipo de crise:**

crise focal simples

crise focal complexa

crise generalizada

crise focal com generalização secundária

**3- Frequência das Crises nos últimos dois anos**

Melhora	Piora	Inalterado

**4- Frequência atual de Crises**

Crises/Dia	Crises/Semana	Crises/mês	Crises/ano

**5- Status Epilepticus durante a evolução**

SIM NÃO

**6- Medicação atual**

1 Droga 2 Drogas 3 ou mais Drogas

**7- Agravantes, Desencadeantes , Atenuantes**ANTECEDENTES PESSOAIS

Gestação de risco

Parto complicado

DNPM retardado

Infecção do SNC

TCE

Convulsão febril

Rendimento Escolar ruim

ANTECEDENTES FAMILIARES

Idade avançada

Pouca idade

Consanguinidade

Antecedentes familiares de epilepsia e/ou convulsão febril

Doenças psiquiátricas

Sem informação

HÁBITOS DE VIDA DO PACIENTE

Etilismo, Tabagismo, Toxicomania, outro-----

**Apêndice B - Protocolo para investigação da ressonância magnética**

IRM dia\_\_\_\_\_

Nome :

## **10- Investigação por Ressonância Magnética**

Normal

### Anormal

Isquemias

Lesões destrutivas

anomalia do desenvolvimento cortical QUAL \_\_\_\_\_

tumores

primário

secundário

cavernoma

Malformação artério-venosa

Alteração no hipocampo

esclerose mesial temporal

facomatose

Cicatriz de traumatismo

Indeterminada

Outras \_\_\_\_\_

### Localização

Direita

Esquerda

Bilateral

Temporal

Parietal

Frontal

Occipital

Hipotálamo

Outra \_\_\_\_\_

### Tamanho

### Realce ao contraste

Nenhum

Presente

Homogêneo

Heterogêneo

### edema

ausente

presente

limitado

difuso

### Calcificação



ausente

presente

alterações da lesão de acordo com as técnicas utilizadas

T1

Iso

Hipo

hiper

T2

Iso

Hipo

hiper

FLAIR

Iso

Hipo

Hiper

seqüência volumétrica

Achado adicional \_\_\_\_\_

**Apêndice C - Carta de anuência**

Recife 21 de Junho de 2005

Autorizo o acesso da Dra. Alessandra Mertens Brainer Lima, médica radiologista, às informações registradas no banco de dados do arquivo do Centro Diagnóstico Multimagem para realização de pesquisa sobre o Perfil Clínico Epidemiológico e achados na ressonância magnética em pacientes com epilepsia.

Dr Silvio Litvin

Diretor técnico do Centro Diagnóstico Multimagem

## **Apêndice D - Termo de compromisso**

### **1. Justificativa do estudo**

O diagnóstico de alterações cerebrais na ressonância pode modificar tratamento e o prognóstico de pacientes com epilepsia. O perfil epidemiológico das malformações do desenvolvimento cortical, esclerose mesial temporal e tumores primários superficiais de crescimento lento pode auxiliar no estabelecimento das diretrizes para investigação entre os pacientes epiléticos em nossa região.

### **2. Objetivos**

Determinar a associação das lesões estruturais do encéfalo com as formas clínicas e status da doença, em pacientes com epilepsia, através do exame de ressonância magnética.

**2.1** - Estimar a prevalências de quatro tipos de lesões associadas a epilepsia: esclerose hipocampal, anormalidades vasculares (infarto, lesões hipoxico-isquêmicas, malformações arterio-venosas, cavernomas), anomalia do desenvolvimento cortical e tumores.

**2.2** - Determinar a associação de cada um dos tipos de lesões com as formas clínicas (focal ou generalizada) e status da doença (controlada ou farmacoresistente), considerando como co-fatores o sexo, a idade, eventos pré-natais e história familiar.

### **3. Termo de compromisso**

O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica será autorizado apenas para pesquisadores com projeto de pesquisa aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde.

As informações ou imagens dos pacientes são confidenciais e privadas, sendo o anonimato preservado e garantido pelos participantes do projeto de pesquisa durante a publicação científica dos resultados.

Os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde

Alessandra Mertens Brainer Lima

Pesquisador

**Anexo A - Quadro com Resumo da classificação das malformações do desenvolvimento cortical**

<p><b>1-Anormalidade na proliferação e diferenciação neuronal</b></p> <p>A.Focal ou multifocal</p> <p>A.1.Diminuição da proliferação-algumas esquizencefalias</p> <p>A.2 Proliferação anormal</p> <p>    2.1 Hemimegalencefalia</p> <p>    2.2 Displasia focal transmantó</p> <p>A.3 Diferenciação anormal- Displasia focal de Taylor</p>	<p><b>3-Anormalidade na organização Células Ependimárias</b></p> <p>A.Generalizada</p> <p>A.1.polimicrogiria(PMG)</p> <p>B.Focal ou multifocal</p> <p>B.1.Polimicrogiria focal/Esquizencefalia</p> <p>    1.1.PMG bilateral simétrica</p> <p>    1.2. PMG assimétrica</p> <p>    1.3.mista (esquizencefalia/PMG)</p> <p>B.2Displasia cortical sem células em balão</p> <p>2. C.microdisgenesias</p>
<p><b>2-Anormalidade na migração neuronal</b></p> <p>A.Generalizada</p> <p>A.1.Lisencefalia (I)</p> <p>A.2.lisencefalia com nódulos arredondados (II)</p> <p>A.3.Heterotopia</p> <p>    3.1.Subependimal</p> <p>    3.2.subcortical</p> <p>A.4.Heterotopia em banda</p> <p>B.Focal</p> <p>B.1Lisencefalia focal(agiria /paquigiria focal)</p> <p>B.2.Heterotopia focal ou multifocal</p> <p>    2.1.Subependimal nodular focal</p> <p>    2.2.Subcortical nodular focal</p> <p>    2.3.Mista subcortical/subependimal</p>	<p>4-Malformações do desenvolvimento ainda não caracterizadas.</p>

Fonte: Barkocich, A.J. et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001<sup>48</sup>

**Anexo B-** Quadro com tumores do sistema nervoso central classificados de acordo com a histologia<sup>49</sup>

<b>Tumor de origem neuroepitelial</b>	<b>Linfomas primários do sistema nervoso central</b>
Astrocitoma	<b>Células germinativas</b>
Astrocitoma anaplásico	Germinoma
Glioblastoma multiforme	Carcinoma embrional
Astrocitoma Pilocítico	Tumor do sinus endodermico
Xanthoastrocitoma Pleomorfico	Coriocarcinoma
Astrocytoma subependimal de células gigantes	Teratoma
Oligodendroglioma	Tumor misto de células germinativas
Oligodendroglioma anaplásico	<b>Tumor da região selar</b>
Oligoastrocitoma	Adenoma pituitário
Oligoastrocitoma anaplásico	Carcinoma pituitário
Ependimoma	Craniofaringioma
Ependimoma anaplásico	<b>Tumor das meninges</b>
Ependimoma mixopapilar	Meningioma
Subependimoma	Hemangiopericitoma
Papiloma do plexo coróide	Tumor melanocítico
Carcinoma do plexo coróide	Hemangioblastoma
Gangliocitoma	<b>Tumor metastático</b>
Tumor desembrioblástico neuroepitelial	
Ganglioglioma	
Ganglioglioma anaplásico	
Neurocitoma central	
Pineocitoma	
Pineoblastoma	
Meduloblastoma	
Tumor neuroectodérmico primitivo	
Tumor melanocítico	
Hemangioblastoma	

Fonte: Kleihues, P.; Burger, P.C.; Scheithauer, B.W. the new WHO classification of brain tumors

## Anexo C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do CPqAM



Centro de Pesquisas  
AGGEU MAGALHÃES



Ministério da Saúde

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CPqAM/FIOCRUZ**

**Título do Projeto:** Perfil clínico epidemiológico e achados na ressonância magnética, em pacientes com Epilepsia\*

**Pesquisador responsável:** Alessandra Mertens Brainer Lima

**Instituição onde se realizará o projeto:** CPqAM/FIOCRUZ

**Data de apresentação ao CEP:** 27/06/2005

**Registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ:** 18/05

**Registro no CAEE:** 0018.0.095.000-05

**PARECER**

O Comitê avaliou e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, resolução CNS 196/96, e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP e este parecer tem validade até julho de 2008. Em caso de necessidade de renovação do Parecer, encaminhar relatório e atualização do projeto.

**Recife, 03 de agosto de 2005**

*Ana Maria A. Santa*

Dr<sup>a</sup> Ana Maria Aguiar dos Santos  
Médica  
Coordenação  
CEP/CPqAM/FIOCRUZ

**Anexo D** - Artigo preparado para publicação de acordo com as normas da revista Arquivos de Neuropsiquiatria (*Arq.Neuropsiquiatr.* – ISSN 0004-282x), jornal oficial da academia brasileira de Neurologia.

Imagem da Ressonância magnética em pacientes com Epilepsia farmacorresistente: Estudo de caso-controle

Alessandra Brainer-Lima<sup>1</sup>

Paulo Thadeu Brainer-Lima<sup>2</sup>

Wayner Souza<sup>3</sup>

Hildo Azevedo-Filho<sup>4</sup>

1-Médica Radiologista do Hospital Oswaldo Cruz (PROCAPE), Universidade de Pernambuco e Mestranda do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães

2-Médico Neurocirurgião Funcional do Hospital da Restauração, Preceptor do Programa de Residência Médica em Neurocirurgia (SUS) e Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Pernambuco;

3-Estatístico e Vice Diretor do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães

4-Médico Neurocirurgião do Hospital da Restauração, Coordenador do Programa de Residência Médica em Neurocirurgia (SUS) e Professor Titular do Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Pernambuco;



## RESUMO

Analisar a associação entre epilepsia farmacoresistente e a presença de alterações na ressonância magnética em pacientes com epilepsia. *Pacientes:* Avaliado o status da doença, controlada ou farmacoresistente e a presença de lesões estruturais na imagem por ressonância magnética em 304 pacientes com epilepsia ou crise epiléptica catalogados por demanda espontânea, desde outubro de 2003 até Janeiro de 2005. *Método:* O estudo foi do tipo caso-controle com casos prevalentes. A idade variou de 1 a 59 anos (mediana 15,0 anos), sendo 51,6% do gênero masculino. O exame neurológico foi normal em 64,2% dos pacientes. Epilepsia farmacoresistente em 76,3% e crise epiléptica única em 15,7%. A imagem por ressonância magnética foi anormal em 72,8% dos pacientes. O lobo temporal foi local para 50,5% das alterações. Anormalidades encontradas: hipocampo (41,1%); malformações do desenvolvimento cortical (19,6%); isquemia (5,8%); tumor (6,8%); cavernoma(2,9%); facomatose (4,9%); cicatriz (4,9%); inflamatório (4,9%); outras(8,8%). *Conclusão:* A presença de alteração na imagem de ressonância magnética foi fator de risco para epilepsia farmacoresistente.

Palavras-Chave: Ressonância magnética, epilepsia, farmacoresistente.

## ABSTRACT

To analyze the association between refractory epilepsy and the presence of alterations in magnetic resonance image of patients with epilepsy. *Patients:* Evaluate the status of the disease, controlled or pharmacoresistent and the presence of structural lesions in magnetic resonance image in 304 patients with epilepsy or seizures, classified by spontaneous demand, since October 2003 to January 2005. *Method:* The study was a case-control type with prevalence cases. These patients were aged between 1 and 59 years (medium 15,0 years), being 51,6% of the masculine gender. The focal seizures was presented in 55% and normal neurological exam in 64,2% of patients. Refractory epilepsy occurred in 76,3% and single seizure in 15,7%. Magnetic resonance image was abnormal in 72,8% of the patients. The temporal lobe was place for 50,5% of the alterations: hippocampus abnormalities (41,1%); malformations of cortical development (19,6%); stroke (5,8%); tumor (6,8%); cavernoma(2,9%); facomatose (4,9%); scar (4,9%); inflammatory (4,9%); others (8,8%). *Conclusion:* The presence of alteration in magnetic resonance image was a risk factor to refractory epilepsy.

Key-Words: Magnetic Resonance Image, Epilepsy, pharmacoresistent.

## **INTRODUÇÃO**

Atualmente a pesquisa de lesão estrutural do cérebro em pacientes com crise epiléptica (CE) é reconhecida como fundamental e cada vez mais necessária ao diagnóstico completo da síndrome epileptica<sup>1</sup>.

Até poucos anos atrás, aproximadamente 70% dos pacientes com CE eram considerados como portadores de epilepsia de causa desconhecida ou criptogênica<sup>2</sup>. O surgimento e o acesso cada vez maior a ressonância magnética bem como a evolução de técnicas específicas para investigação da epilepsia, aumentaram progressivamente o número de pacientes com diagnóstico etiológico definido<sup>3</sup>.

O tratamento da epilepsia é, primariamente, feito com o fármaco antiepiléptico (FAE). O controle satisfatório da CE acontece em cerca de 80% dos pacientes com epilepsia. Quando as crises persistem apesar do uso adequado da medicação o paciente é classificado como portador de epilepsia farmacorresistente. Entre as alternativas de tratamento estão os procedimentos cirúrgicos, principalmente quando identificada alteração estrutural na imagem por ressonância magnética (IRM)<sup>3,4</sup>.

No Brasil existem poucos estudos de prevalência, limitando o conhecimento da frequência e distribuição da epilepsia<sup>5,6,7,8</sup>.

O diagnóstico de alterações cerebrais na ressonância pode modificar tratamento e o prognóstico de pacientes com epilepsia. O perfil clínico epidemiológico dos pacientes com malformações do desenvolvimento cortical, esclerose mesial temporal, insultos destrutivos, lesões vasculares e tumores primários superficiais de crescimento lento pode auxiliar no estabelecimento das diretrizes para investigação de crise epiléptica e da epilepsia. Os autores estudaram o perfil clínico dos pacientes com epilepsia farmacorresistente e a associação com as alterações encontradas na IRM.

## **METODOLOGIA**

### **População de estudo**

Foram catalogados, por demanda espontânea, 304 pacientes com diagnóstico de epilepsia ou crise epiléptica provenientes de hospital público e privado, desde outubro de 2003 até Janeiro de 2005.

Os pacientes foram encaminhados por médicos neurologistas, para exame de ressonância magnética no Centro de Diagnóstico Multimagem, serviço de referência credenciado pelo sistema único de saúde (SUS) na cidade do Recife.

Foram excluídos da análise 164 pacientes que tiveram diagnóstico clínico duvidoso de crise epiléptica e epilepsia (síncope cardíaca, síndrome vagal), ou quando as informações do prontuário não foram disponíveis. Os exames completos de ressonância magnética foram arquivados em formato digital, sem prejuízo da qualidade ou leitura da imagem.

Por ser estudo retrospectivo, o pesquisador responsável assinou termo de compromisso para sigilo e utilização ética das informações colhidas. O estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa do CPqAM / Fiocruz e aprovado.

### **Desenho do estudo**

O estudo é do tipo caso-controle com casos prevalentes. Considerou-se como casos os pacientes com epilepsia farmacoresistente (desfecho desfavorável) e os controles incluíram os pacientes com epilepsia controlada (desfecho favorável). As variáveis independentes consideradas para análise foram categorizadas.

### **Análise estatística**

A presença de associação entre a resposta ao tratamento (variáveis dependentes) e cada um dos fatores prognósticos (variáveis independentes) foram avaliadas inicialmente por análise univariada, testando-se a significância através do teste de qui-quadrado.

Em seguida, o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS-PC, versão 8.0) foi utilizado para calcular a razão de probabilidade de ocorrência (*odds ratio*, OR) e os respectivos intervalos de confiança de 90% (IC90%) para as associações entre os potenciais fatores prognósticos e a variáveis dependente (desfecho desfavorável).

Realizou-se análise multivariada mediante modelo de regressão logística com o objetivo de controlar os fatores de confusão, ajustando-se os valores de OR e selecionando-se, entre as variáveis independentes que mostraram associação estatisticamente significativa na análise univariada, um conjunto restrito, com maior probabilidade de prever a ocorrência de desfecho desfavorável. O erro máximo fixado para rejeição da hipótese nula, adotado em todos os testes estatísticos, foi de = 10%, ou seja, um nível de significância  $P < 0,10$ .

O modelo inicial foi saturado com a inclusão de todas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho desfavorável na análise univariada. Utilizando-se no modelo de regressão multivariada a técnica de seleção de variáveis *backward stepwise LR*, foram sendo retiradas, uma a uma, aquelas variáveis que apresentaram menor grau de explicação para a variável dependente, conforme significância do logaritmo da razão de máxima

verossimilhança<sup>9,10,11</sup>.

### **Técnica de exame**

Os exames foram realizados em aparelho de alto campo magnético, 1.5 Tesla, comercialmente disponível, fabricado pela General Electric, modelo *Signa Infinity* (General Electric Health care, Milwaukee, WI, USA), com bobinas de gradientes de 40 mT e polarização circular. Alguns exames foram realizados sob sedação com acompanhamento de anestesiolegista, em pacientes que não foram capazes de colaborar.

### **Protocolo da investigação com ressonância magnética**

O protocolo utilizado foi: a) seqüência sagital T1 spin-echo, 5 mm de espessura (TR= 375, TE= 9); b) coronal T2 short tau inversion recovery (STIR) perpendicular ao maior eixo do hipocampo, 3 mm de espessura (TR = 5000, TE= 50, TI = 170); c) axial T2 STIR paralelo ao maior eixo do hipocampo, 4mm de espessura (TR = 6100, TE = 50, TI=170); d) axial T2 fluid attenuation inversion-recovery (FLAIR), 5mm de espessura (TR = 10.000, TE = 50); e) axial T2 gradiente-echo (GRE), 5mm de espessura (TR = 700, TE = 25, flip angle=20°); f) T1 volumetrico SGRE (3D), adquirido no plano sagital para reconstrução multiplanar, 1.4mm de espessura (flip angle = 30°, TR = 25, TE=mínimo de 3.0 ate 14.3). Quando da necessidade do contraste venoso, utilizamos o gadopentato de dimeglumine (gadólíneo), nas seqüências ponderadas em: a) axial T1 FLAIR, 5mm de espessura (TR=2000, TE=25, TI=860); b) coronal T1 “fast spin-echo” com saturação da gordura, 5mm de espessura (TR=500, TE=mínimo de 6.2 até 24.9). A análise visual das imagens e as reconstruções multiplanares foram feitas na estação de trabalho, utilizando programa específico.

## **RESULTADOS**

O estudo foi feito com 140 pacientes, (72 do gênero masculino) com idades entre 1 e 59 anos, mediana de 15 anos. A idade de início das crises epiléticas variou de 0 a 57 anos, com uma mediana de 7,0 anos. A epilepsia foi farmacoresistente ao tratamento para 90 (76,3%) pacientes. Episódio único de crise epilética foi registrado em 22(15,7%) pacientes. Os resultados da ressonância magnética mostraram que 102 (72,8%) apresentavam alguma alteração.

As alterações não apresentaram preferência na lateralidade. O lobo temporal foi local de 50,5% das alterações. Entre os 102 pacientes com IRM anormal, as alterações consideradas epileptogênicas foram: anormalidades no hipocampo (41,1%); malformações do

desenvolvimento cortical (19,6%); isquemia (5,8%); tumor (6,8%); cavernoma(2,9%); facomatose (4,9%); cicatriz (4,9%); inflamatório (4,9%); outras(8,8%).

Em relação ao tipo de crise, 63(45,0%) pacientes apresentaram crise epiléptica de início generalizado e nos demais 77(55%) a crise foi de início parcial, em suas várias formas. A quantidade mensal de crises epiléticas foi referida em 98 prontuários, com até 10 crises por mês em 76(77,6%). Na prescrição de medicação antiepiléptica, 70% dos pacientes tomavam um ou dois fármacos e 15,0% não tomavam medicação no momento da IRM. Nos antecedentes pessoais destacaram-se os relatos de parto complicado ou gestação de alto risco (23,5%), convulsão febril (18,5%) e história familiar de convulsão (29,3%). O Status Epilepticus foi descrito em algum momento da evolução de 43 (32,6%) pacientes. O exame neurológico foi descrito normal em 90(64,2%) pacientes.

Após testar a significância através do teste de qui-quadrado foi calculada a razão de probabilidade de ocorrência (OR) e os respectivos intervalos de confiança de 90% (IC90%) para as associações entre os potenciais fatores prognósticos e os desfechos.

Participaram do modelo inicial as variáveis que apresentaram associação significativa: antecedente pessoal anormal, exame neurológico anormal, síndrome epiléptica sintomática, alteração na IRM e atrofia do córtex cerebral. No final da análise multivariada, após todos os ajustes, continuaram no modelo por apresentarem maior associação significativa com o desfecho desfavorável: antecedente pessoal anormal, exame neurológico anormal e alteração na IRM (tabela 1).

## **DISCUSSÃO**

Os pacientes com epilepsia farmacoresistente apresentaram maior risco para alterações na IRM além de anormalidades nos antecedentes pessoais e no exame neurológico.

O exame ratifica a importância da avaliação clínica do paciente com epilepsia, pois há muito tempo, nos centros de referência tradicionais para tratamento da epilepsia farmacoresistente, o sucesso dos resultados é atribuído principalmente a avaliação clínica minuciosa dos pacientes, associada aos resultados da neurofisiologia e a informação da imagem<sup>12</sup>. A IRM feita sem considerar as informações clínicas da epilepsia tem uma diminuição da acuidade de quase 30%<sup>13</sup>.

A farmacoresistência é estimada entre 5 e 15% da incidência de casos de epilepsia nos Estados Unidos da América, perfazendo cerca de 10.000 casos novos por ano<sup>14</sup>. A definição adequada de farmacoresistência é ainda bastante discutida, pois abriga um grupo importante de pacientes

que sofrem todas as consequências da epilepsia, sem estar relacionado unicamente a frequência mensal de CE. Este estudo mostra pacientes farmacorresistentes, que independente do número de CE mensais, apresentam evidente prejuízo pessoal e na vida de relação.

A farmacorresistência foi definida de forma diferente por vários autores, com uma, duas, três ou mais CE por mês, durante um tempo de acompanhamento variado, entre seis meses e até dois anos<sup>15,16</sup>. Para outros, até mesmo a ocorrência de uma única crise a qualquer momento do tratamento classificou o paciente como farmacorresistente<sup>17,18</sup>. Outros autores ainda procuraram a resposta na resistência geneticamente determinada ao FAE, porém a hipótese não foi confirmada em estudos recentes<sup>19,20</sup>.

O critério utilizado para a definição de farmacorresistência foi a avaliação clínica, o julgamento do médico assistente, considerando todas as consequências da epilepsia e do tratamento na vida do paciente. Apesar de subjetivo, é o critério recomendado pela maioria dos autores, que mostram como 30% a estimativa de prevalência de pacientes farmacoresistentes no total de epiléticos tratados<sup>21</sup>, muito abaixo dos 76.5% descritos em nosso estudo. Talvez a farmacoresistencia seja o principal critério do médico neurologista para investigação com IRM na nossa região, que, associado a dificuldade da realização do exame, especialmente nos serviços públicos, pode explicar o número elevado dos pacientes com epilepsia farmacoresistente no estudo. De fato, aumenta a chance de detectar anormalidades, porém diminui os percentuais de diagnóstico precoce de doenças cirurgicamente tratáveis.

A IRM para investigação dos pacientes com CE ou epilepsia no estudo foi feita utilizando técnica adequada, com sequências T2 para o lobo temporal e aquisição de volume com pós processamento de imagens, recomendadas na literatura, que permitem a detecção de alterações sutis<sup>22,23,24</sup>.

Estudo feito na universidade de YALE<sup>25</sup> mostrou a sensibilidade da IRM comparada a tomografia computadorizada no diagnóstico das alterações do encéfalo relacionadas a epilepsia. A imagem da tomografia foi correspondente ao resultado histopatológico em 32% e a IRM em 94% dos 117 pacientes operados com epilepsia farmacoresistente. A acurácia da IRM pode ser ainda maior, principalmente com o emprego das novas técnicas, especificamente nos pacientes com epilepsia focal e farmacoresistente<sup>26</sup>.

Na prática clínica, a IRM permite o diagnóstico etiológico, que modifica a conduta e o prognóstico para o paciente. Naqueles com diagnóstico recente de epilepsia, a IRM pode identificar lesões em 12 a 14%, chegando a 85% nos pacientes com longa história de epilepsia e alteração no exame neurológico<sup>27</sup>.

Quando a epilepsia é farmacoresistente e apresenta crises do tipo focal, o diagnóstico etiológico

tem sido feito em até 95% dos pacientes<sup>28,29,30</sup>.

### **Conclusões**

Os pacientes com epilepsia farmacoresistente mostraram maior risco para apresentar alteração na imagem de Ressonância magnética, principalmente quando associados às anormalidades nos antecedentes pessoais e no exame neurológico.

Embora este estudo tenha contribuído para o conhecimento de fatores de risco para epilepsia farmacoresistente, ele não permite generalização, pois as taxas de prevalência do fenômeno são desconhecidas na população geral.

Tabela 1- Análise multivariada da associação entre desfecho desfavorável (resposta ao tratamento) e as variáveis respostas.

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	P
<b>Step 1</b>			
Antecedente pessoal patológico			
Ausente	1.0		
Presente	6.765	2.029-22.557	<0.002
Exame Neurológico Anormal			
Ausente	1.0		
Presente	4.786	1.246-18.388	<0.023
Síndrome epiléptica			
Outras	1.0		
Sintomática	1.253	0.443-3.550	0.671
Alteração na IRM			
Ausente	1.0		
Presente	3.048	0.941-9.872	<0.063
Atrofia do cérebro			
Ausente	1.0		
Presente	1.549	0.274-8.765	0.621
<b>Step 3</b>			
Antecedente pessoal patológico			
Ausente	1.0		
Presente	7.246	2.217-23.680	<0.001
Exame Neurológico Anormal			
Ausente	1.0		
Presente	5.120	1.348-19.448	<0.016
Alteração na IRM			
Ausente	1.0		
Presente	3.483	1.138-10.664	<0.029

Fonte: a autora.

Notas: (\*) – Associação significativa a 10%.

(\*\*) – Método de Backward Stepwise.



## REFERÊNCIAS

1. Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, Marchal C, Thomas P, Ryvlin P. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord* 2004;6: 255-65.
2. Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, Novelly RA, Kim JH, Spencer DD. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992 ;31:629-37.
3. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-700.
4. Motamedi GK, Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav* 2004;5:435-39.
5. Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443.
6. Borges MA, Zanetta DMT, Marchi NSA, Carvalho AC, Oliveira FN, Borges APP. Validação de um questionário como teste diagnóstico em estudo epidemiológico de epilepsia: estudo piloto em um conjunto habitacional de 1500 habitantes. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2001;7:145-150.
7. Marino R Jr, Cukiert A, Pinho A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. *Arq Neuropsiquiat* 1986;44:243-254.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia* 1992;33(S3):132.
9. Clayton, David and Hills, Michel. *Statistical models in epidemiology*. Oxford science publications, Oxford, 1993.
10. Kleinbaum, David G., Kupper, Lawrence L. *Applied Regression Analysis and other Multivariate methods*. Duxbury Press, Boston, 1979.
11. Hosmer, D. W.; Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, Londres, 1992.
12. Dalmagro CL, Bianchin MM, Velasco TR, Alexandre V Jr, Walz R, Terra-Bustamante VC, Inuzuka M, Wichert-Ana L, Araujo D Jr, Serafini LN, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Machado HR, Santos C, Sakamoto AC. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. *Epilepsia* 2005;46: 1442-9.
13. J von Oertzen, H Urbach, S Jungbluth, M Kurthen, M Reuber, G Fernández, C E Elger.

Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643–64.

14. Hauser, WA. The natural history of seizures, in the treatment of epilepsy ED Wyllie E. Edit willians e wilkins, Baltimore, USA 1997:173-178.

15. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, van Donselaar CA, Geerts AT. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127(8):1774–1784.

16. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, Ebrahimi N. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: The good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 2001;43:75–84.

17. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–319.

18. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1996;47:68–76.

19. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiva SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348:1442–1448.

20. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, Plumer S, Baumgartner C, Mannhalter C. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;63:1087–1089.

21. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47:431–436.

22. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol.* 2002 Jul;59(7):1147-53.

23. Bastos AC, Korah IP, Cendes F, Melanson D, Tampieri D, Peters T, Dubeau F, Andermann F. Curvilinear reconstruction of 3D magnetic resonance imaging in patients with partial epilepsy: a pilot study. *Magn Reson Imaging* 1995;13(8): 1107-12.

24. Bastos AC, Comeau RM, Andermann F, Melanson D, Cendes F, Dubeau F, Fontaine S, Tampieri D, Olivier A. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999;46:88-94.

25. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al.. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology* 1996;201:97–105.

26. Shorvon S, Luciano AL . Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting

temporal aspects. *Curr Opin Neurol* 2007;20:208-12.

27. Salmenpera TM, Duncan JS. Imaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(suppl III): 32-40.

28. Bradley WG, Shey RB. MR imaging evaluation of seizures. *Radiology* 2000;214:651-656.

29. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14: 225-47.

30. Bernal B, Altman N. Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:211-24.