

RICARDO ANDRÉ AMORIM LEITE

COMPARAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS À
ASSOCIAÇÃO DA ELETRENCEFALOGRAFIA E DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR IMAGEM NA
INVESTIGAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGÊNICA DAS
EPILEPSIAS EXTRATEMPORAIS

Recife
2007

Leite, Ricardo André Amorim

Comparação da espectroscopia de prótons à associação da eletrencefalografia e da ressonância magnética por imagem na investigação da zona epileptogênica das epilepsias extratemporais / Ricardo André Amorim Leite. – Recife : O Autor, 2007.

XV, 94 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2007.

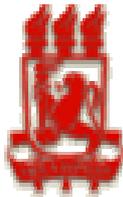
Inclui bibliografia e anexos.

1. Epilepsia. 2. Espectroscopia. 3. Extra Temporal. I. Título.

**616.8
616.853**

**CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)**

**UFPE
CCS2008-05**



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento

RICARDO ANDRÉ AMORIM LEITE

COMPARAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS À
ASSOCIAÇÃO DA ELETRENCEFALOGRAFIA E DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR IMAGEM NA
INVESTIGAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGÊNICA DAS
EPILEPSIAS EXTRATEMPORAIS

Dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa de
Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção
do grau de Mestre
Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Concepción Garcia Otaduy

Mestre Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

Recife
2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Tadeu Pinheiro

DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Prof^a. Heloísa Mendonça de Moraes

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

Prof. Alex Caetano de Barros

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

Prof. Dr. Murilo Duarte Costa Lima

CORPO DOCENTE

Belmira Lima da Silveira Andrade da Costa

Everton Botelho Sogey

Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

João Ricardo de Oliveira

Luis Ataíde Filho

Maria Lúcia Simas

Othon Bastos Filho

Raul Guimarães de Castro

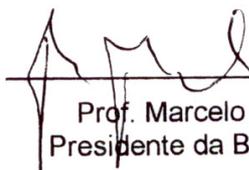
Wilson Farias da Silva

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DO
MESTRANDO RICARDO ANDRÉ AMORIM

No dia 17 de agosto de 2007, às 9h, no Auditório do Departamento de Enfermagem, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco -CCS/UFPE, os Professores: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho (Professor Doutor da Universidade de Pernambuco - Membro Externo), Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença (Doutora da Universidade de Pernambuco Membro Externo) e Marcelo Moraes Valença (Professor Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE – Membro Interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando **RICARDO ANDRÉ AMORIM LEITE**, sobre a sua Dissertação intitulada “**COMPARAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS À ASSOCIAÇÃO DA ELETRENCEFALOGRAFIA E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR IMAGEM NA INVESTIGAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGÊNICA DAS EPILEPSIAS EXTRA-TEMPORAIS**”. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª Drª Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença
Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

aprovado
Aprovado
aprovado


Prof. Marcelo Moraes Valença
Presidente da Banca Examinadora


Profª. Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença


Prof. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

DEDICATÓRIA

À pessoa que, com facilidade e perseverança, fez-me compreender e vivenciar a frase de Kalil Gibran, Dr^a. Maria Lúcia Brito Ferreira:

*Quando você trabalha,
você é uma flauta através de cujo âmago o murmurar das
horas se transforma em música.*

*Amar a vida através do trabalho é conhecer o segredo
mais profundo da vida.*

*Todo o trabalho é vazio a não ser que haja amor, porque
o trabalho é o amor tornado visível.*

Kahlil Gibran

AGRADECIMENTOS

"Rir é correr risco de parecer tolo.
Chorar é correr o risco de parecer sentimental.
Estender a mão é correr o risco de se envolver.
Expor seus sentimentos é correr o risco de mostrar seu verdadeiro eu.
Defender seus sonhos e idéias diante da multidão é correr o risco de perder as pessoas.
Amar é correr o risco de não ser correspondido.
Viver é correr o risco de morrer.
Confiar é correr o risco de se decepcionar.
Tentar é correr o risco de fracassar.
Mas os riscos devem ser corridos, porque o maior perigo é não arriscar nada.
Há pessoas que não correm nenhum risco, não fazem nada, não têm nada e não são nada.
Elas podem até evitar sofrimentos e decepções, mas elas não conseguem nada, não sentem nada, não mudam, não crescem, não amam, não vivem.
Acorrentadas por suas atitudes, elas viram escravas, privam-se de sua liberdade.
Somente a pessoa que corre riscos é livre!"

Sêneca (orador romano)

Aos meus pais e irmãos, pelo amor incondicional;

A Dr. Gilson Edmar, meu orientador, pela desinquietação que me motivou a crescer intelectualmente;

A Dr^a. Fátima Aragão e Dr^a. Maria Concepción Otaduy, minhas co-orientadoras, pelo compromisso para com o saber e ajuda na construção deste trabalho;

A sócia, amiga e exemplo Dr^a. Lúcia Brito, pela confiança, obstinação, encorajamento e deferência por todos esses anos;

A amiga Paula Martins, por ter permeado o início de minha carreira de portas abertas;

Aos amigos João Lins, Píer-Paolo e Letícia Martelli, Juliano Souza, Betty Maia, Eduardo Aquino, Alex Santos, Lílian Garcez, Tiago Miranda e Sérgio Verri, pelo companheirismo que dá sustentação e motiva à felicidade;

Aos amigos do Hospital Português (Real Pronto-Neuro e Unidade de Cirurgia Cárdio-torácica) e do Hospital da Restauração, pela compreensão e estímulo.

A perfeição

O que me tranqüiliza
é que tudo o que existe,
existe com uma precisão absoluta.

O que for do tamanho de uma cabeça de alfinete
não transborda nem uma fração de milímetro
além do tamanho de uma cabeça de alfinete.

Tudo o que existe é de uma grande exatidão.
Pena é que a maior parte do que existe
com essa exatidão
nos é tecnicamente invisível.

O bom é que a verdade chega a nós
como um sentido secreto das coisas.

Nós terminamos adivinhando, confusos,
a perfeição.

Clarice Lispector

RESUMO

Os avanços no tratamento das epilepsias têm exigido diagnósticos de certeza mais precisos, nos quais estejam incluídas a localização e a lateralização da zona epileptogênica para planejamento cirúrgico, o que motivou a investigação de métodos de imagem capazes de complementar as informações obtidas a partir da eletrencefalografia. Para diagnóstico das epilepsias, foram desenvolvidas a vídeo-eletrencefalografia, considerada como padrão-ouro para diagnóstico e avaliação pré-cirúrgica, assim como a imagem por ressonância magnética, para avaliação estrutural de lesões cerebrais. Mais recentemente, se tem empregado a espectroscopia de prótons, um método não invasivo, capaz de avaliar o metabolismo cerebral, por meio das alterações das concentrações de N-acetil-aspartato, creatina e colina, para avaliação das epilepsias extratemporais. Na presente dissertação, foram apresentadas uma revisão bibliográfica das conquistas na investigação dessas epilepsias e as perspectivas de futuras investigações, assim como os resultados de um estudo transversal, tipo série de casos, incluindo 33 pacientes, diagnosticados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, entre Março e Outubro de 2006, com idade de 13 a 59 anos ($25,18 \pm 11,39$ anos), de ambos os sexos. Vinte e cinco (75,8%) pacientes apresentavam alteração estrutural à imagem por ressonância magnética ou neurofisiológica à eletrencefalografia (72,7%). As variáveis foram alterações dos coeficientes de assimetria das razões N-acetil-aspartato/colina, N-acetil-aspartato/creatina, Colina/Creatina e N-acetil-aspartato/colina+creatina (avaliadas pela área dos picos dos metabólitos na espectroscopia de prótons com tempo de eco longo de 135 ms). As taxas de concordância de lateralização dos coeficientes de assimetria das razões de metabólitos NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr e NAA/Co+Cr com a IRM, independente da alteração da EGG de superfície, alteraram-se de 93,3%, 57,9%, 15,4% e 93,3%, respectivamente, para 100%, 33,3%, zero e 100%, em 16 pacientes, nos quais houve concordância da IRM e do EEG de superfície. Quando o EEG de superfície foi normal, as taxas foram 75%, 100%, 66,7% e 100%, respectivamente. Nos 24 pacientes em que havia alteração de EEG ambulatorial, independente de alteração à IRM, as taxas de concordância reduziram-se de 78,6%, 31,6%, zero e 57,2%, para 33,3%, 33,3%, zero e 40% em oito pacientes com IRM normal. Conclui-se que a espectroscopia de prótons de hidrogênio concordou melhor com a lateralização da zona epileptogênica com IRM do que com o EEG de superfície.

Palavras Chave: Epilepsias neocorticais extratemporais. Métodos diagnósticos. Espectroscopia por Ressonância Magnética. Avaliação pré-cirúrgica.

ABSTRACT

The advances on epilepsies treatment have demanded certainty diagnosis which included localization and lateralization of epileptogenic focus for surgical planning. This controversy motivated the inquiry of image methods capable to complement the information gotten by means of electroencephalography. For epilepsies diagnosis, one has developed video-electroencephalography, considered as gold standard for diagnosis and pre-surgical evaluation, thus as magnetic resonance for image, for structural evaluation of cerebral injuries. More recently, proton spectroscopy, a non invasive method, has been used, to evaluate cerebral metabolism, by means of the alterations on concentrations of N-acetyl-aspartate, creatine and choline, for evaluation of the extratemporal epilepsies. In the present paper, the author presented a bibliographical revision about conquests in the inquiry of these epilepsies and the perspectives of future inquiries, as well as results of a cross sectional study, type series of cases, including 33 patients, diagnosed at Epilepsy Outcome of Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil, from March to October 2006, aging from 13 to 59 years old (25.18 ± 11.39), of both gender, presenting structural alteration identified in magnetic resonance image (75.8%) or neurophysiologic by electroencephalography (72.7%). The variables were: alterations of N-acetyl-aspartate/choline, N-acetyl-aspartate/creatine, Choline/creatine and N-acetyl-aspartate/ choline+creatine coefficient of asymmetry (evaluated by metabolic peak area of proton magnetic spectroscopy with long echo time of 135 ms). Agreement rates of lateralization by coefficient of asymmetry of NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr and NAA/Co+Cr with MRI, independently to alteration of surface EEG, were equal to 93.3%, 57.9%, 15.4% and 93.3%, respectively, modifying for 100%, 33.3%, zero and 100%, in 16 patients, with lateralization agreement of MRI and face EEG. When surface EEG was normal, the rates were 75%, 100%, 66.7% and 100%, respectively. In 24 patients with alteration of surface EEG, independently to MRI alteration, agreement rates were 78.5%, 31.6%, zero and 57.2%, reducing to 33.3%, 33.3%, zero and 40% in eight patients with normal MRI. One concluded that proton magnetic spectroscopy agreed better with MRI to lateralization of epileptogenic zone than with surface EEG.

Key words: Extra-temporal neocortical epilepsies. Diagnose methods. Magnetic resonance spectroscopy. Pre-surgical evaluation.

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

Figura 1 – Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons de hidrogênio de pacientes normais, realizadas com TE longo e TE curto	33
--	----

LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1

Quadro 1 – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons de hidrogênio.....	34
Quadro 2 – Distribuição dos resultados de imagem por ressonância magnética, eletrencefalograma, razões de médias de metabólitos cerebrais de 33 pacientes com epilepsia neocortical extratemporal– Recife, Março/Outubro de 2006.....	53
Quadro 3 – Resumo dos resultados de concordância de coeficiente de assimetria comparado à IRM e ao EEG de superfície	62

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

Figura 2. 1 – Paciente 20 - Esclerose tuberosa e zona epileptogênica lateralizada para hemisfério cerebral direito por IRM e $1H^+$ ERM	50
Figura 2. 2 – Paciente 23 - Anomalia do desenvolvimento venoso com lateralização da zona epileptogênica em hemisfério cerebral direito à IRM e à $1H^+$ ERM	57
Figura 2. 3 – Paciente 22 - Paciente sem lesão estrutural por imagem e lateralização de zona epileptogênica para hemisfério cerebral esquerdo por EEG e $1H^+$ ERM	59
Figura 2. 4 – Metabolismo do N-acetil-aspartato no Sistema Nervoso Central	64
Figura 2. 5 – Metabolismo da colina no Sistema Nervoso Central	65

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 1 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliada pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada pela imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Outubro 2006	56
Tabela 2 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia – Recife, Março/Outubro 2006	58
Tabela 3 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia e anormalidade à imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Outubro 2006	60
Tabela 4 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo anormalidade à imagem por ressonância magnética e eletrencefalografia normal – Recife, Março/Outubro 2006	61
Tabela 5 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia e normalidade à imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Outubro 2006	62
Tabela 6 – Distribuição das variáveis de caracterização amostral dos 33 pacientes – Recife, Março/Outubro 2006	83

LISTA DE ABREVIATURAS

$1H^+$ ERM – Espectroscopia de prótons de hidrogênio por ressonância magnética
CENEF – Centro de Epilepsia e Neurofisiologia
CDC – *Center for Disease Control and Prevention*
Co – Colina
Cr – Creatina
DNET – Tumor neuroepitelial desembrionário
EEG – Eletroencefalograma
ERM – Espectroscopia por ressonância magnética
FOV – *Field of View* (campo de visão)
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GLU - Glutamato
Glx – Glutamina e glutamato
ILAE – *International League Against Epilepsy*
IMR– Imagem por ressonância magnética
ml – mio-inositol
NAA – N-acetil-aspartato
NAA/Co – Razão N-acetil-aspartato/colina
NAA/Co+Cr – Razão N-acetil-aspartato/colina + creatina
NAA/Cr – Razão N-acetil-aspartato/creatina
NAA-G – N-acetil-aspartato glutamato
NEX – Número de excitações
 NH_2 – Grupamento amina
 NH_3 – Amônia
OMS – Organização Mundial de Saúde
PET – Tomografia por emissão de pósitrons
SNC – Sistema Nervoso Central
SPECT – Tomografia de emissão de fóton único
TE – Tempo de eco
TR – Tempo de repetição
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1	IX
LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1	IX
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2	X
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
APRESENTAÇÃO	15
<i>ARTIGO 1</i> <i>Métodos diagnósticos das epilepsias focais extratemporais: presente e futuro</i>	<i>20</i>
<i>RESUMO</i>	<i>21</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>22</i>
Introdução	22
A eletrencefalografia	26
Diagnósticos por imagem – o presente	27
Diagnósticos por imagem – o futuro	30
Referências Bibliográficas	36
<i>ARTIGO 2</i> <i>Espectroscopia de prótons de hidrogênio na investigação ambulatorial das</i> <i>epilepsias extratemporais</i>	<i>42</i>
<i>RESUMO</i>	<i>43</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>44</i>
Introdução	45
Pacientes e Métodos	47
Resultados	52
Discussão	63

Referências Bibliográficas	69
Referências Bibliográficas Totais.....	74
APÊNDICES.....	82
Apêndice A – Distribuição das variáveis de caracterização amostral dos 33 pacientes	83
Apêndice B – Prontuário de coleta de dados	85
Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	86
Apêndice D – Valores das razões de metabólitos dos controles, segundo hemisfério cerebral.....	89
Apêndice E – Valores dos coeficientes de assimetria das razões de metabólitos dos controles	90
ANEXOS.....	91
Anexo A – Classificação das crises epiléticas segundo a Proposta de Esquema Diagnóstico para Pessoas com Crises Epiléticas e com Epilepsia - ILAE – 2001	92
Anexo B – Classificação das síndromes epiléticas segundo a Proposta de Esquema Diagnóstico para Pessoas com Crises Epiléticas e com Epilepsia - ILAE – 2001	93
Anexo C – Registro da pesquisa no Sistema Nacional de Pesquisa	94
Anexo D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração da Dissertação após modificação do título	95

APRESENTAÇÃO

Desde 1830, com o advento da eletrencefalografia, diversas conquistas foram feitas no campo da epileptologia (GOMES, 2006). No entanto ainda há detalhamentos diagnósticos que estão a exigir pesquisas. Dentre eles, devem ser ressaltados: a explicação da gênese das crises, assim como a lateralização e a localização precisas da zona epileptogênica para planejamento cirúrgico, considerado como a região do córtex cerebral que removida irá resultar num estado livre de crises epiléticas (CENTENO *et al.*, 2006).

Quanto ao diagnóstico de certeza, é fundamental notar que os erros diagnósticos das epilepsias são potencialmente perigosos. Por esse motivo, o diagnóstico diferencial sempre deve ser muito meticuloso (BEAUMONT, 2007). Em alguns casos, o diagnóstico das síndromes epiléticas e dos tipos de crises é incorreto, ou os eventos não se devem à epilepsia, mas, sim, a distúrbios metabólicos, cardíacos, psiquiátricos e psicológicos, que exigirão condutas terapêuticas distintas. Nesses casos, o uso inadequado de drogas anti-epiléticas pode expor o paciente a riscos desnecessários, particularmente nos atendimentos de urgência (DUNCAN *et al.*, 2006). O diagnóstico das epilepsias requer uma anamnese cuidadosa e dirigida para investigação dos fatores de risco e caracterização das crises, à qual se devem associar exames complementares, tanto para diagnóstico diferencial, quanto para planejamento terapêutico (VAN DONSELAAR; STROINK, 2006).

Dentre os exames complementares para diagnóstico diferencial estão: a eletrencefalografia de superfície e, num nível de maior complexidade, a vídeo-eletrencefalografia, considerada o padrão-ouro para diagnóstico e avaliação pré-cirúrgica das epilepsias (KILPATRICK *et al.*, 2003).

A eletrencefalografia de superfície tem se mostrado útil para o diagnóstico, a evolução do quadro clínico e o planejamento terapêutico das epilepsias, mas sofre interferência das estruturas anatômicas interpostas entre o córtex cerebral e os eletrodos. Além disso, sua interpretação é examinador dependente (FOUTAIN; FREEMAN, 2006) e os resultados são menos fidedignos para localização e lateralização das zonas epileptogênicas nas epilepsias

extratemporais, cuja investigação freqüentemente é mais difícil do que nas temporais e, portanto, requerem outros métodos neurofisiológicos (PILLAI; SPERLING, 2006).

Dentre os métodos investigatórios diferentes do EEG de superfície, a vídeo-eletroencefalografia, atualmente, tem sido considerada como indispensável no diagnóstico de certeza das epilepsias, assim como na localização da zona epileptogênica durante a avaliação pré-cirúrgica, inclusive nas epilepsias extratemporais. A ela se associam a imagem por ressonância magnética (IRM), a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a magnetencefalografia interictal (CENTENO *et al.*, 2006).

A PET e a magnetencefalografia interictal ainda são métodos de alto custo e estão inacessíveis mesmo em alguns centros diagnósticos de alta complexidade. Por esse motivo, a IRM e o SPECT têm sido mais empregados (CASSE *et al.*, 2002).

Na maior parte dos casos, o diagnóstico pode ser firmado de forma não invasiva, empregando-se o EEG de superfície e a IRM. Não obstante, quando os resultados dessas investigações são contraditórios, alguns pacientes ainda necessitam de técnicas invasivas, como o vídeo-EEG intracraniano, utilizando eletrodos profundos, placas ou estrias subdurais, associadas ao aumento do custo diagnóstico e ao risco de complicações, como as hemorragias cerebrais e as infecções intracranianas. Por esse motivo, se têm investigado novos métodos de localização e lateralização de zona epileptogênica, dentre os quais, a espectroscopia de prótons, um método não invasivo que surge como uma possibilidade (WILLMANN *et al.*, 2006).

A espectroscopia de prótons (ERM) é capaz de avaliar o metabolismo cerebral, por meio das alterações de N-acetil aspartato (NAA), creatina (Cr), colina (Co), mio-inositol (mI), lactato, lipídios, alanina, glutamina e glutamato (Glx), sciloinositol, glicose, cetonas, manitol, etanol, aminoácido do citosol, acetato, succinato, aspartato e taurina. A ERM tem sido empregada, com sucesso, no diagnóstico de

neoplasias cerebrais, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla e neuroinfecções, entre outras (SIMISTER *et al.*, 2003).

Estudos sobre metabolismo cerebral em epilepsias temporais têm demonstrado redução das concentrações de NAA e das razões NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co+Cr (BONAVITA; DI SALLE; TEDESCHI, 1999; MAUGUIÈRE; RYVLIN, 2004).

Uma metanálise incluindo 22 estudos, dentre 500 publicados no período de Janeiro de 1992 a Julho de 2003, demonstrou que a espectroscopia de prótons de hidrogênio por ressonância magnética ($^1\text{H}^+$ ERM) foi capaz de identificar a zona epileptogênica na avaliação pré-cirúrgica de epilepsias do lobo temporal, assim como a normalização dos metabólitos cerebrais, para pacientes livres de crise pós-cirurgia (WILLMANN *et al.*, 2006).

Com base na revisão bibliográfica, aventaram-se algumas hipóteses que motivaram a presente pesquisa. Poderá a espectroscopia de prótons integrar o arsenal primário de investigação das epilepsias? Os padrões espectroscópicos das epilepsias extratemporais, relacionam-se com as anormalidades eletrencefalográficas e estruturais, identificadas por IRM?

Esses questionamentos também têm sido enunciados por outros autores, como Lundbom *et al.* (2001), Simister *et al.* (2003) e Stanley *et al.* (1998), objetivando facilitar a avaliação clínica e pré-cirúrgica das epilepsias focais extratemporais, visto que este grupo apresenta o maior grau de dificuldade para a localização e lateralização das zonas epileptogênicas. Os resultados poderão permitir a redução do tempo dessa avaliação e aumentar o nível de confiança do diagnóstico topográfico.

A presente dissertação está dividida em dois artigos que se complementam. No primeiro, sob título *Métodos diagnósticos das epilepsias focais extratemporais: presente e futuro*, foram analisadas as possibilidades de emprego da espectroscopia de prótons por imagem na avaliação clínica e pré-cirúrgica das epilepsias focais extratemporais, como uma possibilidade de melhora do nível de

confiança do diagnóstico topográfico, visto que estas epilepsias oferecem maior grau de dificuldade para lateralização e localização das zonas epileptogênicas.

No segundo artigo, sob título *Comparação da espectroscopia de prótons de hidrogênio à associação da eletrencefalografia e da imagem por ressonância magnética na investigação ambulatorial da zona epileptogênica das epilepsias extratemporais*, foi analisada a eficácia do método de espectroscopia de prótons de hidrogênio na avaliação clínica ambulatorial das epilepsias focais extratemporais, por meio da investigação de 36 pacientes.

ARTIGO 1 Métodos diagnósticos das epilepsias focais
extratemporais: presente e futuro

Métodos diagnósticos das epilepsias focais extratemporais: presente e futuro

Diagnostic methods for extra-temporal focal epilepsies – present and future

Ricardo André Amorim Leite

RESUMO

Tem sido grande o progresso no diagnóstico das epilepsias, mas dentre os detalhamentos diagnósticos a exigir pesquisas, estão a lateralização e a localização precisas da zona epileptogênica, considerada como a região do córtex cerebral que removida irá resultar num estado livre de crises. Na maior parte dos casos, o diagnóstico pode ser firmado de forma não invasiva, empregando-se a eletrencefalografia de superfície, a vídeo-eletrencefalografia, considerada o padrão-ouro e a imagem por ressonância magnética. No entanto, quando os resultados dessas investigações são contraditórios, alguns pacientes necessitam de técnicas invasivas, como o vídeo-EEG intracraniano, utilizando eletrodos profundos, placas ou estrias subdurais, que se associam ao aumento do custo diagnóstico e do risco de complicações, como as hemorragias cerebrais e as infecções intracranianas. A espectroscopia de prótons surge como uma possibilidade, dada sua capacidade de avaliar o metabolismo cerebral, por meio das alterações de N-acetil aspartato (NAA), creatina (Cr) e colina (Co), dentre outros metabólitos. Por meio de revisão da literatura, o objetivo deste artigo é expor e analisar os métodos diagnósticos das epilepsias neocorticais extratemporais, dadas as características que as tornam mais complexas do que as epilepsias temporais visto que estas apresentam o maior grau de dificuldade para lateralização e localização das zonas epileptogênicas.

Descritores: Epilepsias neocorticais extratemporais. Métodos diagnósticos. Espectroscopia por Ressonância Magnética. Avaliação pré-cirúrgica.

ABSTRACT

The progress of epilepsies diagnosis has been great, but, amongst the diagnostic detailing that demand research, one of the most important is the essential lateralization and localization of epileptogenic zone, considered as the cerebral cortex region, that removed, will result in a free state of seizures. In almost all cases, a non invasive diagnosis can be performed using routine electroencephalography, video-electroencephalography - considered as gold standard, and magnetic resonance imaging. However, when the results of these exams are contradictory, some patients need invasive techniques, as the intra-cranial video-EEG, using deep electrodes, sub-dural strip and grid, that are associated with increased diagnostic cost and risk of complications, as cerebral hemorrhages and intra-cranial infections. Proton spectroscopy appears as a possibility, given its capacity to evaluate cerebral metabolism, by N-acetil aspartate (NAA), creatine (Cre) and choline (Cho) concentrations, amongst other metabolites. The present article aims to analyze the possible uses of proton spectroscopy for clinical and pre-surgical evaluation of focal extratemporal epilepsies, since this group presents the highest difficulty degree for lateralizing and locating epileptogenic zones. This non invasive method may provide time reduction of this evaluation and reliable level improvement for this topographical diagnosis.

Key words: Extratemporal neocortical epilepsies. Diagnose methods. Magnetic resonance spectroscopy. Pre-surgical evaluation.

Introdução

Epilepsia é um conjunto de enfermidades neurológicas, que têm em comum a presença de descargas elétricas cerebrais excessivas, anormais, não provocadas, repetitivas, com manifestações clínicas denominadas crises epilépticas, as quais causam conseqüências neurobiológicas, cognitivas e sociais, porque se associam a co-morbidades (BORGES *et al.*, 2004; CARNEY; PROWSE; SCHEFFER, 2005; DUNCAN *et al.*, 2006; FISHER *et al.*, 2005; SEINO, 2006). As co-morbidades, progressivas ou não, podem incluir: distúrbios de aprendizagem, *déficits* neurológicos permanentes, problemas psicológicos e psiquiátricos (DUNCAN *et al.*, 2006).

Os fatores de risco para epilepsia variam de acordo com a idade e o nível de desenvolvimento da localização geográfica, do que deriva a grande variabilidade das taxas de prevalência e incidência (DUNCAN *et al.*, 2006).

Segundo estudos mundiais, a incidência geral anual da epilepsia varia entre 24,0 - 82,0 por 100.000 habitantes/ano, mas se altera com o nível de desenvolvimento do país, de tal forma que em países industrializados alcança a cifra de 40 a 70:100.000 habitantes/ano, sendo maior nos países mais pobres (PANDIAN *et al.*, 2004). Na América Latina, em revisão sistemática, Burneo, Tellez-Zenteno e Wiebe (2005) encontram três estudos elegíveis dentre 2.895 publicados no período de 1987 a julho de 2004, e informam a incidência por 100.000 habitantes/ano variando de 77,7, nas Ilhas Martinica, 190,0, no Equador. A incidência idade-específica é maior no primeiro ano de vida; decrescendo durante a infância, com variação de 83,0 a 87,0 por 100.000 habitantes/ano; atinge os menores valores entre 20 e 39 anos de idade, aumenta substancialmente a partir dos 60 anos, atingindo valor máximo aos 70 anos de idade (DUNCAN *et al.*, 2006; HAUT; BIGAL; LIPTON, 2006; OLAFSSON *et al.*, 2005; PANDIAN *et al.*, 2004).

A prevalência, em países industrializados, varia de 4 a 10 por 1.000 habitantes/ano, mas os estudos epidemiológicos são extremamente controversos devido à grande variação metodológica (DUNCAN *et al.*, 2006; HAUT; BIGAL; LIPTON, 2006). Na Europa, a incidência de epilepsia ativa varia entre 3,3 e 7,8 por 1.000 habitantes/ano (PANDIAN *et al.*, 2004). Na América Latina, dentre 1.713 estudos publicados no período de 1987 a julho de 2004, 32 são selecionados em revisão sistemática, com prevalência geral igual a 17,8 por 1.000 habitantes/ano, variando entre 6,0 a 44,3 (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBE, 2005). No Brasil, a prevalência de epilepsia varia de 11,9 a 18,6 por 1.000 habitantes/ano (BORGES *et al.*, 2004; BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBE, 2005).

Dada a dimensão epidemiológica e o impacto social, a epilepsia é considerada um problema de saúde pública de difícil solução, pois mesmo o diagnóstico é complexo. Até 1970, não se dispunha de uma sistematização dos diagnósticos de epilepsia, o que originam diversas tentativas de classificação e terminologia das crises epiléticas e epilepsias. Em 2001, a *International League*

Against Epilepsy (ILAE) lança a Proposta de Classificação e Terminologia do Esquema Diagnóstico para Pessoas com Crises Epilépticas e Epilepsia, na qual recomenda cinco eixos diagnósticos (ENGEL JR, 2001; FISHER *et al.*, 2005; SEINO, 2006):

Eixo 1: Fenomenologia ictal – o qual contempla a descrição detalhada dos eventos ocorridos durante a crise epiléptica;

Eixo 2: para classificação da crise, segundo uma tabela correspondente (Anexo A)

Em linhas gerais, para atender aos objetivos do presente artigo, ressalta-se que as crises focais, diferente das generalizadas, são geradas a partir de uma disfunção neuronal regional, localizada ou que pode se difundir por dispersão das descargas elétricas para outras áreas do cérebro por meio da excitação neuronal em rede (CARNEY; PROWSE; SCHEFFER, 2005; DUNCAN *et al.*, 2006; ENGEL JR, 2001; FISHER *et al.*, 2005; SEINO, 2006; WRIGHT, 2001).

Eixo 3: para classificação da síndrome epiléptica, segundo a tabela apropriada (Anexo B), adotando, como critérios, as características do quadro clínico e os achados neurofisiológicos e de imagem

Ainda atendendo aos objetivos do presente artigo, cumpre destacar as síndromes sintomáticas, ou seja, com etiologia definida; e as provavelmente sintomáticas, anteriormente denominadas criptogênicas, assim classificadas porque, embora não se tenha identificado o agente etiológico, é plausível supor sua existência. Ambas podem ser subdivididas em: límbicas (por comprometerem o sistema límbico, em especial a porção mesial do lobo temporal) e neocorticais (por acometerem o neocórtex cerebral nos lobos frontais, temporais, parietais e occipitais) (CARNEY; PROWSE; SCHEFFER,

2005; DUNCAN *et al.*, 2006; ENGEL JR, 2001; FISHER *et al.*, 2005; SEINO, 2006; WRIGHT, 2001).

Eixo 4: correspondente à identificação do agente etiológico, quando possível

Como agente etiológico das epilepsias, está uma enorme variedade de enfermidades sendo as principais: doenças cerebrovasculares, tumores (gangliogliomas, astrocitomas fibrilar e pilocíticos, oligodendrogliomas e tumor neuroepitelial desembríoplastico - DNET), distúrbios do desenvolvimento vascular (malformações artério-venosas e angiomas cavernosos), distúrbios do desenvolvimento cortical (esquizencefalias, heterotopias, displasias, polimicrogírias, paquígírias, etc.), traumatismo crânio-encefálico, infecções do sistema nervoso central (neurotoxoplasmose, tuberculomas, criptococomas, cisticercose, etc.), doenças degenerativas cerebrais (doença de Alzheimer, Coreia de Huntington, etc.) e outras (BLUME, 2003; CARNEY; PROWSE; SCHEFFER, 2005; CONNOR; JAROSZ, 2001; DUNCAN *et al.*, 2006; ENGEL JR, 2001; YUN *et al.*, 2006).

Eixo 5: referente ao comprometimento psicossocial, que é opcional

Detalhada a classificação das crises epiléticas e das epilepsias, pode-se compreender que o tema do presente artigo contempla epilepsias focais, sintomáticas ou provavelmente sintomáticas, neocorticais, exceto a síndrome de Rasmussen, e de localização extratemporal, ou seja, acometendo os lobos frontais, parietais ou occipitais e que esse diagnóstico requer necessariamente a localização e a lateralização da zona epileptogênica, considerada como a região em que se origina a crise epileptogênica.

Atualmente os exames neurofisiológicos e de imagem trouxeram uma nova perspectiva ao diagnóstico e, conseqüentemente, ao tratamento e ao seguimento dos portadores de epilepsia.

O objetivo deste artigo é expor e analisar os métodos diagnósticos das epilepsias neocorticais extratemporais, dadas as características que as tornam mais complexas do que as epilepsias temporais.

A eletrencefalografia

O avanço tecnológico permite o emprego de três técnicas de eletrencefalografia (EEG) para o diagnóstico das epilepsias: o EEG de superfície, que consiste na colocação de eletrodos sobre o couro cabeludo; nos sistemas 10-20, 10-20 com eletrodos adicionais e 10-10; a vídeo-EEG, no qual se associa o registro eletrencefalográfico ao da crise clínica, a estéreo-vídeo-EEG, que se diferencia da vídeo-EEG pela inserção de eletrodos profundos, posicionados diretamente no córtex encefálico, por meio de cirurgia estereotáxica (NORDLI JR, 2006), e a eletrocorticografia.

A eletrencefalografia de superfície é um método essencial para: o diagnóstico, a caracterização e a localização das epilepsias neocorticais extratemporais, todavia apresenta baixa sensibilidade quando comparada com idêntica aplicação nas epilepsias temporais (LEACH *et al.*, 2006).

Assim, nas epilepsias frontais, a falsa lateralização e a presença de descargas generalizadas, as quais, na realidade, são o resultado de uma sincronização bilateral secundária, implicam em uma limitação importante para identificação da real lateralização da zona epileptogênica. Em relação às epilepsias do lobo parietal, a avaliação e a localização das descargas epileptogênicas pelo EEG de superfície são mais difíceis, do que derivam a impossibilidade de localização definida ou, mesmo, a falsa lateralização. Nas epilepsias do lobo occipital, a dificuldade de lateralização soma-se, em muitos casos, a uma difusão

das descargas para o lobo temporal ipsilateral com manifestação clínica semelhante à do lobo temporal (VERMA; RADTKE, 2006).

Devido às limitações diagnósticas do EEG de superfície, especialmente nas epilepsias extratemporais, a vídeo-eletrencefalografia tem se constituído num método extremamente eficaz no diagnóstico e na localização das zonas epileptogênicas. Mostra-se capaz de caracterizar até mesmo as zonas epileptogênicas primárias, secundárias e as áreas de dispersão. Apesar de se constituir num método mais acurado que o EEG de superfície, também tem menor sensibilidade diagnóstica nas epilepsias neocorticais extratemporais que nas temporais (LAWSON *et al.*, 2002).

Essa limitação diagnóstica da EEG e da vídeo-EEG fica ainda mais evidente quando a terapêutica cirúrgica da epilepsia passa a ser mais utilizada, pela necessidade de uma localização acurada da zona epileptogênica a ser extirpada. Disso deriva o emprego da eletrocorticografia.

A eletrocorticografia é um método que analisa a sincronização dos potenciais pós-sinápticos, de ocorrência primária nas células piramidais do córtex cerebral, sem a interferência de meios físicos como o líquido cefalorraquiano, a membrana aracnóide, a meninge dura-máter, os ossos do crânio e o tecido subcutâneo do escalpe. Por esse motivo, é um método mais sensível para a localização da zona epileptogênica do que a EEG de superfície, por não estar sujeita à variação da amplitude do potencial elétrico e ter uma boa resolução espacial (HASHIGUCHI *et al.*, 2006; RAY *et al.*, 2007; WILSON, 2004).

Diagnósticos por imagem – o presente

Atualmente, os exames de imagem oferecem uma nova perspectiva para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das epilepsias. É preciso analisar sua contribuição para esses processos, assim como para a localização e lateralização da zona epileptogênica nas epilepsias extratemporais. Dentre esses métodos, cumpre destacar: a tomografia computadorizada, a imagem por

ressonância magnética, a ressonância magnética funcional, a tomografia por emissão de pósitrons e a tomografia por emissão de fóton único.

Por volta dos anos 70, a tomografia computadorizada revoluciona o diagnóstico neurológico ao permitir a visualização de suas estruturas de forma mais segura e com melhor imagem, passando a ser considerada o melhor método diagnóstico por imagem, em neurologia (LEEDS; KIEFFER, 2000). É ideal para detectar e avaliar a extensão de calcificações intracranianas em cistos, neoplasias e na síndrome de Sturge-Weber, as hemorragias cerebrais e os traumas crânio-encefálicos, dentre outras indicações (BONILHA *et al.*, 2004; CONNOR; JAROSZ, 2001; WRIGHT, 2001).

Apesar de ainda ser muito utilizada nos serviços de urgência, devido ao tempo reduzido de processamento e ao baixo custo, quando comparada a outros métodos de imagem, a tomografia computadorizada não apresenta critérios bem definidos para auxiliar no diagnóstico ou influenciar no prognóstico, bem como sua relação custo/benefício é alta, em face da escassez de recursos financeiros para o setor de saúde em nosso país (NÓVAK *et al.*, 2001). Por outro lado, no diagnóstico das lesões estruturais cerebrais presentes nas epilepsias, o exame apresenta baixa sensibilidade, sendo por isso, considerado como método diagnóstico de suporte ou complementar a outros mais acurados (BONILHA *et al.*, 2004; CONNOR; JAROSZ, 2001; WRIGHT, 2001).

A imagem por ressonância magnética (IRM) revoluciona a neuroimagem, entre o final da década de 70 e início dos anos 80, e se consagra como o melhor método não invasivo na avaliação estrutural do encéfalo (NÓVAK *et al.*, 2001; WRIGHT, 2001). É o método de eleição nas epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso, com indicação cirúrgica, por apresentar uma alta sensibilidade e especificidade para lesões como tumor, distúrbios da migração neuronal (especialmente as displasias), insultos hipóxico-isquêmicos, infecções, erros do metabolismo, traumatismo, doenças neuro-cutâneas, malformações vasculares, glioses, etc. (BONILHA *et al.*, 2004; CONNOR; JAROSZ, 2001; DUNCAN *et al.*, 2006; WRIGHT, 2001).

No entanto, com o advento da cirurgia para tratamento das epilepsias, há a necessidade de investigar novos métodos para planejamento terapêutico. O avanço tecnológico na área do diagnóstico por imagem permite a avaliação funcional através da ativação de áreas eloqüentes do cérebro, aferidas pelo aumento do fluxo sanguíneo sem associação com o consumo de oxigênio, sugerindo metabolismo anaeróbico durante a ativação. A ressonância magnética funcional baseia-se na avaliação da diferença de concentração de oxigênio nos capilares e veias sangüíneas, nas áreas ativadas em comparação com as não ativadas, expressa por uma diferença de intensidade de sinal. Essa diferença é utilizada para gerar um mapa funcional (CONNOR; JAROSZ, 2001; DUNCAN *et al.*, 2006; RICHARDSON, 2001; WRIGHT, 2001), cuja superposição às estruturas anatômicas permite identificar áreas associadas com funções motoras, sensoriais e cognitivas (BRIELLMANN *et al.*, 2003).

Nas epilepsias extratemporais, a ressonância magnética funcional associa o estudo estrutural encefálico à funcionalidade de suas estruturas, o que representa um ganho importante nas cirurgias neurológicas. No entanto esse exame não se presta à localização e lateralização da zona epileptogênica, daí empregam-se outros métodos funcionais.

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é a técnica funcional de imagem mais utilizada em epilepsias. Com ela se pode visualizar a distribuição dos radiofármacos de acordo com o fluxo sanguíneo cerebral, identificando uma hiperperfusão na zona epileptogênica, no período ictal, o que o diferencia do período interictal ou pós-ictal (DUNCAN *et al.*, 2006; RICHARDSON, 2001). No entanto, nas epilepsias extratemporais, essa diferença não é tão significativa e, por conseguinte, não se obtém a localização da zona epileptogênica com fidedignidade suficiente para conferir segurança no planejamento cirúrgico (WRIGHT, 2001).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) utiliza a fluorodeoxiglicose (FDG) como marcador do metabolismo da glicose, o que permite identificação da zona epileptogênica pela redução do metabolismo na área correspondente. Por ser um exame funcional de avaliação metabólica, o ideal é que

seja realizado no período ictal, quando a velocidade metabólica é maior e a marcação da zona epileptogênica pode ser mais acentuada. No entanto, como o marcador é rapidamente metabolizado, o exame é realizado, na maior parte das vezes, no período interictal, com marcação atenuada da zona epileptogênica, portanto com perda de sensibilidade (CASSE *et al.*, 2002; MAUGUIÈRE; RYVLIN, 2004; RICHARDSON, 2001; WRIGHT, 2001). Essa perda de sensibilidade é ainda maior em epilepsias extratemporais que nas epilepsias temporais devido, principalmente, à rápida difusão da atividade elétrica anormal para áreas vizinhas, o que pode se constituir em fator de confundimento pela marcação de outros locais que não a zona epileptogênica (CASSE *et al.*, 2002; MAUGUIÈRE; RYVLIN, 2004; RICHARDSON, 2001; WRIGHT, 2001).

Apesar da diversidade de métodos por imagem, ainda resta uma lacuna diagnóstica e de seguimento terapêutico dos pacientes com epilepsia neocortical extratemporal, o que tem dificultado a possibilidade de controle das crises. As investigações têm sido direcionadas para os métodos funcionais, com maior sensibilidade que os métodos estáticos. Dentre eles, o futuro está representado pela ressonância magnética por tensor de difusão, pela tractografia de fibras e pela espectroscopia de prótons.

Diagnósticos por imagem – o futuro

A ressonância nuclear magnética com tensor de difusão e a tractografia de fibras, ainda em estudo, se mostram extremamente promissoras na investigação e na avaliação pré-cirúrgica de epilepsias neocorticais extratemporais (CONCHA *et al.*, 2006; LEE *et al.*, 2003; UGUR; DINCER; ÖZEK, 2006; YAMADA *et al.*, 2004).

A ressonância por tensor de difusão é uma técnica não invasiva que utiliza medidas quantitativas, em terceira dimensão, da difusão passiva de água na orientação de fibras de axônios na substância branca, *in vivo*. No cérebro, a movimentação das moléculas de água é limitada por estruturas como os axônios e a mielina, e, em consequência do direcionamento ou anisotropia, a difusão das

moléculas de água tem o padrão de orientação das fibras cerebrais. A orientação dominante e a magnitude da difusão podem ser quantificadas, respectivamente, como vetor e valor da difusão, obtida pela medida do tensor de difusão. Estas informações são codificadas por cores ou mapas de vetor. O tensor de difusão permite que se construa um mapa anatômico funcional cerebral com identificação de aferência e eferência nos tractos cerebrais, mapa este denominado tractografia de fibras. Pode-se realizar planejamento cirúrgico, por meio dessa análise, tornando possível a pré-seleção da melhor forma de abordagem e de exérese de uma lesão. (GUYE *et al.*, 2003).

Outro método diagnóstico das epilepsias neocorticais extratemporais, com grandes perspectivas de futuro, é a espectroscopia por ressonância magnética (ERM), que hoje já representa o maior avanço na pesquisa não invasiva do metabolismo cerebral *in vivo* (BONAVITA; DI SALLE; TEDESCHI, 1999; GUYE *et al.*, 2005; LUNDBOM *et al.*, 2001; MORALES-CHACÓN, 2001; NAJM *et al.*, 1998; STANLEY *et al.*, 1998).

A ERM e a IRM utilizam-se dos mesmos princípios físicos, diferindo apenas na forma em que os dados são processados e apresentados. Ao invés de imagens anatômicas, o que se obtém na ERM é um gráfico, no qual estão identificados alguns metabólitos encefálicos não visíveis na IRM (DANIELSEN; ROSS, 1999).

A espectroscopia pode ser obtida de vários átomos como hidrogênio (^1H), fósforo (^{31}P) e carbono (^{13}C). No entanto, do ponto de vista clínico, a mais utilizada é a de hidrogênio (espectroscopia de prótons de hidrogênio) devido à abundância desse átomo no organismo, e ao fato de fornecer um sinal muito mais intenso. Só podem ser detectados os metabólitos encefálicos que apresentam prótons H^+ em sua molécula e cuja concentração seja maior que 0,5 mMol/L. Devido à água ter concentração quase 100 vezes maior que os metabólitos, é necessária a supressão de seu pico, para que os metabólitos encefálicos possam ser visualizados (ROSS, 2000).

Na avaliação do gráfico da 1H^+ ERM, cada metabólito é identificado por ocupar uma localização específica no eixo das abscissas, que é expressa em partes por milhão (ppm). No eixo da ordenadas, a altura do pico, por meio da qual o aparelho calcula a área, corresponde ao pico de cada um dos metabólitos (ARAGÃO *et al.*, 2001).

Após a aquisição de uma seqüência de IRM, é iniciada a técnica da 1H^+ ERM, escolhendo e delimitando uma região do encéfalo, denominada volume de interesse, local em que será realizada a avaliação bioquímica. De acordo com o volume de interesse, a 1H^+ ERM pode ser dividida tecnicamente em: espectroscopia de volume único e espectroscopia de múltiplos volumes de interesse. Na técnica de volume único, o gráfico de 1H^+ ERM também é único e representa a atividade metabólica de todo o volume cerebral analisado, medindo preferencialmente 8 cm^3 , enquanto que, na técnica com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, podem-se obter gráficos correspondentes aos espectros de diferentes regiões da lesão encefálica e do tecido encefálico contralateral, porque o volume focalizado é dividido em pequenos subvolumes (NELSON, 2001).

Outro parâmetro físico da 1H^+ ERM é o tempo de eco (TE). Com TE longo (superior a 100 ms), é possível identificar quatro metabólitos (N-acetil-aspartato, creatina, colina e lipídeo-lactato) (Figura 1A). Com TE curto (em torno de 30 ms), além desses, mais dois metabólitos são detectados: o mio-inositol e a glutamina-glutamato (Figura 1B) (DANIELSEN; ROSS, 1999; MAJÓS *et al.*, 2004; ROSS, 2000).

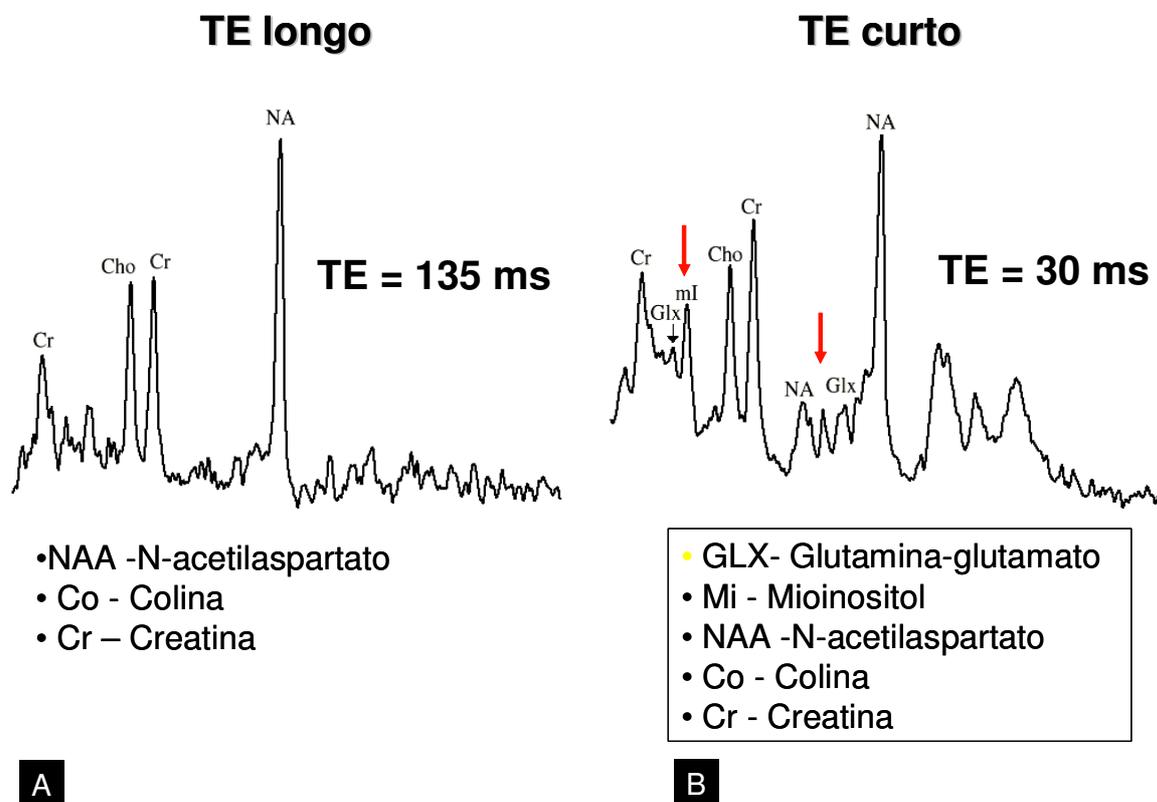


Figura 1– Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons de hidrogênio de pacientes normais, realizadas com TE longo e TE curto

NOTA: (A) – com TE longo, no qual se identificam três metabólitos (Cr, Co, NAA) (B) – Com TE curto, além desses, mais dois metabólitos são identificados: mi e Glx

A interpretação do exame consiste na análise do espectro, feita por inspeção visual ou computadorizada. A inspeção visual exige que se conheça o espectro normal para reconhecer o espectro anormal, por meio da relação entre as alturas dos metabólitos, do que deriva a classificação de análise subjetiva. Na análise computadorizada, a avaliação é quantitativa relativa, porque um programa de computador avalia a relação da área do pico de cada metabólito em relação a outro metabólito, que, geralmente, é a creatina (Cr) por ser, segundo a literatura, a mais

estável nas diversas doenças do SNC (DANIELSEN; ROSS, 1999; HENRY *et al.*, 2000).

No Quadro 1, estão expressos os significados celulares dos principais metabólitos identificados à espectroscopia de prótons de hidrogênio.

METABÓLITO	SIGNIFICADO CELULAR DOS METABÓLITOS	PICO (ppm)	
		primeiro	outros
NAA – N-acetil-aspartato	marcador do número e da viabilidade de neurônios	2,02	2,6
Cr – creatina	Marcador dos sistemas energéticos das células do encéfalo	3,03	3,9
Co – colina	Marcador de membrana. Relaciona-se ao ciclo de produção e destruição da membrana celular Em alta concentração, indica hiper celularidade e destruição de mielina	3,2	-
Lac – lactato	Ausente no tecido normal Em alta concentração, indica falha da respiração oxidativa celular	1,32	-
Lip – lipídeos	Marcador de necrose (tumores de alto grau)	0,8	1,2–1,5
GLX – glutamina-glutamato	Neurotransmissor neuroexcitatório, detoxificação e regulador da atividade de neurotransmissão	α – 3,65 a 3,8 β – 2,05 a 2,5	- -
ml – mio-inositol	Osmólito (regulador osmolar do volume celular) Marcador glial	3,56	-

Quadro 1 – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons de hidrogênio

FONTE: Adaptado de Danielsen e Ross (1999)

Em portadores de epilepsia, o NAA pode estar reduzido devido ao aumento do consumo de energia despendida nas descargas elétricas, por disfunção neuronal ou, ainda, por lesão neuronal (BONAVITA; DI SALLE; TEDESCHI, 1999; STANLEY *et al.*, 1998).

Atualmente, aventa-se a hipótese de que o aumento do consumo de energia mitocondrial acarreta redução da síntese neuronal do NAA e, por conseguinte, do aumento de glutamato (seu precursor), o que promove, em indivíduos normais, maior síntese do ácido γ -aminobutírico (GABA), que é um

neurotransmissor inibitório. O maior consumo energético dá-se de forma intermitente, a depender das necessidades fisiológicas, de tal sorte que o GABA também sofre variações ao longo do dia. No entanto, nos indivíduos epiléticos, parece haver um desequilíbrio entre glutamina, glutamato (neurotransmissores excitatórios) e o GABA. (MOFFET *et al.*, 2007), não por falta de substrato, mas por escassez da glutamato transferase (BOUGH; RHO, 2007).

O pico de Cr é gerado a partir do metabolismo da fosfocreatina e da creatinina e indiretamente reflete o metabolismo energético, sendo a creatina muito utilizada como pico de referência na intensidade de sinal do metabolismo normal. O sinal da Co é gerado por glicerofosocolina, fosfocolina e colina livre como participantes da síntese e da degradação de membrana celular (BONAVITA; DI SALLE; TEDESCHI, 1999).

Nas epilepsias, as pesquisas têm objetivado identificar a relação entre as alterações desses metabólitos e as modificações ao EEG, ao vídeo-EEG e à IRM, como forma de estabelecer padrões diagnósticos, de localização e de lateralização da zona epileptogênica. Nos estudos realizados em indivíduos normais, não são encontradas assimetrias tipo direito-esquerda cerebral e o padrão de distribuição dos metabólitos NAA, Co e Cr é característico de cada uma das regiões cerebrais (BONAVITA; DI SALLE; TEDESCHI, 1999).

No entanto, nos estudos de vídeo-eletrencefalografia e estéreo-vídeo-eletrencefalografia das epilepsias neocorticais extratemporais, está relatada uma diminuição do NAA e das relações NAA/Cr e NAA/Cr+Co, no lado da zona epileptogênica em relação ao contralateral (GUYE *et al.*, 2005; LUNDBOM *et al.*, 2001; STANLEY *et al.*, 1998).

Nas últimas quatro décadas, sem dúvida, os avanços tecnológicos muito contribuíram para o diagnóstico das epilepsias, porém ainda têm se mostrado insuficientes para atender a todos os objetivos de prognóstico. Por esse motivo, têm sido intensificadas as pesquisas empregando espectroscopia de prótons, priorizando a análise metabólica cerebral. Esses achados apontam para a possibilidade de a

espectroscopia, no futuro, poder se constituir em mais um exame no arsenal de planejamento terapêutico e diagnóstico das epilepsias.

Referências Bibliográficas

ARAGÃO, M. F. V. *et al.* **Neurospectroscopy** – a pictorial essay and review of how to obtain and interpret MR spectroscopy. In: ASNR 2001: proceedings. Boston, MA. 2001. p. 484.

BLUME, W. Diagnosis and management of epilepsy. **CMAJ**, v. 168, n. 4, p. 441-8, 2003.

BONAVITA, S.; DI SALLE, F.; TEDESCHI, G. Proton MRS in neurological disorders. **Eur J Radiol**, v. 30, p. 125-131, 1999.

BONILHA, L.; MONTENEGRO, M. A.; CENDES, F.; LI, L. M. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. **Med Sci Monit**, v. 10, n. 3, p. RA40-RA46, 2004.

BORGES, M. A.; MIN, L. L.; GUEREIRO, C. A. M.; YACUBIAN, E. M. T.; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A.; BORGES, A. P.; ZANETTA, D. M. Urban prevalence of epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 2, p. 199-205, 2004.

BOUGH, K. J.; RHO, J. M. Anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v.48, n. 1, p. 43-58, 2007.

BRIELLMANN, R. S.; PELL, G. S.; WELLARD, R. M.; MITCHELL, L. A.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. *et al.* MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T. **Epileptic Dis**, v. 5, n. 1, p. 3-20, 2003.

BURNEO, J.G.; TELLEZ-ZENTENO, J.; WIEBE. S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. **Epilepsy Res**, v. 66, p. 63-74, 2005.

CARNEY, P. W.; PROWSE, M. A.; SCHEFFER, I. E. Epilepsy syndromes in children. **Reprinted from Australian Family Physician**, v. 34, n. 12, p. 1009-1015, 2005.

CASSE, R.; ROWE, C. C.; NEWTON, M.; BERLANGIERI, S. U.; SCOTT, A. M. Positron emission tomography and epilepsy. **Mol Imag Biol**, v. 4, N. 5, p. 338-351, 2002.

CONCHA, L.; GROSS, D. W.; WHEATLEY, B. M.; BEAULIEU, C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. **NeuroImage**, v. 32, p. 1090-1099, 2006.

CONNOR, S. E. J.; JAROSZ, J. M. Magnetic resonance imaging of patients with epilepsy. **Clin Radiol**, v. 56, p. 787-801, 2001.

DANIELSEN, E. R.; ROSS, B. **Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases**. USA: Marcel Dekker. 1999. p. 327.

DUNCAN, J. S.; SANDER, J. W.; SISODIYA, S. M.; WALKER, M. C. Adult epilepsy. **Lancet**, v. 367, p. 1087-100, 2006.

ENGEL JR., J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 6, p. 796-803, 2001.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P. *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, 2005.

GUYE, M.; PARKER, G. J. M.; SYMMS, M.; BOULBY, P.; WHEELER-KINGSHOTT, C. A. M.; SALEK-HADDADI, A.; BARKER, G. J.; DUNCAN, J. S. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. **NeuroImage**, v. 19, p. 1349-1360, 2003.

GUYE, M.; RANJEVA, J. P.; LE FUR, Y.; BARTOLOMEI, F.; CONFORT-GOUNY, S.; REGIS, J.; CHAUVEL, P.; COZZONE, P. J. H-MRS imaging in intractable frontal lobe epilepsies characterized by depth electrode recording. **Neuroimage**, v. 26, p. 1174-1183, 2005.

HASHIGUCHI, K.; MORIOKA, T.; YOSHIDA, F.; MIYAGI, Y.; NAGATA, S.; SAKATA, A.; SASAKI, T. **Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period**. British Epilepsy Association. 2006. 10p.

HAUT, S. R.; BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 2, p. 148-157, 2006.

HENRY, R. G. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 357-366, 2000.

LAWSON, J. A.; COOK, M. J.; VOGRIN, S.; LITEWKA, L.; STRONG, D.; BLEASEL, A. F.; BYE, A. M. E. Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 58, p. 723-729, 2002.

LEACH, J. P.; STEPHEN, L. J.; SALVETA, C.; BRODIE, M. J. Which electroencefalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, p. 1040-1042, 2006.

LEE, S. K.; MORI, S.; KIM, D. J.; KIM, S. Y.; KIM, S. Y.; CHU, M.; HEO, K.; LEE, B. I.; KIM, D. I. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. **Epilepsia**, v. 44, n. 12, p. 1536-1540, 2003.

LEEDS, N. E.; KIEFFER, S. A. Evolution of diagnostic neuroradiology from 1904 to 1999. **Radiology**, v. 217, p. 309-318, 2000.

LUNDBOM, N.; GAILY, E.; VUORI, K.; PAETAU, R.; LIUKKONEN, E.; RAJAPAKSE, J. C.; VALANNE, L.; HÄKKINEN, A. M.; GRANSTRÖM, M. L. Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 42, n. 12, p. 1507-1514, 2001.

MAJÓS, C. *et al.* Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. **ANJR Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 1696-1704, 2004.

MAUGUIÈRE, F.; RYVLIN, P. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. **Epileptic Dis**, v. 6, n. 3, p. 193-215, 2004.

MOFFETT, J. R.; ROSS, B.; ARUN, P.; MADHAVARAO, C. N.; NAMBOODIRI, A. M. A. *N*-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. **Progress in Neurobiology**, 2007.

MORALES-CHACÓN, L. Espectroscopía por resonancia magnética e imágenes de resonancia magnética funcional: alternativas no invasivas para la identificación de la zona epileptogénica. **Rev Neurol**, v. 32, n. 3, p. 234-236, 2001.

NAJM, I. M.; WANG, Y.; SHEDID, D.; LÜDERS, H. O.; NG, T. C.; COMAIR, Y. G. MRS metabolic markers of seizures and seizure-induced neuronal damage. **Epilepsia**, v. 39, n. 3, p. 244-250, 1998.

NELSON, S. J. MR spectroscopy: tools of radiation therapy planning and follow-up. **ASNR**, p. 37-43, 2001.

NORDLI JR., D. R. Usefulness of video-EEG monitoring. **Epilepsia**, v. 47, suppl 1, p. 26-30, 2006.

NÓVAK, E. M.; TERABE, F.; NASIMOTO, A. L.; CARVALHO, P. H. M.; LOPER, A. D.; BÜCHELE, F. S.; NOGARA, J. C. Correlação entre hipótese diagnóstica e laudo de tomografia axial computadorizada craniana. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-B, p. 761-767, 2001.

OLAFSSON, E.; LUDVIGSSON, P.; GUDMUNDSSON, G.; HESDORFFER, D.; KJARTANSSON, O.; HAUSER, W. A. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. **Lancet Neurol**, v. 4, p. 627-634, 2005.

PANDIAN, J. D.; CASCINO, G. D.; SO, E. L.; MANNO, E.; FULGHAM, J. R. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit. **Arch Neurol**, v. 61, p. 1090-1094, 2004.

RAY, A.; TAO, J. X.; HAWES-EBERSOLE, S. M.; EBERSOLE, J. S. Localizing value of scalp EEG spikes: A simultaneous scalp and intracranial study. **Clin Neurophysiol**, v. 118, p. 69-79, 2007.

RICHARDSON, M. P. Functional imaging in epilepsy. **Seizure**, v. 10, p. 139-156, 2001.

ROSS, B. D. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: **Advanced imaging symposium: preparing the neuroradiologist for the new millennium**. ASNR, Atlanta. 2000, p. 13-27.

SEINO, M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. **Epilepsy Res**, v. 70S, p. S27-S33, 2006.

STANLEY, J. A.; CENDES, F.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; ARNOLD, D. L. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. **Epilepsia**, v. 39, n. 3, p. 267-273, 1998.

UGUR, I.; DINCER, A.; ÖZEK, M. M. Surgical treatment of polymicrogyria with advanced radiologic and neurophysiologic techniques. **Childs Nerv Syst**, 2006.

VERMA, A.; RADTKE, R. EEG of partial seizures. **J Clin Neurophysiol**, v. 23, n. 4, p. 333-339, 2006.

WILSON, C. L. Intracranial electrophysiological investigation of the human brain in patients with epilepsy: contributions to basic and clinical research. **Experimental Neurol**, v. 187, p. 240-245, 2004.

WRIGHT, N. B. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. **Br J Radiol**, v. 74, p. 575-589, 2001.

YAMADA, K.; KIZU, O.; ITO, H.; NISHIMURA, T. Tractography for an arteriovenous malformaton. **NeuroImage**, p. 669, 2004.

YUN, C. H.; LEE, S. K.; LEE, S. Y.; KIM, K. K.; JEONG, S. W.; CHUNG, C. K. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. **Epilepsia**, v. 47, n. 3, p. 574-579, 2006.

ARTIGO 2 Espectroscopia de prótons de hidrogênio na
investigação ambulatorial das epilepsias
extratemporais

Espectroscopia de prótons de hidrogênio na investigação ambulatorial das epilepsias extratemporais

Hydrogen proton spectroscopy for outcome investigation of extra-temporal epilepsies

Ricardo André Amorim Leite

RESUMO

Para analisar a taxa de concordância da espectroscopia de prótons de hidrogênio na avaliação das epilepsias focais neocorticais extratemporais, com a imagem por ressonância magnética e com o EEG de superfície, realizou-se estudo transversal, tipo série de casos, incluindo 33 pacientes, diagnosticados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, entre Março e Outubro de 2006, com idade de 13 a 59 anos ($25,18 \pm 11,39$ anos), de ambos os sexos. Vinte e cinco (75,8%) pacientes apresentavam alteração estrutural à imagem por ressonância magnética ou neurofisiológica à eletrencefalografia (72,7%). As variáveis foram alterações dos coeficientes de assimetria das razões N-acetil-aspartato/colina, N-acetil-aspartato/creatina, Colina/Creatina e N-acetil-aspartato/colina+creatina (avaliadas pela área dos picos dos metabólitos na espectroscopia de prótons com tempo de eco longo de 135 ms). As taxas de concordância de lateralização dos coeficientes de assimetria das razões de metabólitos NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr e NAA/Co+Cr com a IRM, independente da alteração da EEG de superfície, alteraram-se de 93,3%, 57,9%, 15,4% e 93,3%, respectivamente, para 100%, 33,3%, zero e 100%, em 16 pacientes, nos quais houve concordância da IRM e do EEG de superfície. Quando o EEG de superfície foi normal, as taxas foram 75%, 100%, 66,7% e 100%, respectivamente. Nos 24 pacientes em que havia alteração de EEG ambulatorial, independente de alteração à IRM, as taxas de concordância reduziram-se de 78,6%, 31,6%, zero e 57,2%, para 33,3%, 33,3%, zero e 40% em oito pacientes com IRM normal. **Conclusão:** A espectroscopia de prótons de hidrogênio concordou melhor com a lateralização da zona epileptogênica com IRM do que com o EEG de superfície.

Descritores: Epilepsias neocorticais extratemporais. Métodos diagnósticos. Espectroscopia por Ressonância Magnética. Avaliação pré-cirúrgica.

ABSTRACT

To analyze agreement rate of proton magnetic spectroscopy in the evaluation of extra-temporal neocortical focal epilepsies, with magnetic resonance image and surface EEG, one developed a cross sectional study, type series of cases, including 33 patients, diagnosed at Epilepsy Outcome of Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil, from March to October 2006, aging from 13 to 59 years old (25.18 ± 11.39), of both gender, presenting structural alteration identified in magnetic resonance image (75.8%) or neurophysiologic by electroencephalography (72.7%). The variables were: alterations of N-acetyl-aspartate/choline, N-acetyl-aspartate/creatine, Choline/creatine and N-acetyl-aspartate/ choline+creatine coefficient of asymmetry (evaluated by metabolic peak area of proton magnetic spectroscopy with long echo time of 135 ms). Agreement rates of lateralization by coefficient of asymmetry of NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr and NAA/Co+Cr with MRI, independently to alteration of surface EEG, were equal to 93.3%, 57.9%, 15.4% and 93.3%, respectively, modifying for 100%, 33.3%, zero and 100%, in 16 patients, with lateralization agreement of MRI and face EEG. When surface EEG was normal, the rates were 75%, 100%, 66.7% and 100%, respectively. In 24 patients with alteration of surface EEG, independently to MRI alteration, agreement rates were 78.5%, 31.6%, zero and 57.2%, reducing to 33.3%, 33.3%, zero and 40% in eight patients with normal MRI. Conclusion: The proton magnetic spectroscopy agreed better with MRI to lateralization of epileptogenic zone than with surface EEG.

Key words: Extra-temporal neocortical epilepsies. Diagnose methods. Magnetic resonance spectroscopy. Pre-surgical evaluation.

Introdução

Dentre as epilepsias, as focais, sintomáticas ou provavelmente sintomáticas, neocorticais exigem a localização e a lateralização da zona epileptogênica, necessariamente, para que se firme diagnóstico e se institua o tratamento clínico ou cirúrgico mais adequado. Para tanto, as epilepsias extratemporais, por apresentarem características que as tornam mais complexas do que as temporais requerem o emprego de métodos diagnósticos mais sensíveis e mais específicos, dentre os quais estão: a eletrencefalografia de superfície, a imagem por ressonância magnética e, mais modernamente a espectroscopia de prótons de hidrogênio.

A eletrencefalografia de superfície, embora seja um método essencial para: diagnóstico, caracterização e localização dessas epilepsias apresenta baixa sensibilidade quando comparada com idêntica aplicação nas epilepsias temporais (Leach *et al.*, 2006), independente da localização da zona epileptogênica. Nas epilepsias frontais, uma das principais limitações consiste na falsa lateralização, devido à presença de descargas generalizadas resultantes de uma sincronização bilateral secundária. Quando a zona se localiza no lobo parietal, pode ocorrer impossibilidade de localização definida ou, mesmo, a falsa lateralização e nas epilepsias do lobo occipital, a dificuldade de lateralização soma-se, em muitos casos, a uma difusão das descargas para o lobo temporal ipsilateral, com manifestação clínica semelhante à do lobo temporal (Verma, Radtke, 2006).

Atualmente, os exames de imagem oferecem uma nova perspectiva para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das epilepsias. A imagem por ressonância magnética (IRM) é consagradamente o melhor método não invasivo na avaliação estrutural do encéfalo (Nóvak *et al.*, 2001, Wright, 2001) e, por isso, método de eleição nas epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso, com indicação cirúrgica, por apresentar uma alta sensibilidade e especificidade para lesões como tumor, distúrbios da migração neuronal (especialmente as displasias),

insultos hipóxico-isquêmicos, infecções, erros do metabolismo, traumatismo, doenças neuro-cutâneas, malformações vasculares, glioses, etc. (Bonilha *et al.*, 2004, Connor, Jarosz, 2001, Duncan *et al.*, 2006, Wright, 2001).

O advento da cirurgia para tratamento das epilepsias levou à necessidade de investigar novos métodos para planejamento terapêutico. Foram desenvolvidos: ressonância magnética funcional (Connor, Jarosz, 2001), tomografia por emissão de pósitrons e por emissão de fóton único (Duncan *et al.*, 2006), ressonância por tensor de difusão e tractografia de fibras (Concha *et al.*, 2006, Lee *et al.*, 2003, Ugur, Dincer, Özek, 2006). Apesar disso ainda resta uma lacuna diagnóstica e de seguimento terapêutico dos pacientes com epilepsia neocortical extratemporal, o que tem dificultado a possibilidade de cura das crises.

As investigações têm sido direcionadas para os métodos funcionais, com maior sensibilidade que os estáticos, mas também para a melhor compreensão do metabolismo cerebral. Essa conjunção de informações parece indicar que a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) pode representar um grande avanço na pesquisa não invasiva do metabolismo cerebral *in vivo* (Bonavita, Di Salle, Tedeschi, 1999, Guye *et al.*, 2005, Lundbom *et al.*, 2001, Morales-Chacón, 2001).

A ERM e a IRM utilizam-se dos mesmos princípios físicos, diferindo apenas na forma em que os dados são processados e apresentados. Ao invés de imagens anatômicas, o que se obtém na ERM é um gráfico, no qual estão identificados alguns metabólitos encefálicos não visíveis na IRM (Danielsen, Ross, 1999). Do ponto de vista clínico, a espectroscopia de prótons mais utilizada é a de hidrogênio, devido à abundância desse átomo no organismo, e ao fato de fornecer um sinal muito mais intenso (Ross, 2000), que permite identificar os metabólitos: N-acetil-aspartato (NAA), colina (Co), creatina (Cr), dentre outros (Danielsen, Ross, 1999, Henry *et al.*, 2000).

Em portadores de epilepsia, o NAA pode estar reduzido por disfunção, por lesão neuronal ou devido ao aumento do consumo de energia despendida nas descargas elétricas (Bonavita, Di Salle, Tedeschi, 1999, Moffet *et al.*, 2007).

Nas epilepsias, as pesquisas têm objetivado identificar a relação entre as alterações desses metabólitos e as modificações ao EEG, ao vídeo-EEG e à IRM,

como forma de estabelecer padrões diagnósticos de localização e de lateralização da zona epileptogênica. Nos estudos realizados em indivíduos normais, não são encontradas assimetrias cerebrais tipo direito-esquerdo e o padrão de distribuição dos metabólitos NAA, Co e Cr característico de cada uma das regiões cerebrais (Bonavita, Di Salle, Tedeschi, 1999).

Esses achados apontam para a possibilidade de a espectroscopia, no futuro, poder se constituir em um importante exame no arsenal de planejamento terapêutico, diagnóstico e prognóstico, do que derivou a pesquisa atual, que tem por objetivo analisar a eficácia da espectroscopia de prótons de hidrogênio na avaliação ambulatorial das epilepsias focais extratemporais.

Pacientes e Métodos

O estudo foi transversal, tipo série de casos. O grupo de análise (pacientes) consistiu em pacientes com crises epiléticas focais neocorticais extratemporais, diagnosticados ambulatorialmente no período de Março a Outubro de 2006, na faixa etária de 13 a 59 anos, de ambos os sexos, que apresentavam lesão unilateral à imagem por ressonância magnética ou anormalidade interictal lateralizada à eletrencefalografia de superfície. Foram considerados critérios de exclusão: o diagnóstico concomitante de outros tipos de epilepsias, absenteísmo constante às consultas ambulatoriais de seguimento, presença de lesão difusa identificada à imagem por ressonância magnética, presença de eletrencefalograma sem lateralização definida e recusa do paciente ou de seu responsável na participação da pesquisa.

Houve três locais de estudo: o Ambulatório de Epilepsia do Hospital da Restauração (CENEF- Centro de Epilepsia e Neurofisiologia), Recife, Pernambuco, Brasil, onde foram diagnosticados, acompanhados e submetidos à eletrencefalografia os pacientes epiléticos; o Serviço de Radiologia Multimagem, Recife, Pernambuco, Brasil, onde foram realizados os exames de imagem por ressonância magnética e de espectroscopia de prótons de hidrogênio, e o Serviço de

Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil, no qual se procederam às fases de pós-processamento e análise dos dados espectroscópicos.

A amostra esteve constituída por 33 pacientes, com média de idade igual a $25,18 \pm 11,39$ anos, variando entre 13 e 59 anos, com predomínio de sexo masculino (63,6%), escolaridade até ensino fundamental incompleto (60,6%) e ocupação como estudante (45,5%) ou aposentado (27,3%). Constatou-se que 56,6% apresentavam algum grau de deficiência mental. Quanto às crises epiléticas, 33,3% dos pacientes apresentavam crises focais secundariamente generalizadas, dentre as quais 75,8 eram sintomáticas. Dentre as nosologias de epilepsia predominaram hipóxia pré ou perinatal (27,4%), traumatismo crânio-encefálico (15,2%), status pós-cirúrgico (9,1%) (APÊNDICE A).

As variáveis analisadas foram: alterações das razões de metabólitos cerebrais NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co + Cr, avaliadas pela área dos picos dos metabólitos da $1H^+ERM$ com TE longo de 135 ms e aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse; alterações morfológicas diagnosticadas por imagem por ressonância magnética (normal ou com lesão) e alterações neurofisiológicas à eletrencefalografia (normal ou com atividade interictal).

Após a autorização do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração, durante o atendimento de rotina, o pesquisador passou a convidar os pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão a participar da pesquisa, solicitando-lhes que assinassem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice C). Por meio de uma anamnese neurológica dirigida, obtiveram-se os dados de identificação do paciente, assim como das crises, relativas a: frequência, resposta terapêutica aos anti-epiléticos e terapêutica associada ou isolada.

Os pacientes foram submetidos à imagem por ressonância magnética em aparelho de 1,5 Tesla, modelo *Signa Infinity (General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA)*. Obtiveram-se as seqüências de imagens T1 e T2 da ressonância magnética do encéfalo, pré-contraste, nos planos axial e coronal, com o paciente em decúbito dorsal na mesa de exame.

Os parâmetros usados para aquisição das imagens axiais *spin-echo* ponderadas em T1 foram: tempo de repetição (TR) de 500 ms, tempo de eco (TE) de 14 ms, espessura do corte de 5 mm, intervalo dos cortes de 2,5 mm, matriz de 256x192 e número de excitações (NEX) igual a 2. As imagens axiais ponderadas em T2, com a técnica *spin-echo* rápido (*fast spin-echo*), foram obtidas com TR = 4000 ms, TE = 100 ms, espessura de corte = 5 mm e intervalo dos cortes = 2,5 mm, matriz = 320x224 e NEX = 2. Empregou-se também a técnica de volume SPGR, TR de 25 ms, TE de 4,2, FOV de 24 cm, espessamento de 0,5 x 0,7, matriz de 192 x 192, e NEX = 1.

Para a realização da $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, utilizou-se uma imagem axial ponderada em T2 do encéfalo, como referência. Nessa imagem, identificou-se a localização de interesse, guiada por eletrencefalografia ou imagem por ressonância magnética, e escolheu-se a região na qual foi realizada a $1H^+$ ERM, que foi comparada com a região contralateral.

A $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes foi realizada pela técnica PRESS (*Point-Resolved Spectroscopy*), com TR = 1500 ms, TE = 135 ms, espessura do volume de interesse = 10 mm, campo de visão = 24 cm, codificação de fase = 16x16, NEX = 1 e direção da frequência ântero-posterior.

Após o término da aquisição da $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, injetou-se contraste em volume correspondente a 0,2 mL de gadopentetato de dimeglumina (*Magnogra[®]*) por quilograma de peso corporal do paciente, via endovenosa, em aproximadamente 30 segundos. Esse meio de contraste, cujo caráter paramagnético o destina para ser usado em ressonância magnética, tem eliminação renal.

Foram obtidas imagens pós-contraste com ponderação T1, nos planos sagital, coronal e axial, com as quais se encerrou a primeira fase do exame, sendo então liberado o paciente. As imagens adquiridas e os dados brutos da $1H^+$ ERM foram registrados em meio paramagnético portátil constituído por disquetes e *compact disk*.

A segunda fase do exame de $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, também denominada pós-processamento dos dados,

teve o objetivo de transformar os dados brutos do exame em gráficos. Foi realizada na estação de trabalho *Sun 60 – Ultrasparc®*, localizada no Serviço de radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil. Os dados brutos foram transferidos de disquetes e *compact disks* para a estação de trabalho, na qual foram processados, empregando-se o programa *SA/GE®* (*General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA*).

O volume de interesse escolhido foi localizado na substância branca do lobo cerebral analisado, em área próxima à lesão para as localizações por IRM ou mesmo próximo ao córtex cerebral, quando analisado por EEG (Figura 2.1).

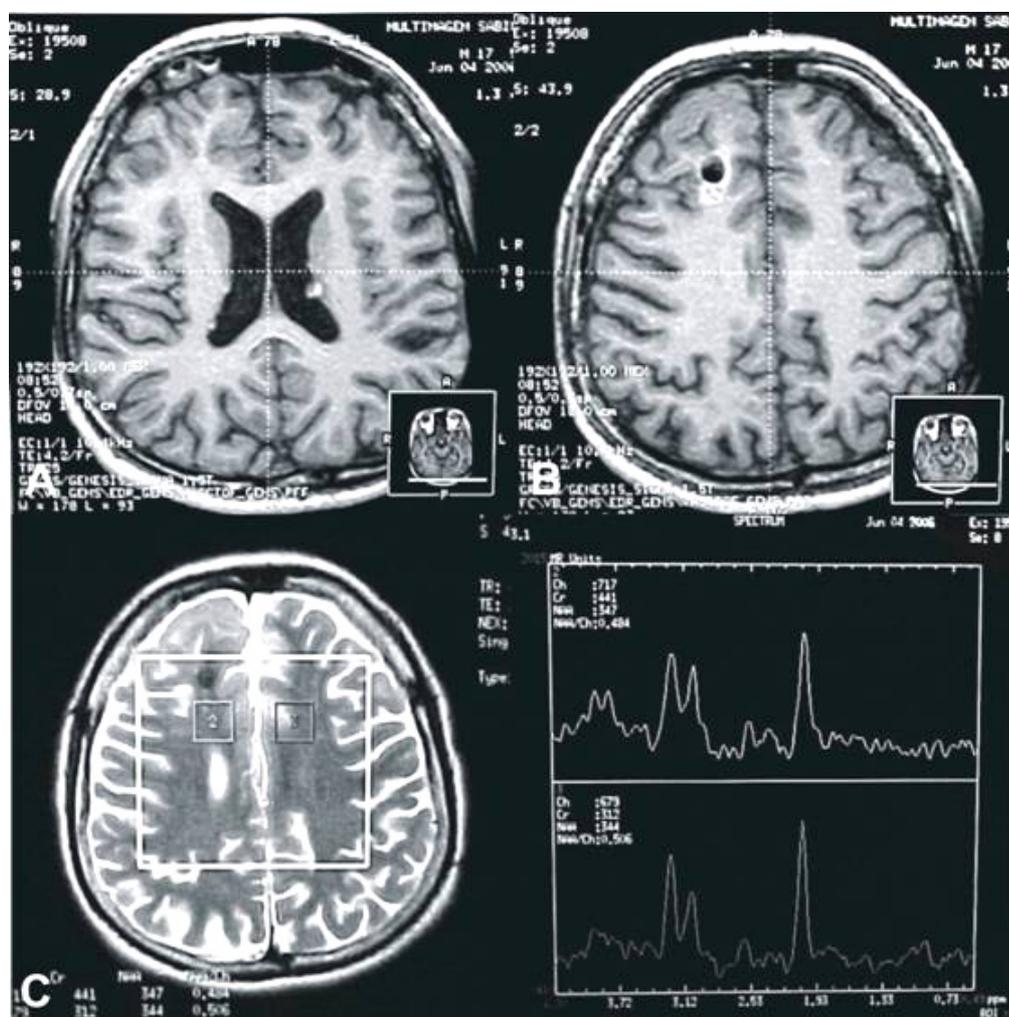


Figura 2.1 – Paciente 20 - Esclerose tuberosa e zona epileptogênica lateralizada para hemisfério cerebral direito por IRM e $1H^+$ ERM

NOTA: (A) imagem axial T_1 , onde se observam nódulos subependimários hiperintensos

(B) imagem axial T_1 mostrando túber cortical e subcortical calcificado em lobo frontal direito

(C) imagem axial T_2 , utilizado para posicionamento do volume de interesse, em região frontal. Gráfico espectroscópico demonstrando uma redução significativa da relação do NAA com a Co e a Cr, no lado da lesão frontal, à direita

Obedecidos a esses critérios, evitando escolher os volumes de interesse das áreas periféricas que podiam ser ruidosas e apresentar sinal diminuído, duas a três integrais de área do pico de cada um dos metabólitos cerebrais (NAA; Cr e Co) foram registradas em protocolo elaborado para esse fim (APÊNDICE B).

Na terceira fase, a análise da $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse consistiu na determinação das médias dos metabólitos, com as quais foram calculados os índices dos metabólitos por meio das razões entre: NAA/Cr, NAA/Co, NAA/Co+Cr e Co/Cr. Com as razões de metabólitos, foram calculados os respectivos coeficientes de assimetria (C_a), conforme fórmula (Krsek *et al.*, 2007):

$$C_a = 2 \times \left(\frac{({}^x R_{esq} - {}^x R_{dir})}{({}^x R_{esq} + {}^x R_{dir})} \right)$$

onde:

x → razão de metabólito em estudo

R_{esq} → valor da razão de metabólito do hemisfério cerebral esquerdo

R_{dir} → valor da razão de metabólito do hemisfério cerebral direito

Os coeficientes de assimetria dos pacientes foram comparados aos do grupo controle, pelo teste ANOVA, seguindo-se teste t para amostras pareadas. As diferenças significantes entre controles e pacientes basearam-se na hipótese nula de que os coeficientes de assimetria dos controles não eram diferentes dos coeficientes grupo de pacientes, rejeitando-a em nível de significância de 0,05.

Os exames de eletrencefalografia de superfície foram realizados no Serviço de Eletrencefalografia do CENEF, no sistema 10-20, no escalpe craniano, com 20 eletrodos, em aparelho EMSA[®] modelo *Brainwave*, empregando protocolo de 20 minutos de exame e leitura com parâmetros de velocidade 15 mm/s e amplitude de 100 μV . Os métodos de ativação foram do tipo: abertura e fechamento ocular, hiperventilação e foto-estimulação.

Empregou-se o programa EPI-INFO, versão 6.04d, para organização dos dados, e *Statistical Package for Social Sciences*, versão 13.0, para análise estatística.

Para análise da concordância de lateralização da zona epileptogênica entre os métodos complementares empregados nesta pesquisa, admitiu-se que: em indivíduos não portadores de doenças neurológicas, não há diferença significativa entre a concentração de metabólitos e de suas razões do hemisfério cerebral direito em relação ao esquerdo, para volumes de interesse em áreas correlatas, assim como, no hemisfério cerebral com lesão epileptogênica, há redução da concentração de metabólitos e de suas razões. Por este motivo, o coeficiente de assimetria menor que limite inferior do intervalo de confiança do grupo controle, em nível de 95%, indicou a lateralização direita, e, quando maior que o limite superior do intervalo de confiança do grupo controle, lateralização esquerda (Apêndices D e E).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, em obediência ao que preceituam a Declaração de Helsinque, revisada em Hong-Kong em 2005 e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice C), após lhes terem sido explicados os objetivos da pesquisa, assim como dirimidas as possíveis dúvidas. Foi assegurada a todos os sujeitos da pesquisa assistência à saúde, independente de sua participação. Não houve conflito de interesses.

Resultados

No Quadro 2, estão expressos, caso a caso, tipo e localização anatômica da lesão identificada à imagem por ressonância magnética, a alteração interictal e sua projeção no córtex cerebral, diagnosticada por eletrencefalografia de superfície, assim como as razões dos metabólitos cerebrais.

Quadro 2 – Distribuição dos resultados de imagem por ressonância magnética, eletrencefalograma, razões de médias de metabólitos cerebrais de 33 pacientes com epilepsia neocortical extratemporal– Recife, Março/Octubre de 2006

Reg	Iniciais dos Pacientes	Imagem por Ressonância Magnética		Eletrencefalograma		NAA/Co		NAA/Cr		NAA/Co+Cr		Co/Cr	
		Resultado	Localização da lesão	Resultado	Localização	D	E	D	E	D	E	D	E
1	AASF	neoplasia primária de SNC	frontal D	normal		1,3693	1,7103	1,5697	1,7408	0,7313	0,8627	1,1463	1,0178
2	ACA-	gliose	frontal E	normal		1,1874	1,1779	1,5803	1,1831	0,6780	0,5903	1,3309	1,0044
3	AJS-	normal		ponta-onda e poliponta-onda	frontal E	2,3445	1,6878	1,4369	1,1454	0,8909	0,6823	0,6129	0,6786
4	CCAV	gliose	parietoccipital E	onda aguda e onda lenta	parietoccipital E	1,4244	1,2594	1,3235	1,9637	0,6860	0,7673	0,9291	1,5592
5	DJC-	gliose	frontoparietoccipital D	ritmo teta regional	frontoparietal D	1,3685	1,4060	1,6931	1,2627	0,7568	0,6653	1,2372	0,8981
6	EAF	gliose	frontoccipital E	normal		1,6996	1,7307	1,7760	1,4301	0,8685	0,7831	1,0450	0,8263
7	EFS	gliose	parietoccipital E	ponta e ponta-onda	parietoccipital E	1,7962	1,4904	1,7051	2,1875	0,8748	0,8865	0,9493	1,4677
8	EJSG-	gliose	frontal D	ponta-onda	frontal D	0,9633	0,9762	3,0089	2,2481	0,7297	0,6806	3,1235	2,3029
9	EMNS	normal		ponta-onda, onda aguda e onda lenta	frontal D	1,0763	1,2525	1,4252	1,7403	0,6132	0,7283	1,3242	1,3895
10	ESBS	displasia	frontal E	normal		1,7052	1,6318	2,6170	1,9587	1,0325	0,8902	1,5347	1,2003
11	FSG-	gliose	frontal E	ponta-onda, onda aguda e onda lenta	frontal D	2,4223	2,2187	2,0821	1,6369	1,1197	0,9419	0,8595	0,7378
12	JAS-	normal		ponta-onda, onda aguda e onda lenta	pariteoccipital E	1,6291	1,5228	1,4426	1,6676	0,7651	0,7960	0,8855	1,0951
13	JEP	gliose	frontal D	ponta e onda aguda	frontal D	1,3282	1,3116	1,4719	1,2938	0,6982	0,6513	1,1083	0,9864
14	JL	polimicrogiria	frontoccipital E	normal		1,5227	1,9539	2,0157	1,9805	0,8674	0,9836	1,3238	1,0137
15	JLS	normal		onda aguda	frontal D	2,0144	2,3804	1,8163	1,1412	0,9551	0,7714	0,9017	0,4794
16	KMPS-	gliose	frontal E	ponta e ponta-onda	frontal E	2,1688	1,5898	1,3480	1,3502	0,8313	0,7301	0,6215	0,8493

continua

Reg	Iniciais dos Pacientes	Imagem por Ressonância Magnética		Eletrencefalograma		NAA/Co		NAA/Cr		NAA/Co+Cr		Co/Cr	
		Resultado	Localização da lesão	Resultado	Localização	D	E	D	E	D	E	D	E
17	LBSJ-	displasia	parietoccipital E	onda aguda e onda lenta	parietal E	1,5139	0,9717	1,6763	1,0480	0,7955	0,5042	1,1072	1,0785
18	LHRF-	normal		ponta-onda, onda aguda e onda lenta	frontal D	1,6991	1,4499	1,8324	1,2559	0,8816	0,6730	1,0785	0,8662
19	LNC	gliose	frontoparietal E	ponta-onda	frontoparietal E	2,0851	1,3613	1,9195	2,6314	0,9994	0,8972	0,9206	1,9330
20	LSS	túber cortical	frontal D	normal		1,6767	2,1938	1,5658	1,8731	0,8097	1,0104	0,9339	0,8538
21	MBN	neurocisticercose	frontal D	normal		1,8913	1,7672	1,8613	2,2196	0,9381	0,9839	0,9841	1,2560
22	MFBS-	normal		ponta-onda, onda aguda e onda lenta	frontoparietal E	1,5042	1,7349	2,1524	2,0039	0,8854	0,9299	1,4309	1,1551
23	MFCM	mal formação venosa de SNC	frontal D	onda aguda e onda lenta	frontal E	1,4430	1,7773	1,7224	1,7958	0,7852	0,8932	1,1937	1,0104
24	MJVS	normal		onda aguda e onda lenta	frontal D	2,1505	1,2235	2,8485	1,5290	1,2254	0,6796	1,3246	1,2497
25	MS	normal		onda aguda	frontal D	1,4709	1,5899	1,7693	1,7045	0,8032	0,8226	1,2028	1,0721
26	PMB-	gliose	frontal E	baixa amplitude	frontal E	1,4602	1,3245	2,1795	1,5403	0,8744	0,7121	1,4926	1,1629
27	RFS	gliose	frontoparietal D	onda aguda e onda lenta	frontoparietal D	1,7347	1,9131	1,8964	1,5739	0,9060	0,8635	1,0932	0,8227
28	RMMF	gliose	parietal D	ritmo teta regional	parietoccipital D	1,9834	3,8567	2,4433	1,8189	1,0947	1,2360	1,2318	0,4716
29	SAJB	gliose	frontoparietoccipital D	ritmo denta regional	frontal D	0,8987	2,3425	1,3048	1,6487	0,5322	0,9676	1,4519	0,7038
30	SLSA	gliose	frontoparietoccipital E	ponta-onda	frontal E	1,5216	1,4012	1,9992	2,3210	0,8640	0,8737	1,3138	1,6565
31	UMS	neurocisticercose	frontal E	normal		1,8687	2,0794	1,7859	1,8297	0,9132	0,9733	0,9557	0,8799
32	VAC	gliose	parietal E	ponta-onda e onda aguda	frontoparietal E	2,6710	2,1594	2,6525	1,9188	1,3309	1,0160	0,9931	0,8885
33	VAS-	gliose	frontal E	normal		2,3078	1,5009	1,7350	1,3849	0,9904	0,7203	0,7518	0,9227

Comparando os coeficientes de assimetria das razões dos metabólitos NAA/Co, NAA/Cr, NAA/Co+Cr e Co/Cr dos 33 pacientes aos limites do intervalo de confiança em nível de 95% do grupo controle, constatou-se que 29 (87,9%) pacientes apresentaram diferença significativa. Quanto ao coeficiente de assimetria, foram significantes 18 (54,5%) pacientes para NAA/Co; 25 (75,7%) pacientes para NAA/Cr, 20 (60,6%) para a razão NAA/Co+Cr e 16 (48,5%) pacientes para a razão Co/Cr (Apêndice E).

Considerando os 25 pacientes que apresentaram lesão lateralizada à imagem por ressonância magnética, 23 (92%) tiveram coeficiente de assimetria significativa em relação ao grupo de base, sendo 15 (60,0%) das razões NAA/Co ou NAA/Co+Cr, 19 (76%) das razões NAA/Cr e 13 (52%) das razões Co/Cr. As taxas de concordância de lateralização entre imagem por ressonância magnética e espectroscopia de prótons de hidrogênio foram 93,3%, 57,9%, 93,3% e 15,4%, respectivamente avaliadas pelas razões NAA/Co, NAA/Cr, NAA/Co+Cr e Co/Cr (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliada pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada pela imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Octubre 2006

Reg	Iniciais dos Pacientes	Lado da lesão à IRM	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr
1	AASF	direito	0,2215	0,1034	-0,1188	0,1648
2	ACA	esquerdo	-0,0080	-0,2875	-0,2796	-0,1383
4	CCAV	esquerdo	-0,1230	0,3895	0,5064	0,1118
5	DJC	direito	0,0270	-0,2912	-0,3176	-0,1287
6	EAF	esquerdo	0,0182	-0,2157	-0,2337	-0,1034
7	EFS	esquerdo	-0,1861	0,2478	0,4290	0,0133
8	EJSG	direito	0,0133	-0,2894	-0,3024	-0,0696
10	ESBS	esquerdo	-0,0440	-0,2878	-0,2445	-0,1480
11	FSG	esquerdo	-0,0877	-0,2394	-0,1525	-0,1724
13	JEP	direito	-0,0126	-0,1288	-0,1163	-0,0695
14	JL	esquerdo	0,2481	-0,0176	-0,2654	0,1255
16	KMPS	esquerdo	-0,3081	0,0016	0,3097	-0,1296
17	LBSJ	esquerdo	-0,4363	-0,4612	-0,0263	-0,4482
19	LNC	esquerdo	-0,4201	0,3129	0,7096	-0,1079
20	LSS	direito	0,2672	0,1787	-0,0896	0,2206
21	MBN	direito	-0,0679	0,1756	0,2427	0,0476
23	MFCN	direito	0,2076	0,0417	-0,1662	0,1288
26	PMB	esquerdo	-0,0975	-0,3437	-0,2483	-0,2460
27	RFS	direito	0,0978	-0,1858	-0,2824	-0,0480
28	RMMF	direito	0,6415	-0,2930	-0,8925	0,1212
29	SAJB	direito	0,8909	0,2328	-0,6941	0,5807
30	SLSA	esquerdo	-0,0824	0,1490	0,2307	0,0112
31	UMS	esquerdo	0,1067	0,0242	-0,0826	0,0637
32	VAC	esquerdo	-0,2118	-0,3210	-0,1111	-0,2683
33	VAS	esquerdo	-0,4238	-0,2245	0,2041	-0,3158
Pacientes com alteração à 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽²⁾			15 (60,0%)	19 (76,0%)	13 (52,0%)	15 (60,0%)
Taxa de concordância com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾			14 (93,3%)	11 (57,9%)	2 (15,4%)	14 (93,3%)

NOTA: ⁽¹⁾ – Valores grafados em negrito foram menores ou maiores que respectivos limites do intervalo de confiança a 95%

⁽²⁾ - Percentuais calculados sobre o total de 25 pacientes com IRM anormal

⁽³⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com diferença anormal de coeficiente de assimetria

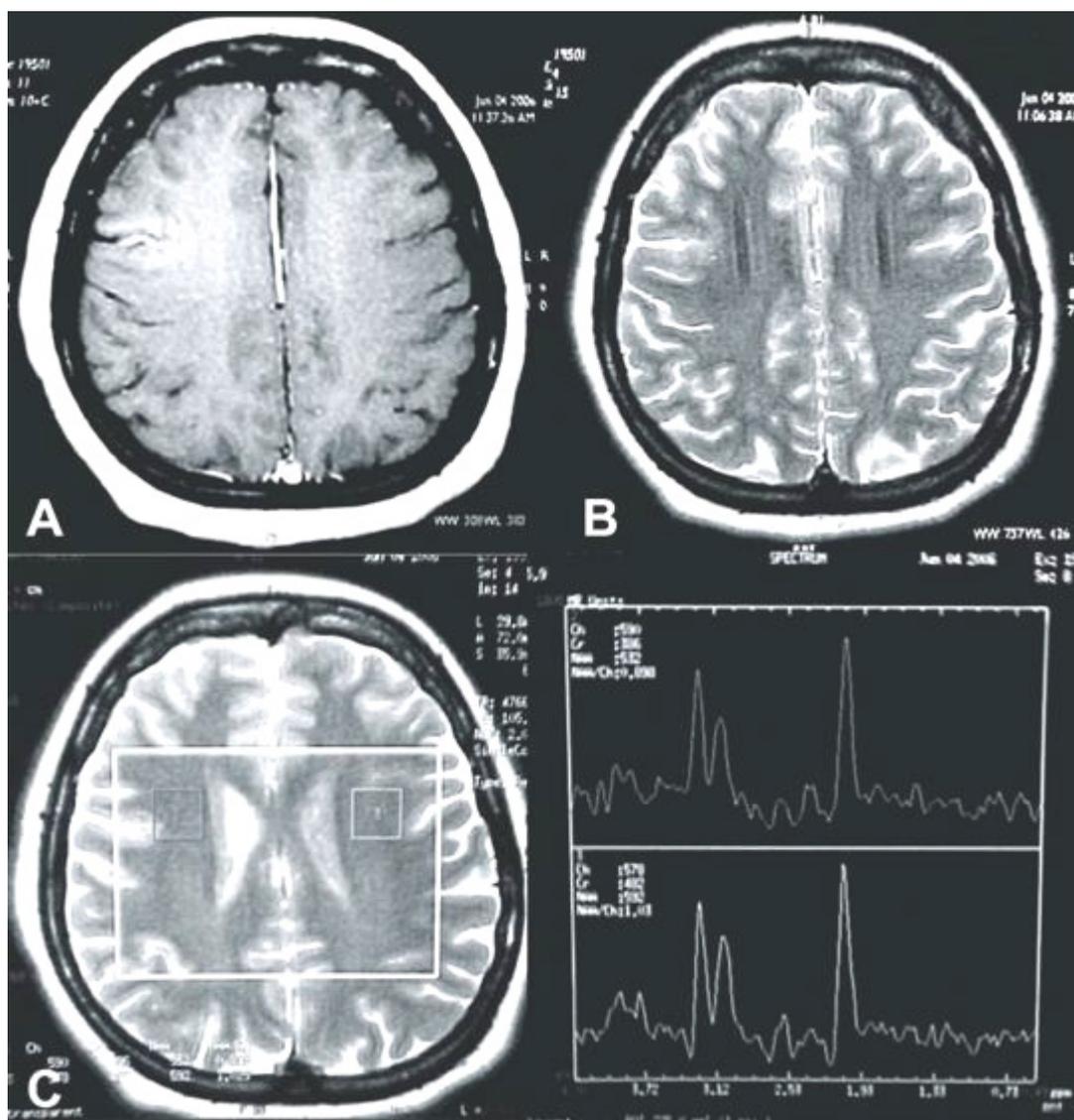


Figura 2. 2 – Paciente 23 - Anomalia do desenvolvimento venoso com lateralização da zona epileptogênica em hemisfério cerebral direito à IRM e à $^1\text{H}^+$ ERM

NOTA: (A) imagem axial T_1 pós-contraste, mostrando uma lesão hiperintensa de aspecto vascular em giro frontal médio à direita

(B) imagem axial T_1 não demonstrando lesão

(C) imagem axial T_2 , utilizado para posicionamento do volume de interesse em região frontal, em comparação com a contralateral. Gráfico espectroscópico nas quais se observa redução nas relações do NAA com a Co e a Cr, no lado direito em comparação com o esquerdo.

Considerando os 24 pacientes que apresentaram lateralização por atividade interictal à eletrencefalografia, 21 (87,5%) tiveram coeficiente de assimetria significativa em relação ao grupo de base, sendo 14 (58,3%) para coeficiente das razões NAA/Co e NAA/Co+Cr, 19 (79,2%) das razões de NAA/Cr, 13 (54,2%) daquelas de Co/Cr. As taxas de concordância de lateralização entre EEG e

espectroscopia de prótons de hidrogênio foram 78,6%, 31,6% e 57,2%, respectivamente avaliadas pelas razões NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co+Cr. Não houve qualquer concordância entre EEG e Co/Cr (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia – Recife, Março/Octubre 2006

<i>Reg</i>	Iniciais dos Pacientes	<i>Lado da alteração ao EEG</i>	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr
3	AJS	esquerdo	-0,3257	-0,2258	0,1018	-0,2651
4	CCAV	esquerdo	-0,1230	0,3895	0,5064	0,1118
5	DJC	direito	0,0270	-0,2912	-0,3176	-0,1287
7	EFS	esquerdo	-0,1861	0,2478	0,4290	0,0133
8	EJSG	direito	0,0133	-0,2894	-0,3024	-0,0696
9	EMNS	direito	0,1514	0,1991	0,0481	0,1716
11	FSG	direito	-0,0877	-0,2394	-0,1525	-0,1724
12	JAS	esquerdo	-0,0674	0,1447	0,2116	0,0395
13	JEP	direito	-0,0126	-0,1288	-0,1163	-0,0695
15	JLS	direito	0,1666	-0,4565	-0,6115	-0,2128
16	KMPS	esquerdo	-0,3081	0,0016	0,3097	-0,1296
17	LBSJ	esquerdo	-0,4363	-0,4612	-0,0263	-0,4482
18	LHRF	direito	-0,1583	-0,3734	-0,2183	-0,2684
19	LNC	esquerdo	-0,4201	0,3129	0,7096	-0,1079
22	MFBS	esquerdo	0,1424	-0,0714	-0,2133	0,0490
23	MFCM	esquerdo	0,2076	0,0417	-0,1662	0,1288
24	MJVS	direito	-0,5495	-0,6029	-0,0582	-0,5730
25	MS	direito	0,0777	-0,0373	-0,1149	0,0239
26	PMB	esquerdo	-0,0975	-0,3437	-0,2483	-0,2046
27	RFS	direito	0,0978	-0,1858	-0,2824	-0,0480
28	RMMF	direito	0,6415	-0,2930	-0,8925	0,1212
29	SAJB	direito	0,8909	0,2328	-0,6941	0,5807
30	SLSA	esquerdo	-0,0824	0,1490	0,2307	0,0112
32	VAC	esquerdo	-0,2118	-0,3210	-0,1111	-0,2683
Pacientes com alteração à 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽²⁾			14 (58,3%)	19 (79,2%)	13 (54,2%)	14 (58,3%)
Taxa de concordância com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾			11 (78,6%)	6 (31,6%)	-	8 (57,2%)

NOTA: ⁽¹⁾ – Valores grafados em negrito foram menores ou maiores que respectivos limites do intervalo de confiança a 95%

⁽²⁾ - Percentuais calculados sobre o total de 24 pacientes com EEG anormal

⁽³⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com coeficiente de assimetria anormal

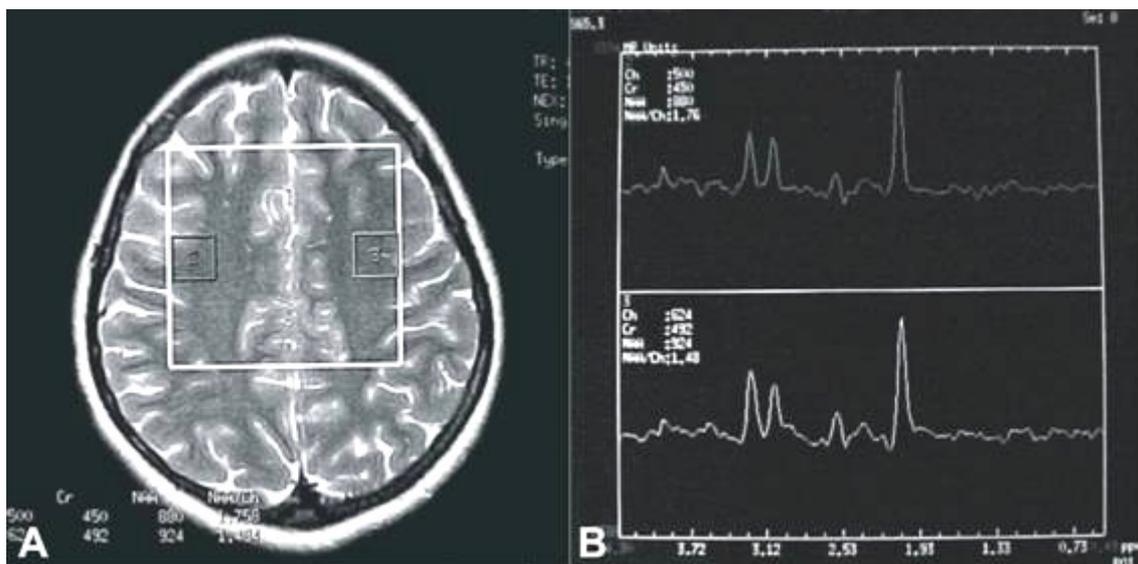


Figura 2.3 – Paciente 22 - Paciente sem lesão estrutural por imagem e lateralização de zona epileptogênica para hemisfério cerebral esquerdo por EEG e $^1\text{H}^+$ ERM

NOTA: Ressonância nuclear magnética normal e EEG lateralizando as descargas epileptogênicas na projeção da região fronto-parietal esquerda

- (A) Imagem axial T_2 , utilizado para posicionamento do volume de interesse, na região fronto-parietal
 (B) Gráfico espectroscópico demonstrando uma redução significativa da relação do NAA com a Cr, no lado esquerdo.

Considerando os 16 pacientes que apresentaram lateralização por atividade interictal à eletrencefalografia e por imagem à ressonância magnética, 15 (93,8%) tiveram coeficiente de assimetria significativa em relação ao grupo de base, sendo 11 (68,8%) das razões NAA/Co, 13 (81,3%) das razões de NAA/Cr, 9 (56,3%) das razões NAA/Co+Cr e 10 (62,5%) para as razões Co/Cr. As taxas de concordância de lateralização entre EEG e espectroscopia de prótons de hidrogênio foram 91%, 30,8% e 66,7%, respectivamente avaliadas pelas razões NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co+Cr, sem qualquer paciente com concordância para a razão Co/Cr, ao passo que as taxas de concordância, correspondentes à imagem por ressonância magnética, igualaram-se a 100%, 38,5%, 88,9%, respectivamente, igualmente sem qualquer paciente com concordância para a razão Co/Cr (Tabela 3).

Comparando a lateralização da zona epileptogênica pelos três métodos empregados, a taxa de concordância foi 100%, 33,3% e 100%, respectivamente para NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co+Cr, igualando-se a zero para a razão Co/Cr (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia e anormalidade à imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Octubre 2006

Reg	Iniciais dos Pacientes	Lado da alteração ao EEG	Lado da lesão à IRM	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr
4	CCAV	esquerdo	esquerdo	-0,1230	0,3895	0,5064	0,1118
5	DJC	direito	direito	0,0270	-0,2912	-0,3176	-0,1287
7	EFS	esquerdo	esquerdo	-0,1861	0,2478	0,4290	0,0133
8	EJSG	direito	direito	0,0133	-0,2894	-0,3024	-0,0696
11	FSG	direito	esquerdo	-0,0877	-0,2394	-0,1525	-0,1724
13	JEP	direito	direito	-0,0126	-0,1288	-0,1163	-0,0695
16	KMPS	esquerdo	esquerdo	-0,0381	0,0016	0,3097	-0,1296
17	LBSJ	esquerdo	esquerdo	-0,4363	-0,4612	-0,0263	-0,4482
19	LNC	esquerdo	esquerdo	-0,4201	0,3129	0,7096	-0,1079
23	MFCM	esquerdo	direito	0,2073	0,0417	-0,1662	0,1288
26	PMB	esquerdo	esquerdo	-0,0975	-0,3437	-0,2483	-0,2046
27	RFS	direito	direito	0,0978	-0,1858	-0,2824	-0,0480
28	RMMF	direito	direito	0,6415	-0,2930	-0,8925	0,1212
29	SAJB	direito	direito	0,8909	0,2328	-0,6941	0,5807
30	SLSA	esquerdo	esquerdo	-0,0824	0,1490	0,2307	0,0112
32	VAC	esquerdo	esquerdo	-0,2118	-0,3210	-0,1111	-0,2683
Pacientes com alteração à 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽²⁾				11 (68,8%)	13 (81,3%)	10 (62,5%)	9 (56,3%)
Taxa de concordância do EEG com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾				10 (91,0%)	4 (30,8%)	-	6 (66,7%)
Taxa de concordância da IRM com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾				11 (100%)	5 (38,5%)	-	8 (88,9%)
Taxa de concordância de EEG e IRM com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽⁴⁾				10/10 (100%)	4/12 (33,3%)	-	6/6 (100%)

NOTA: ⁽¹⁾ – Valores grafados em negrito foram menores ou maiores que respectivos limites do intervalo de confiança a 95%

⁽²⁾ - Percentuais calculados sobre o total de 16 pacientes com anormalidade ao EEG e à IRM

⁽³⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com diferença anormal de coeficiente de assimetria

⁽⁴⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com lateralização concordante entre EEG e IRM

Considerando os 9 pacientes que apresentaram lateralização por lesão na imagem por ressonância magnética associada à normalidade da eletrencefalografia, 8 (88,9%) tiveram coeficiente de assimetria significativa em relação ao grupo de base, sendo 4 (44,4%) das razões NAA/Co, 6 (66,7%) das razões de NAA/Cr, 3 (33,3%) das razões Co/Cr e 6 (66,7%) de NAA/Co+Cr. As taxas de concordância de lateralização entre IRM e espectroscopia de prótons de hidrogênio, associadas a EEG normal, foram 75%, 100%, 66,7% e 100%,

respectivamente avaliadas pelas razões NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr e NAA/Co+Cr (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo anormalidade à imagem por ressonância magnética e eletrencefalografia normal – Recife, Março/Octubre 2006

Reg	Iniciais dos Pacientes	Lado da lesão à IRM	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr
1	AASF	direito	0,2215	0,1034	-0,1188	0,1648
2	ACA	esquerdo	-0,0080	-0,2875	-0,2796	-0,1383
6	EAF	esquerdo	0,0182	-0,2157	-0,2337	-0,1034
10	ESBS	esquerdo	-0,0440	-0,2878	-0,2445	-0,1480
14	JL	esquerdo	0,2481	-0,0176	-0,2654	0,1255
20	LSS	direito	0,2672	0,1787	-0,0896	0,2206
21	MBN	direito	-0,0679	0,1756	0,2427	0,0476
31	UMS	esquerdo	0,1067	0,0242	-0,0826	0,0637
33	VAS	esquerdo	-0,4238	-0,2245	0,2041	-0,3158
pacientes com alteração à 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽²⁾			4 (44,4%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)
Taxa de concordância da IRM com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾			3 (75%)	6 (100%)	2 (66,7%)	6 (100%)

NOTA: ⁽¹⁾ – Valores grafados em negrito foram menores ou maiores que respectivos limites do intervalo de confiança a 95%

⁽²⁾ - Percentuais calculados sobre o total de 9 pacientes com anormalidade exclusivamente à IRM

⁽³⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com diferença anormal dos coeficientes de assimetria

Considerando os oito pacientes que apresentaram lateralização por anormalidade interictal à eletrencefalografia associada à normalidade da imagem por ressonância magnética, 6 (75%) tiveram diferença significativa de coeficiente de assimetria em relação ao grupo de base, sendo 3 (37,5%) das razões NAA/Co, 6 (75%) das razões de NAA/Cr, 3 (37,5%) de Co/Cr e 5 (62,5%) das razões de NAA/Co+Cr. As taxas de concordância de lateralização entre EEG e espectroscopia de prótons de hidrogênio, associadas a IRM normal, foram 33,3% para as razões NAA/Co, e NAA/Cr, 40% para NAA/Co+Cr e zero para Co/Cr (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos coeficientes de assimetria de razões dos metabólitos cerebrais, avaliados pela área dos picos do gráfico de espectroscopia, segundo lateralização determinada por anormalidade interictal à eletrencefalografia e normalidade à imagem por ressonância magnética – Recife, Março/Outubro 2006

Reg	Iniciais dos Pacientes	Lado da alteração ao EEG	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr
3	AJS	esquerdo	-0,3257	-0,2258	0,1018	-0,2651
9	EMNS	direito	0,1514	0,1991	0,0481	0,1716
12	JAS	esquerdo	-0,0674	0,1447	0,2116	0,0395
15	JLS	direito	0,1666	-0,4565	-0,6115	-0,2128
18	LHRF	direito	-0,1583	-0,3734	-0,2183	-0,2684
22	MFBS	esquerdo	0,1424	-0,0714	-0,2133	0,0490
24	MJVS	direito	-0,5495	-0,6029	-0,0582	-0,5730
25	MS	direito	0,0777	-0,0373	-0,1149	0,0239
pacientes com alteração à 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽²⁾			3 (37,5%)	6 (75%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Taxa de concordância do EEG com 1H ⁺ ERM (n,%) ⁽³⁾			1 (33,3%)	2 (33,3%)	-	2 (40%)

NOTA: ⁽¹⁾ – Valores grafados em negrito foram menores ou maiores que respectivos limites do intervalo de confiança a 95%

⁽²⁾ - Percentuais calculados sobre o total de 8 pacientes com anormalidade exclusivamente ao EEG

⁽³⁾ - Percentuais calculados sobre o total de pacientes com diferença anormal de coeficiente de assimetria

Resumindo os resultados obtidos, segundo alteração identificada por IRM ou EEG de superfície, constatou-se que houve maior concordância de lateralização do coeficiente de assimetria da razão de metabólitos por 1H⁺ IRM com a IRM do que com o EEG de superfície (Quadro 3).

Quadro 3 – Resumo dos resultados de concordância de coeficiente de assimetria comparado à IRM e ao EEG de superfície

Métodos		Taxa de concordância dos coeficientes de assimetria (%)				Total de pacientes
IRM	EEG	C_a NAA/Co	C_a NAA/Cr	C_a Co/Cr	C_a NAA/Co+Cr	
Alterada	-	93,3	57,9	15,4	93,3	25
-	Alterado	78,6	31,6	-	57,2	24
Alterada	Alterado	100,0	33,3	-	100,0	16
Alterada	Normal	75,0	100,0	66,7	100,0	9
Normal	Alterado	33,3	33,3	-	40	8

Discussão

A localização e a lateralização da zona epileptogênica nas epilepsias passou a ter especial importância com o advento do tratamento cirúrgico, porque a determinação dessa zona viabiliza sua ressecção, podendo acarretar a cura das crises epilépticas, quando bem sucedida, ou, no mínimo, controle mais adequado com doses menores de drogas anti-epilépticas (Palmini, 2006).

Dentre as epilepsias, as neocorticais apresentam maior grau de dificuldade diagnóstica devido ao grande número de conexões neuronais em rede, intra e inter-hemisférios cerebrais, gerando dúvidas diagnósticas no campo da neurofisiologia, da neurorradiologia funcional e da neuroimagem (Stanley *et al.*, 1998).

Por esse motivo têm sido investigados métodos capazes de refinar a localização e a lateralização da zona epileptogênica, dentre os quais estão o EEG ambulatorial, a IRM e a espectroscopia de prótons de hidrogênio. Enquanto o EEG ambulatorial investiga os tipos e a localização de descargas elétricas patológicas, a IRM permite a visualização da lesão estrutural encefálica e a espectroscopia de prótons de hidrogênio determina as alterações de metabólitos cerebrais, dentre os quais, NAA, Co e Cr (Blume, 2003; Connor, Jarosz, 2001; Janszky, 2004; Verma, Radtke, 2006).

Para explicar os achados da presente pesquisa, referentes ao significado clínico das alterações de concentração dos metabólitos cerebrais determinados por $1H^+$ ERM, nas epilepsias neocorticais extratemporais, parece necessário o conhecimento de alguns detalhes do metabolismo cerebral do N-acetil-aspartato, da colina e da creatina (Simister *et al.*, 2003; Sherwin, 1999; Vermathen, 2003).

O NAA é sintetizado nas mitocôndrias neuronais e pode ser transportado aos oligodendrócitos, para síntese de ácidos graxos e produção de

energia, no ciclo dos ácidos tricarboxílicos, ou pode ser utilizado para síntese de N-acetil-aspartilglutamato (NAA-G) nos neurônios (Clark *et al.*, 2006).

A glutamina, presente nos astrócitos, por deaminação, converte-se em glutamato, que, no neurônio, se une ao NAA, formando o N-acetil-aspartilglutamato, o qual é liberado nas sinapses nervosas, juntamente com outros neurotransmissores excitatórios, como glutamato excedente. No meio extracelular, o NAA-G é hidrolisado pela glutamato-carboxipeptidase II, originando NAA, que se difunde para os astrócitos, e glutamato, que pode ser convertido em glutamina, pela incorporação molecular do grupamento amônia, sob a ação da glutamina-sintetase. O NAA, sintetizado pela mitocôndria neuronal ou derivado da dissociação NAA-G, em presença de excesso de nitrogênio cerebral, é excretado via capilares sanguíneos do sistema nervoso central, juntamente com o excesso de glutamina (Moffet *et al.*, 2007).

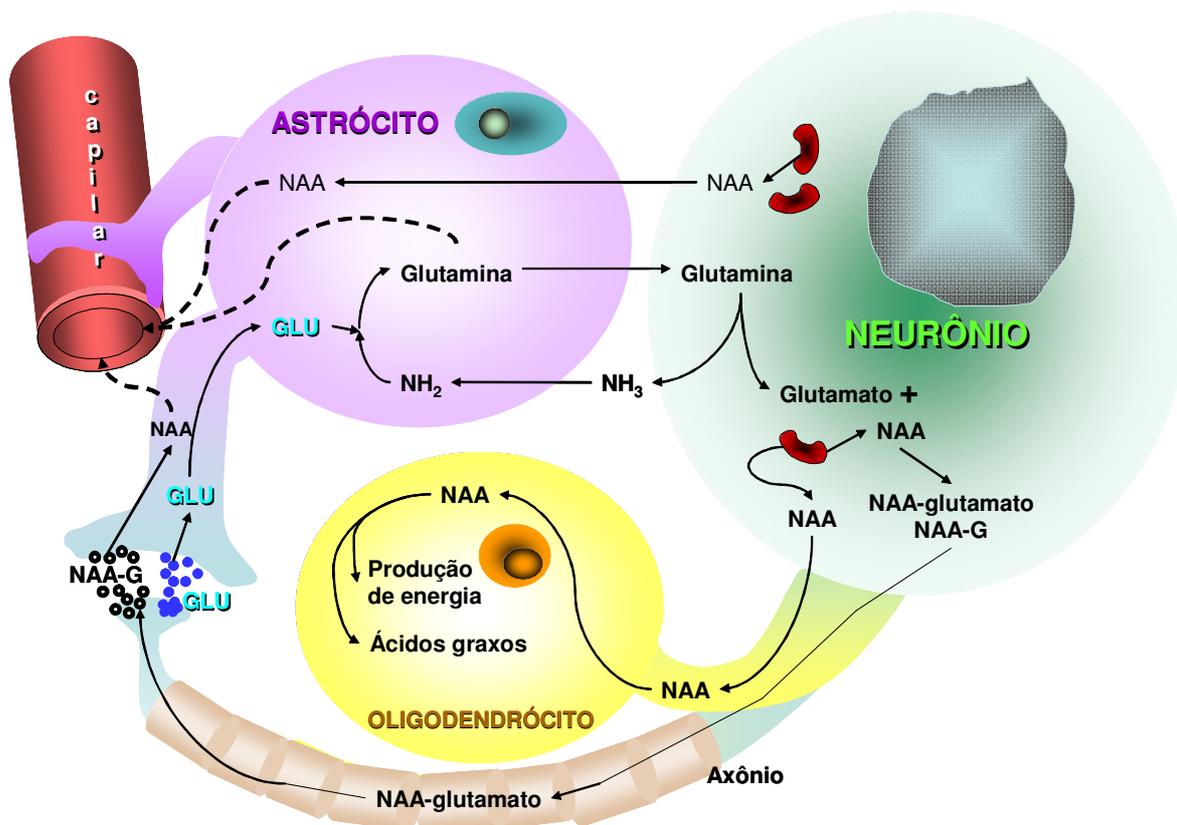


Figura 2. 4 – Metabolismo do N-acetil-aspartato no Sistema Nervoso Central

LEGENDA: NAA – N-acetil-aspartato, GLU – Glutamato, NAA-G – NAA glutamato, NH₃ – grupamento amônia, NH₂ – radical amina

FONTE: Adaptado de Moffet *et al.* (2007)

Em virtude desse metabolismo, o NAA exerce, no SNC, duas funções: facilitação do metabolismo energético na mitocôndria neuronal e síntese de ácidos graxos e esteróides, via acetato, nos oligodendrócitos. Em outras palavras, o NAA expressa a celularidade e a capacidade metabólica neuronal (Wang *et al.*, 2007).

Outro metabólito cerebral largamente estudado é a colina, molécula que integra uma via cíclica, a partir da qual tanto é catabólito da fosfatidilcolina, como seu anabólito, o que, em condições fisiológicas normais, acarreta manutenção da colina e da fosfatidilcolina, por sua interconversão. A fosfatidilcolina é degradada pela ação da fosfolipase A₂, em ácidos graxos livres e liso-fosfatidilcolina, a qual pode ser reconvertida a fosfatidilcolina, ou degradada pelas liso-fosfolipases a ácidos graxos livres e glicerofosfocolina. A glicerofosfocolina pode seguir dois caminhos metabólicos distintos: converte-se em fosfocolina, por ação da fosfatase alcalina, ou em colina livre (Klein, 2000).

A fosfocolina tanto pode se converter em colina livre, por ação da colino-quinase, como pode ser anabolizada por ela, para formar citidilfosfo-colina, sob ação da colina-transferase, e, posteriormente, fosfatidilcolina, sob ação da colinafosfo-transferase, fechando o ciclo metabólico fosfatidilcolina – colina (Zhao *et al.*, 2001).

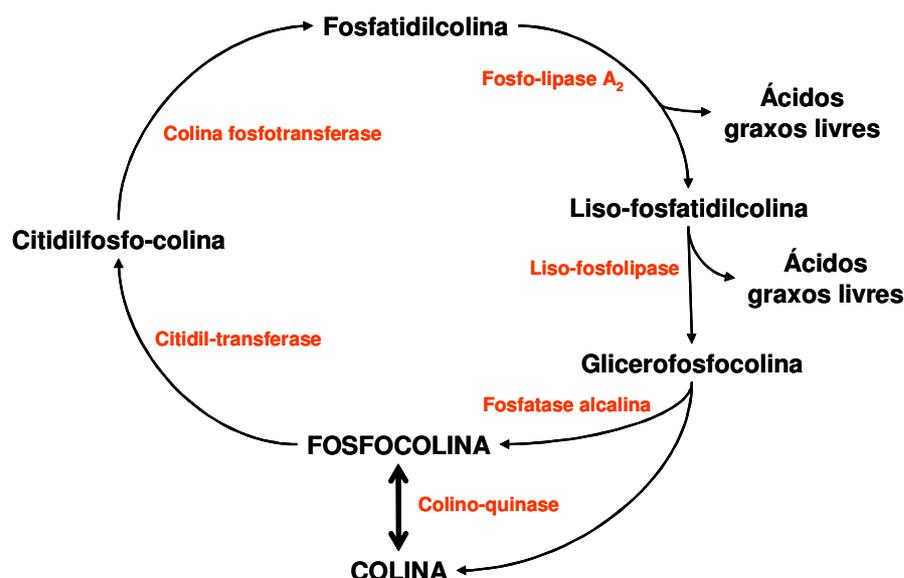


Figura 2. 5 – Metabolismo da colina no Sistema Nervoso Central

FONTE: Adaptado de Klein (2000)

A fosfatidilcolina é o mais abundante dos fosfolípidos das membranas dos eucariotas e representa 40% de seu conteúdo. Nos processos patológicos de quebra de membrana, sua concentração aumenta promovendo também aumento de seus produtos de degradação, dentre os quais, a colina. Por esse motivo o aumento da colina representa a destruição de membrana e sua redução, síntese de membrana (*turnover* celular) (Walter *et al.*, 2004).

O terceiro metabólito de interesse para o presente estudo é a creatina, molécula envolvida no armazenamento de energia celular, sob forma de fosfocreatina. Por esse motivo, os valores aumentados de creatina expressam a capacidade neuronal de armazenar energia (sob forma de fosfocreatina) ou o consumo de energia, que se expressa por redução da Cr (García-Segura, 2002; Wyss, Kaddurah-Daouk, 2000).

Com base nos aspectos aqui ressaltados do metabolismo cerebral, buscou-se explicar os achados da presente pesquisa de redução dos coeficientes de assimetria das razões NAA/Co, NAA/Cr, NAA/Co+Cr e Co/Cr em pacientes com epilepsia focal neocortical extratemporal.

Na epilepsia, não ocorre aumento da população celular, mas sim uma redução porque, na realidade, o grupamento celular sofre uma agressão física e química, levando a um sofrimento neuronal, com redução da síntese mitocondrial de NAA, indicada pela diminuição da concentração desse metabólito, que é marcador do número e da viabilidade dos neurônios (Briellman *et al.*, 2003).

Outro mecanismo possível para explicar a redução do NAA respalda-se na comparação entre as epilepsias generalizadas e as focais occipitais, identificando-se aumento da glutamina-glutamato e de GABA nas primeiras e uma tendência de aumento nas últimas. Devido à presença de um maior número de descargas epileptogênicas interictais, pode-se aventar a hipótese de haver aumento da necessidade de formação de glutamina-glutamato (neurotransmissores excitatórios), e, pelos mecanismos de compensação, maior produção de GABA para inibir o processo, o que acarretaria redução do NAA (Simister *et al.*, 2003).

O coeficiente de assimetria das razões de NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr e NAA/Co+Cr, entre os hemisférios nas epilepsias focais neocorticais extra-temporais,

pode ter como possível explicação uma alteração metabólica caracterizada pela redução do NAA no lado da lesão, secundária a um aumento do consumo de energia devido à alta atividade metabólica necessária para gerar a atividade elétrica anormal, na zona epileptogênica. Esse aumento da atividade metabólica promove aumento da produção da creatina, do que deriva uma redução da relação NAA/Cr (Lumdbon *et al.*, 2001).

Pode-se admitir ainda que a epilepsia, em nível celular, consiste em funcionamento anormal decorrente de hiperexcitação intercelular em presença de hipocelularidade. Significa dizer que o tecido cerebral do paciente epilético apresenta redução da celularidade, expressa pela redução do NAA, aumento do metabolismo, identificado pelo aumento de creatina, e aumento do *turnover* celular, caracterizado pelo aumento da colina (Krsek *et al.*, 2007).

A utilidade desses conhecimentos é auxiliar na localização da zona epileptogênica para orientar o tratamento cirúrgico da epilepsia. Assim, quando há concordância de lateralização entre EEG ambulatorial e IRM, o diagnóstico dessa zona pode ser feito sem outro procedimento invasivo, ficando a $1H^+$ ERM como um método auxiliar para aumentar a probabilidade de localização (Willmann *et al.*, 2006). Este fato foi constatado na presente pesquisa pelas taxas de concordância de lateralização dos coeficientes de assimetria de 100% para NAA/Co e NAA/Co+Cr, 33,3% para NAA/Cr, nos pacientes com alteração de IRM e EEG ambulatorial concordantes.

Na prática clínica, quando os resultados da IRM e do EEG ambulatorial não são conclusivos quanto à identificação da zona epileptogênica, é requerido o emprego de métodos invasivos como o uso de eletrodos profundos ou placas e estrias subdurais, que são procedimentos de alto custo. Nesses casos, a associação da $1H^+$ ERM poderá evitar o emprego de métodos de alta complexidade com conseqüente redução de custo diagnóstico e de morbidade (Zumsteg, Wieser, 2000).

A $1H^+$ ERM, com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse e TE longo de 135 ms, mostrou-se eficaz na lateralização da zona epileptogênica quando comparada à IRM, que é um método de alta sensibilidade e especificidade nos pacientes com lesão estrutural cerebral única, porque a lesão

estrutural na maior parte dos casos é a própria zona, independente da lateralização do EEG ambulatorial, o que pode se constituir em mais um recurso para aumentar a confiança na localização e lateralização da área cerebral a ser ressecada (Centeno *et al*, 2006).

A lateralização da zona epileptogênica em comparação com a lateralização das descargas epileptogênicas, localizadas e lateralizadas pelo EEG ambulatorial, se mostraram menos efetivas, tendo em vista que o EEG ambulatorial é um método de baixa sensibilidade e especificidade na determinação da zona epileptogênica em epilepsias focais, neocorticais, extratemporais (Verma, Radtke, 2006).

No presente estudo, detectou-se que, comparando os pacientes com lateralização e localização realizadas unicamente com EEG ambulatorial independentemente dos achados à IRM, àqueles com EEG ambulatorial alterado e IRM normal, houve uma redução acentuada da taxa de concordância de lateralização pelos coeficientes de assimetria NAA/Co, NAA/Cr e NAA/Co+Cr (78,6% para 33,3%, 31,6% para 33,3% e 57,2% para 40%), sugerindo que a zona de descargas interictais parece não coincidir com a zona epileptogênica (Krsek *et al.*, 2007).

Por outro lado, ao comparar os pacientes com lateralização e localização realizadas unicamente pela alteração detectada à IRM, independentemente dos achados ao EEG ambulatorial, àqueles com IRM alterada e EEG ambulatorial normal, identificou-se redução da taxa de concordância dos coeficientes de assimetria de NAA/Co (passando de 93,3% para 75%), enquanto que para os coeficientes de assimetria de NAA/Cr e NAA/Co+Cr houve aumento significativo (de 57,9% para 100% e 93,3% para 100%, respectivamente).

Em resumo, na presente pesquisa, identificou-se baixa concordância entre a eletrencefalografia de superfície e a $1H^+$ ERM, na lateralização da zona epileptogênica, diferente do que ocorreu quando se comparou a IRM à $1H^+$ ERM, em relação à diferença dos coeficientes de assimetria de NAA/Co+Cr entre os hemisférios cerebrais.

Por esse motivo, admitiu-se que os coeficientes de assimetria das razões entre metabólitos cerebrais, os quais diferem significativamente entre o hemisfério afetado e o não afetado, espelham as inter-relações entre vias metabólicas distintas que são afetadas nas epilepsias, tal como se demonstrou no presente estudo.

Concluiu-se que a $1H^+$ ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse e TE longo de 135 ms pode se constituir num método complementar para lateralização das zonas epileptogênicas em epilepsias neocorticais extratemporais com lesão estrutural à IRM, e que apresenta grande perspectiva de igual sucesso na lateralização de zonas epileptogênicas em epilepsias neocorticais extratemporais que não apresentam lesão à IRM, devendo para isso serem realizados novos estudos comparando a $1H^+$ ERM, feita na avaliação ambulatorial, com estudos de vídeo-eletrencefalografia pré-operatória.

Referências Bibliográficas

Blume W. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ* 2003;168(4):441-448.

Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G. Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 1999;30:125-131.

Bonilha L, Montenegro MA, Cendes F, Li LM. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. *Med Sci Monit* 2004;10(3):RA40-RA46.

Brasil. Resolução nº. 196/96. Brasília: *Conselho Nacional de Saúde*. 1996.

Briellmann RS, Pell GS, Wellard RM, Mitchell LA, Abbott DF, Jackson GD. *et al*. MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T. *Epileptic Dis* 2003;5(1):3-20.

Centeno R, Yacubian EM, Sakamoto AC, Ferraz AFP, Carrete Jr. H, Cavalheiro S. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. *Childs Nerv Syst*, (22) 2006;945-959.

Clark JF, Doepke A, Filosa JA, Wardle RL, Lu A, Meeker TJ. *et al.* N-acetylaspartate as a reservoir for glutamate. *Med. Hypotheses* 2006;67:506-512.

Concha L, Gross W, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage* 2006;32:1090-1099.

Connor SEJ, Jarosz JM. Magnetic resonance imaging of patients with epilepsy. *Clin Radiol* 2001;56:787-801.

Danielsen ER, Ross B. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases*. USA: Marcel Dekker 1999:327.

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. *Adult epilepsy*. *Lancet* 2006;367:1087-100.

García-Segura JM. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos metabólicos *in vivo*. *Rev Neurol* 2002;34(5):438-445.

Guye M, Parker GJM, Symms M, Boulby P, Wheeler-Kingshott CAM, Salek-Haddadi A, Barker GJ, Duncan JS. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex *in vivo*. *NeuroImage* 2003;19:1349-1360.

Henry RG. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. *Am J Neuroradiol* 2000;21:357-366.

Janszky J. Diagnosis of epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2004;57(5-6):157-163.

Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neurol Transm* 2000;107:1027-1063.

Krsek P. *et al.* H MR spectroscopic imaging in patients with MRI-negative extratemporal epilepsy: correlation with ictal onset zone and histopathology. *Eur Radiol* 2007;(8)2126-2135.

Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencefalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1040-1042.

Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim SY, Chu M, Heo K, Lee BI, Kim DI. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. *Epilepsia* 2003;44(12):1536-1540.

Lundbom N, Gaily E, Vuori K, Paetau R, Liukkonen E, Rajapakse JC, Valanne L, Häkkinen AM, Granström ML. Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1507-1514.

Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AMA. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology* 2007.

Morales-Chacón L. Espectroscopía por resonancia magnética e imágenes de resonancia magnética funcional: alternativas no invasivas para la identificación de la zona epileptogénica. *Rev Neurol* 2001;32(3):234-236.

Nóvak EM, Terabe F, Nasimoto AL, Carvalho PHM, Lopes AD, Büchele FS, Nogara JC. Correlação entre hipótese diagnóstica e laudo de tomografia axial computadorizada craniana. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(3-B):761-767.

Palmini A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes. *Epileptic Disord* 2006;8(sup 2):S10-S15.

Ross BD. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: Advanced imaging symposium: preparing the neuroradiologist for the new millennium. *ASNR, Atlanta* 2000:13-27.

Simister RJ, Mc Lean MA, Barker GJ, Duncan JS. A proton magnetic resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(4):550-558.

Sherwin AL. Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. *Neurochemical Res* 1999;24(11):1387-1395.

Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(3):267-273.

Ugur I, Dincer A, Özek MM. Surgical treatment of polymicrogyria with advanced radiologic and neurophysiologic techniques. *Childs Nerv Syst* 2006.

Verma A, Radtke R. EEG of partial seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(4):333-339.

Vermathen P *et al.* Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging-initial experience. *Radiology* 2003;226(1):195-202.

Walter A, Korth U, Hilgert M, Hartmann J, Weichel O, Hilgert M. *et al.* Glycerophosphocholine is elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging* 2004;25:1299-1303.

Wang J, Matalon R, Bhatia G, Wu G, Li H, Liu T. *et al.* Bimodal occurrence of astaratoacylase in myelin and cytosol of brain. *J. Neurochem* 2007;101:448-457.

Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The role of ¹H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2006;71:149-158.

Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. *Br J Radiol* 2001;74:575-589.

Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews* 2000;80(3):1107-1109.

Zhao D, Frohman MA, Blusztajn JK. Generation of choline for acetylcholine synthesis by phospholipase D isoforms. *BMC Neurosci* 2001;2:1-16.

Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 3):S55-S60.

Referências Bibliográficas Totais¹

- ARAGÃO, M. F. V. *et al.* Neurospectroscopy – a pictorial essay and review of how to obtain and interpret MR spectroscopy. In: **ASNR 2001**: proceedings. Boston, MA. 2001. p. 484.
- BEAUMONT, G. Is it epilepsy? **J Forensic and Legal Med**, v. 14, p. 99-102, 2007.
- BLUME, W. Diagnosis and management of epilepsy. **CMAJ**, v. 168, n. 4, p. 441-8, 2003.
- BONAVITA, S.; DI SALLE, F.; TEDESCHI, G. Proton MRS in neurological disorders. **Eur J Radiol**, v. 30, p. 125-131, 1999.
- BONILHA, L.; MONTENEGRO, M. A.; CENDES, F.; LI, L. M. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. **Med Sci Monit**, v. 10, n. 3, p. RA40-RA46, 2004.
- BORGES, M. A.; MIN, L. L.; GUEREIRO, C. A. M.; YACUBIAN, E. M. T.; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A.; BORGES, A. P.; ZANETTA, D. M. Urban prevalence of epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 2, p. 199-205, 2004.
- BOUGH, K. J.; RHO, J. M. Anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 48, n. 1, p. 43-58, 2007.
- BRASIL. **Resolução nº. 196/96**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde. 1996.
- BRIELLMANN, R. S.; PELL, G. S.; WELLARD, R. M.; MITCHELL, L. A.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. *et al.* MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T [Published with neuroimaging sequences.] **Epileptic Dis**, v. 5, n. 1, p. 3-20, 2003.

¹ Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

BURNEO, J.G.; TELLEZ-ZENTENO, J.; WIEBE, S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence.

Epilepsy Res, v. 66, p. 63-74, 2005.

CARNEY, P. W.; PROWSE, M. A.; SCHEFFER, I. E. Epilepsy syndromes in children.

Reprinted from Australian Family Physician, v. 34, n. 12, p. 1009-1015, 2005.

CASSE, R.; ROWE, C. C.; NEWTON, M.; BERLANGIERI, S. U.; SCOTT, A. M.

Positron emission tomography and epilepsy. **Mol Imag Biol**, v. 4, N. 5, p. 338-351, 2002.

CENTENO, R. S.; YACUBIAN, E. M.; SAKAMOTO, A. C.; FERRAZ, A. F. P.;

CARRETE Jr., H.; CAVALHEIRO, S. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. **Childs Nerv Syst**, 22, p. 945-959, 2006.

CLARK, J.F.; DOEPKE, A.; FILOSA, J. A.; WARDLE, R.L.; LU, A.; MEEKER, T.J. *et al.*

N-acetylaspartate as a reservoir for glutamate. **Med. Hypotheses**, v. 67, p. 506-512, 2006.

CONCHA, L.; GROSS, D. W.; WHEATLEY, B. M.; BEAULIEU, C. Diffusion tensor

imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. **NeuroImage**, v. 32, p. 1090-1099, 2006.

CONNOR, S. E. J.; JAROSZ, J. M. Magnetic resonance imaging of patients with

epilepsy. **Clin Radiol**, v. 56, p. 787-801, 2001.

DANIELSEN, E. R.; ROSS, B. **Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of**

surgical diseases. USA: Marcel Dekker. 1999. p. 327.

DUNCAN, J. S.; SANDER, J. W.; SISODIYA, S. M.; WALKER, M. C. Adult epilepsy.

Lancet, v. 367, p. 1087-100, 2006.

ENGEL JR., J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology.

Epilepsia, v. 42, n. 6, p. 796-803, 2001.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P. *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, 2005.

FOUNTAIN, N. B.; FREEMAN, J. M. EEG is an essential clinical tool: pro and con. **Epilepsia**, v. 47, suppl 1, p. 23-25, 2006.

GARCÍA-SEGURA, J. M. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos metabólicos *in vivo*. **Rev Neurol**, v. 34, n. 5, p. 438-445, 2002.

GOMES, M. M. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 12, n. 3, p. 161-167, 2006.

GUYE, M.; PARKER, G. J. M.; SYMMS, M.; BOULBY, P.; WHEELER-KINGSHOTT, C. A. M.; SALEK-HADDADI, A.; BARKER, G. J.; DUNCAN, J. S. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex *in vivo*. **NeuroImage**, v. 19, p. 1349-1360, 2003.

GUYE, M.; RANJEVA, J. P.; LE FUR, Y.; BARTOLOMEI, F.; CONFORT-GOUNY, S.; REGIS, J.; CHAUVEL, P.; COZZONE, P. J. H-MRS imaging in intractable frontal lobe epilepsies characterized by depth electrode recording. **NeuroImage**, v. 26, p. 1174-1183, 2005.

HASHIGUCHI, K.; MORIOKA, T.; YOSHIDA, F.; MIYAGI, Y.; NAGATA, S.; SAKATA, A.; SASAKI, T. **Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period**. British Epilepsy Association. 2006. 10p.

HAUT, S. R.; BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 2, p. 148-157, 2006.

HENRY, R. G. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 357-366, 2000.

JANSZKY, J. Diagnosis of epilepsy. **Ideggyogy Sz.** v. 57, n. 5-6, 157-163, 2004.

KILPATRICK, C.; O'BRIEN, T.; MATKOVIC, Z.; COOK, M.; KAYE, A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. **J Clin Neurosci**, v. 10, n. 5, p. 535-539, 2003.

KLEIN, J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. **J Neural Transm**, v. 107, p. 1027-1063, 2000.

KRSEK, P. *et al.* H MR spectroscopic imaging in patients with MRI-negative extratemporal epilepsy: correlation with ictal onset zone and histopathology. **Eur Radiol**. n.8, p. 2126-35, 2007.

LAWSON, J. A.; COOK, M. J.; VOGRIN, S.; LITEWKA, L.; STRONG, D.; BLEASEL, A. F.; BYE, A. M. E. Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 58, p. 723-729, 2002.

LEACH, J. P.; STEPHEN, L. J.; SALVETA, C.; BRODIE, M. J. Which electroencefalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, p. 1040-1042, 2006.

LEE, S. K.; MORI, S.; KIM, D. J.; KIM, S. Y.; KIM, S. Y.; CHU, M.; HEO, K.; LEE, B. I.; KIM, D. I. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. **Epilepsia**, v. 44, n. 12, p. 1536-1540, 2003.

LEEDS, N. E.; KIEFFER, S. A. Evolution of diagnostic neuroradiology from 1904 to 1999. **Radiology**, v. 217, p. 309-318, 2000.

LUNDBOM, N.; GAILY, E.; VUORI, K.; PAETAU, R.; LIUKKONEN, E.; RAJAPAKSE, J. C.; VALANNE, L.; HÄKKINEN, A. M.; GRANSTRÖM, M. L. Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 42, n. 12, p. 1507-1514, 2001.

MAJÓS, C. *et al.* Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. **ANJR Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 1696-1704, 2004.

MAUGUIÈRE, F.; RYVLIN, P. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. **Epileptic Dis**, vol. 6, n. 3, p. 193-215, 2004.

MOFFETT, J. R.; ROSS, B.; ARUN, P.; MADHAVARAO, C. N.; NAMBOODIRI, A. M. A. *N*-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. **Progress in Neurobiology**, 2007.

MORALES-CHACÓN, L. Espectroscopía por resonancia magnética e imágenes de resonancia magnética funcional: alternativas no invasivas para la identificación de la zona epileptogénica. **Rev Neurol**, v. 32, n. 3, p. 234-236, 2001.

NAJM, I. M.; WANG, Y.; SHEDID, D.; LÜDERS, H. O.; NG, T. C.; COMAIR, Y. G. MRS metabolic markers of seizures and seizure-induced neuronal damage. **Epilepsia**, v. 39, n. 3, p. 244-250, 1998.

NELSON, S. J. MR spectroscopy: tools of radiation therapy planning and follow-up. **ASNR**, p. 37-43, 2001.

NORDLI JR., D. R. Usefulness of video-EEG monitoring. **Epilepsia**, v. 47, suppl 1, p. 26-30, 2006.

NÓVAK, E. M.; TERABE, F.; NASIMOTO, A. L.; CARVALHO, P. H. M.; LOPER, A. D.; BÜCHELE, F. S.; NOGARA, J. C. Correlação entre hipótese diagnóstica e laudo de tomografia axial computadorizada craniana. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-B, p. 761-767, 2001.

OLAFSSON, E.; LUDVIGSSON, P.; GUDMUNDSSON, G.; HESDORFFER, D.; KJARTANSSON, O.; HAUSER, W. A. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. **Lancet Neurol**, v. 4, p. 627-634, 2005.

PALMINI, A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes. **Epileptic Disord** v. 8, sup 2, p. S10-S15, 2006.

PANDIAN, J. D.; CASCINO, G. D.; SO, E. L.; MANNO, E.; FULGHAM, J. R. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit. **Arch Neurol**, v. 61, p. 1090-1094, 2004.

PILLAI, J.; SPERLING, M. R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. **Epilepsia**, v. 47, suppl1, p. 14-22, 2006.

RAY, A.; TAO, J. X.; HAWES-EBERSOLE, S. M.; EBERSOLE, J. S. Localizing value of scalp EEG spikes: A simultaneous scalp and intracranial study. **Clin Neurophysiol**, v. 118, p. 69-79, 2007.

RICHARDSON, M. P. Functional imaging in epilepsy. **Seizure**, v. 10, p. 139-156, 2001.

ROSS, B. D. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: Advanced imaging symposium: preparing the neuroradiologist for the new millennium. **ASNR, Atlanta**, p. 13-27, 2000.

SEINO, M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. **Epilepsy Res**, v. 70S, p. S27-S33, 2006.

SIMISTER, R. J.; MC LEAN, M. A.; BARKER, G. J.; DUNCAN, J. S. A proton magnetic resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy. **Epilepsia**, v. 44, n. 4, p. 550-558, 2003.

STANLEY, J. A.; CENDES, F.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; ARNOLD, D. L. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. **Epilepsia**, v. 39, n. 3, p. 267-273, 1998.

SHERWIN, A. L. Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. **Neurochemical Res**. v. 24, n. 11, p. 1387-1395, 1999.

UGUR, I.; DINCER, A.; ÖZEK, M. M. Surgical treatment of polymicrogyria with advanced radiologic and neurophysiologic techniques. **Childs Nerv Syst**, 2006.

VAN DONSELAAR, C. A.; STROINK, H. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? **Epilepsia**, v. 47, suppl 1, p. 9-13, 2006.

VERMA, A.; RADTKE, R. EEG of partial seizures. **J Clin Neurophysiol**, v. 23, n. 4, p. 333-339, 2006.

VERMATHEN, P. *et al.* Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging-initial experience. **Radiology**, v. 226, n. 1, p. 195-202, 2003.

WALTER, A.; KORTH, U.; HILGERT, M.; HARTMANN, J.; WEICHEL, O. HILGERT, M. *Et al.* Glycerophosphocholine is elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. **Neurobiol Aging**, v. 25, p. 1299-1303, 2004.

WANG, J.; MATALON, R.; BHATIA, G.; WU, G.; LI, H.; LIU, T. *et al.* Bimodal occurrence of aspartate acylase in myelin and cytosol of brain. **J. Neurochem**, v. 101, p. 448-457, 2007.

WILLMANN, O.; WENNBERG, R.; MAY, T.; WOERMANN, F. G.; POHLMANN-EDEN, B. The hole of ¹H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. **Epilepsy Res**, v. 71, p. 149-158, 2006.

WILSON, C. L. Intracranial electrophysiological investigation of the human brain in patients with epilepsy: contributions to basic and clinical research. **Experimental Neurol**, v. 187, p. 240-245, 2004.

WRIGHT, N. B. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. **Br J Radiol**, v. 74, p. 575-589, 2001.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1107-1109, 2000.

YAMADA, K.; KIZU, O.; ITO, H.; NISHIMURA, T. Tractography for an arteriovenous malformaton. **NeuroImage**, p. 669, 2004.

YUN, C. H.; LEE, S. K.; LEE, S. Y.; KIM, K. K.; JEONG, S. W.; CHUNG, C. K. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. **Epilepsia**, v. 47, n. 3, p. 574-579, 2006.

ZHAO, D. FROHMAN, M. A.; BLUSZTAJN, J. K. Generation of choline for acetylcholine synthesis by phospholipase D isoforms. **BMC Neurosci**, v. 2, p. 1-16, 2001.

ZUMSTEG, D.; WIESER, H. G. Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. **Epilepsia**. v. 41, (Suppl 3), p. S55-S60, 2000.

APÊNDICES

Apêndice A – Distribuição das variáveis de caracterização amostral dos 33 pacientes

Tabela 6 – Distribuição das variáveis de caracterização amostral dos 33 pacientes – Recife, Março/Octubre 2006

<i>Variáveis de caracterização amostral</i>	<i>Freqüência</i>	<i>Percentual</i>
Sexo		
Feminino	12	36,4
Masculino	21	63,6
Grau de instrução		
Iltrado	6	18,2
1º grau incompleto	14	42,4
1º grau completo	1	6,0
2º grau incompleto	2	6,1
2º grau completo	10	30,3
Ocupação		
Aposentado	9	27,3
Sem ocupação	4	12,1
Do lar	4	12,1
Estudante	15	45,5
Pintor	1	3,0
Déficit cognitivo		
Ausente	14	42,4
Leve	4	12,1
Moderado	7	21,2
Moderado a grave	3	9,1
Grave	5	15,2
Tipo de crise		
Focal simples e complexa	1	3,0
Focal complexa	8	24,3
Focal secundariamente generalizada	11	33,3
Focal simples e secundariamente generalizada	4	12,1
Focal complexa e secundariamente generalizada	9	27,3
Tempo de doença (anos)		
Menor ou igual a 13	18	54,5
Maior que 13	15	45,5
Tipo de síndrome		
Sintomática	25	75,8
Provavelmente sintomática	8	24,2
Diagnósticos nosológicos		
Hipóxia peri ou pré-natal	9	27,4
Traumatismo crânio-encefálico	5	15,2
Status pós-cirúrgico	3	9,1
Neurocisticercose	2	6,1
Esclerose tuberosa	2	6,1
Displasia	2	6,1
Tumor	1	3,0
Anomalia do desenvolvimento venoso	1	3,0
Erro de migração neuronal do tipo polimicrogiria	1	3,0
Sensibilidade farmacológica		
Sensível	18	54,5
Resistente	15	45,5

<i>Variáveis de caracterização amostral</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Terapia		
Monoterapia	12	36,4
Politerapia	21	63,6
Eletroencefalografia		
Normal	9	27,3
Com atividade interictal	24	72,7
Imagem por ressonância magnética		
Normal	8	24,2
Alterada	25	75,8

NOTA: * - Para 9 (25%) pacientes, não foi firmado diagnóstico nosológico

Apêndice B – Prontuário de coleta de dados

Identificação		Registro: _____
Nome: _____		
Idade: _____ anos	Sexo: feminino <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/>	
Grau de cognição: normal <input type="checkbox"/> déficit leve <input type="checkbox"/> déficit moderado <input type="checkbox"/> déficit moderado a grave <input type="checkbox"/> grave <input type="checkbox"/>		
Escolaridade: iletrado <input type="checkbox"/>	1º grau: incompleto <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/>	
	2º grau: incompleto <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/>	
Ocupação : _____		

Caracterização da crise	
Descrição: _____	
Classificação: _____	
Classificação da síndrome: _____	
Diagnóstico nosológico: _____	
Tempo de doença: _____ anos	Esquema terapêutico: monoterapia <input type="checkbox"/> politerapia <input type="checkbox"/>
Fármaco-sensibilidade: sensível <input type="checkbox"/> resistente <input type="checkbox"/>	
Indicação cirúrgica: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>	

Resultados da eletrencefalografia	
Diagnóstico: normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
Atividade de base: _____	
Atividade epileptogênica: _____	
Lateralização: direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/>	Localização: frontal <input type="checkbox"/> parietal <input type="checkbox"/> occipital <input type="checkbox"/>

Resultados da imagem por ressonância magnética do encéfalo	
Diagnóstico: normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
Lesão estrutural : _____	
Lateralização: direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/>	Localização: frontal <input type="checkbox"/> parietal <input type="checkbox"/> occipital <input type="checkbox"/>

Áreas de metabólitos calculados por espectroscopia de prótons de hidrogênio – Multivoxel com eco longo

Hemisfério direito ①	Hemisfério esquerdo ①
NAA:	NAA:
Co:	Co:
Cr:	Cr:
NAA/Co:	NAA/Co:
NAA/CR:	NAA/CR:
NAA/Co+Cr:	NAA/Co+Cr:
Hemisfério direito ②	Hemisfério esquerdo ②
NAA:	NAA:
Co:	Co:
Cr:	Cr:
NAA/Co:	NAA/Co:
NAA/CR:	NAA/CR:
NAA/Co+Cr:	NAA/Co+Cr:
Hemisfério direito ③	Hemisfério esquerdo ③
NAA:	NAA:
Co:	Co:
Cr:	Cr:
NAA/Co:	NAA/Co:
NAA/CR:	NAA/CR:
NAA/Co+Cr:	NAA/Co+Cr:

Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Identificação do Projeto de Pesquisa
Título do Projeto: Comparação da espectroscopia de prótons de hidrogênio à associação da eletrencefalografia e da imagem por ressonância magnética na investigação da zona epileptogênica das epilepsias extratemporais
Área do Conhecimento: Neurologia – Epileptologia, Eletrencefalografia e Radiologia
Curso: Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – Universidade Federal de Pernambuco
Local do Estudo: Hospital da Restauração – Avenida Agamenon Magalhães s/n – Derby – Recife - Pernambuco Fone: (81) 3421-5444 E-mail: hr2000@elogica.com.br
Número de sujeitos no Centro: 2.000 epiléticos cadastrados
Número de sujeitos na pesquisa: 36 epiléticos
Patrocinador da Pesquisa: não há
Nome da Orientadora: Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Nome da Pesquisadora: Dr. Ricardo André Amorim Leite
Endereço: Hospital da Restauração – Avenida Agamenon Magalhães s/n – Derby – Recife – Pernambuco Fone: (81) 3421-5444 E-mail: hr2000@elogica.com.br

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima identificado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir, a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, ao seu tratamento e ao atendimento de que você possa precisar aqui no Hospital da Restauração.

Leia com atenção todos os itens abaixo e, se tiver qualquer dúvida, faça perguntas para que você possa entender os detalhes da presente pesquisa.

- O **objetivo da pesquisa** é analisar a eficácia da espectroscopia de prótons de hidrogênio na avaliação das epilepsias focais extratemporais.
- O **procedimento para coleta de dados** será: durante seu atendimento no Serviço de Neurologia do Hospital da Restauração, serão agendados os dois dias em que você será submetido ao exame de eletrencefalografia, neste Serviço, e à imagem por ressonância magnética, no Serviço de Radiologia Multimagem.
- Os **benefícios esperados** são: oferecer a você a imagem por ressonância magnética, um exame de alto custo, que pode auxiliar a aprimorar o diagnóstico e o tratamento de sua epilepsia, assim como poder oferecer esse mesmo benefício a outros pacientes com epilepsia, a depender dos resultados dessa pesquisa.
- Os **possíveis desconfortos** - atendendo ao disposto nos Artigos 56 e 59 do Código de Ética e no Artigo 9 da Lei 8078 e após a apresentação de métodos alternativos, devo lhe informar que o exame de imagem de ressonância magnética por espectroscopia de prótons, consiste em: obtenção de imagens do seu cérebro, antes e após administração de contraste introduzido em seu corpo por via venosa. O contraste a ser injetado é uma solução que permite visualizar as estruturas de seu cérebro e, assim, facilita identificar as lesões porventura existentes. O(A) Senhor(a) está sendo informado(a) de que o contraste, segundo os estudos feitos até o presente momento, é muito bem tolerado e, somente em casos isolados, provoca reações adversas locais e gerais, em sua maioria de grau leve, não havendo até o momento relato de contra-indicações. Mesmo em pacientes com alterações graves da função renal, até o presente momento, não foi observado agravamento adicional da função renal, bem como outras reações adversas atribuíveis à administração do meio de

contraste. Dentre as possíveis reações adversas, extremamente raras, estão: sensação de dor ou calor locais e de curta duração associados à punção e à infusão; náuseas, vômitos ou reações alérgicas na pele e mucosas.

- A **sua participação** neste projeto tem como objetivo complementar o diagnóstico de sua epilepsia, consentindo em ser submetido ao exame de imagem por ressonância magnética com contraste, pois que a eletrencefalografia já faz parte dos exames que o(a) Senhor(a) já faz de superfície aqui no Serviço, como parte de seu tratamento..
- A sua participação é **isenta de despesas e lhe dá o direito** à assistência, ao tratamento, às consultas no Hospital da Restauração, sempre que necessário.
- O(A) Senhor(a) tem a **liberdade de desistir** ou de interromper sua colaboração nesta pesquisa, no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.
- A sua desistência não causará qualquer prejuízo a sua saúde ou ao seu bem-estar físico. Não virá a interferir no atendimento, na assistência, no tratamento médico de que o(a) Senhor(a) possa vir a precisar no Hospital da Restauração.

Declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas. Declaro também que:

- Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos **em sigilo**, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas ou congressos, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados e minha identidade não seja revelada.
- Poderei **consultar o pesquisador responsável Dr. Ricardo André Amorim Leite**, fone (81) 9969-5791, sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo, podendo ligar a cobrar.
- Poderei também procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração caso julgue que um ou mais itens desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não estão sendo obedecidos pelo Médico Pesquisador, podendo ligar a cobrar para o telefone do referido Comitê.
- Tenho a **garantia de tomar conhecimento**, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial(is) e final(is) desta pesquisa.

QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE		
NOME:		
RG:	DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____	
Endereço:		
N°	apto:	Bairro:
Cidade:	CEP:	Fone:
<div data-bbox="240 1727 451 1951" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100%;"> Impressão digital </div>		<div data-bbox="549 1709 1370 1854" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100%;"> Assinatura </div>

QUALIFICAÇÃO DO REPRESENTANTE LEGAL		
NOME:		
NATUREZA DA REPRESENTAÇÃO mãe <input type="checkbox"/> pai <input type="checkbox"/> irmã <input type="checkbox"/> irmão <input type="checkbox"/> tio <input type="checkbox"/> tia <input type="checkbox"/> avô <input type="checkbox"/> avó <input type="checkbox"/>		
RG:	DATA DE NASCIMENTO: __/__/____	SEXO: m <input type="checkbox"/> f <input type="checkbox"/>
Endereço:		
N°	apto:	Bairro:
Cidade:	CEP:	Fone:
<div data-bbox="274 808 485 1048" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;">Impressão digital</div>	Assinatura <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>	

Apêndice D – Valores das razões de metabólitos dos controles, segundo hemisfério cerebral

Reg	Iniciais dos Controles	NAA/Co		NAA/Cr		Co/Cr		NAA/Co+Cr	
		dir	esq	dir	esq	dir	esq	dir	esq
1	AFS	1,6046	1,5267	1,6634	1,9550	1,0366	1,2806	0,8167	0,8573
2	ENC	1,1369	1,2563	1,4567	1,8664	1,2813	1,4857	0,6385	0,7509
3	MFS	2,0698	1,9931	2,1052	1,7953	1,0171	0,9008	1,0437	0,9445
4	MIQS	1,2614	1,5854	1,8183	1,7021	1,4415	1,0736	0,7447	0,8208
5	MVSC	2,2445	2,0715	1,7224	1,5587	0,7674	0,7525	0,9745	0,8894
6	RAAL	1,5850	2,0334	1,6643	2,2447	1,0500	1,1039	0,8118	1,0669
7	SFS	1,6039	1,6944	2,2248	1,8743	1,3871	1,1062	0,9320	0,8899
8	VMSA	1,8714	1,4239	1,8493	1,6618	0,9882	1,1670	0,9301	0,7668

Apêndice E – Valores dos coeficientes de assimetria das razões de metabólitos dos controles

Controles	Iniciais dos Controles	C _a NAA/Co	C _a NAA/Cr	C _a Co/Cr	C _a NAA/Co+Cr
1	AFS	-0,0498	0,1612	0,2106	0,0484
2	ENC	0,0998	0,2466	0,1477	0,1617
3	MFS	-0,0377	-0,1589	-0,1213	-0,0997
4	MIQS	0,2276	-0,0660	-0,2925	0,0972
5	MVSC	-0,0802	-0,0997	-0,0196	-0,0913
6	RAAL	0,2478	0,2970	0,0501	0,2715
7	SFS	0,0549	-0,1710	-0,2254	-0,0462
8	VMSA	-0,2716	-0,1068	0,1660	-0,1925
valor mínimo		-0,0802	-0,1710	-0,2925	-0,1925
valor máximo		0,2478	0,2970	0,2106	0,2715
média		0,068794	0,022070	-0,089455	0,024651
desvio-padrão		0,1968651	0,1833727	0,2472463	0,1448835
Intervalo de confiança a 95%		-0,072035 – 0,209623	-0,153247 – 0,199107	-0,266324 – 0,087415	-0,078993 – 0,128294

ANEXOS

Anexo A – Classificação das crises epilépticas segundo a Proposta de Esquema Diagnóstico para Pessoas com Crises Epilépticas e com Epilepsia - ILAE – 2001

-
- Self-limited seizure types
 - Generalized seizures
 - Tonic-clonic seizures (includes variations beginning with a clonic or myoclonic phase)
 - Clonic seizures
 - Without tonic features
 - With tonic features
 - Typical absence seizures
 - Atypical absence seizures
 - Myoclonic absence seizures
 - Tonic seizures
 - Spasms
 - Myoclonic seizures
 - Eyelid myoclonia
 - Without absences
 - With absences
 - Myoclonic atonic seizures
 - Negative myoclonus
 - Atonic seizures
 - Reflex seizures in generalized epilepsy syndromes
 - Focal seizures
 - Focal sensory seizures
 - With elementary sensory symptoms (e.g., occipital and parietal lobe seizures)
 - With experiential sensory symptoms (e.g., temporoparietooccipital junction seizures)
 - Focal motor seizures
 - With elementary clonic motor signs
 - With asymmetric tonic motor seizures (e.g., supplementary motor seizures)
 - With typical (temporal lobe) automatisms (e.g., mesial temporal lobe seizures)
 - With hyperkinetic automatisms
 - With focal negative myoclonus
 - With inhibitory motor seizures
 - Gelastic seizures
 - Hemiclonic seizures
 - Secondarily generalized seizures
 - Reflex seizures in focal epilepsy syndromes
 - Continuous seizure types
 - Generalized status epilepticus
 - Generalized tonic-clonic status epilepticus
 - Clonic status epilepticus
 - Absence status epilepticus
 - Tonic status epilepticus
 - Myoclonic status epilepticus
 - Focal status epilepticus
 - Epilepsia partialis continua of Kojevnikov
 - Aura continua
 - Limbic status epilepticus (psychomotor status)
 - Hemiconvulsive status with hemiparesis
 - Precipitating stimuli for reflex seizures
 - Visual stimuli
 - Flickering light: color to be specified when possible
 - Patterns
 - Other visual stimuli
 - Thinking
 - Music
 - Eating
 - Praxis
 - Somatosensory
 - Proprioceptive
 - Reading
 - Hot water
 - Startle
-

Anexo B – Classificação das síndromes epiléticas segundo a Proposta de Esquema Diagnóstico para Pessoas com Crises Epiléticas e com Epilepsia - ILAE – 2001

Benign familial neonatal seizures
 Early myoclonic encephalopathy
 Ohtahara syndrome
 "Migrating partial seizures of infancy
 West syndrome
 Benign myoclonic epilepsy in infancy
 Benign familial infantile seizures
 Benign infantile seizures (nonfamilial)
 Dravet's syndrome
 HH syndrome
 "Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies
 Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes
 Early-onset benign childhood occipital epilepsy (Panayiotopoulos type)
 Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
 Epilepsy with myoclonic absences
 Epilepsy with myoclonic-astatic seizures
 Lennox-Gastaut syndrome
 Landau-Kleffner syndrome (LKS)
 Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep (other than LKS)
 Childhood absence epilepsy
 Progressive myoclonus epilepsies
 Idiopathic generalized epilepsies with variable phenotypes
 Juvenile absence epilepsy
 Juvenile myoclonic epilepsy
 Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only
 Reflex epilepsies
 Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy
 Other visual sensitive epilepsies
 Primary reading epilepsy
 Startle epilepsy
 Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy
 Familial temporal lobe epilepsies
 "Generalized epilepsies with febrile seizures plus
 "Familial focal epilepsy with variable foci
 Symptomatic (or probably symptomatic) focal epilepsies
 Limbic epilepsies
 Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis
 Mesial temporal lobe epilepsy defined by specific etiologies
 Other types defined by location and etiology
 Neocortical epilepsies
 Rasmussen syndrome
 Other types defined by location and etiology
 Conditions with epileptic seizures that do not require a diagnosis of epilepsy
 Benign neonatal seizures
 Febrile seizures
 Reflex seizures
 Alcohol-withdrawal seizures
 Drug or other chemically induced seizures
 Immediate and early posttraumatic seizures
 Single seizures or isolated clusters of seizures
 Rarely repeated seizures (oligoepilepsy)

Anexo C – Registro da pesquisa no Sistema Nacional de Pesquisa

		MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP	
PROJETO RECEBIDO NO CEP		CAAE - 0086.0.102.840-05	
Projeto de Pesquisa COMPARAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS DE HIDROGÊNIO À ASSOCIAÇÃO DA ELETRENOCEFALOGRAFIA E DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA INVESTIGAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGÊNICA DAS EPILEPSIAS EXTRATEMPORAIS			
Área(s) Temática(s) Especial(s) Biossegurança		Grupo	Fase Fase IV
<small>Pesquisador Responsável</small>			
CPF 96392258434	Pesquisador Responsável Ricardo André Amorim Leite	 Assinatura	
<small>Comitê de Ética</small>			
Data de Entrega 09/05/2007	Recebimento: _____	 Assinatura	
Este documento deverá ser, obrigatoriamente, anexado ao Projeto de Pesquisa.			

Anexo D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração da Dissertação após modificação do título

 **CEP/HR**
Comitê de Ética em Pesquisa
HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO

Av. Agamenon Magalhães, s/n
5º andar, Derby, Recife-PE
CEP 52020-000 - Telefax: (81) 3421-5694

Recife, 15 de agosto de 2007 MEMO Nº 029/07

PARECER

Após avaliação no projeto de pesquisa intitulado: **ESPECTROSCOPIA DE PROTÓNS DE HIDROGÊNIO NA INVESTIGAÇÃO AMBULATORIAL DAS EPILEPSIAS EXTRATEMPORAIS**, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração emite **parecer final** correspondente ao protocolo **CAAE nº 0086.0.102.840-05**.

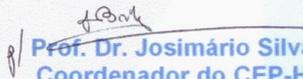
PESQUISADOR: RICARDO ANDRÉ AMORIM LEITE

ORIENTADOR Dr. GILSON EDMAR GONÇALVES E SILVA

**CO-ORIENTADORAS: MARIA CONCEPCIOÓN GARCIA OTADUY
MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

Recife, 15 de agosto de 2007

Atenciosamente,


Prof. Dr. Josimário Silva
Coordenador do CEP-HR