

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MEDICINA MOLECULAR

Manuel Schütze

**PAPEL DO ^{18}F -FDG PET/CT NA AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA DE
PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA DO LOBO TEMPORAL**

Belo Horizonte

2013

Manuel Schütze

**PAPEL DO ^{18}F -FDG PET/CT NA AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA DE
PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA DO LOBO TEMPORAL**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de mestre junto ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Molecular da Universidade Federal de Minas
Gerais, sob a orientação do Prof. Dr. Marco
Aurélio Romano Silva e coorientação do
Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer.

Belo Horizonte

2013

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Hans e Rosi, por tudo. Ao Mica, meu irmão, pelo constante apoio.

À Camila, pela paciência e compreensão e por tornar meus dias mais felizes.

Aos amigos e colegas do laboratório, Dani, Vítor, Cíntia, Antônio, Jéssica, Érica, Karen, Patrícia, Alexandre, Débora, Paulo, Célio, Simone, Marcos, Bernardo, Isabela e Luciene pelo companheirismo e pela disponibilidade em ajudar e ensinar. Especialmente à Dani, pelo grande apoio durante o mestrado e a elaboração deste projeto. Agradeço também à Danielle, pela valiosa ajuda.

Ao professor Marco Aurélio, pelo investimento na minha vida acadêmica, pelo apoio e por acreditar no meu trabalho. Ao professor Marcelo Mamede, pelo apoio, disponibilidade e pelos ensinamentos ao longo dessa jornada. Agradeço também aos demais professores do laboratório, Débora, Marcos Vinícius, Luiz Armando, Leandro e Nicolato.

Ao Dr. Bruno Costa, pela disponibilidade e ajuda ao longo da elaboração deste projeto.

Aos amigos e colegas do CIMol, Hérika, Kátia, Meire e Rodrigo, pela cooperação diária.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, FAPEMIG – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais e CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo apoio financeiro.

Agradeço ainda a todos que não citei aqui, mas que de alguma forma contribuíram para a conclusão de mais uma etapa.

Por fim, agradeço a Deus, por tornar todas as coisas possíveis.

The important thing is not to stop questioning.
Curiosity has its own reason for existing.

Albert Einstein

RESUMO

A epilepsia é uma doença crônica que afeta cerca de 50 milhões de pessoas no mundo. Aproximadamente 80% dessa população encontra-se em países em desenvolvimento. A doença caracteriza-se por uma predisposição aumentada a convulsões e apresenta um grande impacto para os portadores e suas famílias. Além do aumento na mortalidade, há uma importante morbidade e estigma social associados à doença.

O tratamento farmacológico permite controlar as convulsões em muitos casos, porém, alguns dos pacientes são refratários aos medicamentos. Entre os portadores da epilepsia do lobo temporal (ELT), essa porcentagem pode chegar a quase 90%. Esses pacientes podem beneficiar-se substancialmente do tratamento cirúrgico. Uma parcela deles, no entanto, não responde à cirurgia ou apresenta apenas uma melhora discreta.

Estudos para identificação de variáveis (fatores preditivos ou de risco) para a resposta cirúrgica, permitem uma indicação mais precisa da cirurgia, no sentido de obter-se os melhores resultados para o paciente. Modernas técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons associado à tomografia computadorizada (PET/CT) em conjunto com o uso de fluordesoxiglicose marcada com F-18 (^{18}F -FDG), tornam possível avaliar de forma rápida e segura o metabolismo cerebral dos portadores de epilepsia.

Este estudo visou avaliar a utilidade da análise automatizada de imagens de ^{18}F -FDG PET através da Projeção Estereotática de Superfície Tridimensional (3D-SSP) na avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia refratária tratados cirurgicamente. Um grupo de 27 pacientes portadores de ELT refratária com indicação cirúrgica e 23 controles saudáveis, foi submetido ao ^{18}F -FDG PET/CT, seguido da análise manual e automatizada das imagens.

Os resultados da comparação entre pacientes e controles mostraram diferenças significativas de metabolismo nas regiões temporal, frontal, occipital e na média dos hemisférios. O índice de assimetria para o lobo temporal, isto é, a diferença de metabolismo entre o lado direito e esquerdo, mostrou sensibilidade de 53,8% com especificidade de 100% para identificação de pacientes. O metabolismo do lobo temporal direito mostrou sensibilidade de 50% e especificidade de 100% para identificação do foco epiléptogênico à direita. Esses valores foram maiores que a análise manual das imagens, que apresentou sensibilidade de 33,3% e especificidade de 100% para identificação de pacientes.

A comparação dos valores de metabolismo com as variáveis clínicas idade de início da doença, duração da doença, presença de insulto precipitante inicial e resposta cirúrgica não mostrou nenhuma relação significativa. De fato, observou-se uma grande variação de metabolismo entre pacientes para as regiões cerebrais estudadas, o que explica a baixa sensibilidade do método nesse grupo.

É provável que diferença de metabolismo entre os pacientes estudados seja decorrente da heterogeneidade dos seus quadros. Sabe-se a ELT é uma síndrome complexa que pode apresentar diferentes causas. Estudos adicionais com um maior número de pacientes são importantes para reduzir o efeito dessas diferenças e possivelmente encontrar relações entre o metabolismo e determinados grupos de pacientes.

Palavras-chave: epilepsia do lobo temporal; epilepsia refratária; lobectomia temporal anterior; amigdalohipocampectomia seletiva transcortical; PET/CT; análise de imagem assistida por computador; 3D-SSP.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease that affects about 50 million people worldwide. Nearly 80% of these people are found in developing regions. The disease is characterized by an increased predisposition to seizures and has a great impact on the lives of patients and their families. Besides the increased mortality, important morbidity and social stigma are associated with the disease.

Pharmacological treatment can control seizures in many cases, but some of the patients continue to present seizures despite use of medication. Between those with temporal lobe epilepsy (TLE), this percentage can be as high as 90%. These patients can benefit substantially from surgical treatment. A few of them, though, do not respond to surgery or show only little improvement.

Studies to identify variables (predictive or risk factors) for a good surgical outcome, allow for a more precise surgical indication, in order to obtain the best results for the patient. Modern neuroimaging techniques like positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) in conjunction with F-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), make it possible to rapidly and safely evaluate the cerebral metabolism of epilepsy patients.

This study aimed to assess the use of automatic ^{18}F -FDG PET image analysis through 3-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) in the pre-surgical evaluation of patients with refractory epilepsy. A group of 27 patients with refractory LTE and surgical indication and 23 healthy subjects were subjected to a ^{18}F -FDG PET/CT exam, followed by manual and automatic analysis of the images.

The results of the comparison between patients and controls showed significant metabolism differences in the temporal, frontal, occipital and hemisphere mean regions. The asymmetry index for the temporal lobe, which is the difference of metabolism between the left and the right side, showed a sensibility of 53,8% with a specificity of 100% in the identification of patients. The metabolism of the right temporal lobe showed a sensibility of 50% and a specificity of 100% in the identification of the epileptic focus on the right side. These values are bigger than for the manual analysis, which yielded a sensibility of 33,3% and a specificity of 100% for patient identification.

The comparison between metabolism values and the clinical variables age of disease onset, disease duration, presence of initial precipitating factors and surgical response did not

show any significant relationship. In fact, a large variation of metabolism between patients in the studied regions was observed, which explains the low sensibility of the method in this group.

It is likely that differences in metabolism between patients is due to the heterogeneity of their diseases. It is known that TLE is a complex syndrome that can have different causes. Further studies with a larger number of patients are important to reduce the effect of these differences and possibly find relations between metabolism and certain groups of patients

Keywords: epilepsy, temporal lobe; refractory epilepsy; anterior temporal lobectomy; selective transcortical amygdalohippocampectomy; PET/CT; image processing, computer-assisted; 3D-SSP.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Limites do lobo temporal	8
Figura 2	O hipocampo, giro denteado e fímbria	9
Figura 3	Secção transversal através do corpo do hipocampo e giro denteado	9
Figura 4	Esquema de cores das figuras 5-7	10
Figura 5	Relações anatômicas do lobo temporal: corte coronal pelo polo temporal	11
Figura 6	Relações anatômicas do lobo temporal: corte coronal pela amígdala e hipocampo	11
Figura 7	Relações anatômicas do lobo temporal: corte transverso pela hipófise	12
Figura 8	Esclerose hipocampal	13
Figura 9	Displasia cortical focal	14
Figura 10	Cascata patofisiológica de eventos inflamatórios na epilepsia	16
Figura 11	Diagrama representando o acesso da amigdalohipocampectomia seletiva transcortical	20
Figura 12	Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	22
Figura 13	Esquema de detecção por coincidência (pares de fótons) em sistemas dedicados de tomografia por emissão de pósitrons	23
Figura 14	Sumário das etapas de análise automatizada do método 3D-SSP	29
Figura 15	Resumo do fluxo de pacientes	35
Figura 16	Mapas de captação do ^{18}F -FDG	38
Figura 17	Mapas de <i>Z-scores</i>	39
Figura 18	Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do <i>Z-score</i> em diferentes regiões para identificação de pacientes	46
Figura 19	Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do <i>Z-score</i> em diferentes regiões para identificação de pacientes com foco à direita	48
Figura 20	Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do <i>Z-score</i> em diferentes regiões para identificação de pacientes com foco à esquerda	50
Figura 21	Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do índice de assimetria para identificação de pacientes	52
Figura 22	Gráficos de dispersão mostrando os valores do índice de assimetria em controles (C) e pacientes (P)	53
Figura 23	Gráficos de dispersão mostrando os valores do <i>Z-score</i> em controles (C) e pacientes (P)	53
Figura 24	Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do <i>Z-score</i> para diferenciação entre pacientes com foco epiléptico à direita e pacientes com foco epiléptico à esquerda	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de Engel para o resultado pós-operatório	21
Tabela 2	Categorização da concordância interobservador pelo índice Kappa	40
Tabela 3	Comparação entre o sexo de pacientes e controles	42
Tabela 4	Comparação da idade e escolaridade entre pacientes e controles	42
Tabela 5	Caracterização clínica dos pacientes	42
Tabela 6	Caracterização clínica dos pacientes	43
Tabela 7	Concordância entre avaliadores	43
Tabela 8	Presença de hipometabolismo em pacientes e controles	44
Tabela 9	Concordância entre a análise manual e o vídeo-EEG	44
Tabela 10	Comparação entre <i>Z-scores</i> para hipometabolismo entre pacientes e controles	45
Tabela 11	Análise da curva ROC para identificação de pacientes	46
Tabela 12	Comparação entre <i>Z-scores</i> para hipometabolismo entre pacientes com foco epiléptico à direita e controles	47
Tabela 13	Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à direita	48
Tabela 14	Comparação entre <i>Z-scores</i> para hipometabolismo entre paciente com foco epiléptico à esquerda e controles	49
Tabela 15	Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à esquerda	50
Tabela 16	Comparação entre os índices de assimetria entre pacientes e controles	51
Tabela 17	Análise da curva ROC do índice de assimetria para identificação de pacientes	52
Tabela 18	Comparação entre <i>Z-scores</i> para hipometabolismo entre pacientes com foco epiléptico à direita e pacientes com foco epiléptico à esquerda	54
Tabela 19	Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à direita	55
Tabela 20	Achados na análise visual da TC	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ¹⁸F-FDG** – Fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
- ¹⁸F-FDG PET**– Tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluordesoxiglicose
- 3D-SSP** – *3-dimensional Stereotactic Surface Projection* (Projeção Estereotática de Superfície Tridimensional)
- AEs** – Antiepilépticos
- ASTC** – Amigdalohipocampectomia seletiva transcortical
- ASTS** – Amigdalohipocampectomia seletiva transylviana
- AUC** – *Area under the curve* (Área abaixo da curva)
- CA** – *Cornu Ammonis* (setores do hipocampo)
- d** – d de Cohen
- D** – Direita
- DCF** – Displasia cortical focal
- E** – Esquerda
- EEG** – Eletroencefalografia
- EH** – Esclerose hipocampal
- ELT** – Epilepsia do lobo temporal
- ELTM** – Epilepsia do lobo temporal medial
- IA** – Índice de assimetria
- IBE** – *International Bureau for Epilepsy* (Escritório Internacional para Epilepsia)
- ILAE** – *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra Epilepsia)
- IPIs** – Insultos precipitantes iniciais
- keV** – Kilo-eletron-volt
- Kg** – Kilogramas
- kV** – Kilovolts
- LTA** – Lobectomia temporal anterior
- LTD** – Lobo temporal direito
- LTE** – Lobo temporal esquerdo
- mA** – Miliamperes
- mCi** – milicurrie
- MDC** – Malformações do desenvolvimento cortical
- MEG** – Magnetoencefalografia

MeV – Mega-eletron-volt

OMS – Organização Mundial de Saúde

p – Significância

PET – *Positron Emission Tomography* (Tomografia por emissão de pósitrons)

PET/CT – *Positron Emission Tomography with Computed Tomography* (Tomografia por emissão de pósitrons em conjunto com tomografia computadorizada)

PVE – *Partial-Volume Effect* (Efeito de volume parcial)

RNM – Ressonância nuclear magnética

ROC – *Receiver operator curve* (Curva de características de operação do receptor)

SPECT – *Single Photon Emission Tomography* (Tomografia por emissão de fóton único)

SPM – *Statistical Parametric Mapping*

t – Teste t de student

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Video-EEG – Videoeletroencefalografia

VOI – *Volume of Interest* (Volume de Interesse)

χ^2 – Teste qui-quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A epilepsia	2
1.1.1	Definição	2
1.1.2	Visão histórica	3
1.1.3	Classificação.....	5
1.1.4	Epidemiologia.....	6
1.1.5	Anatomia do lobo temporal	7
1.1.6	Neuropatologia da epilepsia de lobo temporal	12
1.1.6.1	Esclerose hipocampal	12
1.1.6.2	Malformações do desenvolvimento cortical.....	13
1.1.6.3	Outras causas	14
1.1.6.4	Inflamação e epilepsia	15
1.1.7	Tratamento farmacológico da epilepsia.....	17
1.1.8	Resistência ao tratamento farmacológico	17
1.1.9	Tratamento cirúrgico da epilepsia de lobo temporal	18
1.1.9.1	Tipos de cirurgias	19
1.1.9.2	Classificação pós-operatória.....	21
1.2	A tomografia por emissão de pósitrons	22
1.2.1	¹⁸ F-FDG PET e a epilepsia	24
1.2.2	¹⁸ F-FDG PET na avaliação pré-cirúrgica	25
1.2.3	Análise computacional das imagens de ¹⁸ F-FDG PET.....	26
2	OBJETIVOS	31
2.1	Objetivo geral	32
2.2	Objetivos específicos	32
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1	Seleção de pacientes	34
3.2	Grupo controle	36
3.3	Realização de PET/CT.....	36
3.4	Análise das imagens	37
3.4.1	Análise visual	37
3.4.2	Análise automatizada.....	38
3.5	Análise estatística	40

4	RESULTADOS	41
4.1	Caracterização da amostra	42
4.2	Análise manual	43
4.3	Análise automatizada para diferenciação entre pacientes e controles	44
4.4	Análise automatizada para identificação do lado do foco	54
4.5	Correlação entre a análise automatizada e variáveis clínicas	56
4.6	Dados da Tomografia Computadorizada.....	56
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÃO.....	65
7	REFERÊNCIAS	67
8	ANEXOS	79
8.1	Anexo I – TCLE Pacientes	80
8.2	Anexo II – TCLE Controles	82
8.3	Anexo III – Dados dos pacientes e controles.....	84
8.4	Anexo IV – Declaração de Aprovação.....	86
8.5	Anexo V – Ata da Defesa.....	87

1 INTRODUÇÃO

1.1 A epilepsia

A epilepsia é uma doença não transmissível que atinge pessoas de todas as idades e sexos, independente de raça, classe social ou limites geográficos. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são acometidas, sendo que 80% dessa população encontra-se em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2012).

1.1.1 Definição

O termo epilepsia deriva do grego *epilambanein*, que significa “possuir” ou “tomar controle de”. Na verdade ele não representa uma doença isolada, mas um grupo heterogêneo de distúrbios com manifestações clínicas variadas, apresentando em comum a predisposição aumentada à convulsões (Blair, 2012).

A manifestação periódica, inesperada e muitas vezes dramática da doença acarreta não apenas uma importante morbidade, mas também um grande impacto social para os portadores e suas famílias. Na antiguidade, as crises epiléticas eram tidas como resultado da invasão ou possessão por espíritos malignos. Hoje, são vistas como resultado da atividade neuronal anormal no cérebro de indivíduos predispostos, atribuíveis em parte a fatores genéticos, distúrbios neurológicos subjacentes e mecanismos neuroquímicos em grande parte ainda desconhecidos (International League Against Epilepsy, 2005)

Segundo o consenso da *International League Against Epilepsy* (ILAE) e do *International Bureau for Epilepsy* (IBE) publicado em 2005, a crise epilética pode ser definida como a “ocorrência temporária de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica no cérebro” (Fisher *et al.*, 2005). A epilepsia não é considerada uma doença propriamente dita, mas um grupo de distúrbios que tem em comum a predisposição aumentada às crises epiléticas. Sua definição envolve: 1. história de pelo menos duas crises convulsivas; 2. alteração permanente no cérebro que aumente a probabilidade de novas crises; 3. condições associadas, como déficits cognitivos ictais e interictais, estigma social, restrições, exclusão e consequências psicológicas para o paciente e sua família (Fisher *et al.*, 2005).

1.1.2 Visão histórica

O relato mais antigo da epilepsia pode ser encontrado no *British Museum*, em Londres. Trata-se de um texto babilônico sobre medicina, *Sakikku* (“todas as doenças”), escrito há mais de 3000 anos. Nesse texto podem ser encontradas descrições detalhadas de vários tipos de crises epiléticas reconhecidas atualmente, incluindo o que hoje são chamadas de crises tônico-clônicas, de ausência, simples, complexas e até crises focais motoras (Wilson e Reynolds, 1990). Os babilônicos também entendiam alguns aspectos prognósticos, incluindo morte em caso de *status epilepticus*, assim como o fenômeno pós-ictal. Entretanto, não tinham o conceito de patologia, de modo que associaram os vários tipos de crises com a possessão por diferentes espíritos.

A escola de Hipócrates, no século V a.C., foi a primeira a propor que o cérebro era o sítio anatômico da doença, já que ele era também o mediador do intelecto, do comportamento e das emoções (Hippocrates, [s.d.]). No entanto, foi somente nos séculos XVII e XVIII que o conceito da epilepsia como doença do cérebro começou a ser amplamente adotado.

Com o início da neuropatologia, no século XIX, começou-se a debater sobre a distinção entre a epilepsia primária idiopática, na qual o cérebro é macroscopicamente normal, e a epilepsia secundária, que está associada a diferentes doenças do sistema nervoso central. No mesmo período, com a identificação, por exemplo, do córtex motor, surgiu também o conceito de localização funcional, isto é, diferentes áreas cerebrais são especializadas em diferentes funções (Ferrier, 1876). Estudando meticulosamente as características clínicas das convulsões epileptiformes motoras unilaterais, John H. Jackson foi capaz de concluir que o córtex motor estava ligado a movimentos e não a músculos individuais (Jackson, 1873). Tal achado foi confirmado experimentalmente anos mais tarde. Outros episódios paroxísticos, de caráter intelectual, emocional ou comportamental, incluindo a histeria, foram considerados mais difíceis de classificar. Foi apenas com o advento da eletroencefalografia humana (EEG), no século XX, que os conceitos de epilepsia do lobo temporal ou frontal foram gradualmente sendo elucidados e o caráter psicológico da histeria foi proposto (Caton, 1877).

O primeiro a sugerir uma teoria elétrica para explicar o funcionamento do cérebro e da epilepsia foi Robert Bentley Todd em 1849 (Todd, 1849). Todd era um anatomista, fisiologista e patologista, assim como um médico com um grande interesse em doenças do sistema nervoso central. Sob influência do seu contemporâneo Michael Faraday, Todd propôs

a “força nervosa”, uma força polar análoga à eletricidade e mediada por mecanismos moleculares até então desconhecidos. Aplicando o conceito de Faraday da “descarga disruptiva”, Todd concebeu a crise epiléptica como resultado de descargas elétricas no cérebro, o que ele comprovou em cérebros de coelhos com a “máquina eletromagnética rotacional”, recém inventada na época. Anos mais tarde, em 1935, Lennox confirmou que convulsões eram de fato o resultado de descargas elétricas no cérebro e apresentou seus achados no Congresso Neurológico de Londres (Reynolds, 2005). No entanto, foi apenas em 1952 que a base iônica da “força nervosa” de Todd foi identificada por Hodgkin e Huxley, que inclusive ganharam o Prêmio Nobel pela descoberta.

A segunda metade do século XX marcou um importante avanço nas possibilidades diagnósticas da epilepsia com o surgimento de novas modalidades de neuroimagem anatômica e funcional como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), assim como a vídeoencefalografia (vídeo-EEG) e magnetoencefalografia (MEG). Também o tratamento passou por grandes mudanças com o surgimento de novos fármacos como os brometos (1856), fenobarbital (1912) e a fenitoína (1938).

A localização funcional pelo estudo de crises focais ou parciais no final no século XIX, assim como o surgimento do EEG na primeira metade do século XX, tiveram um papel importante no desenvolvimento da neurocirurgia. Isso levou ao surgimento de cirurgias para o tratamento de epilepsia, particularmente da epilepsia não tratável associada a lesões corticais focais, incluindo a epilepsia do lobo temporal. Horsley, Penfield e Falconer foram pioneiros nessa área (Taylor, 1986).

A era moderna é marcada pelo grande interesse nos mecanismos básicos subjacentes às convulsões e epilepsias. Com o desenvolvimento da genética, biologia molecular, neurofisiologia, imagem funcional e inúmeras técnicas neuroquímicas para explorar o conceito de excitação, inibição, modulação e neurotransmissão, muito tem-se aprendido sobre a doença. Entretanto, cada pequeno avanço parece corroborar a enorme complexidade do sistema nervoso e a probabilidade de que múltiplos mecanismos genéticos, moleculares e metabólicos estão envolvidos nos diferentes tipos de epilepsia.

1.1.3 Classificação

Devido à heterogeneidade da apresentação clínica da epilepsia, diversas iniciativas surgiram com o intuito de classificar a doença e permitir um tratamento e prognóstico mais adequado. A primeira classificação foi proposta em 1969 pela ILAE. Um importante marco dessa classificação era a distinção entre crises parciais e generalizadas, assim como crises inicialmente focais que depois se tornam generalizadas (Dreifuss, Bancaud e Henriksen, 1981). No entanto, com o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e novas terapias farmacológicas, o detalhamento da classificação se tornou necessário. Assim, foi proposta pela ILAE, em 1981, uma revisão da classificação. Nela foram identificadas, por exemplo, crises parciais simples (sem comprometimento de consciência) e complexas (com comprometimento de consciência). Novas modificações foram propostas pela ILAE na classificação de 1989, no momento ainda de grande importância na prática clínica (ILAE, 1989). Nela são distinguidas crises epiléticas parciais versus generalizadas e de causa conhecida (ou sintomáticas) versus crises sem um fator desencadeante identificável, chamadas de idiopáticas ou criptogênicas. Recentemente, em 2010, uma nova classificação foi proposta. Com o avanço da genética, os termos idiopático e sintomático foram em grande parte substituídos por genético e estrutural/metabólico, mas sem a visão dicotômica que prevalecia antes (Berg *et al.*, 2010). Importantes mudanças propostas nessa classificação geraram críticas de vários clínicos e epileptologistas e seu uso ainda está sendo discutido pela comunidade acadêmica (Engel, 2011). Resumidamente, a classificação de 2010 divide as crises epiléticas em três grandes grupos: generalizadas (surgem em algum ponto do cérebro e afetam rapidamente os dois hemisférios), focais (surgem em algum ponto do cérebro e se limitam normalmente à um hemisfério) e desconhecidas (espasmos epiléticos). Os diversos tipos de epilepsia são definidos de acordo com o tipo de crise e características clínicas, como idade de início, causas associadas, comprometimento ou não da consciência, etc (Berg *et al.*, 2010).

Apesar da associação feita por Jackson no século XIX, de crises chamadas de “estado sonhador” com lesões próximas ao uncus no lobo temporal (Jackson e Steward, 1899), a classificação de 1989 foi a primeira a apresentar a epilepsia do lobo temporal (ELT) como uma entidade distinta dentre as crises parciais. Para sua caracterização foram propostos sinais clínicos e achados eletroencefalográficos no período ictal e interictal. A classificação propõe ainda dois subtipos de ELT: a epilepsia amigdal-hipocampal (límbica mesiobasal ou

rinoencefálica) e a epilepsia temporal lateral, frequentemente também chamada de neocortical (ILAE, 1989).

Com a classificação de 2010, foi introduzido o termo epilepsia do lobo temporal medial (ELTM) associado à esclerose hipocampal (EH) (Berg *et al.*, 2010). Essa classificação reforça o conceito da ELTM com EH como uma forma de epilepsia clinicamente distinta, com implicações no diagnóstico, prognóstico e tratamento.

A ELTM pode manifestar-se através de crises parciais simples, frequentemente com auras psiquiátricas (ex.: sensação de *déjà vu*), náusea, desconforto epigástrico, sintomas autonômicos (ex.: rubor facial, palidez ou diaforese), além de auras olfatórias ou gustativas. Entretanto, crises parciais complexas são a apresentação mais comum, usualmente envolvendo uma aura seguida de um olhar fixo, com comprometimento da consciência e cessação das atividades. Automatismos simples ou mais complexos, como mastigação, deglutição, movimentos de membros e até deambulação podem ocorrer. As crises duram tipicamente cerca de um minuto e na maioria das vezes são seguidas de confusão pós-ictal e amnésia (Tatum, Kaplan e Jallon, 2009).

1.1.4 Epidemiologia

A incidência geral de epilepsia, excluindo as convulsões febris e convulsões isoladas, é de aproximadamente 50 casos por 100.000 pessoas-ano (40-70 por 100.000/ano) nos países desenvolvidos (Sander e Shorvon, 1996). Nos países em desenvolvimento, a incidência é consideravelmente mais alta, atingindo valores na faixa de 70-190 por 100.000 pessoas-ano (Sander e Shorvon, 1996).

A prevalência da epilepsia é usualmente descrita como 5 a 10 casos por 1.000 pessoas, excluindo crises febris, crises isoladas e casos inativos. A prevalência de crises epiléticas ao longo da vida gira em torno de 2-5%. Mais de dois terços dos pacientes entram em remissão e a recorrência de crises é rara (Bell e Sander, 2001).

Em relação à idade, observa-se um padrão de alta incidência na infância, decrescendo em pessoas jovens e aumentando novamente em idosos (Sander *et al.*, 1990). Esse padrão está principalmente presente nos países em desenvolvimento (Téllez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012). Aproximadamente 50% dos casos de epilepsia começam nos dois extremos etários, com metade sendo em menores de um ano de idade (Bell e Sander, 2001).

A razão de mortalidade padronizada (mortes em doentes / mortes esperadas para uma população padrão) varia de 1.2 a 9.3, dependendo dos métodos e população estudados, mas de modo geral, é bem evidente que a mortalidade é maior em pacientes com epilepsia quando comparado a controles (Hitiris *et al.*, 2007; Tomson, 2000).

Em relação à ELT, os dados epidemiológicos mais consistentes foram apresentados por Hauser e Kurland após explorar diferentes marcadores de epilepsia em uma comunidade de Rochester, Minnesota, entre 1935 e 1967 (Hauser e Kurland, 1975). A taxa de incidência de ELT encontrada foi de 10,4 por 100.000 entre 1945 e 1964 e 6,5 por 100.000 entre 1935 e 1944. No mesmo período, as taxas de incidência de epilepsia correspondentes foram, respectivamente, 54,3 e 34,7. Nesse estudo, a prevalência calculada de ELT em 1960 foi de 1,7 por 1.000 pessoas, com uma taxa correspondente de epilepsia de 6,2 na população inteira. Outros dados advêm de centros de referência terciários. Semah e colaboradores publicaram um importante estudo no qual 2.200 pacientes com epilepsia foram classificados de acordo com os critérios propostos pela ILAE (Semah *et al.*, 1998). Nesse estudo, 1369 pacientes (62,2%) tinham epilepsia localizada. Desses, 66% tinham ELT, 24% tinham epilepsia frontal, 2% parietal, 3% occipital e 3% multilobar. De todo cohort, 24% tinham epilepsia temporal.

A maior incidência de ELT é relatada por centros onde se realiza o tratamento cirúrgico da epilepsia, nos quais a doença chega a representar 50 a 73% dos casos operados (Télliez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012). Isso se deve provavelmente ao melhor resultado pós-operatório das cirurgias para ELT comparado com as epilepsias extratemporais. Outro fator que pode explicar essa taxa é a alta prevalência de refratariedade ao tratamento farmacológico nos pacientes com ELT.

1.1.5 Anatomia do lobo temporal

Os lobos temporais constituem aproximadamente 17% do volume cerebral humano, 16% no hemisfério direito e 17% no hemisfério esquerdo (Mai, Paxinos e Voss, 2008). O córtex temporal inclui áreas relacionadas com os sentidos auditivo, olfatório, vestibular e visual, além de participar da percepção da linguagem falada e escrita. Além de córtex, o lobo temporal contém também substância branca, parte do ventrículo lateral, a estria terminal, a formação hipocampal e a amígdala.

O lado medial do lobo temporal contém regiões relacionadas com a olfação (uncus e córtex adjacente) e memória semântica (formação hipocampal). A amígdala produz respostas

frente a estímulos sensoriais que já foram parcialmente processados em outra região do cérebro. Essas respostas são majoritariamente involuntárias, mediadas pelo sistema motor autônomo e somático. A amígdala participa ainda de diversas funções mentais que motivam decisões e ações voluntárias, especialmente sentimentos e emoções (Kiernan, 2012).

O lobo temporal é separado dos lobos frontal e parietal pelo sulco lateral. Sua superfície é indentada pelos sulcos temporais superior e inferior, delimitando os giros temporais superior, médio e inferior. A parte posterior do lobo temporal se mescla com o lobo parietal e occipital, sendo seus limites definidos arbitrariamente por linhas retas que conectam diferentes referências anatômicas (ver figura 1).

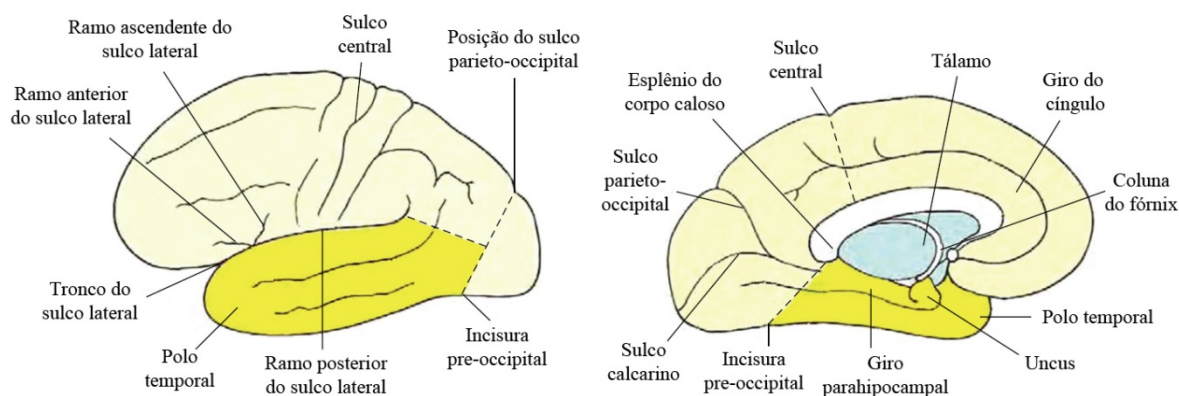


Figura 1 – Limites do lobo temporal e posições dos principais sulcos, giros e outras referências anatômicas das superfícies lateral e medial do hemisfério cerebral esquerdo. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

A margem do córtex cerebral ao longo da base de cada hemisfério cerebral forma um anel frequentemente chamado de lobo límbico, termo cunhado por Broca em 1877 (Broca, 1877). Seus componentes mais importantes são o giro parahipocampal e o giro do cíngulo.

A formação hipocampal é constituída pelo hipocampo, um giro de aspecto enovelado próximo ao giro parahipocampal, além do giro denteado e dos componentes da substância branca *alveus*, fímbria e fórnix (figura 2). O córtex adjacente ao hipocampo é conhecido como área entorrinal e está presente ao longo e toda extensão do giro parahipocampal (Insausti e Amaral, 2004).

A formação hipocampal recebe conexões aferentes indiretas de todo córtex cerebral, afuniladas através do córtex temporal adjacente e do subículo. Sua função mais bem compreendida é a consolidação da memória. O nome hipocampo deriva do latim *hippocampus*, que significa cavalo marinho, uma referência à semelhança com o animal.

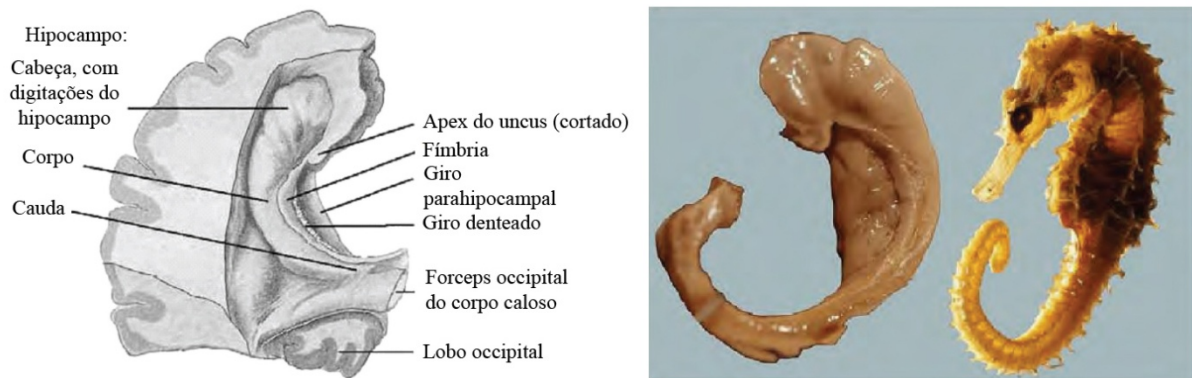


Figura 2 – O hipocampo, giro denteado e fímbria como aparecem após remoção da parte superior do corno temporal do ventrículo lateral e do plexo coróide. À direita, a formação hipocampal dissecada ao lado de um cavalo marinho. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

A arquitetura da formação hipocampal é relativamente uniforme ao longo de seu eixo, como pode ser visto na figura 3. O giro denteado é formado por uma fina e densa camada de células granulares em forma de “C”.

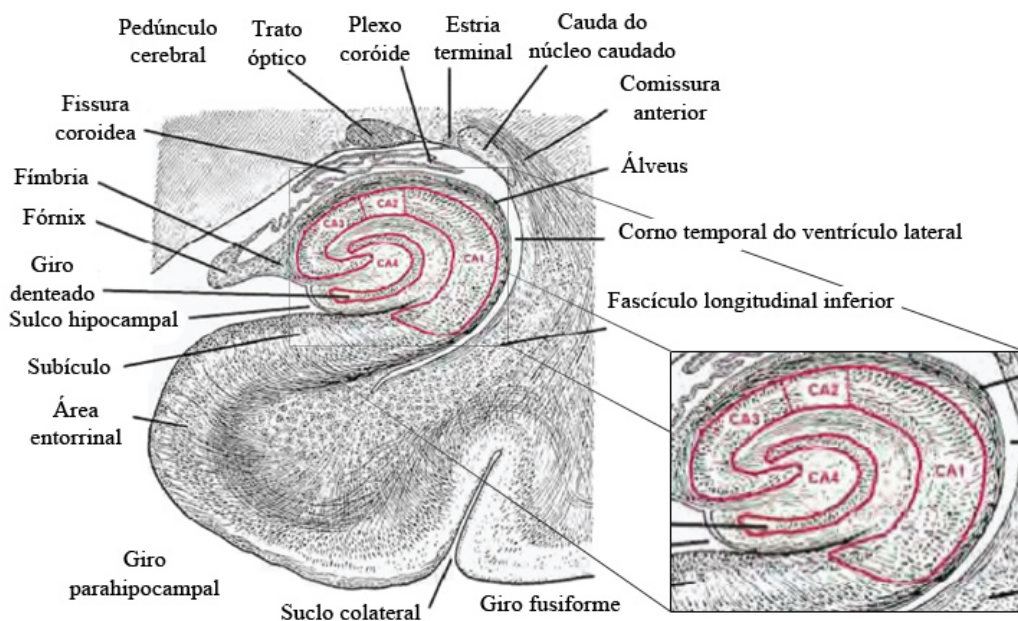


Figura 3 – Secção transversal através do corpo do hipocampo e giro denteado, fissura coróide e corno inferior do ventrículo lateral. O giro denteado e os setores CA do hipocampo estão delimitados em vermelho. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

O hipocampo pode ser dividido em diferentes setores, chamados de cornos de Amon (em referência ao deus grego com chifres de carneiro), abreviados como CA. Essas áreas são numeradas de um a quatro e constituem densos aglomerados de células piramidais semelhantes àsquelas encontradas no neocórtex (Kiernan, 2012).

A amígdala é formada por um grupo de vários núcleos localizados na parte medial do polo temporal, anteriormente e parcialmente sobrepondo a cabeça do hipocampo. A parte medial do complexo recebe fibras do trato olfatório enquanto a parte lateral recebe fibras aferentes diretas e indiretas da maior parte do córtex cerebral. A parte posterior se prolonga por uma curta distância ao longo da estria terminal. O estímulo elétrico da amígdala em humanos evoca o sentimento de medo. Em animais, esse estímulo causa respostas autonômicas e comportamentais relacionadas ao medo (LeDoux, 2000; Maquet *et al.*, 1996). O grande número de conexões da amígdala com o córtex sensorio sugere que essa estrutura tenha na verdade um papel mais amplo na mediação de respostas emocionais frente a estímulos sensorios (Aggleton, 1993; Zald, 2003). A estimulação elétrica e registro em pacientes logo antes da cirurgia para ELT mostrou que a atividade na amígdala, assim como no hipocampo e isocórtex lateral e medial do lobo temporal, está associada a um “estado sonhador” ou *déjà vu* (Bancaud *et al.*, 1994), indicando que a amígdala faz parte do sistema de recuperação de memórias (Buchanan, 2007).

A substância branca subcortical do lobo temporal é formada por três grupos de axônios que se intersectam extensamente. Fibras de associação conectam áreas corticais dentro do mesmo hemisfério. O maior feixe de fibras de associação é o fascículo arqueado, que conecta o córtex temporal ao lobo frontal. Fibras comissurais conectam principalmente, mas não exclusivamente, áreas corticais simétricas. O maior grupo dessa fibras é o corpo caloso. Fibras de projeção conectam áreas corticais com núcleos subcorticais de substância cinzenta. Como exemplo, pode-se citar as fibras que conectam o corpo geniculado medial à área auditiva primária no giro temporal transversal ou as projeções tálamo-corticais e córtico-talâmicas (Kiernan, 2012).

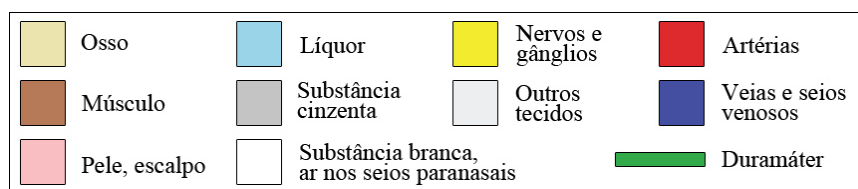


Figura 4 – Esquema de cores usado nas figuras 5-7. Adaptado de (Kiernan, 2012).

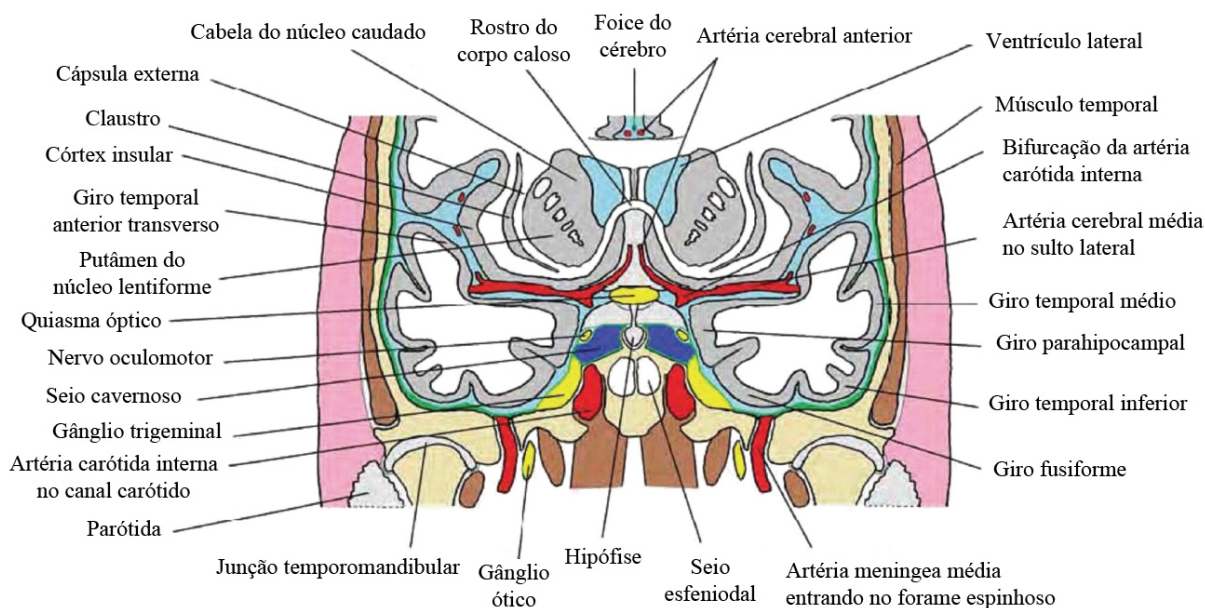


Figura 5 – Relações anatômicas do lobo temporal. Corte coronal esquemático passando pelo polo temporal, anterior à amígdala, hipocampo e corno temporal. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

O suprimento sanguíneo do lobo temporal advém tanto do sistema carotídeo como do sistema vertebro-basilar. Os vasos de maior importância são a artéria coroídea anterior, a artéria cerebral média e a artéria cerebral posterior (Kiernan, 2012).

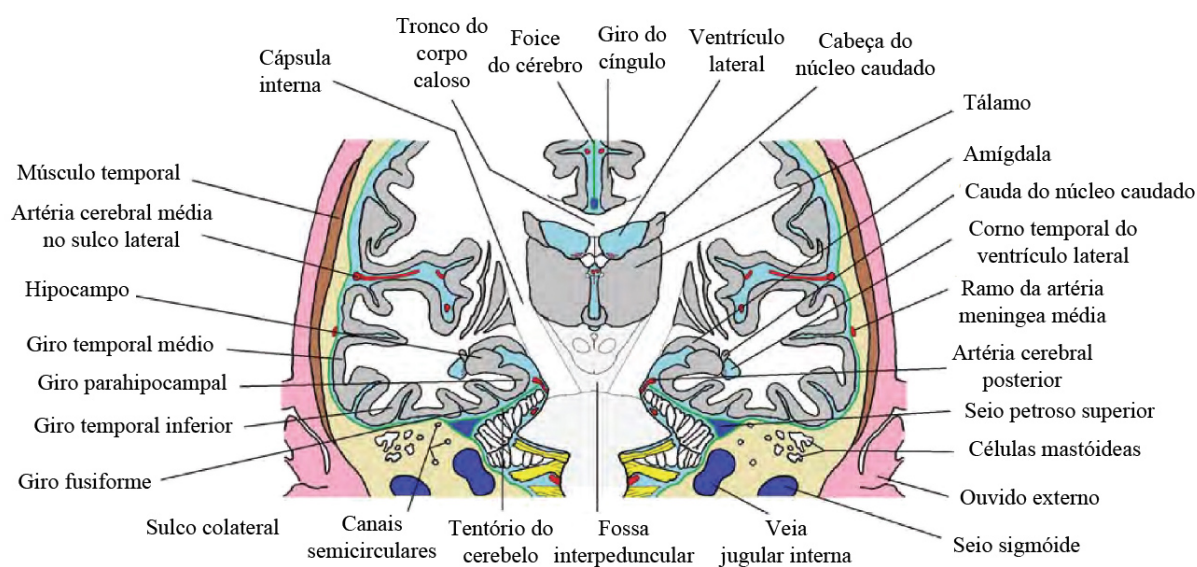


Figura 6 – Relações anatômicas do lobo temporal. Corte coronal esquemático passando pela amígdala e hipocampo. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

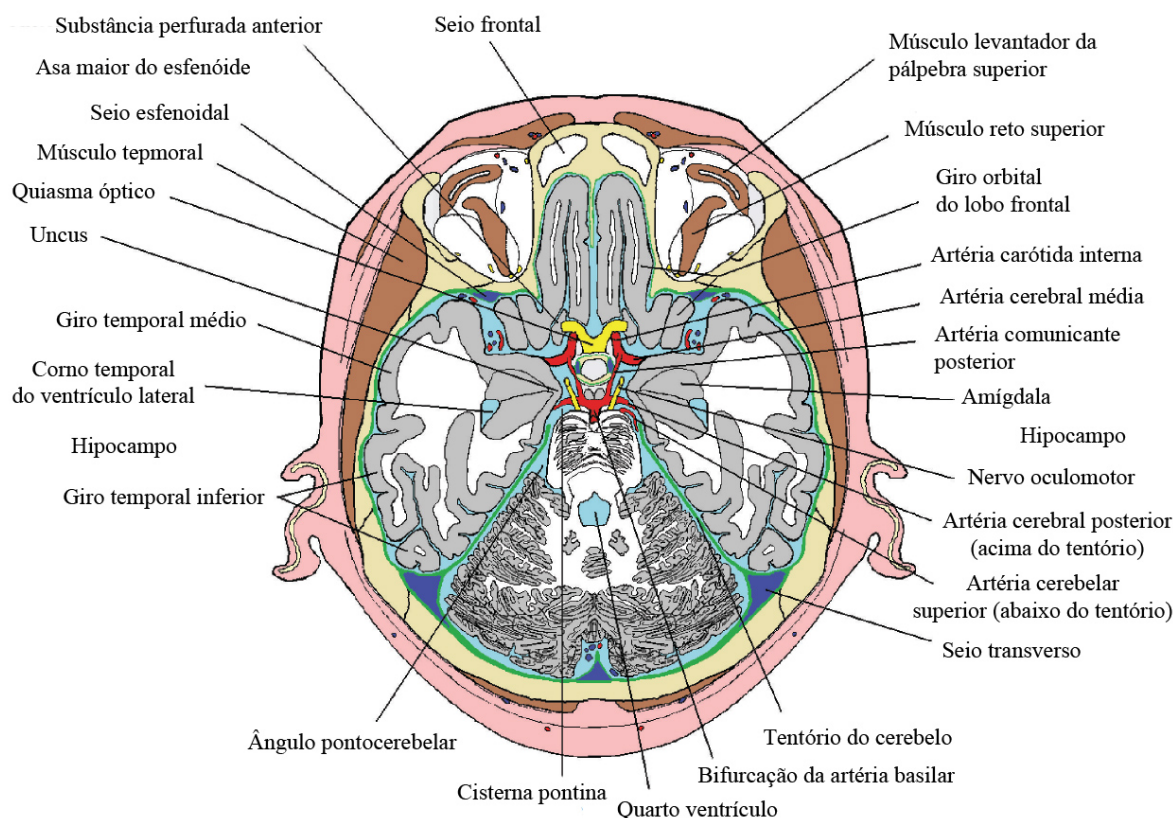


Figura 7 – Relações anatômicas do lobo temporal. Corte transversal esquemático passando pela hipófise. *Adaptado de* (Kiernan, 2012).

1.1.6 Neuropatologia da epilepsia de lobo temporal

Os achados patológicos mais frequentemente encontrados em espécimes ressecados na cirurgia para tratamento da ELT são a esclerose hipocampal (EH), malformações, tumores, lesões isquêmicas, lesões traumáticas antigas e lesões inflamatórias (Al Sufiani e Ang, 2012). Esses diferentes achados serão detalhados a seguir.

1.1.6.1 Esclerose hipocampal

A EH é um achado frequente nos espécimes cirúrgicos de pacientes com ELT, sendo que sua incidência varia de 48 a 73% (Blümcke, Thom e Wiestler, 2002; Lee *et al.*, 2001; Tassi *et al.*, 2009). Apesar de sua patogênese ser ainda desconhecida, estudos mostram uma importante associação desse achado com a presença de insultos precipitantes iniciais (IPIs), incluindo convulsões febris prolongadas durante a infância, trauma, hipóxia e infecções intracranianas usualmente, mas não sempre, antes dos cinco anos de idade (Maher e McLachlan, 1995; Wieser, 2004). Segundo a ILAE, a EH pode ser definida como perda

neuronal e gliose no setor CA1 e CA4 do hipocampo (Wieser, 2004), o que pode ser visto na figura 8.

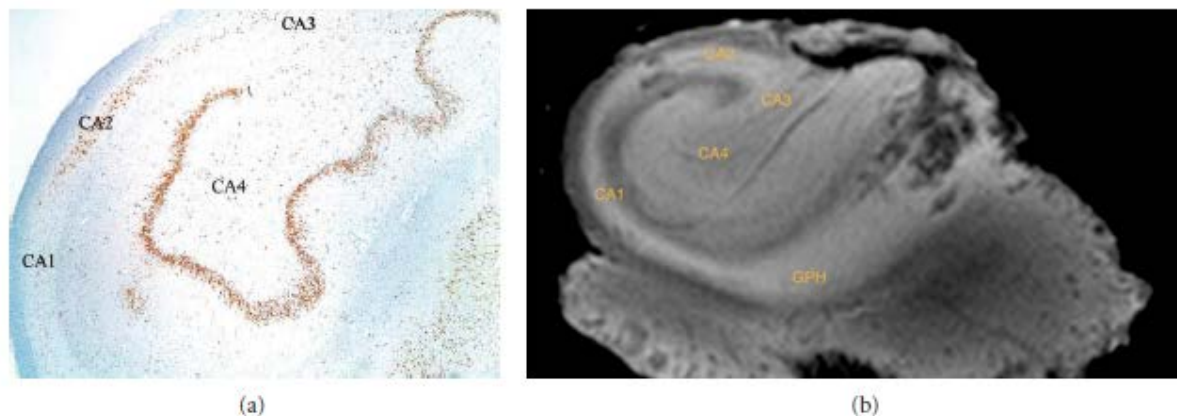


Figura 8 – Esclerose hipocampal. Perda neuronal nas áreas CA1, CA3 e CA4, com gliose. (a) Imunoreatividade NeuN. Magnificação original de x20. *Adaptado de* (Al Sufiani e Ang, 2012). (b) Imagem obtida em RNM de 4.7 tesla. Peça de hipocampo retirada de um dos pacientes do estudo identificando as áreas CA1 a CA4. GPH = giro parahipocampal. *Imagem adquirida no Centro de Tecnologia e Pesquisa em Magneto-Ressonância da UFMG e legendada por Dr. Bruno Costa.*

Histologicamente, a perda de neurônios piramidais em CA1 é importante, sendo menos proeminente em nas áreas CA3 e CA4. Em aproximadamente 50% dos casos de EH, a dispersão de células granulares no giro denteado pode ser demonstrada (Wieser, 2004). A proliferação glial, particularmente astrocítica, parece contribuir para o excesso de glutamato ligado à geração de crises epilépticas na ELT. A coexistência de uma doença cerebral extrahipocampal em casos de EH é chamada de patologia dupla, com uma prevalência relatada de 5 a 34% e um pior prognóstico (Cendes *et al.*, 1995; Lévesque *et al.*, 1991; Raymond *et al.*, 1994; Tassi *et al.*, 2009).

1.1.6.2 Malformações do desenvolvimento cortical

As malformações do desenvolvimento cortical (MDC) englobam um extenso grupo de anomalias com apresentação clínica variável e que são atribuíveis a diferentes mecanismos patogênicos durante o desenvolvimento pré e pós-natal (Blümcke *et al.*, 2009). Esses mecanismos influenciam diferentes processos como proliferação celular, apoptose, migração neuronal e organização cortical.

A displasia cortical focal (DCF) é um subtipo de MDC citado como causa frequente de epilepsia crônica refratária em crianças e jovens adultos (Blümcke *et al.*, 2009). Ela pode ser dividida nos tipos I, II, ou III de acordo com critérios histopatológicos (Blümcke *et al.*,

2011; Palmmini *et al.*, 2004), como pode ser visto na figura 9. A prevalência da DCF em casos de ELT varia de 9 a 45% e, assim como a EH, também está estatisticamente associada a convulsões febris (Al Sufiani e Ang, 2012). Segundo Tassi e colaboradores, as malformações do desenvolvimento cortical, particularmente a DCF, parecem predispor a convulsões febris e as crises recorrentes, por sua vez, resultam em EH (Tassi *et al.*, 2009).

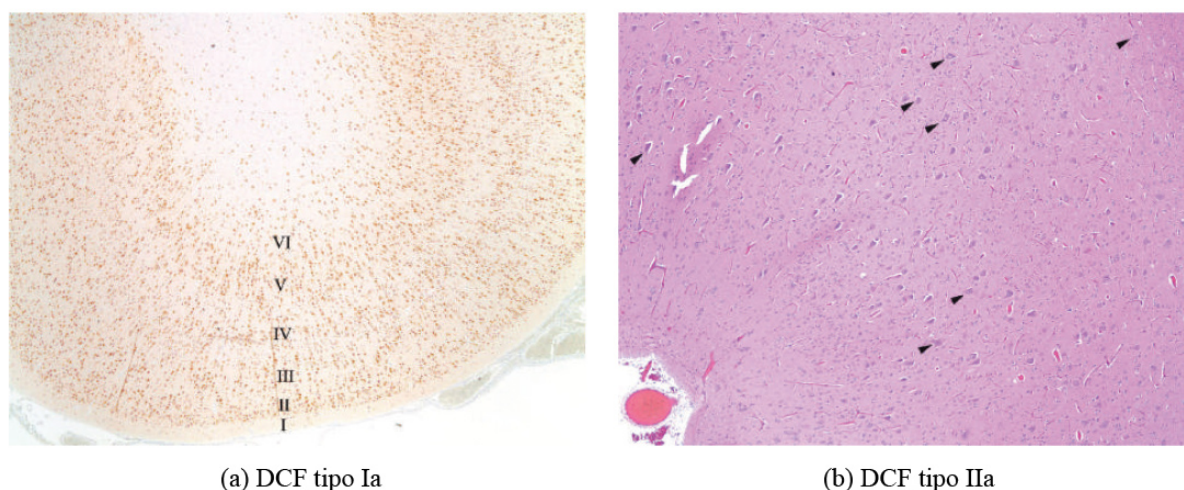


Figura 9 – Displasia cortical focal (DCF). (a) DCF tipo Ia mostra arranjos microcolunares de neurônios corticais com preservação das camadas corticais. Imunorreatividade NeuN. Magnificação original x20. (b) DCF tipo IIa, desorganização laminar e neurônios dismórficos (setas), distribuídos por toda espessura cortical (poupando a camada molecular) e substância branca subjacente. Colocaração Hematoxilina-Eosina. Magnificação original x40. *Adaptado de* (Al Sufiani e Ang, 2012).

1.1.6.3 Outras causas

A epilepsia do lobo temporal pode ainda estar associada a causas menos frequentes, como a meningioangiomatose, malformações vasculares, hamartomas e tumores como meningioma ou glioma (Al Sufiani e Ang, 2012). Além disso, pode ser decorrente de lesões pós-traumáticas, destrutivas e isquêmicas. Essas lesões estão frequentemente localizadas na parte basal do lobo temporal, onde contusões corticais são comuns.

Outras causas ainda descritas na literatura, particularmente nos países em desenvolvimento, são lesões inflamatórias localizadas, como abscessos cerebrais, granulomas (tuberculose) e cistos parasíticos como os de neurocisticercose e hidatidose (Bianchin *et al.*, 2010; Duishanbai *et al.*, 2010).

A neurocisticercose é uma doença endêmica nos países em desenvolvimento e pode ser caracterizada como uma importante causa de epilepsia (Garcia e Brutto, Del, 2005). Em um estudo transversal com 512 pacientes portadores de epilepsia refratária, 54.8% tinham

ELTM associado a EH e 37% do total também apresentavam neurocisticercose. Em comparação, a prevalência de neurocisticercose em pacientes com outras lesões epileptogênicas (como displasia cortical e tumores cerebrais) era de apenas 15% (Velasco *et al.*, 2006). Segundo Bianchin e colaboradores, acredita-se em três possibilidades para explicar a relação da neurocisticercose com a ELTM associada a EH: (a) o paciente tem as duas doenças por coincidência (Leite *et al.*, 2000); (b) ambas as doenças podem ter os mesmos fatores predisponentes, incluindo fatores socioeconômicos; (c) a neurocisticercose pode funcionar como um IPI levando a ELTM associada a EH típica (Bianchin *et al.*, 2006; Velasco *et al.*, 2006; Wichert-Ana *et al.*, 2004).

1.1.6.4 Inflamação e epilepsia

O papel do processo inflamatório e a resposta imune na epileptogênese está bem documentada em modelos animais e é considerada uma causa plausível da epileptogênese em humanos (Aronica e Crino, 2011; Vezzani e Granata, 2005). De fato, o papel da inflamação na fisiopatologia da epilepsia tem recebido atenção crescente na última década.

Evidências sugerem a ocorrência da ativação do sistema imune inato e adaptativo na epilepsia humana e que a resposta inflamatória pode contribuir para a geração e recorrência de crises convulsivas e lesão neuronal relacionada às crises (Choi e Koh, 2008; Vezzani *et al.*, 2011). Estudos experimentais com roedores mostram que as reações inflamatórias podem aumentar a excitabilidade neuronal, restringir a sobrevivência celular e aumentar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica (Vezzani e Granata, 2005).

A análise de peças cirúrgicas de pacientes operados para tratamento de epilepsia focal refratária mostra uma reação inflamatória complexa e sustentada, incluindo a ativação da micróglia e astrócitos, além da produção de diversas moléculas pró-inflamatórias. A ativação de cascatas inflamatórias na ELT é ainda sustentada por análises de perfil de expressão gênica (Aronica e Crino, 2011). Um resumo da cascata fisiopatológica dos eventos inflamatórios na epilepsia pode ser visto na figura 10.

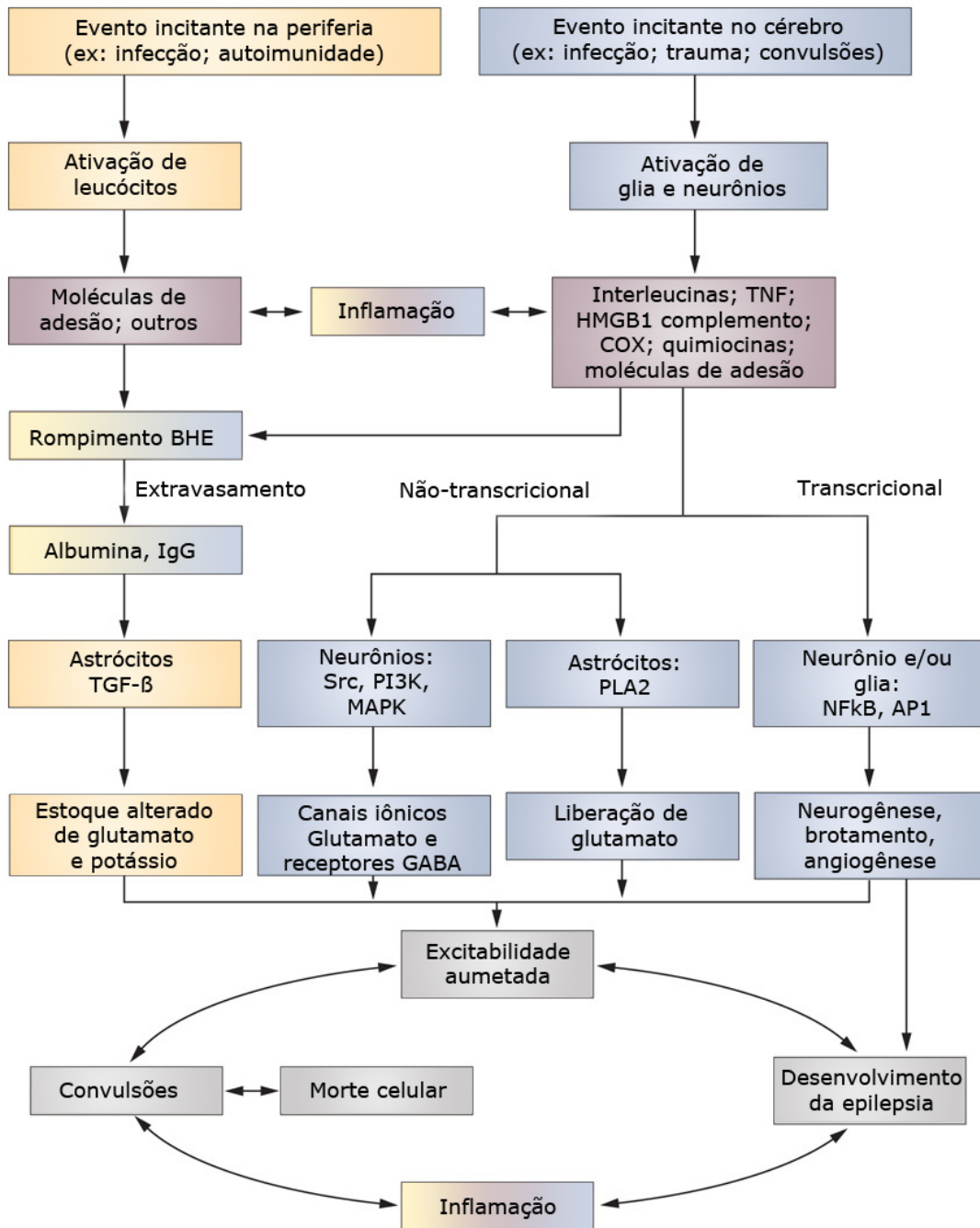


Figura 10 – Eventos patofisiológicos iniciados no SNC por lesões locais, infecções periféricas ou como resultado de uma doença auto-imune podem levar à ativação de células cerebrais ou leucócitos. Essas células liberam mediadores inflamatórios no cérebro ou sangue, iniciando assim uma cascata de eventos. Os efeitos da inflamação no cérebro contribuem para a geração de crises convulsivas e morte celular que, por sua vez, causa mais inflamação, levando a um ciclo vicioso de eventos que contribuem para o desenvolvimento da epilepsia. A via periférica está em amarelo, a via do SNC está em azul e moléculas inflamatórias estão em rosa. Cores mescladas mostram a contribuição de cada via para a inflamação e lesão da barreira hemato-encefálica. Abreviações: AP1 = proteína de ativação 1; BHE = barreira hemato-encefálica; COX = ciclooxigenase; GABA = ácido gama-aminobutírico; HMGB1 = grupo de alta mobilidade 1; MAPK = proteína-quinase ativada por mitogênio; NFκB = fator nuclear kappa B; PI3K = fosfoinositídeo 3-quinase; PLA2 = fosfolipases A2; TGF-β = fator de crescimento transformador beta; TNF = fator de necrose tumoral. *Adaptado de (Vezzani et al., 2011).*

1.1.7 Tratamento farmacológico da epilepsia

Antiepilépticos (AEs) são normalmente a primeira linha de tratamento em pacientes com epilepsia. Mais de 20 medicações estão disponíveis atualmente (Bialer, 2012). Os principais mecanismos de ação envolvem a potencialização GABAérgica, inibição de canais de sódio voltagem-dependentes, redução da captação neuronal de cálcio, redução dos neurotransmissores excitatórios aspartato e glutamato, além de outros mecanismos (Schachter e Schomer, 1997). A estratégia de tratamento com AEs deve ser individualizada, levando em conta o tipo de epilepsia, classificação das crises, comorbidades e uso associado de outras medicações (Smithson e Walker, 2012).

1.1.8 Resistência ao tratamento farmacológico

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com epilepsia não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico com AEs (Kwan e Brodie, 2000; Shorvon, 1996). Dentre os portadores de ELTM associado a EH (confirmado via RNM) essa porcentagem pode chegar a quase 90% (Engel, 2001). De fato, em um grande estudo de um centro terciário localizado em Paris, observou-se que apenas 11% dos pacientes com EH e apenas 3% dos pacientes com patologia dupla estavam há mais de um ano livres de crises (Semah *et al.*, 1998). Outro estudo, realizado em um centro de atendimento primário em Glasgow, também encontrou maior número de casos refratários entre pacientes com EH e relatou que apenas 46% desses pacientes estavam livres de crises há mais de um ano (Stephen, Kwan e Brodie, 2001). A diferença entre os achados no centro primário e terciário sugere uma incidência relativamente alta de uma forma benigna de ELTM associado a EH, porém, não é claro quantos pacientes atendidos no centro primário estavam na verdade em um período “silencioso” e futuramente poderiam desenvolver a resistência ao tratamento farmacológico (Wieser, 2004).

De fato, poucos pacientes com epilepsia refratária apresentam essa característica desde o início da doença. Portadores frequentemente passam por um período de quiescência entre a primeira crise epiléptica e o desenvolvimento da resistência ao tratamento farmacológico (Berg *et al.*, 2006). Isso pode explicar porque epilepsias potencialmente tratáveis cirurgicamente podem demorar 20 anos ou mais até o encaminhamento para cirurgia. Além disso, esse padrão de evolução da doença sugere que seu substrato patológico seja progressivo (Wieser, 2004), o que é condizente com a teoria da resposta imune na epileptogênese. A

progressividade da ELTM associada a EH é ainda corroborada por evidências neuropsicológicas, como um aumento gradual no déficit de memória, além do surgimento aumentado de picos contralaterais no EEG (Wieser, 2004).

A resistência farmacológica pode ainda ser analisada do ponto de vista genético. Baseado em estudos experimentais e clínicos, as duas hipóteses mais aceitas para o entendimento do mecanismo genético subjacente à resistência a múltiplos fármacos são: (a) remoção de AEs do tecido epileptogênico a partir da expressão excessiva de transportadores multi-fármacos e (b) sensibilidade reduzida dos alvos farmacológicos no tecido epileptogênico (Schmidt e Löscher, 2005). De fato, estudos recentes têm demonstrado diversos polimorfismos genéticos relacionados à resistência a múltiplos AEs (Cavalleri *et al.*, 2011; Kesavan, Kukreti e Adithan, 2011). O recém aumento na disponibilidade de técnicas como *Whole-Genome Sequencing* (WGS) e *Genome Wide Association Studies* (GWAS) promete avanços no estudo da genética da epilepsia e da resistência ao tratamento farmacológico, podendo levar à descoberta de novos alvos terapêuticos e tratamentos direcionados a genótipos específicos (Ferraro, 2012).

1.1.9 Tratamento cirúrgico da epilepsia de lobo temporal

A ELTM é há muitos anos a síndrome epiléptica mais comumente e mais eficientemente tratada com ressecção cirúrgica. De fato, a ELTM constitui o protótipo das chamadas “síndromes remediáveis cirurgicamente”, com taxas de sucesso variando de 70 a 90% (Engel, 2001).

Além de ser nitidamente superior ao tratamento medicamentoso (Wiebe *et al.*, 2001), algumas evidências sugerem que o tratamento cirúrgico é capaz de evitar, ou até reverter, transtornos psiquiátricos interictais que comumente são desenvolvidos por pacientes com ELTM, mas apenas se a intervenção ocorrer precocemente no curso da doença (McLachlan *et al.*, 1997; Sperling MR, 1996).

Da extensa literatura publicada desde 1990 sobre a efetividade da cirurgia para a ELTM, muitos dos estudos mais recentes tem focado na identificação de variáveis (fatores preditivos ou de risco) associadas ao resultado operatório (Wieser, 2004).

McIntosh e colaboradores publicaram em 2001 uma revisão sistemática de 126 artigos relatando o resultado pós-operatório em pacientes onde foi feita lobectomia temporal

(McIntosh, Wilson e Berkovic, 2001). Foram analisadas publicações entre Janeiro de 1990 e Abril de 2000. O sistema mais frequentemente utilizado para descrever o resultado pós-operatório foi a classificação de Engel (50% dos estudos). A taxa de sucesso da cirurgia (ausência de crises) relatada nos estudos variou de 33 a 93%, com uma média de 70% (mediana 67%). Em relação aos fatores preditivos, foram encontradas fortes evidências de que o sexo do paciente, idade de início da epilepsia e frequência de convulsões pré-operatórias não estavam associadas com o resultado pós-operatório. A relação com IPIs, principalmente convulsões febris, se mostrou controversa, sendo que a maioria dos estudos apontou relações não significantes. Isso pode ser devido ao fato da maioria dos estudos obterem informações sobre IPIs de registros médicos e não de relatos dos pacientes ou seus familiares. Estudos com RNM mostraram uma melhor resposta em pacientes onde foi identificado a EH. O lado operado não mostrou relação com a resposta pós-operatória. Um estudo multicêntrico com 339 pacientes acompanhados por dois anos após a cirurgia para epilepsia mostrou que apenas a atrofia hipocampal e a ausência de crises tônico-clônicas generalizadas antes da cirurgia de ressecção temporal eram fatores de predição para remissão de crises nesse período (Spencer *et al.*, 2005).

1.1.9.1 Tipos de cirurgias

O principal objetivo da cirurgia para tratamento da ELT é a retirada de todo tecido epileptogênico evitando ao mesmo tempo déficits funcionais. As três abordagens mais frequentemente adotadas são a lobectomia temporal anterior (LTA), a amigdalohipocampectomia seletiva transcortical (ASTC) e a amigdalohipocampectomia seletiva transylviana (ASTS) (Kucukyuruk *et al.*, 2012). Apesar de milhares de pacientes com ELT já terem sido operados no mundo, ainda há controvérsia sobre a melhor abordagem cirúrgica (Lutz *et al.*, 2004; Tanriverdi *et al.*, 2008; Wieser e Yaşargil, 1982; Wieser *et al.*, 2003).

A LTA envolve a retirada de todas as estruturas temporais laterais e mediais, seja em bloco ou separadamente. A ASTC envolve apenas a retirada das estruturas mediais, isto é, do hipocampo, giro parahipocampal, uncus e amígdala (Al-Otaibi *et al.*, 2012). Tanto a LTA quanto a ASTC são técnicas com uma abordagem lateral e envolvem a retirada de tecido neocortical (ver figura 11). Uma revisão de 53 artigos abordando a extensão da ressecção em cirurgias para ELT feito por Schramm mostrou que a LTA e ASTC apresentam resultados

similares em relação à ausência de crises após a cirurgia. A ASTC, entanto, apresenta menores déficits cognitivos e um melhor resultado neuropsicológico (Schramm, 2008).

A ASTS é uma abordagem parecida com a ASTC, porém seu acesso se dá pela fissura de Sylvius (ou sulco lateral), evitando a incisão no neocórtex temporal. Um estudo comparativo entre as duas técnicas não mostrou diferença significativa entre o sucesso cirúrgico e déficits cognitivos, exceto para a fluência fonêmica, que foi discretamente melhor após a ASTC (Lutz *et al.*, 2004).

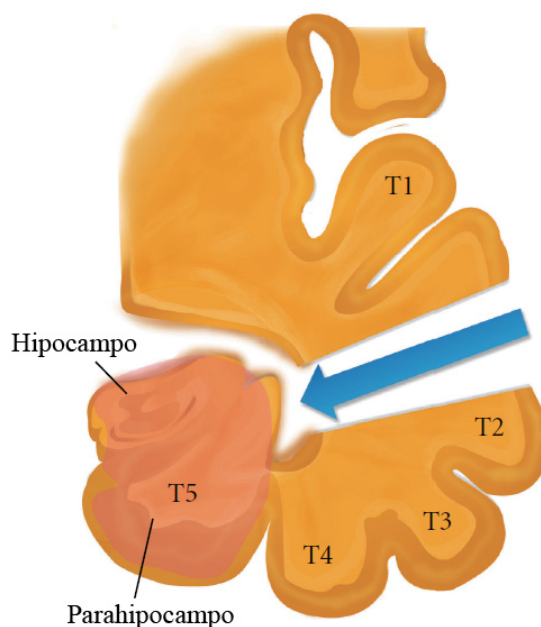


Figura 11 – Diagrama representando o acesso da amigdalohipocampectomia seletiva transcortical (ASTC). Adaptado de (Al-Otaibi *et al.*, 2012)

A comparação entre a taxa de sucesso das diferentes abordagens cirúrgicas é complexa devido à falta de critérios padronizados para o resultado cirúrgico (Al-Otaibi *et al.*, 2012). Alguns estudos sugerem que a quantidade de tecido temporal medial ressecado está correlacionada com a taxa de sucesso cirúrgico (Awad *et al.*, 1989; Bonilha *et al.*, 2004; Nayel, Awad e Luders, 1991; Renowden *et al.*, 1995; Wyler, Hermann e Somes, 1995). Resquícios de tecido epileptogênico são um fator de risco conhecido para a recorrência de crises epilépticas e uma segunda abordagem cirúrgica deve ser avaliada nesses casos. O estado neuropsicológico e a qualidade de vida dos pacientes apresenta o maior índice de melhora quando a ausência de crises é alcançada (Wiebe *et al.*, 2001).

1.1.9.2 Classificação pós-operatória

Apesar da proposição de uma nova classificação pós-operatória para cirurgias de tratamento da epilepsia pela ILAE em 2001 (Wieser *et al.*, 2001), a classificação ainda mais adotada é a classificação publicada por Engel em 1993 (Engel *et al.*, 1993). A finalidade dessa classificação é a quantificação das crises epiléticas pós-operatórias, variando da classe I (ausência de crises epiléticas) até a classe IV (sem melhora considerável), com diversas subdivisões para detalhamento (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação de Engel para o resultado pós-operatório.

Classe I	Livre de crises incapacitantes*
A	Completamente livre de crises desde a cirurgia
B	Crises parciais simples não incapacitantes apenas desde a cirurgia
C	Algumas crises incapacitantes desde a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes por pelo menos 2 anos
D	Convulsões generalizadas apenas com descontinuação de AE
Classe II	Raras crises incapacitantes (“quase livre de convulsões”)
A	Inicialmente livre de crises incapacitantes mas agora com raras convulsões
B	Raras crises incapacitantes desde a cirurgia
C	Crises incapacitantes desde a cirurgia, mas raras por pelo menos 2 anos
D	Apenas crises noturnas
Classe III	Melhora considerável**
A	Redução considerável nas convulsões
B	Intervalos livres de crises aumentados correspondendo a mais da metade do tempo de seguimento, mas não menor que 2 anos
Classe IV	Sem melhora considerável
A	Redução significativa das crises
B	Sem mudanças notáveis
C	Piora das crises

Nota: *Exclui crises pós-operatórias precoces nas primeiras semanas. **A determinação de “melhora considerável” deve incluir a análise de dados adicionais como porcentagem de redução de crises epiléticas, função cognitiva e qualidade de vida. *Adaptado de* (Engel *et al.*, 1993).

1.2 A tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de Medicina Nuclear que produz imagens representativas da fisiologia orgânica utilizando radionuclídeos emissores de pósitrons (como carbono-11, oxigênio-15, nitrogênio-13, flúor-18 e rubídio-82).

Os pósitrons correspondem à anti-partícula dos elétrons e são emitidos pelo núcleo de isótopos com excesso de prótons. Eles percorrem uma curta distância no tecido até ocorrer a aniquilação com um elétron e formação de um par de fótons de 511 keV cada, em sentidos opostos (figura 12).

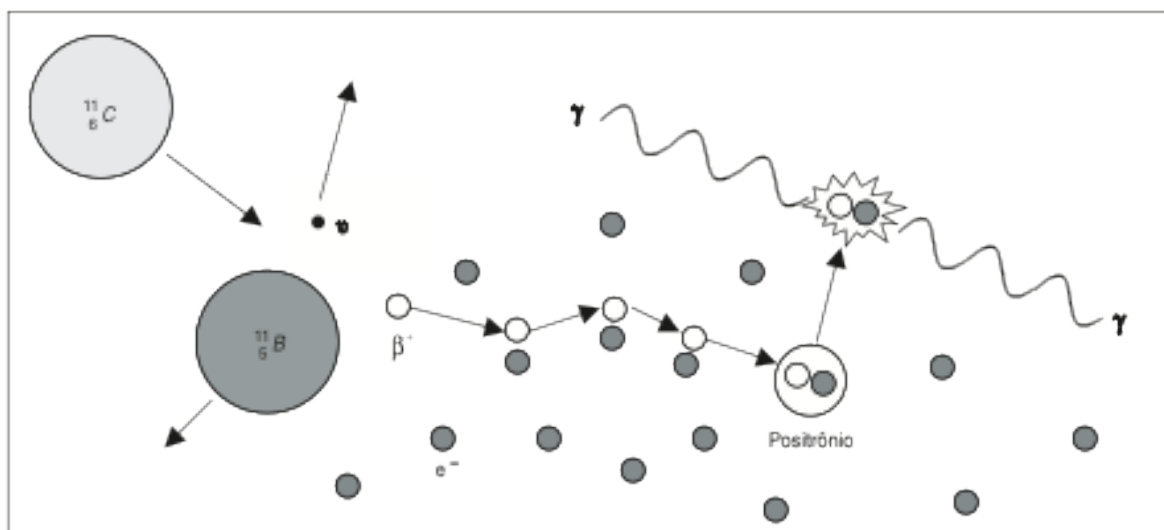


Figura 12 – Tomografia por emissão de pósitrons (PET): esquema de decaimento do $^{11}_6\text{C}$ para $^{11}_5\text{B}$ e da aniquilação do pósitron com elétron e formação do par de fótons de 511 keV cada, em sentidos opostos. *Adaptado de* (Robilotta, 2006).

A detecção dos fótons no PET se dá pelo uso de cristais de cintilação acoplados a tubos fotomultiplicadores. Modernos sistemas de PET são formados por até 15.000 desses detectores dispostos em anéis adjacentes. A identificação da incidência de dois fótons dentro de intervalos da ordem de 10 a 12 nanossegundos permite ao aparelho inferir a localização onde ocorreu a aniquilação. Um complexo sistema de análise, discriminação e processamento forma então a imagem tomográfica (figura 13).

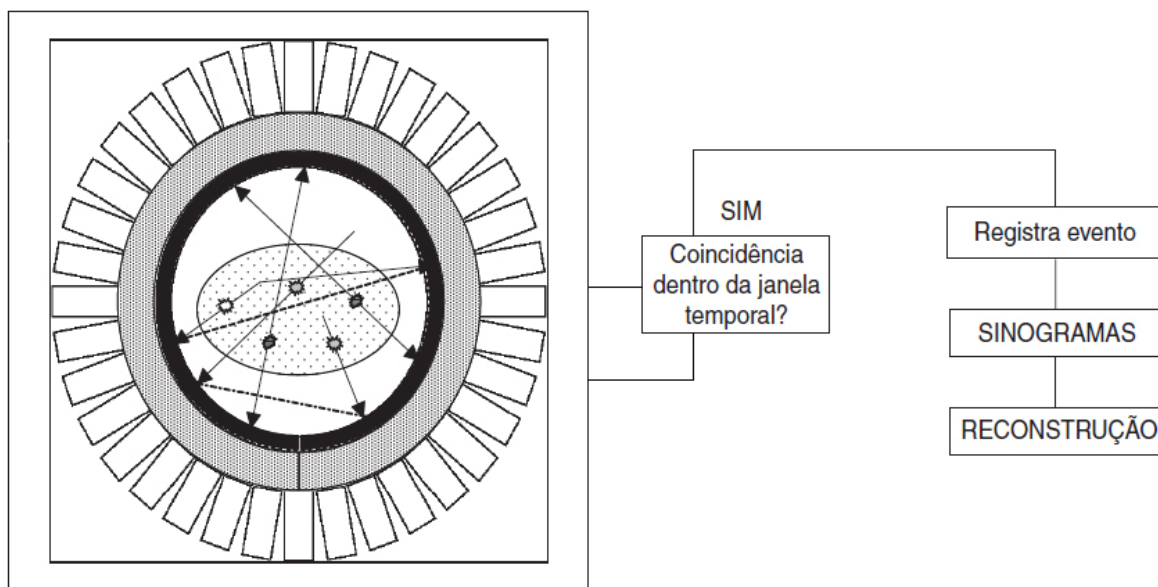


Figura 13 – Esquema de detecção por coincidência (pares de fótons) em sistemas dedicados de tomografia de emissão de pósitrons (PET). *Adaptado de* (Robilotta, 2006)

Os radionuclídeos podem ser administrados diretamente, como no caso do oxigênio-15, usado para avaliar o fluxo sanguíneo e consumo de oxigênio cerebral, ou antes ser ligados a um substrato (por exemplo uma proteína) formando um radiotraçador. O estudo da distribuição desse traçador no organismo permite mapear funções biológicas normais e anormais de órgãos e células. Um dos traçadores mais usados até hoje é a fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG). Trata-se de um análogo da glicose, que é transportado para o meio intracelular, onde sofre fosforilação. Uma vez fosforilado, não é mais metabolizado, permanecendo “aprisionado” no citoplasma. Seu acúmulo dentro da célula tem o potencial de rastrear a captação de glicose. No caso do PET cerebral, sua concentração na imagem representa as taxas de metabolismo glicolítico do encéfalo, as quais são consideradas uma medida estimada da atividade neuronal e sináptica (Attwell e Iadecola, 2002).

A distância percorrida pelo pósitron emitido pelo ^{18}F até que ocorra a aniquilação com o elétron é de aproximadamente 2-3 mm, o que implica em uma resolução teórica máxima do ^{18}F -FDG PET de 2-3 mm. Os tomógrafos disponíveis atualmente são capazes de atingir resoluções de até 3 mm (Kennedy *et al.*, 2006).

A produção do ^{18}F -FDG começa com a formação do flúor-18 em um acelerador de partículas chamado de ciclotron. Essa máquina é capaz de acelerar prótons a uma energia de aproximadamente 18 MeV. Esses prótons são direcionados contra um alvo contendo água enriquecida (H_2^{18}O) formando o flúor-18, que passa então por uma série de processos

químicos automatizados para a sintetização do ^{18}F -FDG. A meia-vida do ^{18}F -FDG é de aproximadamente 110 minutos.

A técnica de PET/CT, que combina imagens estruturais da tomografia computadorizada (TC) com os dados do PET, oferece a capacidade de correlação e associação de anormalidades anatômicas e funcionais. Trata-se de uma tecnologia relativamente nova: o primeiro PET/CT do mundo se tornou operacional apenas em 1998 (Beyer *et al.*, 2000).

1.2.1 ^{18}F -FDG PET e a epilepsia

O uso do PET no estudo do cérebro apresentou grande desenvolvimento nos últimos 35 anos (Jones e Rabiner, 2012). Essa modalidade da imagem funcional tem se mostrado particularmente útil no estudo da epilepsia, visto que condições epiléticas resultam em significantes alterações fisiológicas cerebrais que podem ser identificadas através do PET (Newberg e Alavi, 2005).

Como epilepsias generalizadas afetam uma grande parte do cérebro, normalmente é difícil isolar o foco epilético de outras áreas afetadas secundariamente. Entretanto, no caso de epilepsias parciais e outros tipos de crise que se originam de um foco específico, o ^{18}F -FDG PET pode ser útil na identificação do sitio primário (Newberg e Alavi, 2005).

Geralmente o ^{18}F -FDG PET mostra que, durante uma crise, o metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral estão significativamente aumentados e, no período interictal, tanto o metabolismo como o fluxo sanguíneo cerebral estão diminuídos (Duncan, 1997). No caso de crises generalizadas, não se observam áreas focais de hipometabolismo interictal no ^{18}F -FDG PET (Theodore *et al.*, 1985). Para crises parciais, entretanto, o ^{18}F -FDG PET usualmente evidencia áreas focais de atividade metabólica aumentada no período ictal e diminuída no período interictal (Abou-Khalil *et al.*, 1987; Engel *et al.*, 1982, 1982, 1983; Theodore *et al.*, 1983, 1984).

A literatura mostra que áreas isoladas de hipometabolismo interictal podem ser identificadas em 55 a 80% dos pacientes com anormalidades focais evidenciadas no EEG de superfície (Duncan, 1992; Engel, 1991; Engel *et al.*, 1982; Henry *et al.*, 1991). Essas áreas frequentemente parecem mais extensas do que as anormalidades anatômicas observadas na RNM (Duncan, 1997; Theodore *et al.*, 1986).

As razões exatas para o hipometabolismo interictal ainda não estão claras até o momento (Willmann *et al.*, 2007). Presume-se frequentemente que o hipometabolismo cerebral reflete a perda de células neuronais. No entanto, em pacientes com epilepsia, este reflete melhor o grau de disfunção cerebral do que o comprometimento estrutural *per se*. Parte dessa disfunção cerebral pode ser explicada pela perda de sinapses e pela atividade elétrica anormal gerada no córtex disfuncional (DeCarli, McIntosh e Blaxton, 1995). Neste sentido, a extensão do hipometabolismo para regiões além do lobo temporal é um achado comum em pacientes com ELT (Rosenow e Lüders, 2001; Theodore, 1992). Assim, as imagens PET de hipometabolismo regional devem ser interpretadas como evidência de uma rede neural disfuncional.

É importante salientar que o hipometabolismo identificado no ^{18}F -FDG PET não é nem específico para epilepsia, nem característico da esclerose hipocampal ou qualquer outra lesão patológica subjacente (Carne, 2004; Chee *et al.*, 1993; Lamusuo *et al.*, 2001; Radtke *et al.*, 1993; Valk *et al.*, 1993).

1.2.2 ^{18}F -FDG PET na avaliação pré-cirúrgica

Um dos pré-requisitos para o sucesso da cirurgia no tratamento da ELT é a localização precisa do foco epilético (Engel, 1999). Na maioria dos casos, essa localização pode ser feita de maneira não invasiva, particularmente quando há resultados concordantes entre o vídeo-EEG e a RNM (So, 2002; Thadani *et al.*, 1995). Quando isso não acontece, uma abordagem invasiva com EEG profundo pode ser necessária. Dentro desse contexto, diversos estudos têm abordado a utilidade do ^{18}F -FDG PET na avaliação pré-cirúrgica desses pacientes. Os resultados são promissores e mostram que o ^{18}F -FDG PET pode reduzir o número de estudos invasivos com o EEG profundo, diminuindo os riscos para o paciente (Debets *et al.*, 1990; LoPinto-Khoury *et al.*, 2012; Theodore *et al.*, 1997).

Willmann e colaboradores publicaram uma meta-análise de 46 estudos realizados entre 1992 e 2006 para avaliar o valor diagnóstico preditivo adicional do ^{18}F -FDG PET na avaliação pré-operatória de pacientes com ELT (Willmann *et al.*, 2007). Foi evidenciado que o hipometabolismo ipsilateral observado no PET tinha um valor preditivo positivo (VPP) de 86% para uma boa resposta cirúrgica. Para pacientes com RNM normal e achados não-localizatórios no ECG ictal, o VPP do ^{18}F -FDG PET foi respectivamente 80% e 72%. Os autores concluíram que o hipometabolismo ipsilateral no ^{18}F -FDG PET mostou alta

concordância e alto VPP para um bom resultado cirúrgico, mesmo em casos de RNM normal ou EEG não-localizatório. A utilidade do ^{18}F -FDG PET em pacientes com foco localizado pelo EEG e RNM se mostrou controversa e os autores sugerem estudos adicionais para responder a essa questão.

A região de hipometabolismo mostrada no ^{18}F -FDG PET é frequentemente maior do que o foco demonstrado pela RNM ou EEG (Debets *et al.*, 1997; Parker e Levesque, 1999). Alguns estudos evidenciaram que pacientes com hipometabolismo restrito ao lobo temporal tem maior probabilidade de ausência de crises após a cirurgia (Manno *et al.*, 1994; Salanova *et al.*, 1998). Esses resultados, no entanto, são controversos. Radtke e colaboradores encontraram que uma extensão do hipometabolismo para além do lobo temporal era um fator preditivo para boa resposta cirúrgica (Radtke *et al.*, 1993). Em pacientes com RNM normal, Vinton e colaboradores mostraram que uma maior ressecção da região de hipometabolismo estava correlacionada com um melhor resultado pós-cirúrgico (Vinton *et al.*, 2007).

Em alguns casos, o ^{18}F -FDG PET pode mostrar hipometabolismo bitemporal que, associado a dados conflitantes de EEG e RNM, mostrou associação com um pior resultado pós-operatório. Esses pacientes têm indicação da realização de EEG profundo e não devem ser operados apenas com base em uma avaliação não-invasiva (Blum *et al.*, 1998; Thom *et al.*, 2010).

Uma maior concordância dos métodos de avaliação pré-cirúrgica aumenta a certeza de que o foco epilético está restrito a uma área específica. DellaBadia e colaboradores mostraram uma tendência a um melhor resultado pós-operatório quando três métodos são concordantes (DellaBadia *et al.*, 2002). Nenhum teste isoladamente é suficiente para definir o foco epilético na cirurgia para epilepsia (Son *et al.*, 1999).

1.2.3 Análise computacional das imagens de ^{18}F -FDG PET

Muitos centros de medicina nuclear têm suas análises limitadas a interpretações visuais ou semi-quantitativas através de técnicas trabalhosas e operador-dependentes envolvendo volumes de interesse (VOI). Existem, no entanto, grandes limitações para essas análises, como o caráter estritamente subjetivo, a baixa sensibilidade para detecção de alterações sutis e uma grande variabilidade inter-observador. (Minoshima *et al.*, 1997).

Técnicas computacionais de padronização anatômica permitem uma análise quantitativa automatizada e operador-independente de dados de todo cérebro em nível do *voxel* – unidade tridimensional básica de volume das imagens – na ordem de poucos milímetros cúbicos (Rocha *et al.*, 2001). A introdução dessas técnicas data do fim da década de 80 (Bohm, Greitz e Eriksson, 1989), mas seu uso se tornou amplamente difundido apenas a partir da segunda metade da década de 90 (Antonini *et al.*, 1998).

O primeiro passo na análise automatizada de imagens do cérebro envolve a padronização das medidas tridimensionais funcionais ou estruturais em uma orientação comum, por exemplo, o sistema padronizado de coordenadas proposto por Talairach e Tournoux. Dessa maneira, é possível compensar variações individuais de tamanho e forma do cérebro, além de posicionamentos diferentes, de modo que cada *voxel* tenha um valor fixo de coordenadas nos eixos x, y e z, representando aproximadamente mesma localização cerebral em todos os sujeitos (Talairach e Tournoux, 1988). Existem dois processos que podem ser usados para esse fim: a padronização anatômica (ou normalização espacial) e o corregristo rígido. A primeira alinha imagens cerebrais de diferentes indivíduos em um cérebro padrão, geralmente fazendo uso de transformações não lineares, enquanto a segunda alinha diferentes imagens, usualmente de modalidade distintas, obtidas em um mesmo indivíduo. A análise de imagens de pacientes em um sistema padronizado de coordenadas permite identificar pixels que estão acima ou abaixo do valor normal, geralmente estabelecido por um grupo de controles (Laere e Zaidi, [s.d.]).

Uma vez que os dados padronizados tenham sido obtidos, diversas técnicas podem ser empregadas para extrair as informações relevantes das imagens funcionais e fazer a comparação com controles. Uma opção é o uso de VOIs, que podem ser predefinidos no espaço padronizado, permitindo a contagem automática da atividade dentro de determinada região do cérebro (Hammers *et al.*, 2003; Laere *et al.*, 2001; Laere, Van *et al.*, 2001; Zaidi, Montandon e Slosman, 2003). Outra possibilidade é a abordagem ao nível de *voxel* (*voxel-based*), que é amplamente utilizada. Nessa modalidade se destacam o *Statistical Parametric Mapping* – SPM (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) e o *Neurostat* (Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA).

Em ambos métodos, a intensidade de sinal em cada um dos milhares de *voxels* cerebrais passa a ser vista como uma variável independente, a ser comparada entre os grupos através de testes estatísticos. As múltiplas comparações feitas ao longo de todo o volume

cerebral apresentam, como resultado final, um mapa que contém o valor do teste estatístico para cada *voxel* e sua localização no cérebro. Pode-se, então, verificar, utilizando-se as coordenadas do atlas de Talairach & Tournoux, qual a localização anatômica dos *voxels* em que se observou uma diferença de intensidade média de sinal, acima de um limiar de significância estatística pré-determinado, entre os grupos.

O SPM é o método mais popular para análise de dados baseada em *voxels*, seja para PET, SPECT ou RNM funcional. Após a normalização e suavização das imagens, é possível identificar diferenças estatísticas entre grupos ao nível de *voxel* ou *clusters* de *voxels*, levando em conta o efeito de variáveis de confusão (Laere e Zaidi, [s.d.]).

O *Neurostat* é um programa computacional desenvolvido na Universidade de Michigan por Minoshima e colaboradores. Ele tem a particularidade de projetar a atividade cortical de um volume tridimensional sobre a superfície do cérebro, criando uma representação superficial da distribuição da atividade cortical (Minoshima *et al.*, 1994). Esse processo é conhecido como 3D-SSP (*3-dimensional Stereotactic Surface Projection* – Projeção Estereotática de Superfície Tridimensional) e tem a vantagem prática de remover a discrepância radial na distribuição de radioatividade entre pacientes, que permanece após a padronização anatômica. Por causa do efeito de volume parcial (PVE) (Soret, Bacharach e Buvat, 2007), a distribuição de atividade na superfície cortical de voluntários saudáveis reflete a distribuição da massa cinzenta mais do que a radioatividade por mililitro de matéria cinzenta (Senda, 2000). Portanto, a projeção de superfície remove as discrepâncias na distribuição da substância cinzenta na direção radial. Isso é um ponto positivo quando comparado ao SPM, particularmente em pacientes que apresentam atrofia cortical. Um sumário das etapas realizadas pelo *Neurostat* pode ser visto na figura 14.

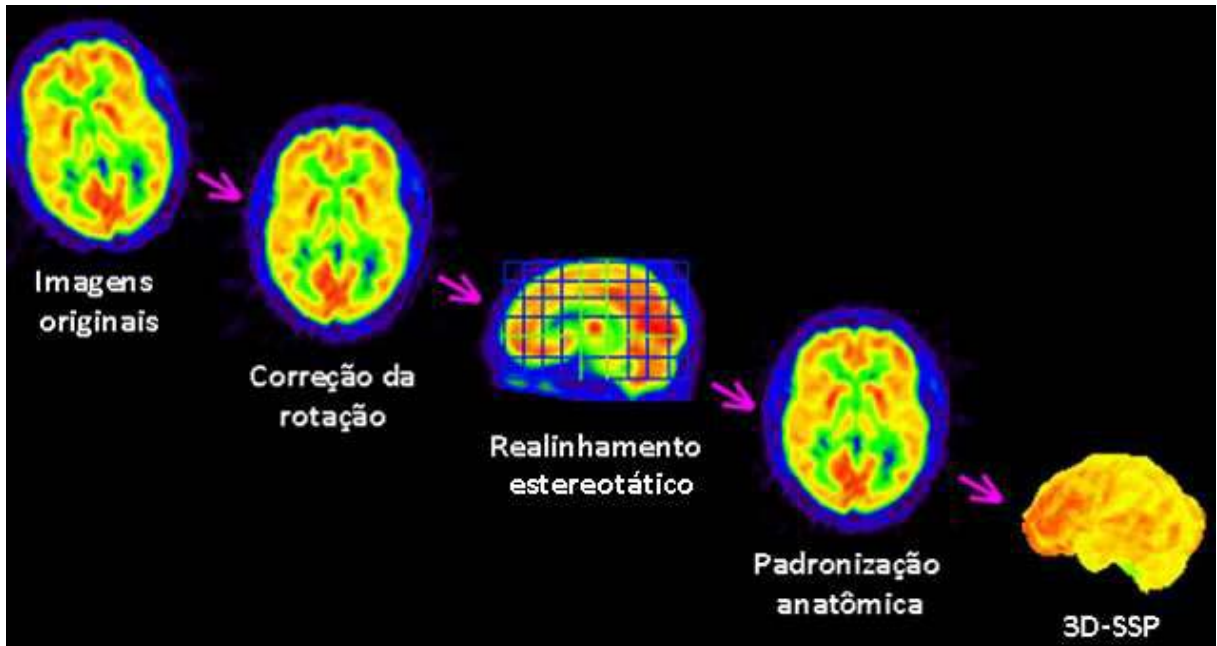


Figura 14 – Sumário das etapas de análise automatizada do método 3D-SSP para PET. *Modificado de: GE Healthcare.*

Para cada paciente analisado, o *Neurostat* cria um arquivo contendo as coordenadas de cada *voxel* e a diferença de atividade metabólica nesse *voxel* comparado com a média obtida a partir de um grupo de indivíduos saudáveis do mesmo sexo e faixa etária. Essa diferença é expressa na forma de *Z-score*, medida estatística que indica o quanto acima ou abaixo da média um valor está em termos de unidades padronizadas de desvio. O *Z-score* é calculado da seguinte forma [adaptado de (Minoshima *et al.*, 1995)]:

$$Z\text{-score}_{(x,y,z)} = (C_{MÉD(x,y,z)} - P_{METABOLISMO(x,y,z)}) / C_{DP(x,y,z)}$$

Onde (x,y,z) são as coordenadas estereotáticas de cada pixel, $C_{MÉD}$ e C_{DP} representam, respectivamente, a média e o desvio padrão dos banco de dados controle para essas coordenadas e $P_{METABOLISMO}$ representa a atividade metabólica do paciente. É importante notar que um hipometabolismo comparado aos controles resultará em um *Z-score* positivo.

O programa gera uma representação visual dos mapas metabólicos em orientações padronizadas e usando as coordenadas dos *voxels* é possível definir um VOI e obter o desvio padrão médio de determinada região cerebral (Minoshima *et al.*, 1995).

Apesar das áreas afetadas serem suficientemente diferentes em sua distribuição anatômica, é necessário estabelecer um procedimento de correção de intensidade para comparar as taxas metabólicas relativas. Esse procedimento elimina diferenças interindividuais por relacionar a taxa metabólica de glicose nas diversas áreas do cérebro à atividade cerebral global ou então a uma determinada região de referência. Até o presente momento, não existe um consenso sobre qual região deve ser adotada (Borghammer *et al.*, 2008). Uma boa área de referência deve ser estável em pacientes e em controles, minimamente susceptível a estímulos fisiológicos externos, não afetada pela doença de interesse, confiável e fácil de se avaliar (Dukart *et al.*, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a utilidade da análise automatizada de imagens de ^{18}F -FDG PET pelo método 3D-SSP na avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia refratária tratados cirurgicamente.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Caracterizar a amostra selecionada quanto aos seguintes dados clínicos: sexo, idade, escolaridade, idade de início da doença, presença de insulto precipitante inicial, presença de esclerose hipocampal na ressonância nuclear magnética, foco epiléptico identificado pelo EEG e resposta cirúrgica.
- 2.2.2 Criar um banco de imagens de ^{18}F -FDG PET de indivíduos saudáveis para comparação pacientes x controles.
- 2.2.3 Realizar a análise visual e automatizada das imagens de ^{18}F -FDG PET usando o método 3D-SSP.
- 2.2.4 Comparar a análise visual com a análise automatizada usando o método 3D-SSP para identificação de hipometabolismo temporal.
- 2.2.5 Correlacionar o grau de hipometabolismo quantificado através do *Z-score* pelo método 3D-SSP com as variáveis clínicas colhidas.
- 2.2.6 Avaliar a utilidade do método 3D-SSP para prever a ausência de crises após a cirurgia para tratamento de epilepsia temporal refratária na amostra estudada.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção de pacientes

Neste estudo, 27 pacientes diagnosticados com epilepsia do lobo temporal refratária ao tratamento farmacológico, nos quais optou-se pelo tratamento cirúrgico, foram recrutados no Ambulatório de Referência em Epilepsia Refratária da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. O processo seletivo está descrito a seguir e encontra-se resumido na figura 15:

- 3.1.1 O diagnóstico de epilepsia refratária é feito pelo médico neurologista do paciente e ocorre o encaminhamento para o ambulatório de referência.
- 3.1.2 Avaliação inicial no ambulatório: confirmação diagnóstica da epilepsia refratária e caracterização clínica do tipo de epilepsia com base na história pregressa informada pelo paciente e/ou seus familiares. O critério utilizado para definir refratariedade ao tratamento foi o proposto por Berg e colaboradores: falha de dois ou mais medicamentos usados adequadamente e ocorrência de uma ou mais crises por mês durante 18 meses (Berg *et al.*, 2006).
- 3.1.3 O paciente diagnosticado com epilepsia refratária realiza então uma RNM cerebral. Caso a RNM não demonstrar evidências de esclerose hipocampal ou outras lesões focais, opta-se inicialmente pelo tratamento clínico, decidindo pela abordagem cirúrgica apenas se o tratamento clínico não for efetivo nesse grupo de pacientes. Pacientes com RNM alterado tem indicação direta para cirurgia.
- 3.1.4 Pacientes com indicação cirúrgica têm sua medicação suspensa e são então avaliados pelo vídeo-EEG, que permite correlacionar o momento exato da crise com as alterações eletroencefalográficas e assim confirmar o foco epiléptico (Mervaala *et al.*, 2009). Em alguns casos os dados são não-localizatórios e o uso de EEG profundo pode ser necessário (foi o caso em quatro pacientes deste estudo).
- 3.1.5 Confirmado o foco epileptogênico, o paciente passa pela avaliação neuropsicológica, que tem a finalidade de definir o seu grau de comprometimento cognitivo e dessa forma estabelecer o provável impacto da cirurgia na sua qualidade de vida. O procedimento cirúrgico apresenta uma relação de custo-benefício: por um lado existe uma boa chance da ausência de crises, por outro lado há uma diminuição das funções verbal e de memória (Hermann e Seidenberg, 2007; Seiam, Dhaliwal e Wiebe, 2011). Em pacientes que já têm um comprometimento dessas funções, o que é comum em portadores de ELT, os pontos positivos tendem a preponderar.

- 3.1.6 Uma vez que tenha sido feito o diagnóstico clínico e eletroencefalográfico da ELT e estabelecido que o tratamento cirúrgico é a melhor opção para o paciente, ele é informado e orientado pelo neurocirurgião sobre o projeto. Caso o paciente concorde em participar, é marcado uma data para realização dos exames, normalmente, um dia antes da cirurgia.
- 3.1.7 No momento da realização do ^{18}F -FDG PET/CT, o paciente é novamente informado sobre o projeto e o exame ao qual ele será submetido, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (anexo I) é apresentado e após a leitura e esclarecimento das dúvidas, a assinatura do paciente e/ou responsável é obtida.
- 3.1.8 No dia do ^{18}F -FDG PET/CT, também é coletado sangue para citometria e estudos genéticos (usados em outros projetos) e é realizada uma RNM de alta resolução.
- 3.1.9 O paciente é operado na Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte. Optou-se pela ASTC em caso de foco temporal esquerdo sem lesão estrutural em lobo temporal e pela LTA se o foco temporal for direito.
- 3.1.10 O paciente é acompanhado no ambulatório e a resposta à cirurgia é definida de acordo com a classificação de Engel (Engel *et al.*, 1993) e atualizada a cada consulta.
- 3.1.11 Após cerca de três meses da cirurgia o paciente é submetido à uma segunda RNM de alta resolução para avaliar a extensão da ressecção.

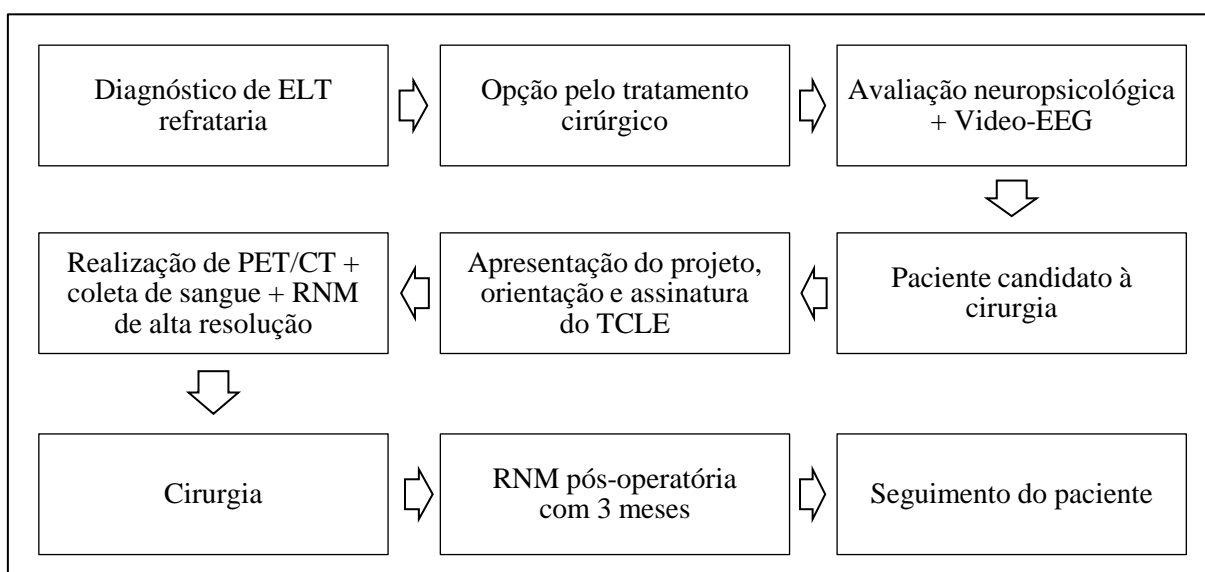


Figura 15 – Resumo do fluxo de pacientes.

3.2 Grupo controle

Um grupo controle de ^{18}F -FDG PET/CT composto por 23 pessoas foi formado a partir de indivíduos saudáveis que se voluntariaram para realizar o exame. As seguintes informações relevantes para alterações cerebrais de metabolismo (Newberg e Alavi, 2003) foram coletadas no dia do exame: sexo, idade, escolaridade, história pregressa, história familiar, comorbidades, uso de medicação, tabagismo e uso de substâncias ilícitas.

Foram excluídos do grupo controle indivíduos com história de distúrbios do sistema nervoso central como trauma crânio-encefálico ou epilepsia, portadores de doenças psiquiátricas e/ou com parentes de primeiro grau portadores dessas doenças, usuários de substâncias de abuso ou medicações psicoativas.

Todos os indivíduos foram orientados, tiveram a oportunidade de esclarecer dúvidas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (anexo II).

3.3 Realização de PET/CT

Os exames de ^{18}F -FDG PET/CT encefálico usados nesse estudo foram realizados entre julho de 2011 e fevereiro de 2013, em sistema Discovery 690 (GE Healthcare, Millwalke, EUA), instalado no Centro de Imagem Molecular do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular, localizado no campus da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

No momento do agendamento do exame, o paciente (ou voluntário) foi orientado a realizar jejum de pelo menos seis horas, evitando, a partir da véspera, o consumo de cafeína, álcool e outras substâncias ou medicamentos capazes de afetar a química e função cerebrais.

Imediatamente antes do início do exame, foram medidos o peso e a altura do paciente e dosada a glicose sanguínea. Em seguida, o paciente foi mantido confortavelmente deitado e relaxado em uma sala individual com baixa luminosidade, mínimo ruído e pouca estimulação. A punção venosa foi realizada no mínimo 20 minutos antes da administração do ^{18}F -FDG, com dose ajustada ao peso corporal (0,14 mCi/Kg). A dose média injetada foi de 8.22 ± 2.4 mCi. Após um período de captação de ^{18}F -FDG de pelo 50 minutos, no qual o paciente permaneceu em repouso e com mínimos estímulos, o mesmo foi orientado a urinar e em

seguida iniciou-se a aquisição das imagens de PET/CT em posição supina, com utilização de suporte específico para crânio. A aquisição do PET foi realizada com duração de 10 minutos, através do modo tridimensional, incluindo todo o encéfalo. As imagens do PET foram reconstruídas em matriz 192 x 192, utilizando o algoritmo OSEM (*Ordered Subsets Expectation Maximization*), com 2 iterações e 20 subsets. A TC de crânio foi realizada através de aquisição volumétrica, utilizando-se o seguinte protocolo: 200 mA, 120 kV, colimação de 0,625 mm, pitch de 0,984. Não foi utilizado contraste iodado endovenoso.

Após análise por médico nuclear e radiologista, todos os pacientes e controles receberam os laudos dos exames de ^{18}F -FDG PET/CT realizados, bem como as imagens correspondentes em DVD.

3.4 Análise das imagens

A atenuação das imagens cerebrais funcionais foi corrigida automaticamente pelo console do PET/CT com base nos cortes de TC. As imagens de ^{18}F -FDG PET/CT foram transferidas para Workstation AW (GE Healthcare, Millwalke, EUA) para análise.

3.4.1 Análise visual

Três médicos nucleares avaliaram visualmente as imagens dos 50 pacientes deste estudo. Para tanto, as imagens foram anonimizadas, substituindo-se o nome e o id do paciente por um número entre 01 e 50. Esses números foram atribuídos aleatoriamente a pacientes e controles com auxílio da função *rand()* do *Matlab* (MATLAB 7.14, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2012). Os médicos receberam uma lista numerada de A01 até A50 e para cada item/paciente tiveram que responder as seguintes 4 perguntas:

1. Há hipometabolismo identificável na imagem PET? [sim/não]
2. O hipometabolismo é focal ou difuso? [focal/difuso/ambos]
3. Qual o grau de hipometabolismo observado? [discreto/moderado/intenso]
4. Qual a localização do hipometabolismo? [pergunta aberta]

Para fins de análise estatística, pacientes com hipometabolismo focal e/ou difuso graduado como “discreto” foram classificados no mesmo grupo daqueles sem hipometabolismo.

3.4.2 Análise automatizada

Os dados funcionais foram analisados quantitativamente, utilizando-se o *software* licenciado *Cortex ID* (GE Healthcare, Millwalke, EUA), baseado na técnica 3D-SSP desenvolvida por Minoshima e colegas (MINOSHIMA et al., 1995).

De início, todas as imagens foram alinhadas manualmente em relação à linha situada entre as comissuras anterior e posterior do cérebro por um médico nuclear experiente, de modo a corrigir variações grosseiras de posição. Em seguida, foram alinhadas e normalizadas espacialmente pelo programa com base no atlas de Talairach & Tournoux. Por fim, realizou-se a correção da captação de ^{18}F -FDG tendo como referência a atividade cerebral global, criando-se mapas de captação para cada paciente. O resultado foi checado visualmente para confirmar o sucesso da normalização espacial (figura 16).

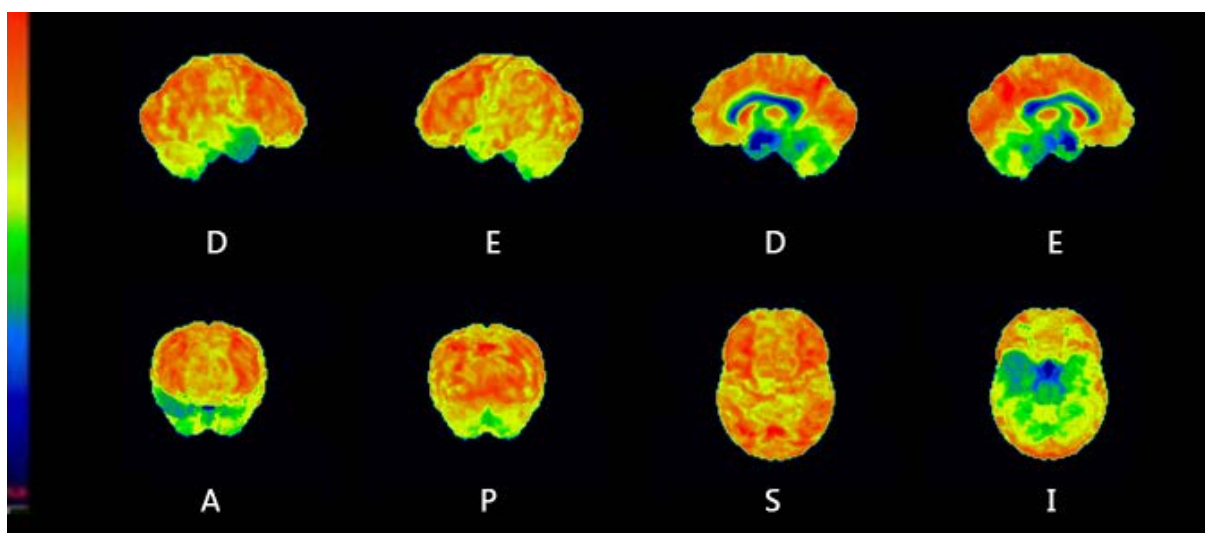


Figura 16 – Mapas de captação do ^{18}F -FDG. Vermelho indica hipermetabolismo e azul indica hipometabolismo. A checagem visual confirma o sucesso da normalização espacial e do método 3D-SSP. D=hemisfério direito; E=hemisfério esquerdo; A=anterior; P=posterior; S=superior; I=inferior.

Os mapas de captação foram comparados *voxel-a-voxel* ao banco de dados do software *Cortex ID*, ajustado para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, cujos critérios de seleção foram os seguintes:

1. Pacientes sem queixas cognitivas e de memória e com exame neurológico geral normal;
2. Performance da memória usual na bateria CERAD;
3. Nenhuma evidência de doença neurodegenerativa;

4. Atividades da vida diária preservadas;
5. Sem história de problemas médicos, neurológicos ou psiquiátricos significativos ou traumatismo cranioencefálico;
6. Ausência de cirurgias para problemas cardiovasculares no passado;
7. Sem utilização de medicamentos ou drogas capazes de alterar as funções cerebrais;
8. Sem artefatos incompatíveis com a RNM;
9. Idade abaixo de 60 anos

O resultado da comparação com o banco do *Cortex ID* é mostrado nas mesmas projeções dos mapas de captação. As cores representam o desvio padrão de cada *voxel* do indivíduo analisado quando comparado ao banco de normais (figura 17).

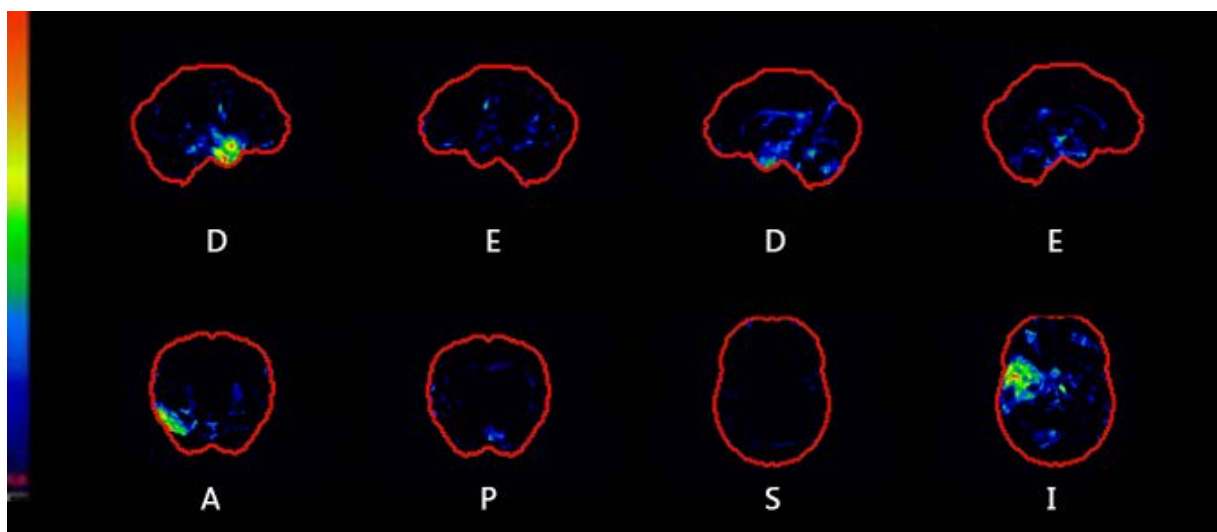


Figura 17 – Mapas de *Z-scores*. Vermelho indica hipometabolismo do paciente quando comparado ao banco de normais do *Cortex ID*. Observa-se importante hipometabolismo na região temporal direita. D=hemisfério direito; E=hemisfério esquerdo; A=anterior; P=posterior; S=superior; I=inferior.

Os *voxels* foram agrupados pelo *Cortex ID* em VOIs correspondentes às seguintes regiões de cada hemisfério: córtex associativo parietal, córtex associativo temporal, córtex associativo frontal, córtex associativo occipital, córtex cíngulado posterior, córtex cíngulado anterior, córtex frontal medial, córtex parietal medial, córtex sensoriomotor, córtex visual, núcleo caudado, cerebelo, vérmis e ponte. A média do desvio padrão dentro de cada VOI foi automaticamente calculada pelo programa.

3.5 Análise estatística

As informações das análises visual e automatizada das imagens de ^{18}F -FDG PET/CT foram inseridas em um banco de dados em Excel (Microsoft Corp. Released 2008. Microsoft Office Excel 2007. Redmond, WA: Microsoft Corp.) junto com as variáveis clínicas colhidas dos pacientes e controles. Para análise dos dados, utilizou-se o programa SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando-se o teste de qui-quadrado (χ^2) para as variáveis dicotômicas e o teste t de Student (t) para as variáveis contínuas. O tamanho do efeito para o teste t foi avaliado pelo d de Cohen (Cohen, 1988). A distribuição normal foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* (teste K-S). Os resultados apresentados foram obtidos com a utilização de frequências e percentuais para as características categóricas, além de medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas.

A concordância interobservador simples foi calculada pela proporção de indivíduos em que os observadores apresentaram a mesma categorização. A concordância corrigida para o acaso foi estimada pelo índice Kappa (Landis e Koch, 1977), conforme tabela 2.

Tabela 2 – Categorização da concordância interobservador pelo índice Kappa.

Índice Kappa	Concordância
< 0	Sem concordância
0 a 0,20	Insignificante
0,21 a 0,40	Mediana
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Substancial
0,81 a 1,00	Quase perfeita

Nota: *Modificado de* (Landis e Koch, 1977)

A análise da quantificação metabólica cerebral dos grupos pacientes e controles por meio de *Z-scores* foi realizada através da obtenção de curvas ROC. Foram buscados pontos de corte para diferenciação dos grupos de pacientes, sendo calculados sua sensibilidade e especificidade.

Para todos os tratamentos estatísticos, adotou-se o nível de significância de 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por 50 indivíduos, sendo 27 pacientes que foram submetidos à cirurgia para tratamento da ELT refratária e 23 controles saudáveis. O tempo de acompanhamento médio dos pacientes após a cirurgia foi de $9,6 \pm 5,4$ meses. Uma lista com os dados de todos os pacientes e controles está localizada no anexo III.

Dentre os pacientes, 13 eram do sexo masculino (48,1%) e 14 do sexo feminino (51,9%), com uma idade média de $36,0 \pm 11,4$ anos. A escolaridade média dos pacientes em anos de estudo formal foi $8,3 \pm 3,9$ anos. Dos controles, 14 eram do sexo masculino (60,1%) e 9 do sexo feminino (39,9%), com uma idade média de $34,4 \pm 10,9$ anos. A escolaridade média dos controles foi de $13,3 \pm 6,6$ anos de estudo formal.

Tabela 3 – Comparação do sexo de pacientes e controles.

Parâmetro	Pacientes	Controles	χ^2	p
Sexo masculino	13 (48,1%)	14 (60,9%)	0,809	0,368
Sexo feminino	14 (51,9%)	9 (39,1%)	0,809	0,368

Nota: χ^2 = teste qui-quadrado, p = significância.

Tabela 4 – Comparação da idade e escolaridade entre pacientes e controles.

Parâmetro	Pacientes	Controles	t	d	p
Idade (anos)	$36,0 \pm 11,4$	$34,4 \pm 11,6$	-0,492	-0,14	0,625
Escolaridade (anos)	$8,3 \pm 3,9$	$13,3 \pm 6,6$	3,215	0,97	0,003*

Nota: t = teste t de Student, d = d de Cohen, p = significância.

Além do sexo, idade e escolaridade, os seguintes dados clínicos foram coletados para os pacientes: lado do foco epiléptico identificado pelo vídeo-EEG, presença de esclerose hipocampal na RNM, idade de início da doença, tempo de doença até a cirurgia, IPI e ausência de crise após a cirurgia de acordo com a classificação de Engel (tabelas 5 e 6).

Tabela 5 – Caracterização clínica dos pacientes.

Parâmetro	Valor
Foco à direita (D)	13 (48,1%)
Foco à esquerda (E)	14 (60,1%)
Idade média de início da doença (anos)	$12,7 \pm 9,4$
Duração média da doença até cirurgia (anos)	$24 \pm 12,6$

Para fins de caracterização do IPI, foi considerado IPI febril o relato pelo paciente ou familiar de crise convulsiva febril na infância. Demais IPIs relatados foram: hipóxia no nascimento ou história de parto complicado e meningite ou outra infecção grave do sistema nervoso na infância. Não houve relato de trauma cranioencefálico como IPI.

Tabela 6 – Caracterização clínica dos pacientes.

Parâmetro	Sim	Não	Total
Presença de IPI	12 (44,4%)	14 (51,9%)	26* (96,3%)
Presença de IPI febril	2 (7,4%)	24 (88,8%)	26* (96,3%)
Esclerose hipocampal na RNM	25 (93,6%)	2 (6,4%)	27 (100%)
Boa resposta à cirurgia (Engel I e II)	20 (74,1%)	5 (18,5%)	25** (92,6%)

Nota: *Não foi possível obter essas informações em um dos pacientes. **Dois pacientes ainda não haviam sido classificados após a cirurgia.

4.2 Análise manual

A análise manual foi interpretada da seguinte maneira: (a) indivíduos nos quais não foi identificado hipometabolismo (n=29) ou o mesmo foi considerado discreto (n=12) foram classificados no grupo sem hipometabolismo; (b) pacientes com hipometabolismo grau moderado (n=8) ou intenso (n=1) foram classificados no grupo com hipometabolismo. O motivo da classificação dos pacientes com hipometabolismo discreto no mesmo grupo daqueles sem hipometabolismo é que esse achado é bastante subjetivo, apresentando grande variação entre os observadores.

A concordância interobservador pelo índice Kappa entre os avaliadores A e B, A e C e B e C sobre a presença de hipometabolismo nas imagens funcionais está descrito na tabela 7.

Tabela 7 – Concordância entre avaliadores.

Avaliadores	Kappa	p	Concordância
A e B	0,852	< 0,001	Quase perfeita
A e C	0,751	< 0,001	Substancial
B e C	0,598	< 0,001	Moderada

Nota: p = significância.

Para análise estatística, foi considerada a moda entre os três avaliadores. Em relação à localização do hipometabolismo, observou-se uma dificuldade de localização precisa no PET/CT, de modo que diferentes termos descritivos foram empregados pelos avaliadores: “região temporal esquerda” ou “lobo temporal esquerdo anterior” ou ainda “região temporal

esquerda anteromedial”. Assim sendo, as localizações do hipometabolismo foram classificadas em dois grupos: lobo temporal esquerdo (LTE) e lobo temporal direito (LTD). A tabela 8 mostra o resultado da análise manual.

Tabela 8 – Hipometabolismo em pacientes e controles.

Grupo	Pacientes	Controles	x^2	p
Com hipometabolismo	9	0	9,35	0,002
Sem hipometabolismo	18	23	9,35	0,002

Nota: $x^2 = teste\ qui-quadrado$, $p = significância$.

A sensibilidade para identificação de pacientes através da avaliação manual levando em conta as análises de três avaliadores foi de 33,3% com especificidade de 100%.

Em seguida foi avaliada concordância entre o lado do foco epiléptico identificado pelo vídeo-EEG e o lado do hipometabolismo na análise manual das imagens funcionais (tabela 9).

Tabela 9 – Concordância entre a análise manual e o vídeo-EEG.

Parâmetro	Foco D	Foco E	x^2	p
Hipometabolismo D	3	0	9,0	0,003
Hipometabolismo E	0	6	9,0	0,003

Nota: $D = direita$, $E = esquerda$, $x^2 = teste\ qui-quadrado$, $p = significância$.

4.3 Análise automatizada para diferenciação entre pacientes e controles

Inicialmente foi feita uma comparação entre os Z -scores obtidos no *Cortex ID* para as diferentes regiões cerebrais (VOIs) em pacientes (n=26) e os controles (n=23) (tabela 10). Um dos pacientes apresentou um erro na etapa de normalização, provavelmente devido ao alinhamento ruim durante o exame, sendo excluído da análise pelo método automatizado.

Tabela 10 – Comparação entre *Z-scores* para hipometabolismo entre pacientes e controles.

Região		Pacientes	Controles	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
Parietal	D	-0,32 ± 0,42	-0,36 ± 0,60	-0,248	-0,94	0,805
	E	0,07 ± 0,37	0,01 ± 0,38	-0,534	-0,07	0,596
Temporal	D	0,19 ± 0,25	0,07 ± 0,84	-0,897	-1,43	0,377
	E	0,60 ± 0,32	0,44 ± 0,80	-0,977	1,95	0,335
Frontal	D	0,14 ± 0,37	-0,22 ± 0,50	-2,811	-1,14 ^a	0,007*
	E	0,58 ± 0,39	0,20 ± 0,47	-3,086	0,37	0,003*
Occipital	D	-0,35 ± 0,39	0,06 ± 0,61	2,756	-0,69	0,008*
	E	0,34 ± 0,44	0,34 ± 0,56	3,029	1,64 ^a	0,004*
Cíngulo Posterior	D	-0,29 ± 0,48	-0,40 ± 0,59	-0,679	-0,25	0,501
	E	-0,19 ± 0,45	-0,28 ± 0,62	-0,600	0,10	0,551
Cíngulo Anterior	D	-0,32 ± 0,38	-0,32 ± 0,60	-0,021	0,23	0,983
	E	-0,37 ± 0,42	-0,41 ± 0,63	-0,282	-0,14	0,779
Medial Frontal	D	-0,31 ± 0,34	-0,36 ± 0,46	-0,454	-0,33	0,652
	E	-0,16 ± 0,40	-0,24 ± 0,44	-0,631	-0,07	0,531
Medial Parietal	D	-0,56 ± 0,44	-0,21 ± 0,57	2,363	-0,82 ^a	0,022*
	E	-0,20 ± 0,37	0,12 ± 0,60	2,240	1,25 ^a	0,030*
Sensoriomotor	D	-0,40 ± 0,26	-0,28 ± 0,45	1,171	-0,91	0,249
	E	-0,12 ± 0,27	-0,04 ± 0,39	0,808	-0,50	0,423
Visual	D	0,01 ± 0,65	0,20 ± 0,98	0,817	-0,43	0,418
	E	0,18 ± 0,54	0,45 ± 0,94	1,255	0,35	0,217
Núcleo Caudado	D	0,04 ± 0,70	0,24 ± 0,78	0,926	0,41	0,359
	E	-0,24 ± 0,8	-0,06 ± 0,87	0,736	-0,32	0,466
Cerebelo	D	0,32 ± 0,79	0,19 ± 1,15	-0,45	0,02	0,655
	E	0,29 ± 0,64	0,18 ± 1,00	-0,462	-0,42	0,646
Vermis	D	0,23 ± 0,52	0,42 ± 0,70	1,047	0,05	0,301
	E	0,30 ± 0,55	0,23 ± 0,58	0,539	-0,25	0,592
Ponte		0,38 ± 0,66	0,54 ± 0,60	0,865	1,43	0,391
Média hemisfério	D	0,09 ± 0,25	-0,16 ± 0,43	-2,489	-1,67 ^a	0,017*
	E	0,52 ± 0,26	0,26 ± 0,43	-2,413	1,37 ^a	0,020*
Média cerebral		0,03 ± 0,13	-0,02 ± 0,15	-1,025	-0,31	0,311
Média global		0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,03	-0,487	0,77	0,628

Nota: *D* = direita, *E* = esquerda, *t* = teste *t* de Student, *d* = *d* de Cohen, *p* = significância, *estatisticamente significante, ^amagnitude da diferença entre os grupos >0,8 (elevada).

Em seguida foram obtidas curvas ROC para as regiões que mostraram diferença significativa entre pacientes e controles (figura 18).

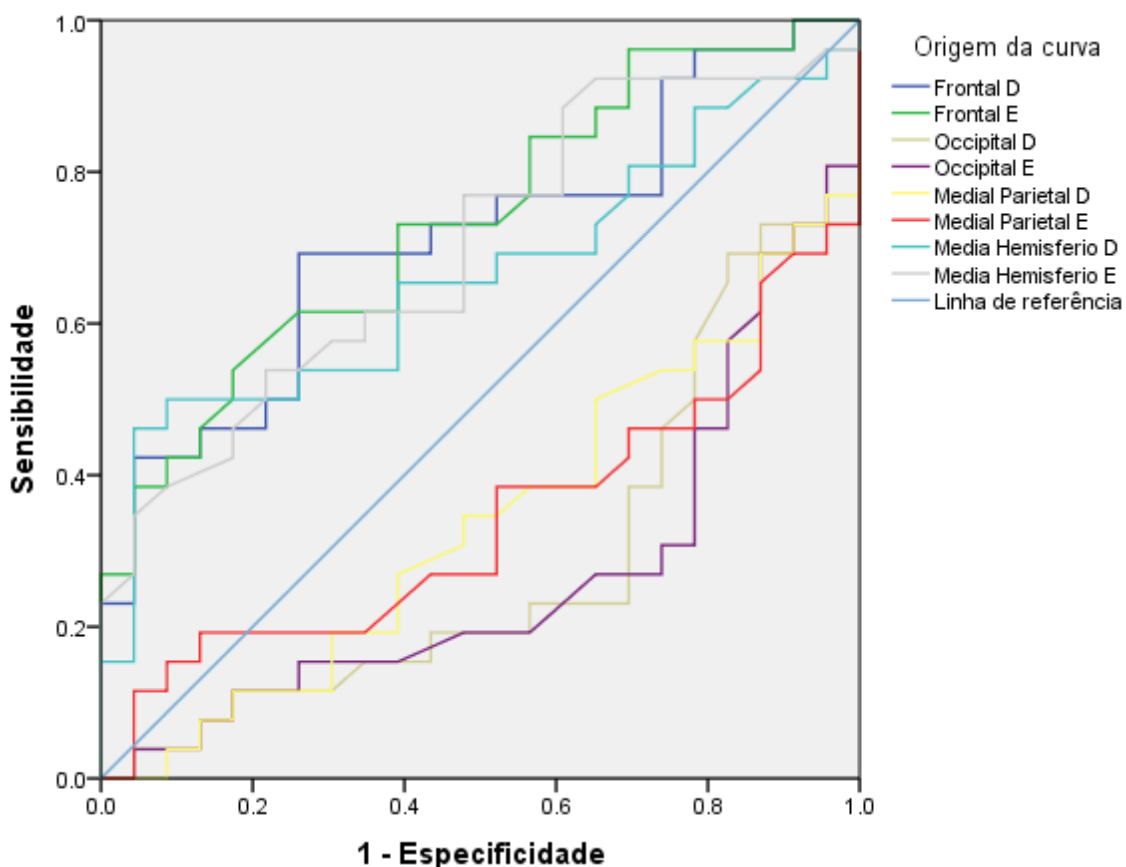


Figura 18 – Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do Z-score em diferentes regiões para identificação de pacientes.

A área sob a curva (AUC) para as regiões que mostraram associação positiva com a identificação de pacientes e o inverso da área para regiões com associação negativa, além dos valores de corte estão listados na tabela 11 (melhor sensibilidade com especificidade >95%).

Tabela 11 – Análise da curva ROC para identificação de pacientes.

Região	AUC	1-AUC	<i>p</i>	Corte	Sensib.	Espec.
Frontal E	0,734	-	0,006	> 0,715	38,5%	95,7%
Occipital E	-	0,732	0,005	< -0,485	26,9%	95,7%
Occipital D	-	0,714	0,011	< -0,585	26,9%	100%
Frontal D	0,712	-	0,010	> 0,285	42,3%	95,7%
Media hemisfério E	0,699	-	0,056	> 0,655	34,6%	95,7%
Media hemisfério D	0,662	-	0,056	> 0,230	46,2%	95,7%
Medial Parietal D	-	0,660	0,052	< -0,975	26,9%	95,7%
Medial Parietal E	-	0,660	0,017	< -0,525	30,8%	95,7%

Nota: AUC = área sob a curva, *p* = significância, Sensib. = sensibilidade, Espec. = especificidade.

Como a região temporal não mostrou diferenças significativas entre os grupos, foram realizadas duas análises comparando separadamente os pacientes com foco identificado pelo vídeo-EEG à direita e à esquerda. A tabela 12 e figura 19 mostram os resultados para o lado direito (n = 12).

Tabela 12 – Comparação entre *Z-scores* para hipometabolismo entre pacientes com foco epilético à direita e controles.

Região		Pacientes	Controles	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
Parietal	D	-0,17 ± 0,60	-0,36 ± 0,42	-1,064	-0,39	0,295
	E	-0,05 ± 0,36	0,01 ± 0,37	0,436	0,16	0,666
Temporal	D	0,70 ± 0,90	0,03 ± 0,25	-2,523	-1,23 ^a	0,027*
	E	0,20 ± 0,37	0,44 ± 0,32	1,939	0,71	0,061
Frontal	D	0,37 ± 0,38	-0,22 ± 0,37	-4,413	-1,62 ^a	< 0,001*
	E	0,54 ± 0,44	0,20 ± 0,39	-2,343	-0,86 ^a	0,025*
Occipital	D	-0,27 ± 0,57	0,06 ± 0,39	2,008	0,74	0,053
	E	-0,17 ± 0,53	0,34 ± 0,44	3,042	1,12 ^a	0,005*
Cíngulo Posterior	D	-0,19 ± 0,66	-0,40 ± 0,48	-1,09	-0,40	0,284
	E	-0,35 ± 0,67	-0,28 ± 0,45	0,357	0,13	0,724
Cíngulo Anterior	D	-0,28 ± 0,71	-0,32 ± 0,38	-0,222	-0,08	0,826
	E	-0,38 ± 0,80	-0,41 ± 0,42	-0,13	-0,05	0,897
Medial Frontal	D	-0,25 ± 0,53	-0,36 ± 0,34	-0,638	-0,27	0,533
	E	-0,27 ± 0,49	-0,24 ± 0,40	0,184	0,07	0,855
Medial Parietal	D	-0,45 ± 0,59	-0,21 ± 0,44	1,339	0,49	0,190
	E	-0,23 ± 0,60	0,12 ± 0,37	1,821	0,77	0,088
Sensoriomotor	D	-0,34 ± 0,41	-0,28 ± 0,26	0,553	0,20	0,584
	E	-0,16 ± 0,39	-0,04 ± 0,27	1,073	0,39	0,291
Visual	D	-0,01 ± 0,80	0,20 ± 0,65	1,259	0,31	0,217
	E	0,16 ± 0,85	0,45 ± 0,54	1,092	0,46	0,292
Núcleo Caudado	D	-0,27 ± 0,84	0,24 ± 0,70	1,905	0,70	0,066
	E	-0,50 ± 0,89	-0,06 ± 0,80	1,494	0,55	0,145
Cerebelo	D	0,21 ± 1,03	0,19 ± 0,79	-0,076	-0,03	0,940
	E	0,20 ± 0,87	0,18 ± 0,64	-0,107	-0,04	0,915
Vermis	D	0,17 ± 0,68	0,42 ± 0,52	1,216	0,45	0,232
	E	0,15 ± 0,60	0,39 ± 0,55	1,167	0,43	0,252
Ponte		0,31 ± 0,63	0,54 ± 0,66	0,970	0,36	0,339
Média hemisfério	D	0,40 ± 0,29	-0,16 ± 0,25	-5,867	-2,15 ^a	< 0,001*
	E	0,35 ± 0,30	0,26 ± 0,26	-0,817	-0,30	0,420
Média cerebral		0,05 ± 0,15	-0,02 ± 0,13	-1,393	-0,51	0,173
Média global		0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,02	-0,326	-0,12	0,747

Nota: *D* = direita, *E* = esquerda, *t* = teste *t* de Student, *d* = *d* de Cohen, *p* = significância, *estatisticamente significativa, ^amagnitude da diferença entre os grupos >0,8 (elevada).

As curvas ROC para as regiões com diferenças significativas entre pacientes com foco à direita e controles foram obtidas (figura 19).

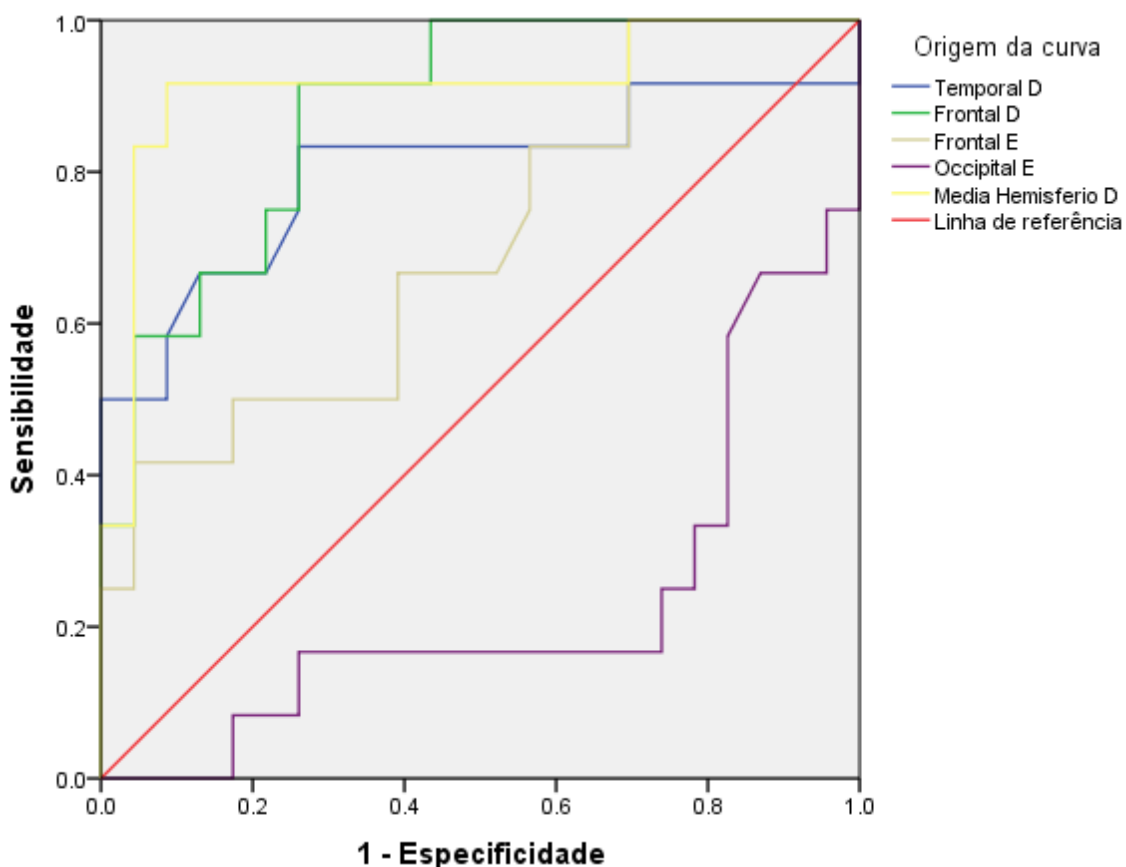


Figura 19 – Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do Z-score em diferentes regiões para identificação de pacientes com foco à direita.

A área sob a curva (AUC) para as regiões que mostraram associação positiva com a identificação de pacientes e o inverso da área para regiões com associação negativa, além dos valores de corte estão listados na tabela 13 (melhor sensibilidade com especificidade >95%).

Tabela 13 – Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à direita.

Região	AUC	1-AUC	<i>p</i>	Corte	Sensib.	Espec.
Media Hemisfério D	0,913	-	< 0,001	> 0,125	83,3%	95,7%
Frontal D	0,88	-	< 0,001	> 0,560	33,3%	100%
Temporal D	0,801	-	0,004	> 0,565	50,0%	100%
Frontal E	0,705	-	0,050	> 0,875	25,0%	100%
Occipital E	-	0,670	0,010	< -0,500	33,3%	95,7%

Nota: AUC = área sob a curva, *p* = significância, Sensib. = sensibilidade, Espec. = especificidade.

A tabela 14 e a figura 20 mostram os resultados para o lado esquerdo (n = 14).

Tabela 14 – Comparação entre *Z-scores* para hipometabolismo entre paciente com foco epiléptico à esquerda e controles.

Região		Pacientes	Controles	t	d	p
Parietal	D	-0,45 ± 0,60	-0,36 ± 0,42	0,528	0,18	0,601
	E	0,17 ± 0,38	0,01 ± 0,37	-1,229	-0,43	0,227
Temporal	D	-0,25 ± 0,48	0,03 ± 0,25	2,033	0,82	0,057
	E	0,94 ± 0,91	0,44 ± 0,32	-2,007	-0,85	0,063
Frontal	D	-0,06 ± 0,51	-0,22 ± 0,37	-1,093	-0,38	0,282
	E	0,62 ± 0,51	0,20 ± 0,39	-2,847	-0,99 ^a	0,007*
Occipital	D	-0,41 ± 0,65	0,06 ± 0,39	2,799	0,98 ^a	0,008*
	E	-0,04 ± 0,60	0,34 ± 0,44	2,233	0,78	0,032*
Cíngulo Posterior	D	-0,39 ± 0,53	-0,40 ± 0,48	-0,081	-0,03	0,936
	E	-0,05 ± 0,57	-0,28 ± 0,45	-1,379	-0,48	0,177
Cíngulo Anterior	D	-0,35 ± 0,52	-0,32 ± 0,38	0,198	0,07	0,844
	E	-0,35 ± 0,48	-0,41 ± 0,42	-0,392	-0,14	0,697
Medial Frontal	D	-0,35 ± 0,39	-0,36 ± 0,34	-0,046	-0,02	0,964
	E	-0,07 ± 0,39	-0,24 ± 0,40	-1,231	-0,43	0,226
Medial Parietal	D	-0,65 ± 0,55	-0,21 ± 0,44	2,686	0,94 ^a	0,011*
	E	-0,18 ± 0,63	0,12 ± 0,37	1,784	0,62	0,083
Sensoriomotor	D	-0,45 ± 0,49	-0,28 ± 0,26	1,208	0,48	0,243
	E	-0,08 ± 0,41	-0,04 ± 0,27	0,389	0,14	0,700
Visual	D	0,02 ± 1,14	0,20 ± 0,65	0,622	0,22	0,538
	E	0,20 ± 1,04	0,45 ± 0,54	0,832	0,34	0,417
Núcleo Caudado	D	0,31 ± 0,64	0,24 ± 0,70	-0,304	-0,11	0,763
	E	-0,01 ± 0,81	-0,06 ± 0,80	-0,188	-0,07	0,852
Cerebelo	D	0,41 ± 1,27	0,19 ± 0,79	-0,576	-0,22	0,571
	E	0,36 ± 1,13	0,18 ± 0,64	-0,562	-0,22	0,581
Vermis	D	0,28 ± 0,74	0,42 ± 0,52	0,586	0,22	0,564
	E	0,43 ± 0,56	0,39 ± 0,55	-0,208	-0,07	0,837
Ponte		0,44 ± 0,59	0,54 ± 0,66	0,449	0,16	0,656
Média hemisfério	D	-0,18 ± 0,34	-0,16 ± 0,25	0,205	0,07	0,838
	E	0,66 ± 0,48	0,26 ± 0,26	-3,247	-1,13 ^a	0,003*
Média cerebral		0,00 ± 0,16	-0,02 ± 0,13	-0,401	-0,14	0,691
Média global		0,02 ± 0,04	0,01 ± 0,02	-0,434	-0,18	0,670

Nota: *D* = direita, *E* = esquerda, *t* = teste *t* de Student, *d* = *d* de Cohen, *p* = significância, *estatisticamente significante, ^amagnitude da diferença entre os grupos >0,8 (elevada).

As curvas ROC para as regiões com diferenças significativas entre pacientes como foco à esquerda e controles foram obtidas (figura 20).

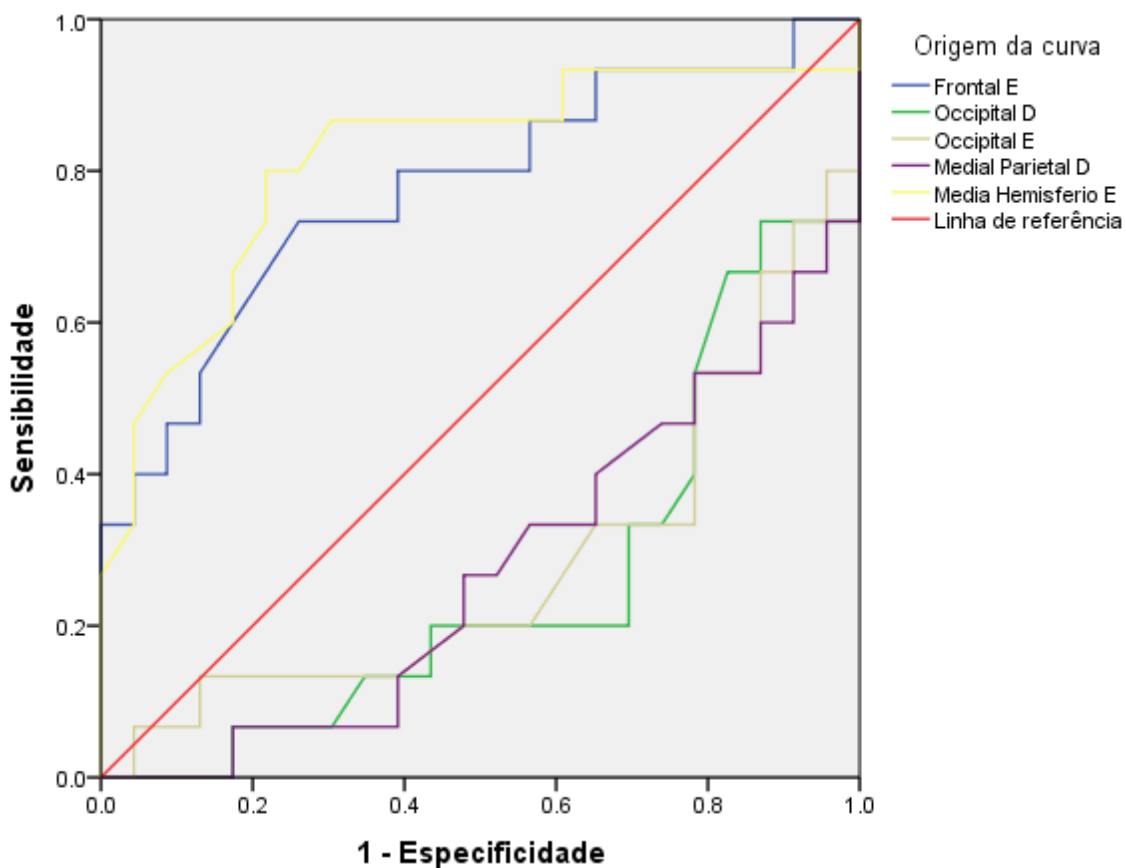


Figura 20 – Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do Z-score em diferentes regiões para identificação de pacientes com foco à esquerda.

A área sob a curva (AUC) para as regiões que mostraram associação positiva com a identificação de pacientes e o inverso da área para regiões com associação negativa, além dos valores de corte estão listados na tabela 15 (melhor sensibilidade com especificidade >95%).

Tabela 15 – Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à esquerda.

Região	AUC	1-AUC	p	Corte	Sensib.	Espec.
Média hemisfério E	0,814	-	0,001	> 0,655	46,7%	95,7%
Frontal E	0,775	-	0,005	> 0,740	40,0%	95,7%
Occipital D	-	0,742	0,013	< -0,545	26,7%	95,7%
Medial parietal D	-	0,726	0,020	< -0,975	33,3%	95,7%
Occipital E	-	0,719	0,024	< ,0485	26,7%	95,7%

Nota: AUC = área sob a curva, p = significância, Sensib. = sensibilidade, Espec. = especificidade.

Como as regiões que mostraram diferença significativa entre controles e pacientes com foco à direita foram em grande parte diferentes daquelas com foco à esquerda, foi criado um índice de assimetria (IA), que equivale ao módulo da diferença entre o *Z-score* do lado direito e esquerdo para cada região ($IA = |Z_{direita} - Z_{esquerda}|$). Os resultados da comparação estão listados na tabela 16.

Tabela 16 – Comparação entre os índices de assimetria entre pacientes e controles.

Região	Pacientes	Controles	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
Parietal	0,56 ± 0,45	0,40 ± 0,25	-1,554	-0,44	0,128
Temporal	0,97 ± 0,75	0,43 ± 0,26	-3,451	-0,94 ^a	0,002*
Frontal	0,45 ± 0,35	0,43 ± 0,23	-0,347	-0,10	0,730
Occipital	0,31 ± 0,30	0,28 ± 0,20	-0,383	-0,11	0,703
Cíngulo Posterior	0,32 ± 0,21	0,17 ± 0,14	-3,050	-0,89 ^a	0,004*
Cíngulo Anterior	0,12 ± 0,10	0,13 ± 0,09	0,331	0,10	0,742
Medial Frontal	0,26 ± 0,23	0,16 ± 0,15	-1,903	-0,53	0,064
Medial Parietal	0,45 ± 0,40	0,39 ± 0,28	-0,603	-0,18	0,550
Sensoriomotor	0,40 ± 0,25	0,31 ± 0,20	-1,315	-0,38	0,195
Visual	0,26 ± 0,25	0,33 ± 0,28	1,026	0,30	0,310
Núcleo Caudado	0,42 ± 0,31	0,47 ± 0,26	0,652	0,19	0,518
Cerebelo	0,20 ± 0,15	0,15 ± 0,13	-1,320	-0,39	0,193
Vermis	0,23 ± 0,17	0,18 ± 0,17	-0,994	-0,29	0,325
Média hemisfério	0,59 ± 0,47	0,43 ± 0,21	-1,632	-0,46	0,112

Nota: *D* = direita, *E* = esquerda, *t* = teste *t* de Student, *d* = *d* de Cohen, *p* = significância, *estatisticamente significativa, ^amagnitude da diferença entre os grupos >0,8 (elevada).

As curvas ROC para as regiões onde houve diferença significativa no índice de assimetria estão apresentadas na figura 21 (melhor sensibilidade com especificidade >95%).

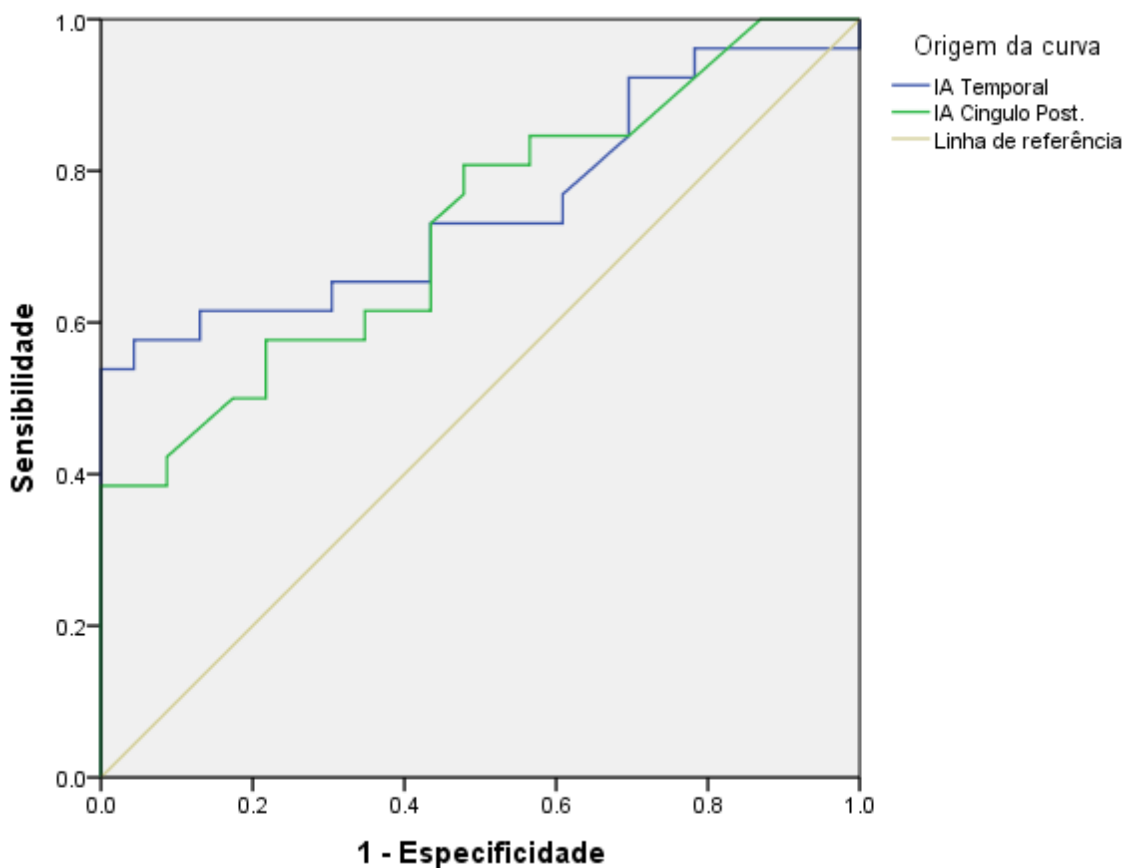


Figura 21 – Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do índice de assimetria para identificação de pacientes.

A área sob a curva (AUC) para as regiões onde o IA mostrou associação positiva com a identificação de pacientes e os valores de corte estão listados na tabela 17.

Tabela 17 – Análise da curva ROC do índice de assimetria para identificação de pacientes.

Região	AUC	<i>p</i>	Corte	Sensib.	Espec.
IA Temporal	0,753	0,002	> 0,875	53,8%	100%
IA Cíngulo Posterior	0,728	0,006	> 0,400	38,5%	100%

Nota: AUC = área sob a curva, *p* = significância, Sensib. = sensibilidade, Espec. = especificidade.

Para melhor entender a baixa sensibilidade mostrada nas curvas ROC, foi feito um gráfico mostrando a diferença do IA e *Z-score* entre pacientes e controles (figuras 22 e 23).

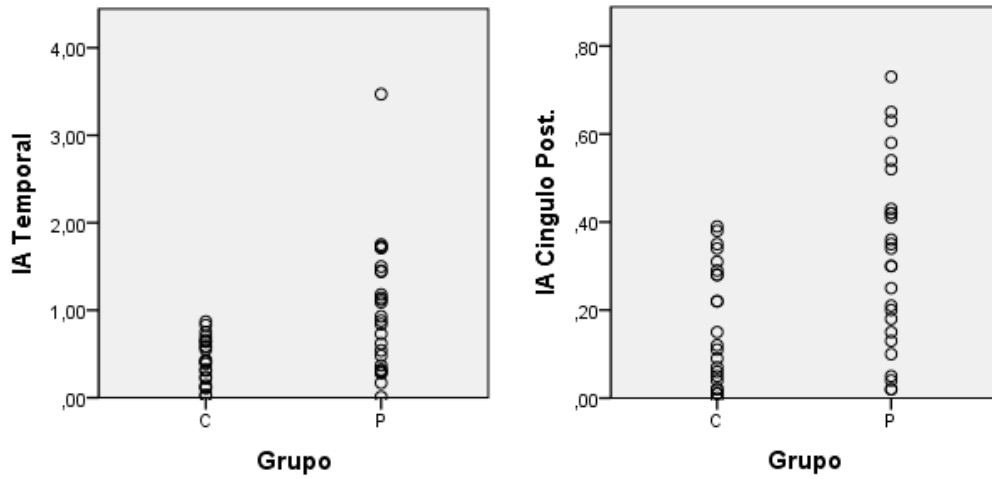


Figura 22 – Gráficos de dispersão mostrando os valores do índice de assimetria em controles (C) e pacientes (P) para as regiões temporal (esquerda) e cíngulo posterior (direita).

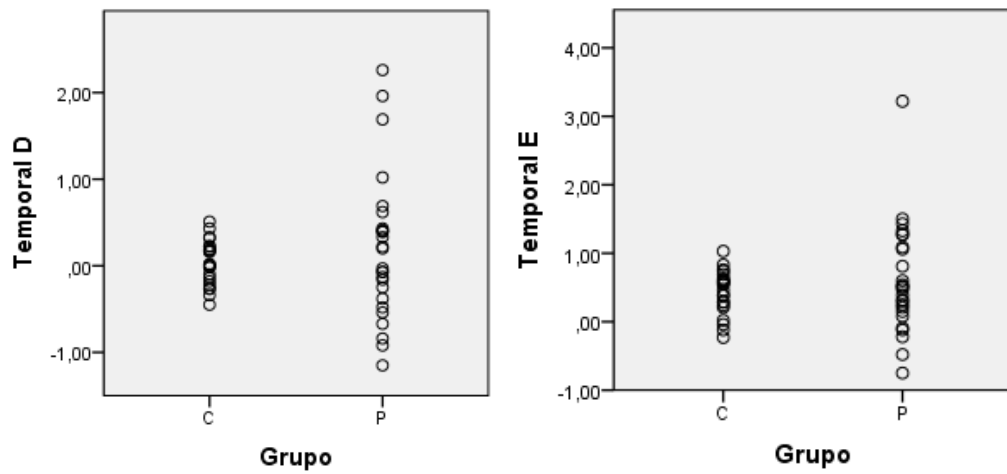


Figura 23 – Gráficos de dispersão mostrando os valores do *Z-score* em controles (C) e pacientes (P) para as regiões temporal direita (direita) e esquerda (esquerda).

4.4 Análise automatizada para identificação do lado do foco

A seguir foi avaliada a relação entre o *Z-score* e o lado do foco epiléptico identificado pelo vídeo-EEG (tabela 18 e figura 24).

Tabela 18 – Comparação entre *Z-scores* para hipometabolismo entre pacientes com foco epiléptico à direita e pacientes com foco epiléptico à esquerda.

Região		Foco à D	Foco à E	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
Parietal	D	-0,17 ± 0,60	-0,05 ± 0,36	1,157	0,47	0,258
	E	-0,05 ± 0,36	0,70 ± 0,90	-1,470	-0,60	0,155
Temporal	D	0,70 ± 0,90	0,20 ± 0,37	3,433	1,41	0,002*
	E	0,20 ± 0,37	0,37 ± 0,38	-2,619	-1,07	0,015*
Frontal	D	0,37 ± 0,38	0,54 ± 0,44	2,376	0,97	0,026*
	E	0,54 ± 0,44	-0,27 ± 0,57	-0,444	-0,18	0,661
Occipital	D	-0,27 ± 0,57	-0,17 ± 0,53	0,604	0,25	0,551
	E	-0,17 ± 0,53	-0,19 ± 0,66	-0,559	-0,23	0,581
Cíngulo Posterior	D	-0,19 ± 0,66	-0,35 ± 0,67	0,852	0,35	0,403
	E	-0,35 ± 0,67	-0,28 ± 0,71	-1,237	-0,51	0,228
Cíngulo Anterior	D	-0,28 ± 0,71	-0,38 ± 0,80	0,288	0,12	0,776
	E	-0,38 ± 0,80	-0,25 ± 0,53	-0,126	-0,05	0,901
Medial Frontal	D	-0,25 ± 0,53	-0,27 ± 0,49	0,561	0,23	0,580
	E	-0,27 ± 0,49	-0,45 ± 0,59	-1,129	-0,46	0,270
Medial Parietal	D	-0,45 ± 0,59	-0,23 ± 0,6	0,910	0,37	0,372
	E	-0,23 ± 0,60	-0,34 ± 0,41	-0,224	-0,09	0,824
Sensoriomotor	D	-0,34 ± 0,41	-0,16 ± 0,39	0,608	0,25	0,549
	E	-0,16 ± 0,39	-0,01 ± 0,80	-0,492	-0,20	0,627
Visual	D	-0,01 ± 0,80	0,16 ± 0,85	-0,078	-0,03	0,938
	E	0,16 ± 0,85	-0,27 ± 0,84	-0,122	-0,05	0,904
Núcleo Caudado	D	-0,27 ± 0,84	-0,50 ± 0,89	-1,992	-0,82	0,058
	E	-0,5 ± 0,89	0,21 ± 1,03	-1,476	-0,60	0,153
Cerebelo	D	0,21 ± 1,03	0,20 ± 0,87	-0,423	-0,17	0,676
	E	0,20 ± 0,87	0,17 ± 0,68	-0,393	-0,16	0,697
Vermis	D	0,17 ± 0,68	0,15 ± 0,60	-0,417	-0,17	0,68
	E	0,15 ± 0,60	0,31 ± 0,63	-1,212	-0,50	0,237
Ponte		0,31 ± 0,63	0,40 ± 0,29	-0,534	-0,22	0,598
Média hemisfério	D	0,40 ± 0,29	0,35 ± 0,30	4,605	1,89	< 0,001*
	E	0,35 ± 0,30	0,05 ± 0,15	-1,958	-0,80	0,062
Média cerebral		0,05 ± 0,15	0,02 ± 0,02	0,817	0,33	0,422
Média global		0,02 ± 0,02	-0,45 ± 0,60	-0,245	-0,10	0,809

Nota: *D* = direita, *E* = esquerda, *t* = teste *t* de Student, *d* = *d* de Cohen, *p* = significância, *estatisticamente significativa, "magnitude da diferença entre os grupos >0,8 (elevada).

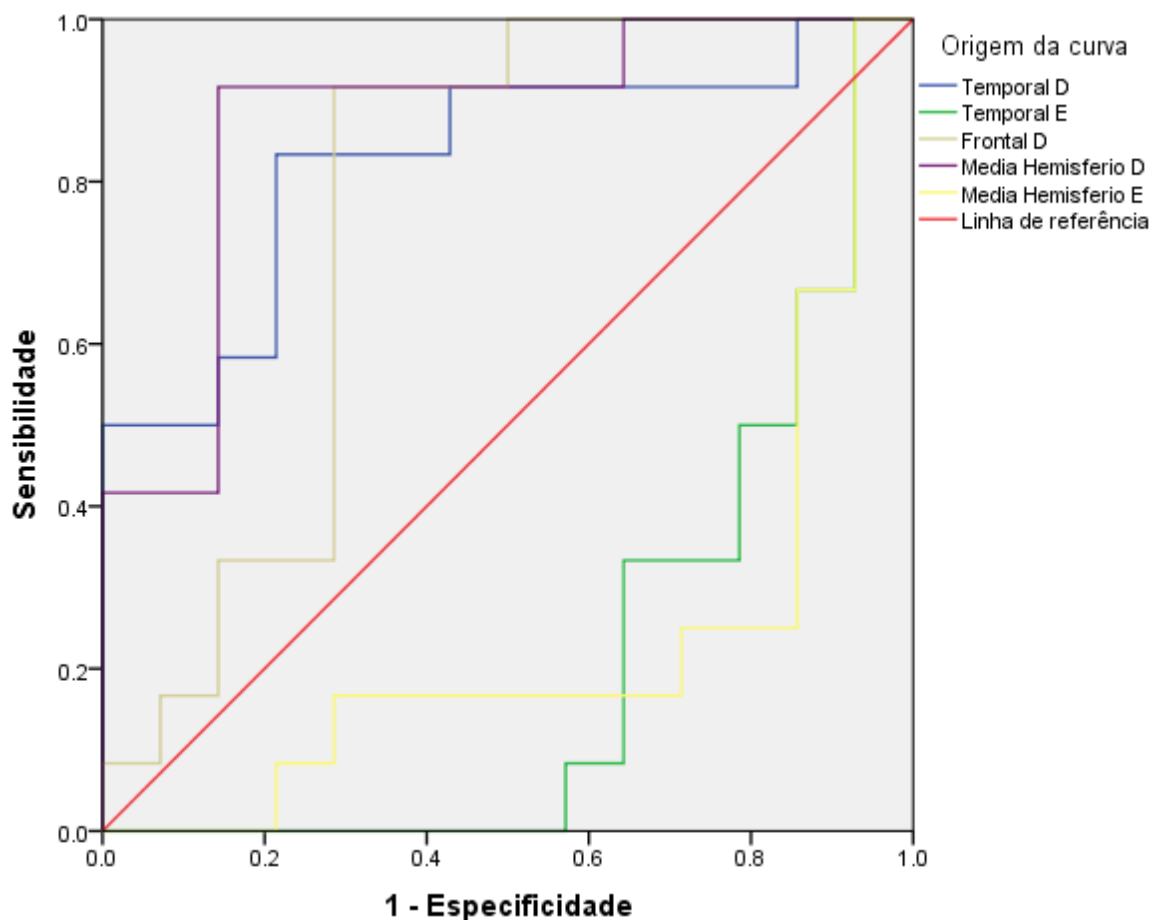


Figura 24 – Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade do Z-score para diferenciação entre pacientes com foco epiléptico à direita e pacientes com foco epiléptico à esquerda.

A área sob a curva (AUC) para as regiões que mostraram associação positiva com a identificação de pacientes com o foco à direita e o inverso da área para regiões com associação negativa, além dos valores de corte estão listados na tabela 19 (melhor sensibilidade com especificidade >95%).

Tabela 19 – Análise da curva ROC para identificação de pacientes com foco à direita.

Região	AUC	1-AUC	<i>p</i>	Corte	Sensib.	Espec.
Média Hemisfério D	0,875	-	0,001	> 0,515	41,7%	100%
Temporal D	0,827	-	0,005	> 0,525	50,0%	100%
Temporal E	-	0,792	0,012	< -0,005	33,3%	92,9%
Média Hemisfério E	-	0,768	0,021	< 0,715	33,3%	92,9%
Frontal D	0,762	-	0,024	> 1,040	08,3%	100%

Nota: AUC = área sob a curva, *p* = significância, Sensib. = sensibilidade, Espec. = especificidade.

4.5 Correlação entre a análise automatizada e variáveis clínicas

A comparação entre os *Z-scores* e índices de assimetria com a idade de início e a duração da doença não mostrou nenhuma correlação entre esses valores.

A comparação entre os *Z-scores* e índices de assimetria e a presença de IPIs não mostrou nenhuma diferença significativa de hipometabolismo entre pacientes com e sem IPI.

A comparação entre os *Z-scores* e índices de assimetria e a ausência de crises após a cirurgia (classes Engel I e II) também não mostrou diferença significativa de metabolismo cerebral entre pacientes com e sem crises após a cirurgia.

4.6 Dados da Tomografia Computadorizada

Dentre os 27 pacientes, 14 não apresentaram qualquer alteração na análise visual da TC. Os demais apresentaram resultados heterogêneos que estão listados na tabela abaixo.

Tabela 20 – Achados na análise visual da TC

Paciente	Tomografia computadorizada
A02*	Discreta redução volumétrica do lobo temporal direito.
A06	Megacisterna magna (variante anatômica).
A11	Leve alargamento dos sulcos corticais, fissuras encefálicas e cisternas da base, além de hipodensidades mal delimitadas esparsas pela substância branca dos hemisférios cerebrais, predominando em centros semiovais e em topografia periventricular, que presumivelmente decorrem de microangiopatia. Ateromatose bicarotídea.
A14	Discreta atrofia cortical e leve aumento do terceiro ventrículo.
A27	Hipoatenuação da substância branca periventricular e ateromatose carotídea.
A29	Ateromatose carotídea.
A32	Leve proeminência dos sulcos cerebelares.
A38	Calcificações occipitais bilaterais periféricas sem reação tecidual.
A39	Pequenas áreas hipodensas nas cápsulas externas.
A40	Discreta proeminência volumétrica dos ventrículos laterais e discreto alargamento de sulcos corticais frontoparietais.
A46	Pequenas calcificações esféricas corticais em topografia frontal direita e occipital bilateral, sem sinais de reação tecidual adjacente.
A48	Discreta atrofia cortical e leve aumento do terceiro ventrículo.
A50	Calcificação em periferia do lobo frontal.

Nota: **Achado com correlação no PET.*

Dentre as alterações listadas, a única que apresentou relação com o *Z-score* e IA foi a discreta redução volumétrica do lobo temporal direito no caso do paciente A02.

5 DISCUSSÃO

A literatura mostra que a epilepsia é uma doença muito prevalente. De fato, trata-se de uma das doenças neurológicas mais comuns (Hirtz *et al.*, 2007), correspondendo a 0,5% da carga global de doenças (World Health Organization, 2006). Apesar de sua distribuição ser global, cerca de 80% dos casos estão presentes em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2012).

Diversos fatores são citados na literatura para justificar a maior prevalência da doença nos países em desenvolvimento. Em primeiro lugar estão os fatores de risco, como infecções e trauma, que diferem consideravelmente em tipo e frequência quando comparados aos países desenvolvidos. Dentre as causas infecciosas, as mais frequentemente associadas à epilepsia são a neurocisticercose (Montano *et al.*, 2005), malária falciparum (Carter *et al.*, 2004), meningite (Annegers *et al.*, 1988) e encefalite (Brutto, Del *et al.*, 2005). O trauma crânio-encefálico é uma causa frequente de epilepsia no mundo (Frey, 2003) e é comumente decorrente de acidentes automobilísticos e quedas. Devido às más condições das estradas, estado de conservação inadequado dos veículos, baixa educação dos pedestres, motoristas pouco treinados e menor adesão a mecanismos de segurança, estes tem um grande impacto nos países em desenvolvimento (World Bank, 2006). Além disso, a dificuldade de acesso ao atendimento médico e o cuidado pré-natal inadequado pode resultar em neonatos de baixo peso, partos prematuros e hipóxia durante o nascimento, todos os fatores associados a um maior risco de epilepsia (Burton *et al.*, 2012; Kannoth *et al.*, 2009). A falta de tratamento rápido e adequado de crises convulsivas febris também está associado com o desenvolvimento da epilepsia (Newton, 2009). Por fim, o não tratamento das crises epiléticas pela dificuldade de acesso ao atendimento médico e à medicação é por si só um fator epileptogênico (Newton e Garcia, 2012).

A epilepsia apresenta um grande impacto para os portadores e suas famílias. Além do aumento na mortalidade, há uma grande morbidade e estigma social associados à doença. Particularmente nos países em desenvolvimento, observa-se que pessoas com epilepsia têm menor probabilidade de ter acesso à escola, de encontrarem emprego e de casarem (Aziz, Akhtar e Hasan, 1997; Nuhu *et al.*, 2010; Placencia *et al.*, 1995). Parte desse estigma é decorrente da manifestação clínica da doença, seja pelas crises em si ou pelos distúrbios cognitivos e doenças psiquiátricas que frequentemente se desenvolvem em pacientes com epilepsia. Em muitas culturas, acredita-se que as crises epiléticas são contagiosas, em especial pelo contato com fluidos corporais (Awaritefe, 1989), de forma que pessoas que

presenciam a crise são relutantes em ajudar, expondo os portadores de epilepsia a um risco aumentado de lesão corporal. Como em muitos lugares ainda se acredita que a doença é causada por forças sobrenaturais, as famílias de pacientes com epilepsia são frequentemente consideradas como amaldiçoadas. Mulheres em especial, são estigmatizadas em algumas áreas, apresentando menor probabilidade de se casarem e sendo abusadas fisicamente e sexualmente (Birbeck *et al.*, 2008; Das *et al.*, 2007).

Contudo, mesmo que o tratamento farmacológico esteja disponível e seja usado corretamente, alguns pacientes com epilepsia, em especial aqueles com ELTM, são refratários ao tratamento farmacológico e continuam apresentando crises epilépticas recorrentes apesar do uso de diferentes classes de AEs (Shukla e Prasad, 2012). De fato, dentre os portadores de ELTM associado a EH essa porcentagem pode chegar a aproximadamente 90%. Esses pacientes podem se beneficiar substancialmente do tratamento cirúrgico, com controle adequado das crises em cerca de 70% dos casos (Engel, 2001). Alguns pacientes, no entanto, permanecem com crises após a cirurgia ou apresentam apenas uma melhora discreta. Acredita-se que isso possa ser, em parte, decorrente da ressecção incompleta do foco epileptogênico (Wyler, Hermann e Somes, 1995) ou devido à presença outras patologias associadas ou ainda devido a alterações estruturais permanentes no cérebro causadas pelas crises recorrentes. A verdade é que não se sabe ao certo e estudos adicionais nessa área são de grande importância atualmente (Bergen, 2006).

O foco desses estudos tem sido principalmente a identificação de variáveis (fatores preditivos ou de risco) para a resposta cirúrgica, permitindo uma indicação precisa da cirurgia para epilepsia no sentido de obter-se os melhores resultados (Wieser, 2004). Fazendo uso de modernas técnicas de neuroimagem como RNM de alta resolução e PET/CT, esses estudos tem buscado identificar alterações que poderiam indicar uma melhor resposta à cirurgia (McIntosh, Wilson e Berkovic, 2001). Porém, devido aos altos custos envolvidos na aquisição e manutenção desses equipamentos de imagem, esses estudos tem sido realizados majoritariamente nos países desenvolvidos.

Todavia, os dados sobre a distribuição e impacto da epilepsia no mundo mostram que trata-se de uma doença neurológica de grande importância e relevância nos países em desenvolvimento. Dessa forma, estudos realizados nesses países para a melhor compreensão do desenvolvimento, evolução e dos mecanismos moleculares subjacentes a epilepsia, são valiosos para identificar novas e melhores formas de diagnosticar, tratar e prevenir a doença.

A aquisição de um PET/CT GE Discovery 690, atualmente um dos mais modernos da América Latina, pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular através de fundos provenientes da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), permitiu a realização desses estudos em uma população de um país em desenvolvimento.

O uso da fluordesoxiglicose marcada com 18-F (^{18}F -FDG) permite avaliar de forma rápida e segura o metabolismo cerebral dos pacientes com epilepsia no PET/CT. As imagens funcionais com hipometabolismo geradas nesse caso, são evidências de uma rede neural disfuncional, resultado da perda de sinapses e atividade elétrica anormal (DeCarli, McIntosh e Blaxton, 1995).

Diversos estudos recentes demonstraram a utilidade da análise automatizada das imagens de ^{18}F -FDG PET/CT em pacientes com epilepsia do lobo temporal (Soma *et al.*, 2012; Takahashi *et al.*, 2012). A maioria desses estudos se baseia na análise individual de *voxels* ou *clusters* de *voxels* usando o SPM. Gok e colaboradores demonstraram que pacientes com hipometabolismo temporal unilateral apresentaram ótimos resultados pós-operatórios, com 96% de pacientes nas classes I e II de Engel (Gok *et al.*, 2012).

Comparando o *Neurostat* e o SPM na análise de 25 imagens de ^{18}F -FDG PET de indivíduos saudáveis, Hosaka e colaboradores encontraram apenas discretas diferenças nos resultados e concluíram que ambos os métodos são eficazes e válidos para estudos de PET em indivíduos saudáveis (Hosaka *et al.*, 2005). Um estudo mais recente analisou o desempenho do *Neurostat* e SPM na análise de um fantoma cerebral digital tridimensional e relatou um desempenho discretamente melhor do *Neurostat*, além de reforçar a importância do exame visual da imagem normalizada para identificar potenciais erros (Onishi *et al.*, 2011).

A maioria dos artigos publicados usando o *Neurostat* envolvem o seu uso na avaliação de pacientes com Doença de Alzheimer ou Transtorno Cognitivo Leve (Drzezga *et al.*, 2003; Foster *et al.*, 2007; Ishii *et al.*, 2006; Mosconi *et al.*, 2008, 2009), principalmente devido à sua particularidade de compensar pela atrofia cortical (Minoshima *et al.*, 1995). Poucos artigos, entretanto, mostraram a utilidade desse método para investigação de pacientes com epilepsia (Drzezga *et al.*, 1999; Hosomi *et al.*, 2013).

Dessa forma, este estudo buscou avaliar a utilidade do método 3D-SSP empregado no *Neurostat* para avaliação pré-operatória de pacientes com ELT refratária. Para isso, foram

acompanhados 27 pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal encaminhados ao Ambulatório de Referência em Epilepsia Refratária da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Inicialmente foi confirmado que esses pacientes realmente tinham ELT refratária (Berg *et al.*, 2006) e que eles se beneficiariam da cirurgia. O foco epiléptico foi confirmado pelo vídeo-EEG, sendo que em quatro casos foi necessário o uso do EEG profundo através do forame oval devido à dificuldade de localização do foco. Um dia antes da cirurgia, os pacientes realizaram o ^{18}F -FDG PET/CT no Centro de Imagem Molecular. Após a cirurgia houve um seguimento por 1 a 20 meses, com média de 10 meses.

Também foram feitas imagens cerebrais usando o ^{18}F -FDG PET/CT em 23 indivíduos saudáveis, sem história de distúrbios do sistema nervoso central, doenças psiquiátricas, uso de substâncias de abuso ou medicações psicoativas. A análise estatística dos dados colhidos nesse grupo mostrou que o mesmos estavam pareados para sexo e idade quando comparados aos pacientes. A escolaridade, no entanto, mostrou uma diferença significativa entre os grupos. Isso se deve provavelmente ao fato de 14 controles serem voluntários mestrandos, doutorandos e pós-doutorandos do laboratório onde esse estudo foi realizado, enquanto os pacientes tem em média apenas do primeiro grau completo.

Para análise das imagens funcionais foi adotado inicialmente uma abordagem manual, que ainda é a mais usada em diversos centros de medicina nuclear. Como forma de diminuir a variação interobservador, três médicos nucleares foram solicitados a avaliar as 50 imagens de ^{18}F -FDG PET, devidamente anonimizadas. O resultado dessa avaliação foi reduzido à presença ou não de hipometabolismo e o lobo temporal afetado (direito ou esquerdo). O índice Kappa de concordância entre avaliadores foi calculado e mostrou uma concordância variando de moderada à quase perfeita. Isso reafirma o caráter essencialmente subjetivo desse método de avaliação. Para análise estatística, utilizou-se a moda entre os três avaliadores.

A análise manual das imagens de ^{18}F -FDG PET mostrou especificidade de 100% e sensibilidade de 33,3% para identificação de pacientes com ELT. Todos os nove pacientes identificados apresentaram hipometabolismo condizente com o lado do foco epiléptico identificado pelo vídeo-EEG.

Em seguida, foi realizada uma análise automatizada usando o método 3D-SSP. Para tanto foi utilizado o programa *Cortex ID* instalado na Workstation AW. Após alinhamento, normalização de acordo com o atlas de Talairach & Tournoux e correção da captação de acordo com a atividade cerebral global, o programa gerou os desvios padrão de algumas

regiões pré-definidas de acordo com o banco interno de indivíduos normais. Esses valores foram transferidos para o programa SPSS para análise estatística.

Inicialmente o grupo de pacientes (n=26) foi comparado ao grupo controle (n=23). O teste *t* de *Student* mostrou uma diferença significativa entre os grupos nas regiões frontal, occipital, medial parietal e na média de cada hemisfério. O *d* de Cohen mostrou magnitude da diferença elevada (> 0,8) em todas regiões exceto a frontal E e occipital D. A curva ROC dessas regiões mostrou baixa acurácia do *Z-score* para diferenciação entre os grupos. Considerando uma especificidade alta (95-100%), visto a importância da correta identificação de pacientes, os pontos de corte de *Z-score* > 0.285 e > 0.23, respectivamente para a região frontal D e média do hemisfério D, mostraram sensibilidade de 42,3% e 46,2%, respectivamente, para identificação de pacientes.

Como todos os pacientes tinham ELT, esperava-se um hipometabolismo nessa região. Curiosamente, porém, nessa primeira análise, a região temporal não mostrou diferença significativa entre pacientes e controles. Além disso, houve uma diferença de metabolismo em áreas distantes do foco epiléptico como as regiões frontal, occipital e medial parietal. Acreditamos que esse resultado possa ser decorrente da diferença de escolaridade entre os grupos e/ou do comprometimento funcional dessas áreas secundário às crises recorrentes (Cibula e Gilmore, 1997; Wyllie, Gupta e Lachhwani, 2006).

Postulamos ainda que a proporção semelhante de indivíduos com o foco identificado à direita (n=12) e à esquerda (n=14) estaria interferindo nos resultados para a região temporal e por isso fizemos em seguida a análise separada dos pacientes com foco à direita e à esquerda.

A comparação dos pacientes com foco à direita com os controles mostrou uma diferença significativa entre os grupos nas regiões temporal D, frontal D e E, occipital E e na média do hemisfério D. Todas essas regiões apresentaram magnitude elevada da diferença. A curva ROC mostrou alta acurácia para a média do hemisfério D, com uma AUC = 0,913. Um ponto de corte de *Z-score* > 0,125 apresentou especificidade de 95,7% e sensibilidade de 83,3% para identificação de pacientes nesse grupo. A região temporal D apresentou especificidade de 100% e sensibilidade de 50% com um ponto de corte > 0,565.

A comparação entre pacientes com foco à esquerda e controles mostrou uma diferença menor. Mesmo assim, as regiões frontal E, occipital D e E, medial parietal D e a média do hemisfério E mostraram uma diferença significativa com magnitude elevada da diferença. A curva ROC mostrou uma acurácia elevada para a média do hemisfério E, com uma AUC =

0,814. Observou-se uma sensibilidade de 46,7% com especificidade de 95,7% para um ponto de corte de $Z\text{-score} > 0,655$.

Uma outra forma de abordar a diferença entre pacientes e controles sem interferência do lado afetado seria não pelo $Z\text{-score}$ em si, mas pela diferença entre o $Z\text{-score}$ de um lado comparado ao outro para uma mesma região, valor que denominamos índice de assimetria. Esse índice é um valor sempre positivo e que representa o módulo da subtração do $Z\text{-score}$ do lado esquerdo do direito ($IA = |Z_{\text{direita}} - Z_{\text{esquerda}}|$).

A comparação entre pacientes e controles mostrou uma diferença significativa de IA apenas para a região temporal e para o cíngulo posterior. A curva ROC mostrou uma área sob a curva de respectivamente 0,753 e 0,728, o que corresponde a uma acurácia razoável. Um ponto de corte de $> 0,875$ para a região temporal apresentou sensibilidade de 53,8% com 100% de especificidade para identificação de pacientes.

Apesar de ser claramente superior à sensibilidade da análise manual, com a mesma especificidade, esse valor ainda é baixo, com um pouco menos da metade dos pacientes não sendo identificados. De qualquer forma, a finalidade do PET não é diferenciar pacientes de controles, de modo que nos concentramos a seguir na utilidade do exame para identificar o lado do foco epilético. Para tanto, comparamos os $Z\text{-scores}$ e o IA das diferentes regiões entre os pacientes com foco à direita e à esquerda.

O resultado da comparação entre esses dois grupos mostrou quatro regiões com diferença significativa e magnitude alta, a saber, a região temporal D e E, a região frontal D e a média do hemisfério D. As duas com maior acurácia foram a média do hemisfério D e a região temporal D, com uma $AUC = 0,875$ e $0,827$, respectivamente. Usando um ponto de corte $> 0,515$ para a média do hemisfério D e $> 0,525$ para a região temporal D, obtivemos uma sensibilidade de 41,7% e 50% respectivamente, ambos com especificidade de 100%, para identificação do foco à direita.

Esses resultados confirmam a utilidade do PET para lateralização do foco epilético e mostram que o uso do método 3D-SSP para análise automatizada das imagens é superior à análise manual. A sensibilidade, porém, é baixa e diversos pacientes não são identificados com o valor de especificidade adotado. O motivo pode ser entendido facilmente observando-se as figuras 22 e 23: diversos pacientes não apresentam qualquer alteração de hipometabolismo, de fato, diversos controles apresentaram maior índice de assimetria do que pacientes. O mesmo é observado também na análise dos $Z\text{-scores}$, muitos pacientes não têm

hipometabolismo identificado no PET ou o metabolismo em algumas regiões é até maior do que nos controles.

A comparação dos *Z-scores* e IA com as variáveis clínicas idade de início e duração da doença não mostrou nenhuma correlação entre essas variáveis, assim como a presença de IPIs e a resposta pós-cirúrgica também não mostraram relação com os achados do PET. Os dados da TC foram muito heterogêneos e não mostraram relação com as regiões de hipometabolismo exceto em um paciente, que apresentou discreta redução volumétrica do lobo temporal direito e importante hipometabolismo ipsilateral.

Não sabemos ao certo o motivo da baixa sensibilidade e da ausência de correlação do hipometabolismo com as variáveis clínicas. Apesar da literatura mostrar que o hipometabolismo não é universal nos pacientes com ELT (Boling *et al.*, 2008), uma maior sensibilidade era esperada (Gok *et al.*, 2012; LoPinto-Khoury *et al.*, 2012). Os resultados podem ser, em parte, decorrentes da heterogeneidade dos pacientes, com diversos IPIs, idades de início e duração da doença. Devido à baixa escolaridade dos pacientes e de suas famílias, é frequentemente difícil obter uma história fidedigna e relatos sobre a primeira crise e potenciais insultos precipitantes podem ser distorcidos.

Outro fator que deve ser levado em consideração é que o banco de controles saudáveis usado pelo *Cortex ID* para calcular os *Z-scores* foi originalmente constituído para estudos com portadores de Doença de Alzheimer. Dessa forma, a média de idade é maior que aquela dos pacientes deste estudo, o que também pode afetar os resultados.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou, através do uso do ^{18}F -FDG PET/CT e da análise automatizada dessas imagens pelo método 3D-SSP, que, de fato, alguns pacientes com epilepsia de lobo temporal refratária ao tratamento farmacológico, apresentam um hipometabolismo, particularmente nas áreas onde se encontra o foco epiléptico, comparado aos controles. Essa alteração, porém, não está presente em todos os pacientes estudados, sendo de baixa sensibilidade para identificação de pacientes e para lateralização do foco. Também não foi encontrada, na população estudada, uma relação entre hipometabolismo e as variáveis clínicas idade de início e duração da doença, presença de IPI e resposta à cirurgia.

Esses resultados podem ser decorrentes da heterogeneidade do quadro dos doentes. Sabe-se a ELTM é uma síndrome complexa que pode apresentar diferentes causas. O estudo mostrou, no entanto, a superioridade da análise automatizada pelo método 3D-SSP comparada com a manual, apresentando maior sensibilidade com a mesma especificidade alta.

Estudos adicionais com um maior número de pacientes são importantes para reduzir o efeito dessas diferenças e possivelmente encontrar relações entre o metabolismo e determinados grupos de pacientes.

7 REFERÊNCIAS

- ABOU-KHALIL, B. W. *et al.* Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. **Annals of neurology**, v. 22, n. 4, p. 480–486, out. 1987.
- AGGLETON, J. P. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. **Trends in neurosciences**, v. 16, n. 8, p. 328–333, ago. 1993.
- AL SUFIANI, F.; ANG, L. C. Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–13, 2012.
- AL-OTAIBI, F. *et al.* Surgical Techniques for the Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–13, 2012.
- ANNEGERS, J. F. *et al.* The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. **Neurology**, v. 38, n. 9, p. 1407–1410, set. 1988.
- ANTONINI, A. *et al.* The metabolic anatomy of tremor in Parkinson’s disease. **Neurology**, v. 51, n. 3, p. 803–810, set. 1998.
- ARONICA, E.; CRINO, P. B. Inflammation in epilepsy: clinical observations. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 3, p. 26–32, maio. 2011.
- ATTWELL, D.; IADECOLA, C. The neural basis of functional brain imaging signals. **Trends in neurosciences**, v. 25, n. 12, p. 621–625, dez. 2002.
- AWAD, I. A. *et al.* Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. **Epilepsia**, v. 30, n. 6, p. 756–762, dez. 1989.
- AWARITEFE, A. Epilepsy: the myth of a contagious disease. **Culture, medicine and psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 449–456, dez. 1989.
- AZIZ, H.; AKHTAR, S. W.; HASAN, K. Z. Epilepsy in Pakistan: stigma and psychosocial problems. A population-based epidemiologic study. **Epilepsia**, v. 38, n. 10, p. 1069–1073, out. 1997.
- BANCAUD, J. *et al.* Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. **Brain: a journal of neurology**, v. 117 (Pt 1), p. 71–90, fev. 1994.
- BELL, G. .; SANDER, J. . CPD — Education and self-assessment The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. **Seizure**, v. 10, n. 4, p. 306–316, jun. 2001.
- BERG, A. T. *et al.* How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. **Annals of Neurology**, v. 60, n. 1, p. 73–79, 2006.
- BERG, A. T. *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676–685, 2010.
- BERGEN, D. C. Results of Epilepsy Surgery: Still So Much to Learn. **Epilepsy Currents**, v. 6, n. 3, p. 80–82, maio. 2006.
- BEYER, T. *et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 41, n. 8, p. 1369–1379, ago. 2000.
- BIALER, M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 10, p. 887–895, jul. 2012.

- BIANCHIN, M. M. *et al.* Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 1, p. 20–21, jan. 2006.
- BIANCHIN, M. M. *et al.* How frequent is the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis? **Epilepsia**, v. 51, n. 11, p. 2359–2360, nov. 2010.
- BIRBECK, G. L. *et al.* Women's Experiences Living with Epilepsy in Zambia. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 79, n. 2, p. 168–172, ago. 2008.
- BLAIR, R. D. G. Temporal Lobe Epilepsy Semiology. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–10, 2012.
- BLUM, D. E. *et al.* Bilateral temporal hypometabolism in epilepsy. **Epilepsia**, v. 39, n. 6, p. 651–659, jun. 1998.
- BLÜMCKE, I. *et al.* Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. **Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape**, v. 11, n. 3, p. 181–193, set. 2009.
- BLÜMCKE, I. *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. **Epilepsia**, v. 52, n. 1, p. 158–174, jan. 2011.
- BLÜMCKE, I.; THOM, M.; WIESTLER, O. D. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. **Brain pathology (Zurich, Switzerland)**, v. 12, n. 2, p. 199–211, abr. 2002.
- BOHM, C.; GREITZ, T.; ERIKSSON, L. A computerized adjustable brain atlas. **European journal of nuclear medicine**, v. 15, n. 11, p. 687–689, 1989.
- BOLING, W. W. *et al.* Fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic imaging for the diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy. **Neurosurgery**, v. 63, n. 6, p. 1130–1138; discussion 1138, dez. 2008.
- BONILHA, L. *et al.* Value of extent of hippocampal resection in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 1, p. 15–20, mar. 2004.
- BORGHAMMER, P. *et al.* Normalization in PET group comparison studies—The importance of a valid reference region. **NeuroImage**, v. 40, n. 2, p. 529–540, 1 abr. 2008.
- BROCA, P. Sur la circonvolution limbique et la scissure limbique. **Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris**, v. 12, n. 1, p. 646–657, 1877.
- BRUTTO, O. H. DEL *et al.* Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 583–587, abr. 2005.
- BUCHANAN, T. W. Retrieval of emotional memories. **Psychological bulletin**, v. 133, n. 5, p. 761–779, set. 2007.
- BURTON, K. J. *et al.* Epilepsy in Tanzanian children: association with perinatal events and other risk factors. **Epilepsia**, v. 53, n. 4, p. 752–760, abr. 2012.
- CARNE, R. P. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. **Brain**, v. 127, n. 10, p. 2276–2285, 13 set. 2004.
- CARTER, J. A. *et al.* Increased prevalence of epilepsy associated with severe falciparum malaria in children. **Epilepsia**, v. 45, n. 8, p. 978–981, ago. 2004.

- CATON, R. Interim report on investigation of the electric currents of the brain. **British Medical Journal**, n. 1(suppl.), p. 62–65, 1877.
- CAVALLERI, G. L. *et al.* Pharmacogenomics and epilepsy: the road ahead. **Pharmacogenomics**, v. 12, n. 10, p. 1429–1447, out. 2011.
- CENDES, F. *et al.* Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. **Neurology**, v. 45, n. 11, p. 2058–2064, nov. 1995.
- CHEE, M. W. *et al.* Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. **Archives of neurology**, v. 50, n. 1, p. 45–48, jan. 1993.
- CHOI, J.; KOH, S. Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis. **Yonsei Medical Journal**, v. 49, n. 1, p. 1–18, 29 fev. 2008.
- CIBULA, J. E.; GILMORE, R. L. Secondary epileptogenesis in humans. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 14, n. 2, p. 111–127, mar. 1997.
- COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition**. [s.l.] Routledge, 1988.
- DAS, K. *et al.* Evaluation of socio-economic factors causing discontinuation of epilepsy treatment resulting in seizure recurrence: a study in an urban epilepsy clinic in India. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, v. 16, n. 7, p. 601–607, out. 2007.
- DEBETS, R. M. *et al.* Quantitative analysis of 18/FDG-PET in the presurgical evaluation of patients suffering from refractory partial epilepsy. Comparison with CT, MRI, and combined subdural and depth. EEG. **Acta neurochirurgica. Supplementum**, v. 50, p. 88–94, 1990.
- DEBETS, R. M. *et al.* Is 11C-flumazenil PET superior to 18FDG PET and 123I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 141–150, fev. 1997.
- DECARLI, C.; MCINTOSH, A. R.; BLAXTON, T. A. Use of positron emission tomography for the evaluation of epilepsy. **Neuroimaging clinics of North America**, v. 5, n. 4, p. 623–645, nov. 1995.
- DELLABADIA, J., Jr *et al.* Assessment and cost comparison of sleep-deprived EEG, MRI and PET in the prediction of surgical treatment for epilepsy. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, v. 11, n. 5, p. 303–309, jul. 2002.
- DREIFUSS, F. E.; BANCAUD, J.; HENRIKSEN, O. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. **Epilepsia**, v. 22, n. 4, p. 489–501, 1981.
- DRZEZGA, A. *et al.* 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 40, n. 5, p. 737–746, maio. 1999.
- DRZEZGA, A. *et al.* Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 30, n. 8, p. 1104–1113, 2003.
- DUIZHANBAI, S. *et al.* Intracranial hydatid cyst in children: report of 30 cases. **Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, v. 26, n. 6, p. 821–827, jun. 2010.

- DUKART, J. *et al.* Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. **NeuroImage**, v. 49, n. 2, p. 1490–1495, 15 jan. 2010.
- DUNCAN, J. S. Imaging and epilepsy. **Brain**, v. 120, n. 2, p. 339–377, 1 fev. 1997.
- DUNCAN, R. Epilepsy, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate. **Cerebrovascular and brain metabolism reviews**, v. 4, n. 2, p. 105–121, 1992.
- ENGEL, J. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? **The Neuroscientist**, v. 7, n. 4, p. 340–352, 1 ago. 2001.
- ENGEL, J. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1195–1197, 2011.
- ENGEL, J. J. *et al.* Outcome with respect to epileptic seizures. *In: Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993. p. 609–21.
- ENGEL, J., Jr *et al.* Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. **Annals of neurology**, v. 12, n. 6, p. 518–528, dez. 1982.
- ENGEL, J., Jr *et al.* Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. **Annals of neurology**, v. 12, n. 6, p. 529–537, dez. 1982.
- ENGEL, J., Jr *et al.* Local cerebral metabolism during partial seizures. **Neurology**, v. 33, n. 4, p. 400–413, abr. 1983.
- ENGEL, J., Jr. PET scanning in partial epilepsy. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 18, n. 4 Suppl, p. 588–592, nov. 1991.
- ENGEL, J., Jr. Multimodal approaches in the evaluation of epilepsy patients for surgery. **Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement**, v. 50, p. 40–52, 1999.
- FERRARO, T. N. Discovery of epilepsy susceptibility genes: implications for therapy development and pharmacogenomics. **Pharmacogenomics**, v. 13, n. 7, p. 731–734, maio. 2012.
- FERRIER, D. **The functions of the brain**. London: Smith Elder, 1876.
- FISHER, R. S. *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, abr. 2005.
- FOSTER, N. L. *et al.* FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **Brain**, v. 130, n. 10, p. 2616–2635, 2007.
- FREY, L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. **Epilepsia**, v. 44 Suppl 10, p. 11–17, 2003.
- GARCIA, H. H.; BRUTTO, O. H. DEL. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. **Lancet neurology**, v. 4, n. 10, p. 653–661, out. 2005.
- GOK, B. *et al.* The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. **Neuroradiology**, 8 dez. 2012.

- HAMMERS, A. *et al.* Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. **Human Brain Mapping**, v. 19, n. 4, p. 224–247, 2003.
- HAUSER, W. A.; KURLAND, L. T. The Epidemiology of Epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 Through 1967. **Epilepsia**, v. 16, n. 1, p. 1–66, mar. 1975.
- HENRY, T. R. *et al.* Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. **Epilepsy research**, v. 10, n. 2-3, p. 174–182, dez. 1991.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M. Epilepsy and Cognition. **Epilepsy Currents**, v. 7, n. 1, p. 1–6, jan. 2007.
- HIPPOCRATES. **On the Sacred Disease**. [s.l.] Library of Alexandria, [s.d.].
- HIRTZ, D. *et al.* How common are the “common” neurologic disorders? **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 326–337, 30 jan. 2007.
- HITIRIS, N. *et al.* Mortality in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 10, n. 3, p. 363–376, maio. 2007.
- HOSAKA, K. *et al.* Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 32, n. 1, p. 92–97, 1 jan. 2005.
- HOSOMI, K. *et al.* Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 103, n. 2–3, p. 195–204, fev. 2013.
- ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 30, n. 4, p. 389–399, ago. 1989.
- INSAUSTI, R.; AMARAL, D. Hippocampal formation. *In: The Human Nervous System*. 2nd Edition ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2004. p. 871–914.
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **Atlas: epilepsy care in the world**. Geneva: Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, 2005.
- ISHII, K. *et al.* Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer’s disease using FDG PET and 3D-SSP. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 33, n. 5, p. 575–583, 2006.
- JACKSON, J. On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. **West Riding Lunatic Asylum Medical Reports**, v. 3, p. 315–339, 1873.
- JACKSON, J.; STEWARD, P. Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with the intellectual aura (dreamy state) in a patient who had symptoms pointing to a gross organic disease of the right temporal sphenoidal lobe. **Brain**, v. 22, p. 534–549, 1899.
- JONES, T.; RABINER, E. A. The development, past achievements, and future directions of brain PET. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, n. 7, p. 1426–1454, 21 mar. 2012.
- KANNOTH, S. *et al.* Risk factors for epilepsy: a population-based case-control study in Kerala, southern India. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 16, n. 1, p. 58–63, set. 2009.
- KENNEDY, J. A. *et al.* Super-resolution in PET imaging. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 25, n. 2, p. 137–147, fev. 2006.

- KESAVAN, R.; KUKRETI, R.; ADITHAN, C. Genetic polymorphism of drug refractory epilepsy. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 134, n. 3, p. 253–255, set. 2011.
- KIERNAN, J. A. Anatomy of the Temporal Lobe. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–12, 2012.
- KUCUKYURUK, B. *et al.* Microsurgical Anatomy of the Temporal Lobe and Its Implications on Temporal Lobe Epilepsy Surgery. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–17, 2012.
- KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early Identification of Refractory Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 5, p. 314–319, 2000.
- LAERE, K. V. *et al.* 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, n. 7, p. 873–887, 1 jul. 2001.
- LAERE, K. VAN *et al.* Automated stereotactic standardization of brain SPECT receptor data using single-photon transmission images. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 42, n. 2, p. 361–375, fev. 2001.
- LAERE, K.; ZAIDI, H. Quantitative Analysis in Functional Brain Imaging. *In*: ZAIDI, H. (Ed.). **Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging**. Boston: Kluwer Academic Publishers, [s.d.]. p. 435–470.
- LAMUSUO, S. *et al.* [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage. **Archives of neurology**, v. 58, n. 6, p. 933–939, jun. 2001.
- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, mar. 1977.
- LEDOUX, J. E. Emotion circuits in the brain. **Annual review of neuroscience**, v. 23, p. 155–184, 2000.
- LEE, M. C. *et al.* Pathogenic significance of neuronal migration disorders in temporal lobe epilepsy. **Human pathology**, v. 32, n. 6, p. 643–648, jun. 2001.
- LEITE, J. P. *et al.* Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 55, n. 10, p. 1485–1491, 28 nov. 2000.
- LÉVESQUE, M. F. *et al.* Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. **Journal of neurosurgery**, v. 75, n. 3, p. 364–370, set. 1991.
- LOPINTO-KHOURY, C. *et al.* Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 53, n. 2, p. 342–348, fev. 2012.
- LUTZ, M. T. *et al.* Neuropsychological Outcome after Selective Amygdalohippocampectomy with Transsylvian versus Transcortical Approach: A Randomized Prospective Clinical Trial of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsia**, v. 45, n. 7, p. 809–816, 2004.
- MAHER, J.; MCLACHLAN, R. S. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? **Brain: a journal of neurology**, v. 118 (Pt 6), p. 1521–1528, dez. 1995.
- MAI, J.; PAXINOS, G.; VOSS, T. **Atlas of the Human Brain**. 3rd Edition ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2008.

- MANNO, E. M. *et al.* Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography. **Neurology**, v. 44, n. 12, p. 2331–2336, dez. 1994.
- MAQUET, P. *et al.* Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. **Nature**, v. 383, n. 6596, p. 163–166, 12 set. 1996.
- MCINTOSH, A. M.; WILSON, S. J.; BERKOVIC, S. F. Seizure Outcome after Temporal Lobectomy: Current Research Practice and Findings. **Epilepsia**, v. 42, n. 10, p. 1288–1307, 2001.
- MCLACHLAN, R. S. *et al.* Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. **Annals of neurology**, v. 41, n. 4, p. 482–489, abr. 1997.
- MERVAALA, E. *et al.* [Video-EEG in epilepsy diagnostics--when and why?]. **Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja**, v. 125, n. 22, p. 2514–2520, 2009.
- MINOSHIMA, S. *et al.* Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 35, n. 9, p. 1528, 1994.
- MINOSHIMA, S. *et al.* A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 7, p. 1238, 1995.
- MINOSHIMA, S. *et al.* Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. **Annals of Neurology**, v. 42, n. 1, p. 85–94, 1997.
- MONTANO, S. M. *et al.* Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. **Neurology**, v. 65, n. 2, p. 229–233, 26 jul. 2005.
- MOSCONI, L. *et al.* Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 3, p. 390–398, 2008.
- MOSCONI, L. *et al.* FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 36, n. 5, p. 811–822, 2009.
- NAYEL, M. H.; AWAD, I. A.; LUDERS, H. Extent of mesiobasal resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. **Neurosurgery**, v. 29, n. 1, p. 55–60; discussion 60–61, jul. 1991.
- NEWBERG, A. B.; ALAVI, A. Normal patterns and variants in single-photon emission computed tomography and positron emission tomography brain imaging. **Seminars in nuclear medicine**, v. 33, n. 1, p. 42–55, jan. 2003.
- NEWBERG, A. B.; ALAVI, A. PET in seizure disorders. **Radiologic Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 79–92, jan. 2005.
- NEWTON, C. R. Status Epilepticus in the Resource Poor Countries. **Epilepsia**, v. 50, n. Suppl 12, p. 54–55, dez. 2009.
- NEWTON, C. R.; GARCIA, H. H. Epilepsy in poor regions of the world. **The Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1193–1201, 29 set. 2012.
- NUHU, F. T. *et al.* Social consequences of epilepsy: a study of 231 Nigerian patients. **Annals of African medicine**, v. 9, n. 3, p. 170–175, set. 2010.

- ONISHI, H. *et al.* Comparative study of anatomical normalization errors in SPM and 3D-SSP using digital brain phantom. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 25, n. 1, p. 59–67, 1 jan. 2011.
- PALMINI, A. *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasias. **Neurology**, v. 62, n. 6 Suppl 3, p. S2–8, 23 mar. 2004.
- PARKER, F.; LEVESQUE, M. F. Presurgical contribution of quantitative stereotactic positron emission tomography in temporo limbic epilepsy. **Surgical neurology**, v. 51, n. 2, p. 202–210, fev. 1999.
- PLACENCIA, M. *et al.* Levels of stigmatization of patients with previously untreated epilepsy in northern Ecuador. **Neuroepidemiology**, v. 14, n. 3, p. 147–154, 1995.
- RADTKE, R. A. *et al.* Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy. **Neurology**, v. 43, n. 6, p. 1088–1092, jun. 1993.
- RAYMOND, A. A. *et al.* Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. **Neurology**, v. 44, n. 10, p. 1841–1845, out. 1994.
- RENOWDEN, S. A. *et al.* Selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 16, n. 9, p. 1855–1861, out. 1995.
- REYNOLDS, E. H. The John Hughlings Jackson 1935 Centenary Congress Medal. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 6, p. 858–859, 1 jun. 2005.
- ROBILOTTA, C. C. Positron emission tomography: a new modality in Brazilian nuclear medicine. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 20, n. 2-3, p. 134–142, set. 2006.
- ROCHA, E. T. *et al.* Novas técnicas de neuroimagem em psiquiatria: qual o potencial de aplicações na prática clínica? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, p. 58–60, maio. 2001.
- ROSENOW, F.; LÜDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. **Brain**, v. 124, n. 9, p. 1683–1700, 1 set. 2001.
- SALANOVA, V. *et al.* FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 97, n. 3, p. 146–153, mar. 1998.
- SANDER, J. W. *et al.* National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. **Lancet**, v. 336, n. 8726, p. 1267–1271, 24 nov. 1990.
- SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. Epidemiology of the epilepsies. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 433–443, nov. 1996.
- SCHACHTER, S. C.; SCHOMER, D. L. **The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy: A Practical Guide**. [s.l.] Academic Press, 1997.
- SCHMIDT, D.; LÖSCHER, W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. **Epilepsia**, v. 46, n. 6, p. 858–877, jun. 2005.
- SCHRAMM, J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. **Epilepsia**, v. 49, n. 8, p. 1296–1307, ago. 2008.
- SEIAM, A.-H. R.; DHALIWAL, H.; WIEBE, S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. **Epilepsy & Behavior**, v. 21, n. 4, p. 441–445, ago. 2011.

- SEMAH, F. *et al.* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology**, v. 51, n. 5, p. 1256–1262, nov. 1998.
- SENDA, M. Anatomic standardization, although controversial, finds yet another application. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 41, n. 11, p. 1888–1891, 2000.
- SHORVON, S. D. The Epidemiology and Treatment of Chronic and Refractory Epilepsy. **Epilepsia**, v. 37, p. S1–S3, 1996.
- SHUKLA, G.; PRASAD, A. N. Natural History of Temporal Lobe Epilepsy: Antecedents and Progression. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–8, 2012.
- SMITHSON, W. H.; WALKER, M. C. **ABC of Epilepsy**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2012.
- SO, E. L. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 77, n. 11, p. 1251–1264, nov. 2002.
- SOMA, T. *et al.* Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. **Annals of nuclear medicine**, v. 26, n. 4, p. 319–326, maio. 2012.
- SON, Y. J. *et al.* Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, v. 8, n. 8, p. 465–470, dez. 1999.
- SORET, M.; BACHARACH, S. L.; BUVAT, I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 6, p. 932–945, 1 jun. 2007.
- SPENCER, S. S. *et al.* Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery The Multicenter Study. **Neurology**, v. 65, n. 6, p. 912–918, 27 set. 2005.
- SPERLING MR, O. M. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. **JAMA**, v. 276, n. 6, p. 470–475, 14 ago. 1996.
- STEPHEN, L. J.; KWAN, P.; BRODIE, M. J. Does the Cause of Localisation-Related Epilepsy Influence the Response to Antiepileptic Drug Treatment? **Epilepsia**, v. 42, n. 3, p. 357–362, 2001.
- TAKAHASHI, M. *et al.* Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. **Annals of nuclear medicine**, v. 26, n. 9, p. 698–706, nov. 2012.
- TALAIRACH, J.; TOURNOUX, P. **Co-planar stereotaxic atlas of the human brain**. [s.l.] Thieme New York:, 1988. v. 147
- TANRIVERDI, T. *et al.* Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: cortical amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. **Journal of neurosurgery**, v. 108, n. 3, p. 517–524, mar. 2008.
- TASSI, L. *et al.* Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. **Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape**, v. 11, n. 4, p. 281–292, dez. 2009.
- TATUM, W. O.; KAPLAN, P. W.; JALLON, P. **Epilepsy A to Z: A Concise Encyclopedia**. [s.l.] Demos Medical Publishing, 2009.
- TAYLOR, D. C. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 49, n. 5, p. 485–488, maio. 1986.

- TÉLLEZ-ZENTENO, J. F.; HERNÁNDEZ-ROQUILLO, L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–5, 2012.
- THADANI, V. M. *et al.* Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. **Epilepsia**, v. 36, n. 1, p. 7–15, jan. 1995.
- THEODORE, W. H. *et al.* [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. **Annals of neurology**, v. 14, n. 4, p. 429–437, out. 1983.
- THEODORE, W. H. *et al.* The role of positron emission tomography in the evaluation of seizure disorders. **Annals of neurology**, v. 15 Suppl, p. S176–179, 1984.
- THEODORE, W. H. *et al.* Positron emission tomography in generalized seizures. **Neurology**, v. 35, n. 5, p. 684–690, maio. 1985.
- THEODORE, W. H. *et al.* Complex partial seizures: cerebral structure and cerebral function. **Epilepsia**, v. 27, n. 5, p. 576–582, out. 1986.
- THEODORE, W. H. MRI, PET, SPECT: interrelations, technical limits, and unanswered questions. **Epilepsy research. Supplement**, v. 5, p. 127–134, 1992.
- THEODORE, W. H. *et al.* FDG-positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. **Epilepsia**, v. 38, n. 1, p. 81–86, jan. 1997.
- THOM, M. *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome? **Annals of Neurology**, v. 68, n. 4, p. 424–434, out. 2010.
- TODD, R. On the pathology and treatment of convulsive diseases. **London Medical Gazette**, n. 8, p. 661–671; 724–729; 766–772; 815–822; 837–846, 1849.
- TOMSON, T. Mortality in epilepsy. **Journal of Neurology**, v. 247, n. 1, p. 15–21, 17 jan. 2000.
- VALK, P. E. *et al.* High-resolution (2.6-mm) PET in partial complex epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. **Radiology**, v. 186, n. 1, p. 55–58, jan. 1993.
- VELASCO, T. R. *et al.* Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 77, n. 4, p. 485–488, abr. 2006.
- VEZZANI, A. *et al.* The role of inflammation in epilepsy. **Nature Reviews. Neurology**, v. 7, n. 1, p. 31–40, jan. 2011.
- VEZZANI, A.; GRANATA, T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. **Epilepsia**, v. 46, n. 11, p. 1724–1743, nov. 2005.
- VINTON, A. B. *et al.* The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. **Brain**, v. 130, n. 2, p. 548–560, 1 fev. 2007.
- WICHERT-ANA, L. *et al.* Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive calcified neurocysticercosis. **Archives of neurology**, v. 61, n. 7, p. 1117–1119, jul. 2004.
- WIEBE, S. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 311–318, 2001.
- WIESER, H. G. *et al.* Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 42, n. 2, p. 282–286, 2001.

- WIESER, H. G. *et al.* Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. **Journal of neurosurgery**, v. 98, n. 4, p. 751–763, abr. 2003.
- WIESER, H. G.; YAŞARGIL, M. G. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. **Surgical neurology**, v. 17, n. 6, p. 445–457, jun. 1982.
- WIESER, H.-G. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, v. 45, n. 6, p. 695–714, jun. 2004.
- WILLMANN, O. *et al.* The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy. **Seizure**, v. 16, n. 6, p. 509–520, set. 2007.
- WILSON, J. V.; REYNOLDS, E. H. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. **Medical History**, v. 34, n. 2, p. 185–198, abr. 1990.
- WORLD BANK. **Disease and mortality in Sub-Saharan Africa**. 2nd ed ed. Washington, D.C: World Bank, 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Neurological disorders: public health challenges**. Geneva: World Health Organization, 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy, Fact Sheet N°999**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>>. Acesso em: 10 jan. 2013.
- WYLER, A. R.; HERMANN, B. P.; SOMES, G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 982–990; discussion 990–991, nov. 1995.
- WYLLIE, E.; GUPTA, A.; LACHHWANI, D. K. **The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- ZAIDI, H.; MONTANDON, M.-L.; SLOSMAN, D. O. Magnetic resonance imaging-guided attenuation and scatter corrections in three-dimensional brain positron emission tomography. **Medical physics**, v. 30, p. 937, 2003.
- ZALD, D. H. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. **Brain research. Brain research reviews**, v. 41, n. 1, p. 88–123, jan. 2003.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I – TCLE Pacientes

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA MOLECULAR – INCT-MM

Pesquisador Responsável: Marco Aurélio Romano Silva

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190 – Centro de Imagem Molecular

CEP: 30130-100 – Belo Horizonte – MG

Fone: (31) 3409 8052

E-mail: romanosilva@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “*Neuroimunologia, Genômica Funcional e Neuroimagem: uma abordagem integrada no estudo da fisiopatologia e tratamento da Epilepsia Refratária*”.

O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração é muito importante, mas a decisão de participar deve ser apenas sua. Para sua melhor compreensão e avaliação dessa possibilidade, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se o(a) Sr(a) não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a(o) Sr(a). Se concordar em participar, basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se ao final tiver ainda alguma dúvida, o responsável pela pesquisa estará pronto para responder a todas as suas dúvidas. Obrigado(a).

Objetivo do estudo

Este projeto está sendo proposto porque há pouco conhecimento nacional sobre o mecanismo que leva ao aparecimento da epilepsia e à interação com diversos fatores que podem aparecer ao longo da vida. A epilepsia é uma doença crônica, que atinge milhões de pessoas no mundo, a maioria delas nos países em desenvolvimento. Crises epiléticas repetidas é uma das principais características dessa doença que atinge cerca de 1% da população mundial. As crises são controláveis com o uso de medicamentos antiepiléticos. Entretanto, muitos pacientes continuam a apresentar crises, mesmo sendo tratados com os diversos medicamentos já disponíveis atualmente. Grande parte do conhecimento que se tem é proveniente de estudos feitos em populações dos Estados Unidos e da Europa Ocidental. O objetivo desse trabalho é estudar, em população brasileira, as interações clínicas, genéticas e ambientais, além das neurobiológicas (como fatores de risco ou proteção, por exemplo), no desenvolvimento da epilepsia. Além disso, avaliar a combinação do uso de técnicas complementares de neuroimagem (ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e convencional, métodos de biologia molecular e celular) para identificar mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença e na resposta aos tratamentos da epilepsia.

Procedimentos

Todos os participantes desta pesquisa são diagnosticados como portadores de epilepsia fármaco-dependente, ou seja, mesmo tomando o medicamento eles continuam tendo crises. Para participar, todos assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esta pesquisa não irá submeter o paciente a testes ou a medicamentos além dos estritamente necessários ao seu tratamento, no âmbito da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH) usando **protocolos de pesquisa aprovados pelo Comitê de Ética (Brazilian Ethical Committee - CIOMS/OMS, Geneva, 1982 e 1983) SCMBH N° 085/2009**. Estes pacientes serão submetidos à amigdalohipocampectomia, procedimento realizado na SCMBH pelo “Grupo de Cirurgia para Epilepsia”. A avaliação pré-operatória de rotina inclui: história clínica completa, avaliação neurológica, videoeletroencefalograma (EEG), testes neuropsicológicos e exames de imagem, incluindo Ressonância magnética e/ou tomografia por emissão de pósitron com tomografia computadorizada (PET/CT). A coleta de sangue é a habitual de um exame de sangue de rotina. Realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas, sendo seu desconforto o normal de ocorrer nesse tipo de exame. Durante a cirurgia, poderá ser colhida amostra de tecido, caso haja consentimento formal do paciente. O material colhido (sangue e tecido) será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos desta pesquisa, não havendo quaisquer custos para o paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamento de quaisquer espécies.

Pesquisadores

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dr. Marco Aurélio Romano Silva - Faculdade de Medicina da UFMG, Dr. Bruno Silva Costa e Dra. Maria do Carmo Vasconcellos - Grupo de Cirurgia para Epilepsia/SCMBH, Dra. Daniela Valadão Freitas Rosa – Faculdade de Medicina da UFMG, Luíza da Conceição Amorim Martins – Faculdade de Medicina da UFMG.

Confidencialidade

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-los à pessoa participante. Caso o senhor(a) queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos

Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso do FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como o FDG é uma substância semelhante à existente no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável. Após o estudo com PET-CT, não são necessários cuidados especiais, pois o F-18 irá desaparecer do seu corpo rapidamente. A coleta de sangue total e/ou tecido já é um procedimento rotineiro durante o procedimento cirúrgico, não oferecendo risco adicional. Amostras de tecido já são rotineiramente encaminhadas para laudo histopatológico, independentemente desta pesquisa. As informações obtidas com esta pesquisa irão nos auxiliar a melhor compreender os mecanismos envolvidos na formação da epilepsia fármaco-dependente e podem contribuir para o futuro do tratamento dessa doença, não oferecendo, necessariamente, benefício individual direto aos participantes.

Para participar deste estudo, portanto, você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

Uma vez que todos os seus dados são confidenciais, o(a) Sr(a). não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será fornecida a(o) Sr(a). e a outra arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Imagem Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do estudo “*Neuroimunologia, Genômica Funcional e Neuroimagem: uma abordagem integrada no estudo da fisiopatologia e tratamento da Epilepsia Refratária.*”, de maneira clara e detalhada e não tenho dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____ .

Nome Assinatura participante/data Nome Assinatura pesquisador/data Nome Assinatura testemunha/data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o COEP – Comitê de Ética em Pesquisa.

Av. Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005
Campus Pampulha
Belo Horizonte, MG - Brasil
31270-901

8.2 Anexo II – TCLE Controles

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA MOLECULAR – INCT-MM

Pesquisador Responsável: Marco Aurélio Romano Silva

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190 – Centro de Imagem Molecular

CEP: 30130-100 – Belo Horizonte – MG

Fone: (31) 3409 8052

E-mail: romanosilva@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “*Neuroimunologia, Genômica Funcional e Neuroimagem: uma abordagem integrada no estudo da fisiopatologia e tratamento da Epilepsia Refratária*”, fazendo parte do grupo controle.

O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração é muito importante, mas a decisão de participar deve ser apenas sua. Para sua melhor compreensão e avaliação dessa possibilidade, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se o(a) Sr(a) não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a(o) Sr(a). Se concordar em participar, basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se ao final tiver ainda alguma dúvida, o responsável pela pesquisa estará pronto para responder a todas as suas dúvidas. Obrigado(a).

Objetivo do estudo

Este projeto está sendo proposto porque há pouco conhecimento nacional sobre o mecanismo que leva ao aparecimento da epilepsia e à interação com diversos fatores que podem aparecer ao longo da vida. A epilepsia é uma doença crônica, que atinge milhões de pessoas no mundo, a maioria delas nos países em desenvolvimento. Crises epiléticas repetidas é uma das principais características dessa doença que atinge cerca de 1% da população mundial. As crises são controláveis com o uso de medicamentos antiepiléticos. Entretanto, muitos pacientes continuam a apresentar crises, mesmo sendo tratados com os diversos medicamentos já disponíveis atualmente. Grande parte do conhecimento que se tem é proveniente de estudos feitos em populações dos Estados Unidos e da Europa Ocidental. O objetivo desse trabalho é estudar, em população brasileira, as interações clínicas, genéticas e ambientais, além das neurobiológicas (como fatores de risco ou proteção, por exemplo), no desenvolvimento da epilepsia. Além disso, avaliar a combinação do uso de técnicas complementares de neuroimagem (ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e convencional, métodos de biologia molecular e celular) para identificar mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença e na resposta aos tratamentos da epilepsia. O(a) senhor(a) fará parte do grupo controle, ou seja, voluntários que não tem o diagnóstico de epilepsia.

Procedimentos

Todos os indivíduos não são portadores de epilepsia e assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A avaliação inclui: história clínica completa, avaliação neurológica, testes neuropsicológicos e exames de imagem, incluindo Ressonância Magnética e/ou Tomografia por emissão de pósitrons e convencional. O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina e é realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas. O material colhido (sangue) será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para o(a) voluntário(a). As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamento de quaisquer espécies.

Pesquisadores

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dr. Marco Aurélio Romano Silva - Faculdade de Medicina da UFMG, Dr. Bruno Silva Costa e Dra. Maria do Carmo Vasconcelos - Grupo de Cirurgia para Epilepsia/SCMBH, Dra. Daniela Valadão Freitas Rosa – Faculdade de Medicina da UFMG, Luíza da Conceição Amorim Martins – Faculdade de Medicina da UFMG.

Confidencialidade

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-los à pessoa participante. Caso o senhor(a) queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos

Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso do FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como o FDG é uma substância semelhante à existente no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável. Após o estudo com PET-CT, não são necessários cuidados especiais, pois o F-18 irá desaparecer do seu corpo rapidamente. A coleta de sangue total e/ou tecido já é um procedimento rotineiro durante o procedimento cirúrgico, não oferecendo risco adicional. Amostras de tecido já são rotineiramente encaminhadas para laudo histopatológico, independentemente desta pesquisa. As informações obtidas com esta pesquisa irão nos auxiliar a melhor compreender os mecanismos envolvidos na formação da epilepsia fármaco-dependente e podem contribuir para o futuro do tratamento dessa doença, não oferecendo, necessariamente, benefício individual direto aos participantes.

Para participar deste estudo, portanto, você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento.

Uma vez que todos os seus dados são confidenciais, o(a) Sr(a). não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será fornecida a(o) Sr(a). e a outra arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Imagem Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do estudo “*Neuroimunologia, Genômica Funcional e Neuroimagem: uma abordagem integrada no estudo da fisiopatologia e tratamento da Epilepsia Refratária.*”, de maneira clara e detalhada e não tenho dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____ .

Nome Assinatura participante/data

Nome Assinatura pesquisador/data

Nome Assinatura testemunha/data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o COEP – Comitê de Ética em Pesquisa.

Av. Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005
Campus Pampulha
Belo Horizonte, MG - Brasil
31270-901

8.3 Anexo III – Dados dos pacientes e controles

ID	G	S	I	E	L	II	D	CE	IPI	EH	EP	PT	TC
A01	P	F	41	11	E	1	40	Ia	Ausente	S	N	S	N
A02	P	M	22	11	D	1	21	Ia	Ausente	S	N	S	S
A03	C	M	36	1	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A04	P	F	40	3	E	6	34	Ia	Ausente	S	N	N	N
A05	C	F	30	21	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A06	P	M	18	8	E	9	9	IVb	Ausente	S	S	N	S
A07	C	M	19	13	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A08	C	M	36	8	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A09	C	M	34	24	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A10	C	F	22	16	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A11	P	M	64	1	E	12	52	Ia	Ausente	S	N	S	S
A12	P	M	35	8	D	16	19	Ib	Otitis recorrentes na infância	S	S	N	N
A13	C	M	60	1	-	-	-	-	-	-	-	N	
A14	P	M	54	4	D	5	49	Ia	Sarampo com 5 anos	S	N	N	S
A15	C	F	21	14	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A16	C	M	45	8	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A17	C	M	30	13	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A18	P	M	42	10	E	32	10	Ia	Ausente	S	N	N	N
A19	P	M	42	7	D	35	7	Ia	Ausente	S	N	N	N
A20	C	F	50	15	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A21	P	F	50	11	D	30	20	Ia	Convulsão febril com 1 ano	S	N	N	N
A22	C	M	55	11	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A23	P	F	21	11	D	15	6	IIb	Ausente	N	N	S	N
A24	P	M	34	1	E	3	31	III	Ausente	S	N	N	S
A25	P	F	42	11	E	7	35	*	Convulsão não febril com 3 anos	S	N	S	N
A26	C	M	38	4	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A27	P	M	19	10	D	6	13	IVb	Ausente	S	S	N	S
A28	P	F	43	11	D	12	31	Ia	*	S	N	N	N
A29	C	M	31	24	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A30	C	M	42	16	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A31	P	M	30	11	E	9	21	IIIa	Hipóxia no nascimento	S	S	N	N
A32	P	M	41	8	E	18	23	Ia	Ausente	S	N	N	S
A33	C	M	34	5	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A34	P	F	33	11	E	16	17	Ia	Convulsão não febril com 6 meses	S	N	S	N
A35	C	M	23	13	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A36	P	F	43	11	D	15	28	Ia	Convulsão não febril com 1 mês	S	N	N	N
A37	C	F	23	17	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A38	P	F	27	11	D	18	9	Ia	Ausente	N	N	S	S
A39	P	F	32	11	D	22	10	Ia	Ausente	S	N	N	S
A40	P	F	31	16	E	16	15	Ia	Convulsão febril com 6 meses	S	N	N	S

ID	G	S	I	E	L	II	D	CE	IPI	EH	EP	PT	TC
A41	P	M	22	9	E	2	20	Ia	Convulsão não febril aos 2 anos	S	N	N	N
A42	P	F	29	8	E	11	18	Ia	Meningite com 11 meses	S	N	S	N
A43	C	F	25	18	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A44	C	M	25	19	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A45	C	F	32	11	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A46	P	F	50	2	D	7	43	Ia	Ausente	S	N	N	S
A47	C	F	53	15	-	-	-	-	-	-	-	N	S
A48	P	M	26	1	D	1	25	*	Hipóxia no nascimento	S	N	N	S
A49	C	F	28	20	-	-	-	-	-	-	-	N	N
A50	P	F	42	8	E	15	27	III	Hipóxia no nascimento	S	N	S	S

Nota: ID = código do paciente, G = grupo, P = paciente, C = controle, I = idade em anos, E = escolaridade em anos de estudo formal, L = lado do foco identificado pelo vídeo-EEG ou EEG profundo, II = idade de início da doença em anos, D = duração da doença em anos, CE = classificação de Engel, IPI = insulto precipitante inicial, EH = esclerose hipocampal, EP = eletrodo profundo no EEG, PT = hipometabolismo temporal na análise visual do PET, TC = alteração na análise visual da tomografia computadorizada (ver resultados), S = sim, N = não, D = direita, E = esquerda, * = dados não disponíveis.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

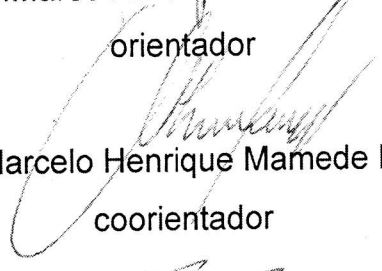



DECLARAÇÃO


A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores: Marco Aurélio Romano Silva/orientador, Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer/coorientador, Prof. Paulo Pereira Christo, Prof. Alexei Manso Correa Machado, como membros titulares, aprovou a defesa Dissertação de Mestrado de **MANUEL SCHUTZE**. A Dissertação foi intitulada: "PAPEL DO 18F-FDG PET/CT NA AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA DO LOBO TEMPORAL."; estando o mesmo apto à obtenção do título de Mestrado em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

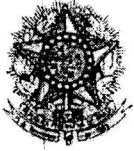
Belo Horizonte, 04 de ABRIL de 2013.


Prof. Marco Aurélio Romano Silva
orientador


Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer
coorientador


Prof. Paulo Pereira Christo


Prof. Alexei Manso Correa Machado



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpq@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE MESTRADO DE MANUEL SCHUTZE, n.º de registro 2012655739. No dia **quatro de abril de Dois mil e Treze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de Dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“PAPEL DO 18F-FDG PET/CT NA AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRATÁRIA DO LOBO TEMPORAL.”**; requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marco Aurélio Romano Silva, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marco Aurélio Romano Silva / orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer/coorientador	Instituição UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Paulo Pereira Christo	Instituição: SCMMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Alexei Manso Correa Machado	Instituição: PUCMG	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente o candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 04 de abril de 2013.

Prof. Marco Aurélio Romano Silva / orientador _____

Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer/coorientador _____

Prof. Paulo Pereira Christo _____

Prof. Alexei Manso Correa Machado _____

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco/ Coordenador _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador. Prof. Luiz Armando Cunha de Marco
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular - Faculdade de Medicina UFMG

Lopes
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG