UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

BRUNO ZANOTELLI MONNERAT

Uso do padrão ictal na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal como marcador prognóstico pós-cirúrgico: uma coorte retrospectiva.

Orientador: Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto

Ribeirão Preto
2012

BRUNO ZANOTELLI MONNERAT

Uso do padrão ictal na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal como marcador prognóstico pós-cirúrgico: uma coorte retrospectiva.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto

Ribeirão Preto
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Monnerat, Bruno Zanotelli

Uso do padrão ictal na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal como marcador prognóstico pós-cirúrgico: uma coorte retrospectiva. Ribeirão Preto, 2012.

119 p.; 46 Il., 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Sakamoto, Américo Ceiki

1. Epilepsia. 2. Lobo temporal. 3. Eletroencefalografia. 4. Cirurgia de epilepsia. 5. Prognóstico.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Monnerat, Bruno Zanotelli

Uso do padrão ictal na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal como marcador prognóstico pós-cirúrgico: uma coorte retrospectiva.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia Clínica

Aprovado em ____ / ____ / ____ .

Banca examinadora:

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Aos pacientes com epilepsia, pela sua cooperação e resiliência;

Aos funcionários do Centro de Cirurgia de Epilepsia, por sua generosidade e trabalho extraordinário ao longo dos anos;

A todos aqueles que, como eu, iniciam seus estudos em epilepsia. Não desanimemos jamais de compreender e melhorar as condições das pessoas que sofrem dessa doença.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Américo C Sakamoto, pela oportunidade e confiança;

Ao Dr. Tonicarlo R Velasco, pela colaboração e crítica;

Aos Drs. Ana Paula P Martins, Kylvia Giselle F Dantas Pinto, Veriano Alexandre Jr e Vera Cristina Terra, pelo apoio;

Às Sras. Adriana Nogueira e Elídia Magnani, por deixarem as coisas mais fáceis.

Aos meus pais Ignácio e Luiza, e à minha irmã Paula, por tudo.

Leilane, um beijo.

RESUMO

MONNERAT, B. Z. **Uso do padrão ictal na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal como marcador prognóstico pós-cirúrgico: uma coorte retrospectiva.** 2012. 119 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Pacientes com epilepsia do lobo temporal farmacorresistente, frequentemente, possuem esclerose hipocampal como lesão epileptogênica. Muitas vezes, estes pacientes se beneficiam de lobectomia temporal para redução da ocorrência de crises epiléticas. Para que possam se submeter a este procedimento, é necessário o uso da videoeletroencefalografia prolongada para delimitação apurada da zona epileptogênica. Apesar dos avanços dos métodos diagnósticos nesta área, a busca por um instrumento que permita uma avaliação clara da chance de uma vida livre de crises após cirurgia permanece. No presente trabalho, a apresentação do padrão eletroencefalográfico ictal foi estudado, de forma a se pesquisar se existe relação entre a sua ocorrência e permanência em apenas um hemisfério cerebral com um melhor prognóstico pós-cirúrgico. Foram revisados os dados eletroencefalográficos ictais e os prontuários médicos de 284 pacientes. Procedeu-se à classificação de seus padrões eletroencefalográficos ictais em unilaterais ou bilaterais, e seu prognóstico após um, dois e cinco anos após cirurgia em livre de crise ou não livre de crise epilética. Apresentavam padrão unilateral 132 pacientes, e 152 apresentavam padrão bilateral. Estavam livres de crises 236 pacientes, e 48 ainda persistiam com crises epiléticas após cirurgia. Não houve associação entre padrões ictais unilaterais e uma vida livre de crises epiléticas após a cirurgia (diferença de 7,5%; $p=0,092$; chi-quadrado). Dessa forma, não se pode aplicar o padrão ictal eletroencefalográfico como ferramenta para predição de uma vida livre de crises após lobectomia temporal em pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal.

Palavras-chave: epilepsia, lobo temporal, eletroencefalografia, cirurgia de epilepsia, prognóstico.

ABSTRACT

MONNERAT, B. Z. **The use of ictal patterns in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis as a prognostic instrument for post-surgical seizures: a retrospective cohort study.** 2012. 119 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy usually have hippocampal sclerosis as an epileptogenic lesion. Most of the times, these patients are benefited from temporal lobectomy for seizure relief. For this procedure to occur, a long-term videoelectroencephalogram is necessary for the accurate delineation of the epileptogenic zone. Despite the developments in the diagnostic methods on this area, the quest continues for an instrument that allows a clear evaluation of the chance to obtain a seizure-free life after epilepsy surgery. In the present study, the electroencephalographic ictal patterns were evaluated, and the relationship between its occurrence and permanence in one cerebral hemisphere and the possibility of a seizure-free outcome after surgery were compared. The ictal electroencephalographic and medical records of 284 patients were analyzed. A classification of ictal patterns, whether unilateral or bilateral, was issued, and the seizure outcome after one, two, and five years after surgery annotated. Unilateral ictal patterns occurred in 132 patients, and bilateral ictal patterns in 152. Seizure-free status was obtained in 236 patients, and 48 still persisted with seizures. There was no association between a unilateral ictal status and a seizure-free outcome after surgery (difference of 7.5%, $p=0.092$; chi-square). So, the electroencephalographic ictal pattern is not a valuable tool for predictions regarding seizure outcome in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis that are submitted to temporal lobectomy.

Keywords: epilepsy, temporal lobe, electroencephalography, epilepsy surgery, prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01.	Ritmo de base posterior 9 Hz; montagem bipolar T1/T2; 10 s; HF 60 Hz	32
Figura 02.	Ritmo de base posterior 9 Hz; montagem referencial (PZ) T1/T2; 10 s; HF 60 Hz	33
Figura 03.	Atividade ictal tipo teta temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	35
Figura 04.	Atividade ictal tipo teta hemisférica à esquerda; montagem bipolar T1/T2; 10 s; HF 60 Hz.....	36
Figura 05.	Atividade ictal tipo teta bilateral predominando à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	37
Figura 06.	Atividade ictal tipo teta bilateral predominando à direita; montagem referencial (PZ) Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	38
Figura 07.	Atividade ictal tipo teta não-lateralizatória; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	39
Figura 08.	Atividade ictal tipo teta não-lateralizatória; montagem referencial (PZ) Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	40
Figura 09.	Atividade ictal tipo ondas agudas repetitivas temporais à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz	41
Figura 10.	Atividade ictal tipo beta temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	42
Figura 11.	Atividade ictal tipo alfa temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	43
Figura 12.	Atividade ictal tipo delta hemisférica à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.....	44

Figura 13.	Instrumento para captação de dados do prontuário médico.....	48
Figura 14.	Instrumento para captação de dados do eletroencefalograma ictal.....	49
Figura 15	Fluxo da amostra.....	54
Figura 16.	Subgrupos por padrões ictais.....	69
Gráfico 01.	Cálculo do tamanho da amostra.....	50
Gráfico 02.	Relação dos padrões ictais com desfecho Engel I; análise de Kaplan-Meier; $p=0,099$	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 01.	Desfecho pós-operatório ao longo do tempo.....	58
Tabela 02.	Características da amostra em relação ao padrão ictal; análise univariada.....	59
Tabela 03.	Características da amostra em relação ao padrão ictal; análise multivariada.....	60
Tabela 04.	Relação entre a presença de injúria precipitante inicial (IPI) e desfecho pós-operatório.....	61
Tabela 05.	Relação entre o sexo e o padrão ictal eletroencefalográfico.....	61
Tabela 06.	Relação entre o sexo e o desfecho pós-operatório.....	61
Tabela 07.	Relação entre a presença de farmacorresistência e o padrão ictal.....	62
Tabela 08.	Relação entre a presença de farmacorresistência e o desfecho pós-operatório.....	62
Tabela 09.	Relação entre a lateralidade da EH e o desfecho pós-operatório.....	63
Tabela 10.	Relação entre alentecimento focal e descargas epileptiformes...	63
Tabela 11.	Relação entre a lateralidade da EH e as descargas epileptiformes.....	64
Tabela 12.	Relação entre o do lado da lobectomia temporal e as descargas epileptiformes.....	64
Tabela 13.	Relação entre as descargas epileptiformes temporais e o padrão ictal.....	65
Tabela 14.	Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes temporais e o padrão ictal.....	65

Tabela 15.	Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho de um ano pós-operatório.....	66
Tabela 16.	Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho de dois anos pós-operatório.....	66
Tabela 17.	Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho cinco anos pós-operatório.....	67
Tabela 18.	Relação entre a lateralidade do padrão ictal eletroencefalográfico e o desfecho pós-operatório.....	67
Tabela 19.	Relação entre os subgrupos por padrões ictais e o desfecho pós-operatório.....	70
Tabela 20.	Relação entre o padrão de início ictal associado à esclerose hipocampal e o desfecho pós-operatório.....	71
Tabela 21.	Relação entre a frequência/morfologia do padrão de início ictal e o desfecho pós-operatório.....	71
Tabela 22.	Relação entre a lateralidade da EH e a lateralidade do padrão ictal.....	72
Tabela 23.	Relação entre a duração média da primeira crise epiléptica e o desfecho pós-operatório.....	72
Tabela 24.	Relação entre padrão de início ictal na superfície (lateralização coerente com lado da esclerose hipocampal) e a instalação de eletrodos invasivos.....	73
Tabela 25.	Relação entre a instalação de eletrodos invasivos e o desfecho pós-operatório.....	73
Tabela 26.	Relação entre a localização do padrão de início ictal e o lado da lobectomia temporal.....	74
Tabela 27.	Relação entre o padrão ictal e o desfecho pós-operatório nos pacientes com descarga epileptiforme unilateral.....	75
Tabela 28.	Análise de concordância da lateralidade do padrão ictal.....	81

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
<i>1.1 Epilepsia.....</i>	<i>15</i>
1.1.1 Definições e impacto	15
1.1.2 Epidemiologia	16
1.1.3 Classificações	17
<i>1.2 Epilepsia do lobo temporal.....</i>	<i>18</i>
1.2.1 Importância.....	18
1.2.2 Esclerose hipocampal	19
1.2.3 Subtipos	19
1.2.4 Epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal	20
<u>1.2.4.1 Características clínicas</u>	21
<u>1.2.4.2 Características neurofisiológicas</u>	21
<u>1.2.4.3 Tratamento</u>	22
<i>1.3 Cirurgia de epilepsia do lobo temporal.....</i>	<i>22</i>
1.3.1 Desenvolvimento.....	22
1.3.2 Fundamentos	23
1.3.3 Indicações	25
<i>1.4 Importância dos fatores prognósticos em cirurgia de epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal</i>	<i>25</i>
<i>1.5 Lacunas no conhecimento atual acerca do prognóstico cirúrgico da epilepsia da região mesial lobo temporal associada à esclerose hipocampal.....</i>	<i>26</i>
<i>1.6 Pergunta do trabalho atual.....</i>	<i>27</i>
2. OBJETIVOS	28
<i>2.1 Objetivo principal.....</i>	<i>28</i>
<i>2.2 Objetivos secundários.....</i>	<i>28</i>
3. PARTICIPANTES E MÉTODOS	29
<i>3.1 Desenho do estudo</i>	<i>29</i>
3.1.1 Critérios de inclusão.....	29
3.1.2 Critérios de exclusão	30
<i>3.2 Interpretação do eletroencefalograma ictal</i>	<i>30</i>

<i>3.2 Revisão de prontuário médico</i>	<i>45</i>
<i>3.3 Análise estatística</i>	<i>50</i>
3.3.1 Cálculo de tamanho da amostra	50
3.3.2 Testes utilizados.....	51
3.3.3 Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	51
3.3.4 Declaração de conflitos de interesse	51
3.3.5 Custeio	52
4. RESULTADOS.....	53
4.1 Participantes do estudo	53
4.2 Dados descritivos.....	55
4.3 Achados da investigação pré-cirúrgica.....	56
4.4 Achados do prognóstico pós-cirúrgico	58
4.5 Abordagem da relação das variáveis com desfecho pós-cirúrgico	59
4.5.1 Análise univariada do padrão ictal	59
4.5.2 Análise multivariada do padrão ictal	60
4.6 Dados demográficos	60
4.7 Esclerose hipocampal	63
4.8 Eletroencefalograma interictal.....	63
4.9 Eletroencefalograma ictal	67
5. DISCUSSÃO.....	76
5.1 Interpretação dos resultados.....	76
5.2 Fisiopatologia	79
5.3 Limitações	80
5.4 Futuro	82
5.5 Aplicação.....	83
6. CONCLUSÃO	84
6.1 Conclusão principal	84
6.2 Conclusões secundárias	84
7. REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE A. ÍNDICE PARA LOCALIZAÇÃO DE DADOS (STROBE)	94
APÊNDICE B. ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY.	95

1 Introdução

A cirurgia para epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EH) é um método eficaz e consolidado para o controle das crises epiléticas. Cada vez mais se busca o refinamento desta prática, principalmente tentando-se determinar em quais populações seu benefício parece superior.

Apesar dos avanços nas tecnologias de diagnóstico por imagem, a videoeletroencefalografia permanece como o padrão-ouro para a seleção de pacientes e planejamento das cirurgias de epilepsia. Entretanto, é necessário que se conheça os limites deste instrumento, para que possa ser utilizado com robustez e credibilidade.

Este trabalho propõe-se a estudar o valor prognóstico de uma das suas aplicações: o padrão ictal eletroencefalográfico.

1.1 Epilepsia

1.1.1 Definições e impacto

A epilepsia é definida, segundo a Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE), como um distúrbio em que há predisposição duradoura à geração de crises epiléticas recorrentes e não provocadas, decorrentes de disfunção cerebral (FISHER *et al.*, 2005). Por sua vez, crises epiléticas constituem alterações súbitas e temporárias do comportamento, que ocorrem devido à atividade neuronal anormalmente excessiva ou sincrônica (FISHER *et al.*, 2005). Por sua natureza inesperada e incapacitante, elas determinam um prejuízo considerável na qualidade de vida dos pacientes (FISHER, 2000; FISHER *et al.*, 2005). A definição de epilepsia inclui também as consequências biológicas,

cognitivas e psicossociais desta condição (FISHER *et al.*, 2005), e é necessária aos menos uma crises epiléptica para seu diagnóstico.

A ausência de crises por dois anos pode ser definida como epilepsia inativa (SANDER; SHORVON, 1987). Quando a frequência de crises epiléticas é superior a uma a cada dois anos, pode-se denominar a epilepsia como ativa, e é nesta forma que os desafios diagnósticos e terapêuticos são mais acentuados.

A persistência de crises epiléticas a despeito do tratamento medicamentoso adequado determina a epilepsia farmacorresistente, e implica em uma série de dificuldades, como inatividade laboral, restrição ao manejo de veículos e piora da qualidade de vida (KWAN *et al.*, 2010), além do risco aumentado de morte precoce (CARPIO *et al.*, 2005).

1.1.2 Epidemiologia

É uma enfermidade comum, afligindo cerca de 50 milhões de pessoas no mundo (SCOTT *et al.*, 2001). No Brasil, apresenta prevalência aproximada de 1,89% na população urbana, sendo que 45% destes são da forma ativa (BORGES *et al.*, 2004). Para a América Latina, observou-se que a incidência observada nas Ilhas Martinica (Caribe) é de 77 casos para cada 100.000 pessoas (BURNEO *et al.*, 2005). Corresponde a cerca de 15% das consultas no consultório do neurologista (STONE *et al.*, 2010). Nos Estados Unidos da América, os custos anuais diretos por paciente com epilepsia são superiores a US\$ 11.000,00 (IVANOVA *et al.*, 2010).

Aproximadamente 36% dos pacientes diagnosticados com epilepsia não obtêm resolução de crises epiléticas por meio do uso de um ou mais fármacos antiepiléticos (KWAN; BRODIE, 2000). Estes pacientes devem ser prontamente encaminhados a centros de diagnóstico e tratamento específicos em epilepsia (FOUNTAIN *et al.*, 2011).

Em adultos, as causas mais comuns de epilepsia farmacorresistente são esclerose hipocampal, tumores cerebrais, displasias corticais focais e

malformações corticais (VELASCO; MATHERN, 2011a). Fatores de risco como parasitoses podem explicar a alta incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento como o Brasil (LI *et al.*, 2007). Uma das mais comuns, a neurocisticercose, possui relação direta com epilepsia do lobo temporal farmacorresistente em adultos (VELASCO *et al.*, 2006), e é prevalente na região centro-sul do Brasil.

1.1.2 Classificações

A epilepsia é uma doença heterogênea, multifatorial e de prognóstico diverso. Ela compreende as mais variadas formas de manifestação clínica da crise epiléptica, que quando levadas em consideração com sua idade de ocorrência, anormalidades persistentes ao exame neurológico e características peculiares do eletroencefalograma (EEG), definem as síndromes epiléticas, ou epilepsias propriamente ditas.

Busca-se há muitos anos uma forma adequada de se classificar tanto as crises epiléticas quanto as próprias epilepsias. A ILAE admite como válidas as classificações de 1981 para as crises (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981) e de 1989 para as síndromes (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). Discussões acaloradas têm ocorrido ao longo dos anos (ENGEL, JR., 2006), mas ainda não há termos substitutivos validados (BERG *et al.*, 2010).

Fundamentalmente, pode-se dividir a epilepsia em dois grandes grupos: as epilepsias focais e as epilepsias generalizadas. Da mesma forma, as crises epiléticas também podem ser divididas em crises focais (ou parciais) ou generalizadas. As epilepsias focais são aquelas cuja convergência de dados clínicos denota uma disfunção regional do cérebro. As epilepsias generalizadas, por outro lado, abrangem distúrbios difusos da atividade cerebral. Por disfunção regional, utiliza-se como parâmetro a ocorrência de crises epiléticas focais,

alterações regionais ao EEG e presença de sinais focais ao exame neurológico. Acredita-se que as crises focais sejam aquelas em que fenômenos de hiperssincronização cortical ocorram em determinada parte do cérebro, e envolvam de forma progressiva estruturas do mesmo hemisfério, antes de propagar por meio de conexões para o hemisfério contralateral. Por disfunção difusa, temos a ocorrência de crises generalizadas, alterações generalizadas ao EEG e presença de alterações difusas ao exame neurológico, ou mesmo sua normalidade. As crises generalizadas, por sua vez, envolvem rapidamente estruturas homólogas dos dois hemisférios cerebrais, e acredita-se que decorram de disfunção de canais iônicos neuronais (BERG *et al.*, 2010).

Finalmente, determina-se se a epilepsia é secundária a lesão estrutural ou insulto cerebral prévio (sintomática); se tem substrato predominantemente genético (idiopática) ou a causa é indeterminada (criptogênica).

1.2 Epilepsia do lobo temporal

1.2.1 Importância

Em adultos, a apresentação mais freqüente de epilepsia é a do tipo focal, com envolvimento predominante do lobo temporal (epilepsia de lobo temporal, ELT) (ENGEL, JR., 2001). Tipicamente, é refratária ao tratamento medicamentoso (SEMAH *et al.*, 1998), implica em crises epiléticas com comprometimento de consciência, e envolve disfunção de estruturas límbicas envolvidas na memória (ADDA *et al.*, 2008; HELMSTAEDTER *et al.*, 2003) e comportamento (DEVINSKY; SCHACHTER, 2009). Existe um risco aumentado de depressão (DE OLIVEIRA *et al.*, 2010) e suicídio (CHRISTENSEN *et al.*, 2007).

1.2.2 Esclerose hipocampal

O substrato patológico mais comum da epilepsia do lobo temporal farmacorresistente é a esclerose hipocampal (MEYER *et al.*, 1954). Trata-se, classicamente, da degeneração neuronal nas camadas CA1 e CA4 do hipocampo, associada à gliose local (BLUMCKE *et al.*, 1999). In vivo, pode ser identificada à ressonância magnética de crânio com alto grau de confiança pela análise do hipocampo, verificando-se atrofia, aumento de sinal nas sequências T2 e FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), distorção da sua arquitetura interna e redução do sinal nas sequências T1 e IR (inversion recovery) (JACKSON, 1995).

Ainda é discutido se a esclerose hipocampal é causa ou consequência da epilepsia do lobo temporal (JEFFERYS, 1999). O que se tem por concreto é a sua associação, inclusive como alvo de ressecções que são bem sucedidas no controle das crises epiléticas no caso de epilepsia do lobo temporal farmacorresistente (ELSHARKAWY *et al.*, 2009a).

1.2.3 Subtipos

A epilepsia de lobo temporal é classicamente dividida em quatro subtipos, baseados na localização da zona de início ictal e etiologia (VELASCO; MATHERN, 2011). Em relação às zonas de início ictal, pode-se dividir a epilepsia de lobo temporal em mesial- quando as crises provêm do hipocampo, amígdala e úncus- ou neocortical, quando as crises parecem ter origem nas faces lateral e inferior do lobo temporal. Além disso, critérios clínicos e radiológicos determinam as seguintes categorias clinicopatológicas:

- a) Epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EMLT-EH). A esclerose hipocampal (EH) pode ser bilateral ou pode haver lesão assimétrica;

- b) Epilepsia do lobo temporal associada a outras lesões histopatológicas (tumor cerebral, displasia cortical, lesão vascular). Pacientes podem ter epilepsia da região mesial do lobo temporal ou da região neocortical do lobo temporal baseada na localização da lesão;
- c) Epilepsia do lobo temporal sem lesão epileptogênica identificada (chamada criptogênica, não-lesional ou paradoxal);
- d) Dupla patologia, que consiste na presença de EH mais uma lesão extra-hipocampal.

1.2.4 Epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal

Estudos com eletrodos profundos em epilepsia do lobo temporal indicam que em cerca de 50% dos casos a origem das crises epiléticas é o hipocampo (SO *et al.*, 1989). Em 10% dos casos, seu início é na amígdala (QUESNEY, 1986). Dessa forma, pode-se afirmar que ao menos 60% das crises epiléticas do lobo temporal provêm de estruturas mesiais.

O início mesial da maioria das crises na epilepsia do lobo temporal corresponde à existência de esclerose hipocampal, ainda que nem sempre o início das crises seja o hipocampo (ENGEL, JR. *et al.*, 1975).

Além disso, tipicamente existem injúrias cerebrais prévias, como traumatismos cranioencefálicos, infecções e crises febris, denominadas fatores precipitantes iniciais (FRENCH *et al.*, 1993; MATHERN *et al.*, 1995), que caracteristicamente ocorrem na infância e, após período latente, promovem o início da epilepsia. Acredita-se que neste intervalo de tempo ocorra o desenvolvimento de mecanismos associados à hiperexcitabilidade cortical (epileptogênese) (LEITE *et al.*, 2002).

1.2.4.1 Características clínicas

Crises parciais complexas com automatismos oroalimentares e manuais são tipicamente encontradas em pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (WILLIAMSON *et al.*, 1998). Ocorre postura distônica em membros superiores, geralmente contralaterais à origem das crises (LODDENKEMPER; KOTAGAL, 2005).

Não se sabe ao certo o que provoca o comprometimento de consciência encontrado, mas acredita-se que a propagação da atividade ictal para os lobos frontais esteja relacionada com déficit de memória e impossibilidade de aquisição de informação, apesar de não haver coma (ENGLOT *et al.*, 2010).

Auras de desconforto epigástrico são comuns e muito específicas para a doença (HENKEL *et al.*, 2002).

1.2.4.2 Características neurofisiológicas

No período interictal, a presença de ondas agudas ao eletroencefalograma nas regiões temporais é uma característica comum e marcante da doença. É um indicador da hiperexcitabilidade cortical, e está presente em 95% dos estudos em epilepsia do lobo temporal (VELASCO; MATHERN, 2011). Além disso, a presença de atividade lenta rítmica com ondas delta na região temporal (TIRDA) é um indicador acurado da epilepsia de lobo temporal, possuindo o mesmo valor diagnóstico de ondas agudas (DI GENARO *et al.*, 2003).

O eletroencefalograma ictal pode assumir várias apresentações. De maneira geral, deve associar-se a uma alteração clínica do paciente, de forma nitidamente diferente e sustentada da atividade de fundo do eletroencefalograma (GOTMAN *et al.*, 1993). Classicamente, é caracterizado pela presença, nas regiões temporais, de atividade rítmica na frequência teta, entre 5-7 Hz (FOLDVARY *et al.*, 2001).

1.2.4.3 Tratamento

Sabe-se que o tratamento medicamentoso adequado resolve as crises epiléticas em 64% dos pacientes (KWAN; BRODIE, 2000). Em nosso meio, o fármaco antiepilético (FAE) de escolha para tratamento desta condição é a carbamazepina (CBZ), que é fornecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e se trata da medicação mais eficaz (MATTSON *et al.*, 1985).

Quando a medicação mostra-se ineficiente, é necessário encaminhamento a centros de cirurgia de epilepsia (KWAN; SPERLING, 2009), uma vez que a cirurgia de lobo temporal é sabidamente superior à medicação no controle das crises epiléticas da epilepsia do lobo temporal (WIEBE *et al.*, 2001), apresentando taxas de sucesso com remissão de crises epiléticas superiores a 70% (ELSHARKAWY *et al.*, 2009a).

1.3 Cirurgia de epilepsia do lobo temporal

1.3.1 Desenvolvimento

A cirurgia para epilepsia do lobo temporal teve seu início quando, na segunda metade do século XIX, John Hughlings Jackson descreveu crises epiléticas com presença de fenômenos psíquicos e experienciais que associou a lesões na região mesial do lobo temporal (TAYLOR; MARSH, 1980). Entretanto, a maioria das ressecções à época não incluía o hipocampo, e mesmo quando ele estava presente, o papel da esclerose hipocampal era largamente ignorado. Muitos acreditavam que se tratava apenas de uma consequência de crises epiléticas repetidas, e que esta anormalidade não teria qualquer papel causal. Com o passar do tempo, viu-se que o hipocampo participava sim, de forma determinante, na epilepsia do lobo temporal (MARGERISON & CORSELLIS, 1966; THOM, 2009), em grande parte devido ao uso crescente de monitorização

eletroencefalográfica intraoperatória com eletrodos profundos hipocampais (DE ALMEIDA *et al.*, 2008).

Na década de 1950, houve aumento substancial nos procedimentos cirúrgicos que envolviam a retirada do hipocampo, em maior ou menor escala. A ressecção temporal anterior se revelou procedimento extremamente eficaz e com mínimos efeitos adversos (MCCLELLAND, III *et al.*, 2011), sendo os principais distúrbios de memória (visual nas ressecções não-dominantes, verbal nas dominantes) e quadrantanopsia superior (WALCZAK *et al.*, 1990).

1.3.2 Fundamentos

Durante a investigação de epilepsias farmacorresistentes visando cirurgia, é fundamental que o paciente seja abordado com exames adequados (ROSENOW; LUDERS, 2001; SCHUELE; LUDERS, 2008). O exame neurofisiológico utilizado é a videoeletroencefalografia (VEEG), que consiste nos registros audiovisuais e por eletroencefalograma, simultâneos e concatenados, das crises epiléticas do paciente. Para isto é necessária sua internação hospitalar, pois o registro em tempo hábil depende da retirada gradual dos FAE, e, portanto o risco de estado de mal epilético é aumentado (DOBESBERGER *et al.*, 2011). Especificamente em relação à epilepsia do lobo temporal, utiliza-se uma montagem expandida do sistema internacional 10-10 na região temporal, para melhorar a acurácia na identificação de descargas epileptiformes e atividade ictal nas regiões temporais. Além destes, os pacientes devem ser submetidos a exames neuropsicológicos, psiquiátricos e sociais, para que possa ser oferecida a cirurgia de epilepsia, se for o caso (KILPATRICK *et al.*, 2003).

Ao final da investigação, devem-se agrupar os achados em seis grandes grupos, cuja resultante determina o que pode ser feito em termos cirúrgicos: a zona irritativa, a zona de início ictal, a zona de déficit funcional, a zona sintomatogênica, a lesão epileptogênica e a zona epileptogênica (ROSENOW; LUDERS, 2001).

A zona irritativa compreende a região do cérebro onde ocorrem os paroxismos epileptiformes interictais (JAN *et al.*, 2010). Trata-se de indício de onde, supostamente, o cérebro teria maior propensão a originar crises epiléticas. Entretanto, muitas vezes isto não é verdadeiro (KRENDL *et al.*, 2008).

A zona de início ictal é o local onde se presume que ocorra o início da crise epilética. Para sua determinação, utiliza-se inicialmente o EEG de escalpe, apesar das limitações existentes em sua resolução espacial (FOLDVARY *et al.*, 2001). Compara-se a atividade eletrográfica ictal com manifestações clínicas ictais do paciente, e determina-se se há convergência. Assim, pode-se inferir em qual região do cérebro está começando a crise epilética. Algumas vezes, isto não se mostra possível, e é necessário registro invasivo por meio de eletrodos intracranianos para explorar a zona de início ictal com mais acurácia (DIEHL; LUDERS, 2000).

A zona de déficit funcional é aquela em que há provas de que os neurônios de determinada parte do cérebro estão comprometidos, portanto poderiam estar envolvidos na epilepsia. Determina-se esta região por intermédio do exame neurológico, buscando sinais focais, ou exame neuropsicológico, onde se testam domínios cognitivos (JONES-GOTMAN *et al.*, 2000). Além destes, exames de neuroimagem funcional como PET e SPECT também são capazes de determinar hipometabolismo interictal ou hiperperusão ictal focal e ajudam na abordagem cirúrgica da epilepsia (VELASCO *et al.*, 2011; WILLMANN *et al.*, 2007).

A zona sintomatogênica é aquela responsável pela manifestação clínica da crise epilética do paciente. Assume-se atualmente que redes neurais estão permanentemente ativadas na propagação de crises epiléticas (BERG *et al.*, 2010); desta forma algumas vezes a semiologia ictal pode falsamente regionalizar uma zona de início ictal (MANFORD *et al.*, 1996; SO, 2006). Por outro lado, vários sinais clínicos validados permitem determinar em qual hemisfério cerebral houve início ictal (sinais lateralizatórios), que são valiosos para a abordagem cirúrgica da epilepsia (LODDENKEMPER; KOTAGAL, 2005).

Lesões epileptogênicas são aquelas, identificadas à ressonância magnética (RM), que são comumente associadas à epilepsia. Além de boa acurácia etiológica, técnicas modernas de RM permitem determinar também qual a relação da lesão com estruturas eloquentes, como área de Broca, Wernicke e giro pré-central (URBACH, 2005).

Finalmente, zona epileptogênica compreende a região que deve ser ressecada à cirurgia para que ocorra cura das crises epiléticas (ROSENOW; LUDERS, 2001). Sua localização provável deve ser determinada antes da cirurgia, porém pode ser ajustada por meio de exames adicionais que visam ao refinamento do procedimento, como eletrocorticografia (permite determinar zona irritativa diretamente no córtex durante cirurgia) e estimulação cortical (determina área eloquentes).

1.3.3 Indicações

O paciente é candidato à cirurgia de epilepsia do lobo temporal quando tem seu diagnóstico confirmado e sua zona epileptogênica presumida com uso do videoeletroencefalograma. Além disso, deve apresentar crises epiléticas a despeito do uso correto de duas medicações antiepiléticas adequadas. Deve concordar com a proposta cirúrgica, quando informado dos riscos inerentes ao procedimento de grande porte, e do possível comprometimento neuropsicológico e neurológico associado (JONES; ANDERMANN, 2000).

Após procedimento, mantém acompanhamento especializado em serviços com experiência em cirurgia de epilepsia.

1.4 Importância dos fatores prognósticos em cirurgia de epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal

É fundamental saber qual a chance de ocorrência de crises epiléticas após a cirurgia de epilepsia, pois se trata do principal fator relacionado à qualidade de vida. É importante notar que a qualidade de vida é pior naqueles com persistência das crises epiléticas pós-operatórias, independentemente de sua frequência (SPENCER; HUH, 2008).

Pacientes e seus familiares devem ser corretamente informados da possibilidade de falência da cirurgia, pois é um procedimento eletivo que encerra complicações potencialmente graves a curto e longo prazos. Deve-se ajustar expectativas e afinar perspectivas, pois depressão pós-operatória não é incomum, e pode piorar com persistência de crises epiléticas (BLUMER *et al.*, 1998).

1.5 Lacunas no conhecimento atual acerca do prognóstico cirúrgico da epilepsia da região mesial lobo temporal associada à esclerose hipocampal

A literatura atual apresenta problemas em determinar fatores prognósticos em cirurgia de epilepsia do lobo temporal, basicamente devido à heterogeneidade da amostra (COHEN-GADOL *et al.*, 2006; ELSHARKAWY *et al.*, 2009a; ELSHARKAWY *et al.*, 2009b). Como esclerose hipocampal é a anormalidade estrutural mais comumente observada nesse grupo de pacientes, devem-se priorizar estudos em que esta característica seja comum a toda amostra para que possam ser feitas inferências acerca dos motivos de bom prognóstico após sua ressecção.

Prognóstico pós-cirúrgico associado à atividade ictal em epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal já foi estudado previamente, entretanto com amostras reduzidas (CABOCLO *et al.*, 2007; GIAGANTE *et al.*, 2003; PATARAIA *et al.*, 1998; SCHULZ *et al.*, 2000), que dificultam a análise dos resultados tendo como meta perspectivas prognósticas. O Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), onde foi desenvolvido este trabalho, é um serviço terciário de cuidados aos pacientes com epilepsia farmacorresistente, e já realizou

aproximadamente 946 cirurgias em adultos desde sua fundação em 1994, caracterizando-se como um centro de grande atividade.

1.6 Pergunta do trabalho atual

Um dos fatores que se acredita que teria influência na resolução das crises epiléticas após a cirurgia seria uma zona de início ictal de dimensões restritas. Ao VEEG, isto poderia ser relacionado a uma atividade eletrográfica ictal que não envolvesse os dois hemisférios, ficando limitada a apenas um deles. No presente trabalho, deteve-se ao estudo da epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal farmacorresistente. Poder-se-ia dizer ao paciente, cuja primeira crise epilética registrada ao VEEG conservou sua atividade eletrográfica ictal estritamente unilateral, que sua chance de vida livre de crises após cirurgia é superior à daquele cuja atividade eletrográfica é bilateral?

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Determinar, nos pacientes com epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal cujo padrão eletroencefalográfico ictal da primeira crise epiléptica registrada ao VEEG é unilateral, se o prognóstico pós-cirúrgico após lobectomia temporal é melhor do que nos pacientes com padrão ictal bilateral.

2.2 Objetivos secundários

Identificar, se existirem, as variáveis associadas ao padrão ictal, como seu tempo de duração e frequência, que podem ter influência no prognóstico pós-cirúrgico dos pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal, e submetidos à lobectomia temporal.

Identificar, se existirem, subgrupos nos quais o padrão ictal pode apresentar valor prognóstico.

3. Participantes e métodos

3.1 *Desenho do estudo*

Uma coorte retrospectiva foi formada, com início na análise dos registros eletrográficos e posterior revisão de pastas para determinação do desfecho pós-operatório. Com isso, buscou-se reproduzir a sequência de eventos usuais na cirurgia de epilepsia (GRIMES; SCHULZ, 2002).

O trabalho foi desenvolvido nas dependências do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período entre fevereiro de 2009 e julho de 2011. A revisão de eletroencefalograma foi realizada na sala de revisão da unidade de videomonitorização do CIREP, e a leitura de pastas nas salas do SAME (Serviço de Arquivo Médico) do HCRP.

A redação deste estudo procurou adequar-se à iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para divulgação científica (VANDENBROUCKE *et al.*, 2007).

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com as seguintes características:

- a) Videoeletroencefalografia coerente com epilepsia da região mesial do lobo temporal: crises parciais complexas com automatismos oroalimentares e manuais; descargas interictais na região temporal (F7-8, FT7-8, T7-8, TP7-8, P7-8, T1-2, Sp1-2); padrão ictal com envolvimento da cadeia temporal (EBERSOLE & PACIA, 1996; WILLIAMSON *et al.*, 1998);
- b) Lesão condizente com esclerose hipocampal à ressonância magnética, baseado nos laudos radiológicos ou discussões das imagens em reunião clínica do CIREP;

- c) Submetido a cirurgia de epilepsia no HCRP;
- d) Esclerose hipocampal presente no laudo anatomopatológico do espécime cirúrgico;
- e) No mínimo um ano de acompanhamento pós-operatório nos ambulatórios do HCRP.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com as seguintes características:

- a) Menor de 18 anos;
- b) Sinal focal decorrente de lesão cerebral;
- c) Descarga interictal predominantemente generalizada ou extratemporal ao EEG;
- d) Lesão epileptogênica extrahipocampal à imagem de ressonância magnética;
- e) QI < 60 baseado na avaliação neuropsicológica pré-operatória;
- f) Videoeletroencefalografia incoerente com epilepsia do lobo temporal.

3.2 Interpretação do eletroencefalograma ictal

O primeiro passo foi a determinação do padrão ictal eletrográfico. Foi realizada revisão dos registros relativos à videomonitorização de cada um destes pacientes nos arquivos próprios do CIREP, onde foram anotados o dia e hora da ocorrência da primeira crise epilética. O padrão foi classificado quanto à sua morfologia, localização e duração, de acordo com método previamente utilizado na literatura (STEINHOFF *et al.*, 1995) e os dados foram incluídos no Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmont/EUA).

A escolha da primeira crise epiléptica para análise deve-se ao fato desta crise representar de forma mais fidedigna as crises epiléticas ocorridas em ambiente domiciliar. Ao serem internados no CIREP, os pacientes têm seus fármacos antiepiléticos progressivamente reduzidos, favorecendo a ocorrência de crises generalizadas. Além disso, ao longo do tempo os eletrodos de escalpe perdem aderência, favorecendo o surgimento de artefatos no traçado eletrográfico que comprometem sua análise.

Utilizando estas informações, o eletroencefalograma desta crise epiléptica foi localizado no servidor do CIREP destinado ao armazenamento de dados do sistema Vanguard (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland/EUA), em uso à época das videomonitorizações. Para realizar a leitura no sistema Windows/PC atual foi utilizado o programa Insight II v.2005.03.29 (Persyst Development Corp., Prescott/EUA). Foram utilizadas duas montagens baseadas no sistema internacional 10-20 com eletrodos intermediários nas regiões temporais, uma bipolar (Fp1-F7, F7-Sp1 ou T1, Sp1 ou T1-T7, T7-P7, P7-O1; Fp2-F8, F8-Sp2 ou T2, Sp2 ou T2-T8, T8-P8, P8-O2; Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1; Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2; conforme Figura 01) e outra referencial com Pz (Fp1, F3, C3, P3, F7, FT7, T7, TP7, P7, P7, Spl ou T1, F9, T9, TP9, O1; eletrodos homólogos à direita com mesma referência, conforme Figura 02). Quando havia eletrodos esfenoidais (Sp1-2) instalados, eles eram utilizados em substituição aos eletrodos temporais de Silverman (T1-2).

Foi usada uma série de passos estruturados para determinação do padrão ictal. Determinou-se que este padrão seria uma atividade rítmica sustentada com duração mínima de três segundos, nitidamente diferente da atividade de base. A leitura era iniciada na montagem bipolar, seguida de leitura na montagem referencial se necessário.

Figura 01. Ritmo de base posterior 9 Hz; montagem bipolar T1/T2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 02. Ritmo de base posterior 9 Hz; montagem referencial (PZ) T1/T2; 10s; HF 60 Hz

Quanto à morfologia, os padrões poderiam ser tipo descarga repetitiva (pontas ou ondas agudas, como na Figura 09) ou atividade sinusoidal, quando eram por sua vez classificadas quanto à sua frequência em tipo teta (Figura 03), beta (Figura 10), alfa (Figura 11) ou delta (Figura 12).

Quanto à localização, buscou-se determinar a região e o lado de atividade ictal:

- a) Temporal à esquerda ou à direita. Esta condição era determinada quando a atividade ictal era nitidamente unilateral, restrita às cadeias temporais, na montagem bipolar, e a diferença de amplitude entre os lados era superior a 2:1, favorecendo o lado com maior amplitude (Figura 03);
- b) Hemisférica à esquerda ou à direita. Esta condição era determinada quando havia atividade ictal nitidamente unilateral, envolvendo tanto a cadeia temporal quanto a parasagital na montagem bipolar, e a diferença de amplitude para o lado contralateral era superior a 2:1, favorecendo o lado com maior amplitude (Figura 04);
- c) Bilateral, predominando à esquerda ou à direita. Neste caso, a atividade ictal era percebida nas cadeias temporal e parasagital, na montagem bipolar, com diferença de amplitude inferior a 2:1. Quando se passava à montagem referencial, percebia-se que havia diferença de amplitude entre os eletrodos da cadeia temporal superior a 2:1, para um dos lados, que era o favorecido (Figuras 05 e 06);
- d) Não-lateralizatória: padrão ictal apresentava diferença de amplitude nas cadeias temporais e parasagital na montagem bipolar inferior a 2:1, e também na montagem referencial (Figuras 07 e 08);
- e) Extratemporal: presença de padrão ictal exclusivamente nas cadeias parasagital, tanto na montagem bipolar quanto referencial;
- f) Generalizado: presença de pontas generalizadas, no contexto de generalização secundária.

Figura 03. Atividade ictal tipo teta temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 04. Atividade ictal tipo teta hemisférica à esquerda; montagem bipolar T1/T2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 05. Atividade ictal tipo teta bilateral predominando à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 06. Atividade ictal tipo teta bilateral predominando à direita; montagem ref. (PZ) Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 07. Atividade ictal tipo teta não-lateralizatória; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 08. Atividade ictal tipo teta não-lateralizatória; montagem referencial (PZ) Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 09. Atividade ictal tipo ondas agudas repetitivas temporais à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 10. Atividade ictal tipo beta temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 11. Atividade ictal tipo alfa temporal à esquerda; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Figura 12. Atividade ictal tipo delta hemisférica à direita; montagem bipolar Sp1/Sp2; 10 s; HF 60 Hz.

Determinou-se que os três primeiros padrões acima seriam lateralizatórios.

Após determinação do padrão ictal, foi aferido o seu tempo de permanência em segundos. Se a atividade ictal terminasse, a análise era considerada encerrada. Se houvesse progressão, a análise continuava com o novo padrão, nos mesmos parâmetros. No caso de generalização secundária, o padrão foi classificado como descargas repetitivas, generalizado.

O primeiro padrão ictal identificado era o padrão de início ictal (ou pattern at onset, PAO). Foi aceito que houvesse até quatro padrões ictais na crise epilética, sendo o padrão de início ictal mais três padrões adicionais em sequência: os padrões significativos tardios (ou late significant pattern, LSP) (STEINHOFF *et al.*, 1995).

Foram considerados pacientes com padrão ictal unilateral aqueles cuja atividade ictal foi restrita a apenas um hemisfério cerebral, tanto apenas à cadeia temporal quanto aqueles com envolvimento adicional da cadeia parasagital. Isso poderia ocorrer apenas no padrão de início ictal, e/ou nos padrões subsequentes. Os pacientes com padrão ictal não-lateralizatório, com generalização secundária, ou com mudança de unilateralidade com a progressão da crise epilética foram considerados como tendo padrão ictal bilateral.

3.2 Revisão de prontuário médico

O próximo passo foi a revisão de prontuários, que ocorreu no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HCRP. Esta revisão seguiu ordem própria e não foi imediatamente posterior à revisão do EEG. A partir de modelo estruturado para entrada de dados (Figura 13), foram feitas anotações acerca das condições demográficas e clínicas do paciente, e seu desfecho pós-operatório segundo a escala de Engel (WIESER *et al.*, 2001). A busca pelos dados clínicos era inicialmente feita nos relatórios de videoeletroencefalografia do CIREP presentes nos prontuários; se o dado não estivesse ali, era buscado na descrição da reunião clínica pré-operatória; se ainda o dado estivesse ausente, procedeu-se à análise

das evoluções clínicas ambulatoriais. Quando os dados acerca do desfecho pós-operatório estavam incompletos ou ausentes, tentou-se contato telefônico com pacientes ou seus familiares para resolução. Estas informações foram incluídas no Microsoft Access 2007 (Microsoft Corp., Redmont/EUA).

A lesão hipocampal à ressonância magnética poderia ser à esquerda, à direita ou bilateral. Além disso, foi verificada a data da cirurgia de epilepsia, se havia algum fator de risco para epilepsia, idade de ocorrência da primeira crise epiléptica, idade de início da epilepsia, farmacorresistência e frequência geral de crises. O lado da lobectomia temporal, e o desfecho em relação à ocorrência de crises no retorno de um, dois e cinco anos após a cirurgia também foram observados.

Foi anotado como se apresentava o eletroencefalograma interictal no laudo de videoeletroencefalografia (Figura 14), segundos os critérios abaixo:

- a) Normal: ausência de paroxismos epileptiformes;
- b) Descargas presentes: ondas agudas ou pontas;
 - Temporal unilateral esquerda: >90% das descargas concentradas nos eletrodos da cadeia temporal à esquerda;
 - Temporal unilateral direita: >90% das descargas concentradas nos eletrodos da cadeia temporal à direita;
 - Temporal bilateral: <90% das descargas concentradas em uma das cadeias temporais;
 - Extratemporal: predomínio de descargas fora da cadeia temporal.
- c) Alentecimento presente: exclusivamente ondas delta intermitentes;
 - Temporal unilateral esquerda: >90% do alentecimento concentrado nos eletrodos da cadeia temporal à esquerda;
 - Temporal unilateral direita: >90% do alentecimento concentrado nos eletrodos da cadeia temporal à direita;
 - Temporal bilateral: <90% do alentecimento concentrado em uma das cadeias temporais;
 - Extratemporal: predomínio de alentecimento fora da cadeia temporal.

O desfecho foi classificado de acordo com a escala de Engel (WIESER *et al*, 2001), aplicada nos retornos ambulatoriais após um, dois e cinco anos após a cirurgia. Esta escala compreende as seguintes classes:

- 1) Engel I (livre de crises incapacitantes):
 - a) completamente livre de crises desde cirurgia;
 - b) crises parciais simples não incapacitantes;
 - c) algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre delas há pelo menos 2 anos;
 - d) convulsões apenas com retirada de fármaco anti-epiléptico.
- 2) Engel II (raras crises incapacitantes):
 - a) raras crises incapacitantes desde cirurgia;
 - b) mais do que raras crises incapacitantes inicialmente, mas apenas crises raras há pelo menos 2 anos;
 - c) apenas crises noturnas.
- 3) Engel III (melhora significativa):
 - a) redução importante na frequência de crises;
 - b) intervalos livres de crises prolongados, somando mais que metade do período de acompanhamento há pelo menos 2 anos.
- 4) Engel IV (sem melhora significativa).

Para determinação do desfecho, foram anotados os dados presentes no prontuário do paciente. Se houvesse discordância, o dado mais consistente (que era mais citado) nos retornos era anotado. Neste estudo, não foram consideradas as subclasses da escala de Engel, apenas as classes de I a IV.

Estudo de padrões ictais de epilepsia de lobo temporal mesial DATASET PACIENTE
Mestrado—Bruno Zanotelli Monnerat

Figura 13. Instrumento para captação de dados do prontuário médico. REG: registro. NASC: data de nascimento. VEEG: videoeletroencefalograma. IRM: imagem de ressonância magnética. QI: coeficiente intelectual. HCRP: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. IPI: injúria precipitante inicial. PE: paroxismo epileptiforme. SOL: surto de ondas lentas.

REG:
NASC:

SEXO:

DATA E HORA DA CRISE

DATA:
VEEG:

PAO

☐ Descargas repetitivas
☐ Atividade delta rítmica
☐ Atividade theta rítmica
☐ Atividade alpha rítmica
☐ Atividade beta rítmica

☐ Temporal regional
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Hemisférica
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Bilateral assimétrica, ampla à
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Não lateralizatória
☐ Generalização secundária

Duração em seg

LSP 1

☐ Descargas repetitivas
☐ Atividade delta rítmica
☐ Atividade theta rítmica
☐ Atividade alpha rítmica
☐ Atividade beta rítmica

☐ Temporal regional
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Hemisférica
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Bilateral assimétrica, ampla à
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Não lateralizatória
☐ Generalização secundária

Duração em seg

LSP 2

☐ Descargas repetitivas
☐ Atividade delta rítmica
☐ Atividade theta rítmica
☐ Atividade alpha rítmica
☐ Atividade beta rítmica

☐ Temporal regional
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Hemisférica
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Bilateral assimétrica, ampla à
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Não lateralizatória
☐ Generalização secundária

Duração em seg

LSP 3

☐ Descargas repetitivas
☐ Atividade delta rítmica
☐ Atividade theta rítmica
☐ Atividade alpha rítmica
☐ Atividade beta rítmica

☐ Temporal regional
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Hemisférica
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Bilateral assimétrica, ampla à
☐ Direita
☐ Esquerda
☐ Não lateralizatória
☐ Generalização secundária

Duração em seg

Estudo de padrões ictais de epilepsia de lobo temporal mesial DATASET CRISE
Mestrado—Bruno Zanotelli Mommerat

Figura 14. Instrumento para captação de dados do eletroencefalograma ictal. PAO: padrão de início ictal. LSP: padrão significativo tardio.

3.3 Análise estatística

3.3.1 Cálculo de tamanho da amostra

Após a avaliação de 91 pacientes, procedeu-se a uma análise intermediária para determinação do tamanho da amostra (Gráfico 01), feito com utilização do GPower 3.1.2 (FAUL *et al.*, 2007).

Foi observado que a resolução de crises epiléticas pós-operatórias (desfecho Engel I) era 13% superior no grupo de pacientes com atividade ictal estritamente unilateral. Havia 34 pacientes com padrão ictal bilateral, e 57 com padrão ictal unilateral. Para confirmar estatisticamente a ocorrência desta diferença aplicando teste exato de Fisher bicaudal, com poder do teste de 80%, seriam necessários 290 pacientes.

Gráfico 01. Cálculo do tamanho da amostra. Seta indica local onde se posiciona o estudo.

3.3.2 Testes utilizados

O tratamento estatístico foi realizado com o PAWS Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago/EUA). Utilizou-se o teste chi-quadrado para análise de variáveis categóricas, exceto quando a amostra se revelava pequena. Neste caso, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para as variáveis numéricas, foi utilizado o teste-t não-pareado quando os dados eram paramétricos, e Mann-Whitney quando não-paramétricos. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujo valor p foi menor que 0,05.

O teste de Kaplan-Meier foi aplicado para analisar o desfecho baseado na escala de Engel ao longo do tempo após cirurgia.

Casos em que houve perda no acompanhamento tiveram seus dados analisados, dentro de categorias apropriadas.

3.3.3 Aprovação do comitê de ética em pesquisa

O presente trabalho foi aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) do HCRP na reunião ordinária nº 280 de 16 de fevereiro de 2009, por intermédio do processo HCRP 800/2009. Foi dispensada a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3.4 Declaração de conflitos de interesse

O autor declara ser neurologista assistente do Centro de Cirurgia de Epilepsia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e seu orientador é o diretor do referido Centro. Ambos possuem vínculo empregatício com a instituição.

3.3.5 Custeio

Não houve qualquer tipo de suporte financeiro específico para o desenvolvimento deste trabalho.

4. Resultados

4.1 Participantes do estudo

A análise do banco de dados do CIREP revelou que 731 pacientes foram submetidos à lobectomia temporal até 01/02/2009. Desses, somente 325 pacientes apresentavam esclerose hipocampal exclusiva ao exame neuropatológico e cinco anos após cirurgia para determinação do desfecho. Esses pacientes foram considerados elegíveis para o estudo e tiveram seus prontuários e dados eletroencefalográficos revisados para análise.

Dos 325 pacientes, 30 foram excluídos por apresentarem problemas em relação à interpretação do eletroencefalograma. Esses problemas incluíam um exame de VEEG realizado em outro serviço, cujo registro não pôde ser examinado; dois exames realizados no aparelho Telefactor®, cujo registro também não pôde ser examinado; dezoito registros com arquivos danificados, cinco registros com artefatos diversos que impossibilitaram a análise do EEG ictal, e quatro que não tiveram padrão ictal identificado. O padrão ictal não identificado ocorreu provavelmente por atenuações lateralizadas, que não puderam ser apuradas no estudo.

Foram excluídos cinco pacientes com problemas localizados no prontuário: um paciente não apresentou crise parcial complexa, um apresentava ressonância magnética normal, dois apresentavam laudo de VEEG sugerindo epilepsia extratemporal e um apresentava sinal focal por lesão cerebral. Os pacientes com laudo de ressonância magnética normal e VEEG extratemporal foram submetidos à lobectomia temporal após monitorização eletroencefalográfica invasiva. O paciente sem crises parciais complexas foi operado por auras incapacitantes. Além disso, seis pacientes não tinham

acompanhamento mínimo de um ano, e foram considerados como perda de seguimento.

Tiveram a elegibilidade confirmada, portanto, 284 pacientes. Nestes, foram realizadas as análises do estudo (Figura 15).

Figura 15. Fluxo da amostra. EH: esclerose hipocampal VEEG: vídeo-eletroencefalografia.

Todos os pacientes tinham acompanhamento mínimo de um ano pós-operatório com classificação de desfecho segundo Engel (incluídos no estudo e analisados).

4.2 Dados descritivos

Foram então analisados os dados clínicos e eletroencefalográficos de 284 pacientes submetidos à investigação pré-cirúrgica e à lobectomia temporal no CIREP. Destes, 149 eram mulheres (52,4% do total). A idade dos pacientes à monitorização variou de 18 a 69 anos (média $36,4 \pm 9,2$ anos), a idade de ocorrência da primeira crise epiléptica variou entre zero e 35 anos (média $5,7 \pm 6,8$ anos) e a idade de início da epilepsia variou entre zero e 38 anos (média $11,3 \pm 7,8$ anos). A duração da epilepsia antes da cirurgia variou entre 4 e 52 anos (média $25,6 \pm 9,9$ anos). A idade à época da lobectomia temporal variou de 18 a 69 anos (média $36,8 \pm 9,7$ anos).

Fatores de risco para epilepsia estavam presentes em 141 casos (49,6%), sendo o mais comum a crise febril (61,7%), seguido de neurocisticercose (17,7%), traumatismo cranioencefálico (7,8%), intercorrências obstétricas (7,8%) e meningite (5%). Onze pacientes apresentaram mais de um fator de risco para epilepsia.

Farmacorresistência foi registrada em 89,4% dos pacientes. Trata-se de um valor provavelmente subestimado, uma vez que se baseou no registro escrito desta condição no prontuário do paciente. Em 33,8% destes, havia farmacorresistência identificada a apenas um medicamento. Em 48,4% dois medicamentos eram identificados. Em 15,7% três medicamentos eram identificados, e em 1,9% havia farmacorresistência a quatro fármacos antiepiléticos. O medicamento mais relacionado era carbamazepina (53,3%), seguido de fenitoína (28,4%), fenobarbital (13%), oxcarbazepina (2,3%), ácido valpróico (1,8%). A farmacorresistência à lamotrigina e à vigabatrina foi identificada em menos de 1% dos casos.

A frequência mais comum de ocorrência de crises epiléticas era semanal (54,8%), seguida de diária (18,7%), mensal (13,8%), quinzenal (11%) e trimestral (1,8%).

4.3 Achados da investigação pré-cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos a exame de imagem por ressonância magnética e à monitorização por vídeoeletroencefalografia como protocolo mínimo para investigação de cirurgia de epilepsia. Esclerose hipocampal ocorreu em todos os casos, e foi identificada por meio de análise visual e, quando duvidosa, também análise quantitativa. Havia 53,2% com esclerose hipocampal à esquerda, 40,5% com esclerose hipocampal à direita e 6,3% com esclerose hipocampal bilateral.

A avaliação por meio de vídeoeletroencefalografia gerou dados acerca das características interictais e ictais do eletroencefalograma, além da observação da semiologia ictal. Os eletroencefalogramas ictais da primeira crise epilética foram revisados, e considerados para análise. Este estudo não se deteve à observação específica do eletroencefalograma interictal; estes dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários médicos.

Observou-se que 95,5% dos pacientes apresentavam paroxismos epileptiformes ao eletroencefalograma interictal. Destes, 98,1% tinham estas descargas restritas às regiões temporais. Descargas temporais unilaterais eram presentes em 79,2% dos pacientes, sendo 59,8% à esquerda e 40,2% à direita.

Alentecimentos intermitentes ocorreram em 13,3% dos pacientes; em apenas 1,4% tratava-se da única alteração ao eletroencefalograma interictal. Sua localização mais freqüente foi nas regiões temporais (86,8%). Em 78,7% destes pacientes, este alentecimento era unilateral, sendo 61,5% à esquerda e 38,5% à direita. Foram considerados apenas alentecimentos na freqüência delta.

Em relação aos padrões ictais, 33,8% apresentaram apenas um padrão ictal, mantido desde o início até o fim da crise. Observou-se a freqüência mais

comum de apresentação era teta (76,1%; IC 95% 70,6-80,8%), seguida de delta (10,6%; IC 95% 7,5-14,6%), alfa (6,6%; IC 95% 4,3-10,2%), beta (3,9%; IC 95% 2,1-6,8%) e descargas repetitivas (2,8%; IC 95% 1,4-5,4%). O tempo médio de duração foi de 27,2 segundos ($\pm 20,7s$), e sua localização mais comum foi na região temporal (73,9%), sendo mais freqüente à esquerda (52,3%) do que à direita (47,7%).

Em 54,5% dos pacientes, havia dois padrões ictais, o padrão de início e um padrão significativo tardio. Este último se apresentava mais frequentemente na faixa teta (48,4%; IC 95% 40,6-56,2%), seguida de descargas repetitivas (32,9%; IC 95% 25,9-40,6%), atividade delta (15,5%; IC 95% 10,6-22%), alfa (1,9%; IC 95% 0,7-5,5%) e beta (1,3%; IC 95% 0,3-4,5%). O tempo médio de duração foi de 37,5 segundos ($\pm 23,3s$). Generalização secundária neste ponto ocorreu em 31,6% dos pacientes. Quando a crise prosseguia sem generalização, apresentava-se não-lateralizatória em 29,6% dos casos. Quando havia lateralização, sua localização mais comum foi na região temporal (76,6%), sendo mais freqüente à esquerda (56,5%) do que à direita (43,5%).

Padrão ictal composto de padrão de início ictal e dois padrões significativos tardios foram notados em 11,2% dos pacientes. Este segundo padrão significativo tardio se apresentava mais frequentemente como descargas repetitivas (50%, IC 95% 33,5-66,4%), seguida por atividade na faixa teta (37,5%; IC 95% 22,9-54,8%) e delta (12,5%; IC 95% 5,1-28,2%). O tempo médio de duração foi de 43,5 segundos ($\pm 25,6s$). Generalização secundária ocorreu neste ponto em 50% dos casos. Quando a crise prosseguia sem generalização, apresentava-se não-lateralizatória em 28,1% dos casos. Quando havia lateralização, sua localização mais comum foi na região temporal (71,4%), sendo mais freqüente à esquerda (80%) do que à direita (20%).

Padrão ictal composto de padrão de início ictal e três padrões significativos tardios foi observado em apenas um paciente. Neste caso, o terceiro padrão significativo tardio correspondia a descargas repetitivas no contexto de generalização secundária.

Finalmente, de acordo com os critérios apresentados na seção de métodos, 132 pacientes foram classificados como EEG ictal unilateral (46,7%, IC 95% 40,7-52,3) e 152 pacientes classificados como EEG ictal bilateral (53,5% IC 95% 47,7-59,3%).

4.4 Achados do prognóstico pós-cirúrgico

Todos os pacientes tinham desfecho conhecido com um ano após cirurgia. O desfecho de dois anos era conhecido em 97,8% dos pacientes, e o de cinco anos após cirurgia em 90,8% dos pacientes. Com um ano, 88,7% dos pacientes apresentavam Engel I, 6,3% Engel II, 3,9% Engel III e 1,1% Engel IV. Dois anos após cirurgia, 85,6% dos pacientes apresentavam Engel I. Desfecho Engel II era observado em 7,9%, Engel III em 5,4% e Engel IV 1,1%. Com cinco anos de cirurgia, 82,2% dos pacientes apresentavam Engel I. Nos demais, a distribuição era 6,2% para Engel II, 9,7% para Engel III e 1,9% para Engel IV (Tabela 01).

Houve um óbito na coorte, por afogamento durante estado pós-ictal, dois anos após cirurgia. Não houve mortes pós-cirúrgicas imediatas.

Tabela 01. Desfecho pós-operatório ao longo do tempo.

		Desfecho (Engel)				Total
		I	II	III	IV	
Anos	Um	252 (88,7)	18 (6,3)	11 (3,9)	3 (1,1)	284
	Dois	238 (85,6)	22 (7,9)	15 (5,4)	3 (1,1)	278
	Cinco	212 (82,2)	16 (6,2)	25 (9,7)	5 (1,9)	258

n=pacientes (%).

4.5 Abordagem da relação das variáveis com desfecho pós-cirúrgico

4.5.1 Análise univariada do padrão ictal

O primeiro passo na obtenção dos resultados analíticos foi determinar se havia alguma característica dos pacientes que interferisse no padrão ictal. Isso evidenciaria fatores de confusão, a presença de um terceiro fator que poderia comprometer a relação exclusiva do padrão ictal com desfecho pós-operatório.

Assim, foi comparado o grupo com padrão ictal unilateral versus bilateral em relação a uma série de informações que pudessem gerar confusão (Tabela 02).

Tabela 02. Características da amostra em relação ao padrão ictal; análise univariada.

Variável	Padrão ictal		Valor- <i>p</i>
	Unilateral	Bilateral	
	(N=132)	(N=152)	
Sexo feminino – n (%)	69 (52,3)	80 (52,6)	0,952†
Duração da epilepsia – anos (média)	26,2 (9,3)	25,1 (10,5)	0,451‡
Presença de IPI – n (%)	66 (50)	74 (48,7)	0,812†
Idade de início da epilepsia (anos)	11,6 (7,3)	11,1 (8,2)	0,658‡
Idade na cirurgia (anos)	37,8 (9,1)	35,9 (10,1)	0,093‡
EH unilateral à IRM – n (%)	121 (91,6)	145 (95,4)	0,198†
Cirurgia à esquerda – n (%)	72 (54,5)	89 (58,6)	0,497†
EEG interictal bilateral – n (%)	19 (14,4)	37 (24,3)	0,036†

Variáveis numéricas são média (desvio padrão). IPI: insulto precipitante inicial; EH: esclerose hipocampal; IRM: imagem por ressonância magnética; EEG: eletroencefalograma. †: teste do chi-quadrado; ‡: teste t para amostras independentes.

4.5.2 Análise multivariada do padrão ictal

A análise multivariada por regressão logística foi realizada com os dados a seguir, que na análise univariada apresentavam um valor $p < 0,300$ e que portanto são potenciais fatores de confusão: idade na cirurgia, esclerose hipocampal unilateral à imagem de ressonância magnética e paroxismos epileptiformes de localização bilateral ao eletroencefalograma interictal (Tabela 03).

Tabela 03. Características da amostra em relação ao padrão ictal; análise multivariada.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Idade à cirurgia	,009	,015	,384	1	0,535	1,009
EH unilateral	-,754	0,614	1,511	1	0,219	0,470
EEG interictal bilateral	0,877	0,347	6,392	1	0,011	2,404

Nota-se que a presença de descargas epileptiformes bilaterais ao eletroencefalograma interictal pode interferir no padrão ictal, uma vez que é associado à presença de padrões ictais bilaterais. Dessa forma, trata-se de um fator de confusão que deve ser considerado na análise.

4.6 Dados demográficos

A ocorrência de injúria precipitante inicial (IPI) não apresentou relação com padrão ictal ou desfecho pós-operatório (Tabela 04).

Tabela 04. Relação entre a presença de injúria precipitante inicial (IPI) e desfecho pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
IPI	Não	26 (18,2)	117 (81,8)	143
	Sim	22 (15,6)	119 (84,4)	141
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,562$; chi-quadrado.; n=pacientes (%).

Não é possível prever a lateralidade do padrão ictal nem o desfecho pós-operatório baseado no sexo (Tabelas 05 e 06).

Tabela 05. Relação entre sexo e o padrão ictal eletroencefalográfico.

		Padrão ictal		
		Bilateral	Unilateral	Total
Sexo	Masculino	72 (53,3)	63 (46,7)	135
	Feminino	80 (53,7)	69 (46,3)	149
Total		152 (53,5)	132 (46,5)	284

$p=0,952$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

Tabela 06. Relação entre sexo e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Sexo	Masculino	24 (17,8)	111 (82,2)	135
	Feminino	24 (16,1)	125 (83,9)	149
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,708$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

A farmacorresistência, quando presente, também não se associou a padrão ictal ou desfecho. A ausência de farmacorresistência documentada se associou a padrões ictais bilaterais (Tabelas 07 e 08).

Tabela 07. Relação entre a presença de farmacorresistência e o padrão ictal.

		Padrão ictal		
		Bilateral	Unilateral	Total
Farmacorresistência	Não	24 (80)	6 (20)	30
	Sim	128 (50,4)	126 (49,6)	254
Total		152 (53,5)	132 (46,5)	284

$p=0,003$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

Tabela 08. Relação entre a presença de farmacorresistência e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Farmacorresistência	Não	4 (13,3)	26 (86,7)	30
	Sim	44 (17,3)	210 (82,7)	254
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,581$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

4.7 Esclerose hipocampal

Buscou-se determinar se a lateralidade da esclerose hipocampal à ressonância magnética teve relação com desfecho pós-operatório. Foi observado que a presença de esclerose hipocampal bilateral não interferiu na probabilidade de bom desfecho associado à lobectomia temporal (Tabela 09).

Tabela 09. Relação entre a lateralidade da EH e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
EH	Unilateral	44 (16,5)	222 (83,5)	266
	Bilateral	4 (22,2)	14 (77,8)	18
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,519$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

4.8 Eletroencefalograma interictal

Alentecimentos temporais unilaterais se associaram à lateralidade das descargas temporais, pois em 80% dos alentecimentos unilaterais havia paroxismos epileptiformes deste mesmo lado (Tabela 10).

Tabela 10. Relação entre alentecimento focal e descargas epileptiformes.

		Descarga			Total
		Temp Esq	Temp Dir	Temp Bil	
Alentecimento	Temp Esq	11 (73,3)	1 (6,7)	3 (20)	15
	Temp Dir	1 (10)	9 (90)	0	10
	Temp Bil	0	2 (33,3)	4 (66,7)	6
Total		12 (38,7)	12 (38,7)	7 (22,6)	31

$p<0,001$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Os paroxismos epileptiformes ao EEG interictal acompanham o lado da esclerose hipocampal nos pacientes com EH unilateral (Tabela 11).

Tabela 11. Relação entre a lateralidade da EH e as descargas epileptiformes.

		Descarga				Total
		Ausente	Temp Esq	Temp Dir	Temp Bil	
EH	Esquerda	8 (5,4)	116 (77,8)	2 (1,3)	23 (15,5)	149
	Direita	2 (1,7)	6 (5,3)	77 (68,1)	28 (24,9)	113
	Bilateral	0	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)	18
Total		10 (3,6)	128 (45,7)	86 (30,7)	56 (20)	280

$p < 0,01$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Da mesma forma, o lado da lobectomia pode ser presumido pelo lado das descargas epileptiformes, pois há associação entre o lado de sua ocorrência e lado de lobectomia (Tabela 12).

Tabela 12. Relação entre o lado da lobectomia temporal e as descargas epileptiformes.

		Lobectomia		Total
		Esquerda	Direita	
Descarga	Ausente	8 (80)	2 (20)	10
	Temp Esq	122 (95,3)	6 (4,7)	128
	Temp Dir	2 (2,3)	84 (97,7)	86
	Temp Bil	26 (46,3)	30 (53,7)	56
Total		158 (56,4)	122 (43,6)	280

$p < 0,001$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

A presença de descargas epileptiformes temporais unilaterais não aumentou a chance de o paciente apresentar padrão ictal unilateral. Quando havia descargas epileptiformes, sua ocorrência em ambos os lobos temporais associou-se à ocorrência de padrões ictais bilaterais (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13. Relação entre as descargas epileptiformes temporais e o padrão ictal.

		Padrão ictal		
		Bilateral	Unilateral	Total
Descarga	Ausente	8 (57,1)	6 (42,9)	14
	Unilateral	107 (50)	107 (50)	214
	Bilateral	37 (66,1)	19 (33,9)	56
Total		152 (53,5)	132 (46,5)	284

$p=0,089$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

Tabela 14. Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes temporais e o padrão ictal.

		Padrão ictal		
		Bilateral	Unilateral	Total
Descarga	Unilateral	107 (50)	107 (50)	214
	Bilateral	37 (66,1)	19 (33,9)	56
Total		144 (53,3)	126 (46,7)	270

$p=0,036$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

Não houve qualquer relação entre a uni ou bilateralidade das descargas e o desfecho pós-operatório (Tabelas 15 a 17).

Tabela 15. Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho de um ano pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Descarga	Ausente	1 (7,1)	13 (92,9)	14
	Unilateral	23 (10,7)	191 (89,3)	214
	Bilateral	8 (14,3)	48 (85,7)	56
Total		32 (11,3)	252 (88,7)	284

$p=0,676$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Tabela 16. Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho de dois anos pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Descarga	Ausente	1 (7,2)	13 (92,8)	14
	Unilateral	32 (15,3)	177 (84,7)	209
	Bilateral	7 (12,7)	48 (87,3)	55
Total		40 (14,4)	238 (85,6)	278

$p=0,811$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Tabela 17. Relação entre a lateralidade das descargas epileptiformes na região temporal e o desfecho cinco anos pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Descarga	Ausente	2 (15,4)	11 (84,6)	13
	Unilateral	36 (18,7)	157 (81,3)	193
	Bilateral	8 (15,4)	44 (84,6)	52
Total		46 (17,8)	212 (82,2)	258

$p=0,908$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

4.9 Eletroencefalograma ictal

Não houve associação entre a lateralidade do padrão ictal e o desfecho pós-operatório. Tanto padrões ictais bilaterais quanto unilaterais vão igualmente bem após cirurgia, com taxa de desfecho Engel I de 87,1% nos pacientes unilaterais e 79,6% nos bilaterais, com diferença não-significativa de 7,5% (Tabela 18; Gráfico 02).

Tabela 18. Relação entre a lateralidade do padrão ictal eletroencefalográfico e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Padrão ictal	Bilateral	31 (20,4)	121 (79,6)	152
	Unilateral	17 (12,9)	115 (87,1)	132
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,092$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

Gráfico 02. Relação dos padrões ictais com desfecho Engel I; análise de Kaplan-Meier; $p=0,099$.

A avaliação por subgrupos da apresentação e evolução do padrão ictal (Figura 16) e sua associação ao desfecho pós-operatório são demonstradas na Tabela 19. Dividindo-se os pacientes entre grupos de início focal temporal ipsilateral à EH (com ou sem envolvimento bilateral subsequente; grupos A, B, C e D); início hemisférico (com ou sem envolvimento bilateral subsequente, grupos E, F e G); não-lateralizatório com evolução para padrão focal temporal (grupo H); padrão não-lateralizatório que permanece bilateral (grupos I e J), padrões focais temporais ipsilaterais à EH que evoluem para padrões focais temporais contralaterais, (grupo L) ou mesmo padrões focais temporais estritamente contralaterais à EH (grupo M), não foi observada relação significativa com desfecho (Tabela 19).

Padrões focais (apenas PAO ipsilateral à EH)

A Temporal

B Temporal → Hemisférico; Hemisférico; Bilateral com predomínio à esquerda/direita

C Temporal → Hemisférico → Não-lateralizatório

D Temporal → Hemisférico ou Bilateral com predomínio à esquerda/direita → Generalizado

Padrões intermediários

E Hemisférico → Temporal

F Hemisférico → Não-lateralizatório

G Hemisférico → Generalizado; Hemisférico → Temporal → Generalizado

H Não-lateralizatório → Temporal; Temporal → Não-lateralizatório → Temporal

Padrões difusos

I Não-lateralizatório → Não-lateralizatório

J Não-lateralizatório → Generalizado

L Temporal ipsilateral à EH → Temporal contralateral à EH

M Contralateral à EH

Figura 16: Subgrupos por padrões ictais. PAO: padrão de início ictal. EH: esclerose hipocampal.

Tabela 19. Relação entre os subgrupos por padrões ictais ictal (conforme figura 16) e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Subgrupo	A	10 (9,7)	93 (90,3)	103
	B	5 (31,3)	11 (68,8)	16
	C	6 (19,4)	25 (80,6)	31
	D	11 (23,4)	36 (76,6)	47
	E	0 (0)	2 (100)	2
	F	1 (33,3)	2 (66,7)	3
	G	0 (0)	3 (100)	3
	H	2 (25)	6 (75)	8
	I	4 (12,9)	27 (87,1)	31
	J	3 (18,8)	13 (81,3)	16
	L	2 (40)	3 (60)	5
	M	4 (21,1)	15 (78,9)	19
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,205$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Além disso, nenhuma frequência no padrão de início ictal teve qualquer associação com desfecho pós-operatório (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20. Relação entre o padrão de início ictal associado à esclerose hipocampal e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Padrão início ictal	Ipsilateral	33 (17,1)	160 (82,9)	193
	Não-lateralizatório	8 (14,8)	46 (85,2)	54
	Contralateral	4 (20)	16 (80)	20
Total		45 (16,9)	222 (83,1)	267

$p=0,852$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Tabela 21. Relação entre a frequência/morfologia do padrão de início ictal e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Frequência	Teta	33 (15,3)	183 (84,7)	216
	Beta	5 (45,5)	6 (54,5)	11
	Delta	6 (20)	24 (80)	30
	Alfa	2 (10,5)	17 (89,5)	19
	Descargas repetitivas	2 (25)	6 (75)	8
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,099$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Quanto à esclerose hipocampal, ela também não teve participação relevante na determinação da unilateralidade do padrão ictal (Tabela 22).

Tabela 22. Relação entre a lateralidade da EH e a lateralidade do padrão ictal.

		Padrão ictal		
		Bilateral	Unilateral	Total
EH	Unilateral	145 (54,5)	121 (45,5)	266
	Bilateral	7 (38,9)	11 (61,1)	18
Total		152 (53,5)	132 (46,5)	284

$p=0,198$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

O tempo total de duração da crise epiléptica também não teve relação com desfecho pós-operatório. Foram categorizados 4 períodos: crise menor que 30 segundos (A), entre 31 e 60 segundos (B), entre 60 e 90 segundos (C) e mais que 90 segundos (D) (Tabela 23).

Tabela 23. Relação entre a duração média da primeira crise epiléptica e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		
		Engel não I	Engel I	Total
Duração	A	7 (12,1)	51 (87,9)	58
	B	23 (16,9)	113 (83,1)	136
	C	8 (14)	49 (86)	57
	D	10 (30,3)	23 (69,7)	33
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p=0,135$; chi-quadrado; Duração A: <30 segundos; Duração B: 31 a 60 segundos; Duração C: 61 a 90 segundos; Duração D: >90 segundos; n=pacientes (%).

Alguns casos apresentavam padrão de início ictal unilateral, porém contralateral à lobectomia temporal. Estes casos, chamados discordantes, totalizaram 6,7% dos casos.

Vinte e seis casos foram submetidos à monitorização invasiva (seja ela com o uso de forames ovais ou eletrodos profundos). A chance foi maior nos casos cujo padrão de início ictal de superfície foi contralateral à esclerose hipocampal à ressonância magnética (Tabela 24).

Tabela 24. Relação entre padrão de início ictal na superfície (lateralização coerente com lado da esclerose hipocampal) e a instalação de eletrodos invasivos.

		Invasivo		Total
		Não	Sim	
Padrão ictal	Ipsilateral	182 (94,3)	11 (5,7)	193
	Não-lateralizatório	48 (88,9)	6 (11,1)	54
	Contralateral	13 (65)	7 (35)	20
Total		243 (91)	24 (9)	267

$p < 0,001$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Observou-se pior prognóstico nos pacientes que necessitaram de monitorização invasiva do que aqueles que foram diretamente para cirurgia, com 69,2% de desfecho Engel I nos pacientes com monitorização invasiva contra 84,5% nos pacientes sem monitorização invasiva (Tabela 25).

Tabela 25. Relação entre a instalação de eletrodos invasivos e o desfecho pós-operatório.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Invasivo	Não	40 (15,5)	218 (84,5)	258
	Sim	8 (30,8)	18 (69,2)	26
Total		48 (16,9)	236 (83,1)	284

$p = 0,048$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Como indicação da acurácia da lateralização do padrão de início ictal pelo pesquisador, observou-se sua associação com o lado da lobectomia temporal conforme descrito na literatura (WALCZAK *et al.*, 1992). Quando era possível a lateralização do padrão ictal, foi indicado corretamente o lado esquerdo para lobectomia temporal em 91% dos pacientes, e o lado direito em 93% (Tabela 26).

Tabela 26. Relação entre a localização do padrão de início ictal e o lado da lobectomia temporal.

		Lobectomia		Total
		Esquerda	Direita	
Localização	Não-lateralizatório	32 (59,2)	22 (40,8)	54
	Temporal Esq	107 (97,3)	3 (2,7)	110
	Temporal Dir	12 (12)	88 (88)	100
	Hemisférico Esq	9 (69,2)	4 (30,8)	13
	Hemisférico Dir	0	5 (100)	5
	Bil predomínio Esq	1 (100)	0	1
	Bil predomínio Dir	0	1 (100)	1
Total		161 (56,7)	123 (43,3)	284

$p < 0,001$; teste exato de Fisher; n=pacientes (%).

Não se observou mudança na chance de desfecho favorável nos pacientes cujo padrão de início ictal era unilateral, em relação àqueles com padrão não-lateralizatório.

Não se tratavam de casos inteiramente discordantes; em algum momento (seja na monitorização por meio de eletrodos de forame oval ou profundos) observou-se a convergência de informações que os levou à cirurgia de epilepsia. Desta forma, os dados não permitem determinar prognóstico de

todos os candidatos à cirurgia de epilepsia, uma vez que não há informações sobre aqueles cuja cirurgia não foi realizada.

Finalmente, não foi observada associação entre unilateralidade do padrão ictal e melhor desfecho pós-operatório naqueles pacientes cujo registro interictal registrava descargas epileptiformes unilaterais (Tabela 27).

Tabela 27. Relação entre o padrão ictal e o desfecho pós-operatório nos pacientes com descarga epileptiforme unilateral.

		Desfecho		Total
		Engel não I	Engel I	
Padrão ictal	Bilateral	24 (22,4)	83 (77,6)	107
	Unilateral	13 (12,1)	94 (87,9)	107
Total		37 (17,3)	177 (82,7)	214

$p=0,070$; chi-quadrado; n=pacientes (%).

5. Discussão

5.1 Interpretação dos resultados

Por meio deste estudo, pode-se demonstrar que, na epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal, a lateralidade do EEG ictal não possui valor prognóstico pós-operatório quando considerada isoladamente.

Quando se decide pela cirurgia, devido à convergência de uma série de dados, não se pode prever se o paciente poderá ter melhor desempenho pós-operatório baseado apenas na lateralidade do seu padrão ictal. Independentemente da uni ou bilateralidade de seu padrão ictal à primeira crise, a maioria dos pacientes terá um bom desfecho pós-operatório, com chance de vida livre de crises em cinco anos superior a 75%. Atualmente, o diagnóstico seguro de epilepsia do lobo temporal só pode ser dado por intermédio do VEEG ictal, ainda que dados obtidos ambulatorialmente sejam bons preditores para que a cirurgia seja indicada (CASCINO *et al.*, 1996; CENDES *et al.*, 2000).

A amostra é bem homogênea, exceto pela presença de crise tônico-clônica generalizada, que conceitualmente é sempre uma crise com envolvimento bilateral. Ainda assim, sua presença não contribuiu para alteração do desfecho pós-operatório. A presença de farmacorresistência pode ter sido subestimada, uma vez que se buscou o registro escrito em prontuário desta condição. Ainda que ela estivesse presente, se não houvesse registro ela não seria considerada.

Na literatura, os estudos de padrão ictal de superfície associados a prognóstico pós-operatório na epilepsia de lobo temporal são escassos (ASSAF; EBERSOLE, 1999; PATARAIA *et al.*, 1998; SCHULZ *et al.*, 2000). Tem sido demonstrado que o prognóstico pós-operatório de lobectomia temporal determinado pelo padrão ictal unilateral em superfície só é significativamente associado a desfecho pós-operatório quando associado às descargas interictais temporais exclusivamente ipsilaterais (SCHULZ *et al.*, 2000). Esta observação

não foi confirmada neste trabalho, em que foi observado que descargas epileptiformes interictais bilaterais se associam apenas à bilateralidade do seu padrão ictal, e não com o desfecho pós-operatório.

Entretanto, naquele estudo foi avaliada uma amostra heterogênea, que mistura pacientes não-lesionais e pacientes com esclerose hipocampal. Os pacientes sem lesão epileptogênica identificável à ressonância magnética têm, sabidamente, prognóstico pior do que os lesionais (COHEN-GADOL *et al.*, 2006). O presente trabalho se utilizou apenas de pacientes com a síndrome da epilepsia mesial associada à esclerose hipocampal comprovada pela biópsia. Isso pode determinar com mais robustez a falta de associação entre a lateralidade do padrão ictal isoladamente na aplicação mais comum de cirurgia de epilepsia, a lobectomia temporal nos pacientes com esclerose hipocampal.

Também se estudou a associação da lateralização do padrão ictal e desfecho pós-operatório favorável, que não se revelou significativa (PATARAIA *et al.*, 1998). Entretanto, o tamanho da amostra nesse estudo foi pequeno (24 pacientes), e a chance de erro tipo II é alta, ou seja, assumir que não há diferença entre grupos quando na verdade ela existe. Isso foi reconhecido pelos autores. O que foi notado é que a lateralização do padrão ictal é intimamente associada às descargas interictais temporais unilaterais e lateralidade da esclerose hipocampal.

A frequência/morfologia de apresentação do padrão ictal não teve relação com o desfecho nas observações deste estudo, embora a atividade rítmica de 5 a 9 Hz na região anterior e média do lobo temporal seja classicamente um indicativo de zona epileptogênica com envolvimento de estruturas mesiais do lobo temporal (ASSAF; EBERSOLE, 1999; EBERSOLE; PACIA, 1996; RISINGER *et al.*, 1989).

Observou-se que a propagação da atividade ictal para o lobo temporal contralateral não teve influência no prognóstico pós-operatório. Estudando, por meio de registro invasivo, pacientes cujo registro de superfície não era convergente com epilepsia do lobo temporal unilateral, estudos observaram que o tempo para a propagação ictal para o lobo temporal contralateral não influenciava no desfecho (SPANEDDA *et al.*, 1997). Além disto, a porcentagem

de crises epiléticas com envolvimento contralateral também não teve influência. Curiosamente, o tempo de propagação aumentava à medida que o lobo temporal contralateral apresentava maior índice de atrofia das estruturas mesiais temporais baseado em imagens de ressonância magnética, sugerindo uma “resistência” das estruturas mesiais doentes à recepção da atividade ictal propagada. A predominância de crises com envolvimento contralateral sim, teve relação com desfecho pós-operatório, contanto que a morfologia fosse distinta e especificamente não-sinusoidal, como se fosse uma crise independente.

Outros trabalhos, com uso de registro invasivo (LIEB *et al.*, 1991; LIEB; BABB, 1986) indicam que o tempo para a propagação contralateral pode interferir significativamente no desfecho, de forma que tempos curtos determinam prognósticos piores. Ambos são anteriores à utilização da ressonância magnética na avaliação pré-cirúrgica de epilepsia.

O tempo inferior a 0,5 segundo de propagação ictal para o hipocampo contralateral, baseado em monitorização invasiva, se associa a pior prognóstico após lobectomia temporal (LIEB *et al.*, 1986). Entretanto, este trabalho não diferenciou pacientes pelo substrato patológico, e não se sabia das condições do hipocampo *in vivo*, uma vez que não se dispunha de imagens de ressonância magnética.

Determinou-se que a presença de esclerose hipocampal foi significativamente associada com tempos prolongados de propagação ictal. Naqueles pacientes com esclerose hipocampal, a magnitude da perda neuronal do hipocampo ressecado não apresentava relação com tempos de propagação (LIEB; BABB, 1986). Dessa forma, pode estar ocorrendo situação semelhante à existente nas crises febris, em que não são exatamente elas que predizem bom desfecho pós-operatório, mas sim sua associação com a esclerose hipocampal (MEYER *et al.*, 1954).

A impressão que se tem é que, na verdade, o tempo mais curto para propagação contralateral da atividade ictal pode ser associado à ausência de esclerose hipocampal como substrato patológico. Isso sim pode ser determinante para um desfecho desfavorável, entretanto não poderia ser previsto em estudos anteriores ao advento da ressonância magnética. Dessa forma, amplia-se ainda

mais a indicação consolidada de lobectomia temporal para epilepsia do lobo temporal (WIEBE *et al.*, 2001).

Em relação à esclerose hipocampal bilateral, têm-se o alento de saber que, se os dados foram convergentes para um envolvimento hipocampal unilateral que possa ser levado à cirurgia, seu desfecho pós-operatório não é diferente dos demais pacientes com esclerose hipocampal unilateral. Isso já foi observado em outro trabalho (CUKIERT *et al.*, 2000).

Na literatura, já se determinou que a presença de descargas epileptiformes temporais bilaterais se associam a padrões ictais bilaterais (STEINHOFF *et al.*, 1995), o que foi confirmado neste estudo. Foi percebido que descargas interictais têm boa relação com o lado da esclerose hipocampal, e consequentemente com o lado da lobectomia temporal. A presença de descargas epileptiformes interictais bilaterais não compromete um bom desfecho pós-operatório.

Avaliando-se desfecho pós-operatório na epilepsia do lobo temporal, foi observado que a presença de crises no primeiro ou segundo ano após lobectomia temporal é determinante para desfecho de longo prazo (COHEN-GADOL *et al.*, 2006; FOLDVARY *et al.*, 2000). No presente trabalho, não foi possível fazer estudo semelhante uma vez que o tempo de acompanhamento se limitou a cinco anos; entretanto neste período não houve estabilização do desfecho, que se revelou pior com o passar do tempo (Gráfico 02).

5.2 Fisiopatologia

Os mecanismos de propagação da atividade ictal são estimados de forma mais apurada nos estudos que utilizam monitorização invasiva.

Baseado em análise de agrupamentos, podem ser definidas tendências de propagação da atividade ictal com início na região mesial do lobo temporal. Inicialmente, ocorre propagação para estruturas vizinhas do lobo temporal ipsilateral. Em seguida, há envolvimento do lobo frontal ipsilateral, evoluindo

com atividade do lobo frontal contralateral e finalmente do lobo temporal contralateral. Há uma tendência clara da atividade ictal propagada para o lobo frontal ipsilateral envolver predominantemente a região orbitofrontal ao invés do giro do cíngulo (LIEB *et al.*, 1991).

Além disso, estudos de coerência de fase determinaram que, durante a propagação para lobos frontal e temporal ipsilaterais, a coerência é superior àquela que ocorre com atividade propagada para lobo temporal contralateral, seja em regiões mesiais ou neocorticais. Trata-se de um indício que a atividade regional ipsilateral apresenta relação de dependência mais significativa com a zona de início ictal, entretanto o mesmo não pode ser dito sobre o lobo temporal contralateral. Isso indica que a comissura hipocampal não participa de forma robusta da propagação contralateral de crises originárias da região mesial do lobo temporal, sendo esta função desempenhada pelo corpo caloso (LIEB *et al.*, 1986).

É incerto se a propagação ictal contralateral está relacionada à epileptogênese secundária. Embora tal fenômeno seja observado em várias espécies, desde anfíbios a primatas não-humanos, sua ocorrência em redes neurais hipocampais humanas e na epilepsia da região mesial do lobo temporal não foi diretamente demonstrada (SUTULA, 2001).

Dessa forma, pode-se supor que a ocorrência de propagação da atividade ictal para o hemisfério contralateral poderia ser apenas um reflexo da fisiologia normal do cérebro humano.

5.3 Limitações

Devido ao tamanho da amostra, não foi possível a conferência de todos os registros eletroencefalográficos por neurofisiologistas titulares. Houve revisão de 28 casos, selecionados de forma aleatória por meio de instrumento disponível na internet (www.random.org, acessado 28/07/2011), cuja análise de concordância (medida Kappa) foi de 0,50 (moderada a boa; $p=0,007$; Tabela

28), em conformidade com o índice descrito na literatura (WALCZAK *et al.*, 1992).

Tabela 28. Análise de concordância da lateralidade do padrão ictal.

		Pesquisador		Total
		Unilateral	Bilateral	
Checagem	Unilateral	9 (81,8)	2 (18,2)	11
	Bilateral	5 (29,4)	12 (70,6)	17
	Total	14 (50)	14 (50)	28

$p=0,007$; Kappa=0,50; n=pacientes (%).

Além disso, percebe-se que o pesquisador indicou o lado contralateral à cirurgia em apenas 6,6% dos casos. Isto indica que, ao indicar um lado, havia uma chance de 93,4% para que ele indicasse o lado operado. Em cerca de 19,1% dos casos, o pesquisador indicou apresentação não-lateralizatória. Na literatura, estes índices de acurácia são semelhantes (WALCZAK *et al.*, 1992). Dada a natureza retrospectiva do estudo, o pesquisador não gerou os dados acerca das condições clínicas de cada paciente. Fez-se apenas o registro em prontuário de cada uma das variáveis em estudo, e ainda que se tenha seguido um critério para buscar a consistência dos dados, ele não é infalível. O seguimento ambulatorial tende a ser regular em ambientes acadêmicos, pois ainda que a cada atendimento um profissional diferente realize a consulta, a preceptoria permanece a mesma. O pesquisador entrou em contato pessoalmente com um pequeno número de pacientes para obter apenas o desfecho pós-operatório, e nenhuma outra variável foi pesquisada nesta ocasião.

Além disso, o pesquisador analisou somente a primeira crise registrada ao VEEG. O motivo da escolha foi que, cada vez mais, o registro de apenas uma crise epilética tem sido suficiente na abordagem pré-cirúrgica da epilepsia da

região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal. Dessa forma, buscou-se ampliar a validade externa dos resultados do estudo.

A ocorrência da primeira crise epiléptica já é suficiente para estabelecer a natureza neurológica de distúrbios de comportamento súbitos, auto-limitados e recorrentes, diferenciando-os de eventos paroxísticos não-epiléticos que demandam videoeletroencefalografia diagnóstica (DOHERTY; COLE, 2001).

Com os avanços de neuroimagem, a resolução espacial da investigação melhorou substancialmente, e pôde-se reduzir a utilização de monitorizações invasivas na cirurgia do lobo temporal (DIEHL; LUDERS, 2000).

A retirada de medicação pode induzir a ocorrência de crises tônico-clônicas generalizadas. Isto poderia levar o estudo a observar um excessivo número de padrões ictais bilaterais, não diretamente associados à doença, e sim à retirada de medicação. A análise exclusiva da primeira crise buscou contornar este problema, pois havia um menor número de pacientes em abstinência completa da medicação antiepilética (MARKS *et al.*, 1991).

Finalmente, não se podem extrapolar os resultados deste trabalho para toda a população de pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal. Temos aqui apenas um grupo que seguramente apresentava dados convergentes, uma vez que foram todos operados. Na prática clínica isso nem sempre acontece, como nos pacientes com dupla lesão epileptogênica.

5.4 Futuro

Pesquisas subseqüentes no campo de padrões ictais de superfície na epilepsia do lobo temporal poderiam utilizar populações mais heterogêneas, como as que possuem displasias corticais focais ou mesmo ausência de lesões à imagem de ressonância magnética. Isto refletiria melhor a realidade dos pacientes que estão envolvidos no espectro da epilepsia do lobo temporal.

5.5 Aplicação

Finalmente, pode-se instruir o epileptologista que, confrontado com um paciente com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal, candidato à lobectomia temporal sem necessidade de monitorização invasiva, não se pode afirmar que a chance de vida livre de crises é inferior naqueles cuja primeira crise registrada ao VEEG tenha um padrão ictal bilateral em comparação àqueles que possuem padrão ictal unilateral.

6. Conclusão

6.1 Conclusão principal

O prognóstico pós-operatório dos pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal não é pior nos pacientes cujo padrão ictal da primeira crise epilética possui apresentação bilateral em relação aos que apresentam apresentação unilateral.

6.2 Conclusões secundárias

Não foram identificadas variáveis eletroencefalográficas que pudessem interferir no desfecho pós-operatório de pacientes com epilepsia da região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal.

Houve associação de descargas epileptiformes interictais bilaterais e padrões ictais bilaterais, entretanto isto não teve relação com desfecho pós-operatório.

O desfecho pós-operatório foi pior nos pacientes submetidos à monitorização invasiva.

7. Referências¹

- ADDA, C.C. et al. Prospective memory and mesial temporal epilepsy associated with hippocampal sclerosis. **Neuropsychologia**, Oxford, v. 46, n. 7, p. 1954-1964, 2008.
- ASSAF, B.A.; EBERSOLE, J.S. Visual and quantitative ictal EEG predictors of outcome after temporal lobectomy. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 40, n. 1, p. 52-61, 1999.
- BERG, A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.
- BLÜMCKE I. et al. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdã, v. 36, n. 2, p. 205-223, 1999.
- BLUMER, D. et al. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 39, n. 5, p. 478-486, 1998.
- BORGES, M.A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 62, n. 2A, p. 199-204, 2004.
- 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 Research**, Amsterdã, v. 66, n. 1-3, p. 63-74, 2005.
- CABOCLO, L.O. et al. Correlation between temporal pole MRI abnormalities and surface ictal EEG patterns in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy. **Seizure**, Londres, v. 16, n. 1, p. 8-16, 2007.
- CARPIO, A. et al. Mortality of epilepsy in developing countries. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 46, n. S11, p. 28-32, 2005.
- CASCINO, G.D. et al. Routine EEG and temporal lobe epilepsy: relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 37, n. 7, p. 651-656, 1996.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

CENDES, F. et al. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 57, n. 4, p. 497-500, 2000.

CHRISTENSEN, J. et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. **Lancet Neurology**, Londres, v. 6, n. 8, p. 693-698, 2007.

COHEN-GADOL, A.A. et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. **Jornal of Neurosurgery**, Chicago, v. 104, n. 4, p. 513-524, 2006.

COMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 22, n. 4, p. 489-501, 1981.

COMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 30, n. 4, p. 389-399, 1989.

CUKIERT, A. et al. Results of surgery in patients with bilateral independent temporal lobe spiking (BITLS) with normal MRI or bilateral mesial temporal sclerosis (MTS) investigated with bilateral subdural grids. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 4, p. 1009-1013, 2000.

DE ALMEIDA, A.N.; TEIXEIRA, M.J.; FEINDEL, W.H. From lateral to mesial: the quest for a surgical cure for temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 49, n. 1, p. 98-107, 2008.

DE OLIVEIRA, G.N. et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. **Seizure**, Londres; v. 19, n. 8, p. 479-484, 2010.

DEVINSKY, J.; SCHACHTER, S. Norman Geschwind's contribution to the understanding of behavioral changes in temporal lobe epilepsy: the February 1974 lecture. **Epilepsy and Behavior**, São Diego, v. 15, n. 4, p. 417-424, 2009.

DI GENARO G. et al. Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. **Clinical Neurophysiology**, Amsterdã, v. 114, n. 1, p. 70-78, 2003.

DIEHL, B.; LUDERS, H.O. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 41, n. S3, p. S61-S74, 2000.

DOBESBERGER, J. et al. Video-EEG monitoring: Safety and adverse events in 507 consecutive patients. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 52, n. 3, p. 443-452, 2011.

DOHERTY, C.P.; COLE, A.J. The requirement for ictal EEG recordings prior to temporal lobe epilepsy surgery. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 58, n. 4, p. 678-680, 2001.

EBERSOLE, J.S.; PACIA, S.V. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 37, n. 4, p. 386-399, 1996.

ELSHARKAWY, A.E. et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. **Journal of Neurosurgery**, Chicago, v. 110, n. 6, p. 1135-1146, 2009a.

ELSHARKAWY, A.E. et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. **Epilepsy Research**, Amsterdã, v. 86, v. 2-3, p. 191-199, 2009b.

ENGEL, JR., J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? **Neuroscientist**, Baltimore, v. 7, n. 4, p. 340-352, 2001.

ENGEL, JR, J. Report of the ILAE classification core group. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 47, n. 9, p. 1558-1568, 2006.

ENGEL, JR. J.; DRIVER, M.V.; FALCONER, M.A. Electrophysiological correlates of pathology and surgical results in temporal lobe epilepsy. **Brain**, Londres, v. 98, n. 1, p. 129-156, 1975.

ENGLLOT, D.J et al. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity. **Brain**, Londres, n. 122, p. 3764-3777, 2010.

FAUL, F. et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, Austin, v. 39, n. 2, p. 175-191, 2007.

FISHER, R.S. Epilepsy from the Patient's Perspective: Review of Results of a Community-Based Survey. **Epilepsy and Behavior**, São Diego, v. 1, n. S4, p. S9-S14, 2000.

FISHER, R.S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FOLDVARY, N. et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. **Neurology**, Minneapolis, v. 54, n. 3, p. 630-634, 2000.

FOLDVARY, N. et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 57, n. 11, p. 2022-2028, 2001.

FOUNTAIN, N.B. et al. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures: Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, Minneapolis, v. 76, n. 1, p. 94-99, 2011.

FRENCH, J.A. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. **Annals of Neurology**, Boston, v. 34, n. 6, p. 774-780, 1993.

GIAGANTE, B. et al. Clinical-electroencephalogram patterns at seizure onset in patients with hippocampal sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, Amsterdã, v. 114, n. 12, p. 2286-2293, 2003.

GOTMAN, J.; LEVTOVA, V.; FARINE, B. Graphic representation of the EEG during epileptic seizures. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, Amsterdã, v. 87, n. 4, p. 206-214, 1993.

GRIMES, D.A.; SCHULZ, K.F. Cohort studies: marching towards outcomes. **Lancet**, Londres, v. 359, n. 9303, p. 341-345, 2002.

HELMSTAEDTER, C. et al. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. **Annals of Neurology**, Boston, v. 54, n. 4, p. 425-432, 2003.

HENKEL, A. et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. **Neurology**, Minneapolis, v. 58, n. 2, p. 271-276, 2002.

IVANOVA, J.I. et al. Direct and indirect costs associated with epileptic partial onset seizures among the privately insured in the United States. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 51, n. 5, p. 838-844, 2010.

JACKSON G. D. The diagnosis of hippocampal sclerosis: other techniques. **Magnetic Resonance Imaging**, Nova Iorque, v. 13, n. 8, p. 1081-1093, 1995.

JAN, M.M.; SADLER, M.; RAHEY, S.R. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, Calgary, v. 37, n. 4, p. 439-448, 2010.

JEFFERYS, J.G. Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy: cause or consequence? **Brain**, Londres, v. 122, n. 6, p. 1007-1008, 1999.

JONES, M.W.; ANDERMANN, F. Temporal lobe epilepsy surgery: definition of candidacy. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, Calgary, v. 27, n. S1, p. S11-S13, 2000.

JONES-GOTMAN, M. et al. Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy surgery. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, Calgary, v. 27, n. S1, p. S39-S43, 2000.

KILPATRICK, C. et al. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. **Journal of Clinical Neuroscience**, Melbourne, v. 10, n. 5, p. 535-539, 2003.

KRENDL, R.; LURGER, S.; BAUMGARTNER, C. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. **Neurology**, Minneapolis, v. 71, n. 6, p. 413-418, 2008.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 2010.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. Early identification of refractory epilepsy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000.

KWAN, P.; SPERLING, M.R. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 50, n. S8, p. 57-62, 2009.

LEITE, J.P.; GARCIA-CAIRASCO, N.; CAVALHEIRO, E.A. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. **Epilepsy Research**, Amsterdã, v. 50, n. 1-2, p. 93-103, 2002.

LI, L.M. et al. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: situation assessment. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. S1, p. 5-13, 2007.

LIEB, J.P.; BABB, T.L. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures: II. Relationship to pathology and cell density. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 27, n. 3, p. 294-300, 1986.

LIEB, J.P.; DASHEIFF, R.M.; ENGEL, J., JR. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 32, n. 6, p. 822-837, 1991.

LIEB, J.P.; ENGEL, J., JR.; BABB, T.L. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 27, n. 3, p. 286-293, 1986.

LODDENKEMPER, T.; KOTAGAL, P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, São Diego, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2005.

MANFORD, M.; FISH, D.R.; SHORVON, S.D. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. **Brain**, Londres, v. 119, n. 1, p. 17-40, 1996.

MARGERISON, J.H.; CORSELLIS, J.A. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. **Brain**, Londres, v. 89, n. 3, p. 499-530, 1966.

MARKS, D.A. et al. Clinical and electrographic effects of acute anticonvulsant withdrawal in epileptic patients. **Neurology**, Minneapolis, v. 41, n. 4, p. 508-512, 1991.

MATHERN, G.W.; PRETORIUS, J.K.; BABB, T.L. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. **Journal of Neurosurgery**, Chicago, v. 82, n. 2, p. 220-227, 1995.

MATTSON, R.H. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 313, n. 3, p. 145-151, 1985.

MCCLELLAND, S., III; GUO, H.; OKUYEMI, K.S. Population-Based Analysis of Morbidity and Mortality Following Surgery for Intractable Temporal Lobe Epilepsy in the United States. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 68, n. 6, p. 725-729, 2011.

PATARAIA, E. et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 39, n. 6, p. 608-614, 1998.

QUESNEY, L.F. Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 27, n. S2, p. S27-S45, 1986.

RISINGER, M.W. et al. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. **Neurology**, Minneapolis, v. 39, n. 10, p. 1288-1293, 1989.

ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. **Brain**, Londres, v. 124, n. 9, p. 1683-1700, 2001.

SANDER, J.W.; SHORVON, S.D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 50, n. 7, p. 829-839, 1987.

SCHUELE, S.U.; LUDERS, H.O. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. **Lancet Neurology**, Londres, v. 7, n. 6, p. 514-524, 2008.

SCHULZ, R. et al. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 41, n. 5, p. 564-570, 2000.

SCOTT, R.A.; LHATOO, S.D.; SANDER, J.W. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 79, n. 4, p. 344-351, 2001.

SEMAH, F. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology**, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 1256-1262, 1998.

SO, E.L. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Nova Iorque, v. 23, n. 4, p. 353-357, 2006.

SO, N. et al. Depth electrode investigations in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. **Annals of Neurology**, Boston, v. 25, n. 5, p. 423-431, 1989.

SPANEDDA, F.; CENDES, F.; GOTMAN, J. Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 38, n. 12, p. 1300-1314, 1997.

SPENCER, S.; HUH, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. **Lancet Neurology**, Londres, v. 7, n. 6, p. 525-537, 2008.

STEINHOFF, B.J. et al. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. **Neurology**, Minneapolis, v. 45, n. 5, p. 889-896, 1995.

STONE, J. et al. Who is referred to neurology clinics?--the diagnoses made in 3781 new patients. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Amsterdã, v. 112, n. 9, p. 747-751, 2010.

SUTULA, T.P. Secondary epileptogenesis, kindling, and intractable epilepsy: a reappraisal from the perspective of neural plasticity. In: ENGEL J.,JR; SCHWARTZKROIN P. A.; MOSHÉ S. L.; LOWENSTEIN D. H. (Ed.). **Brain Plasticity and Epilepsy**. São Diego: Academic Press, 2001. cap. 16, p. 376.

TAYLOR, D.C.; MARSH, S.M. Hughlings Jackson's Dr Z: the paradigm of temporal lobe epilepsy revealed. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 43, n. 9, p. 758-767, 1980.

THOM, M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. **Brain Pathology**, Zurique, v. 19, n. 4, p. 565-572, 2009.

URBACH, H. Imaging of the epilepsies. **European Radiology**, Berlim, v. 15, n. 3, p.494-500, 2005.

VANDENBROUCKE, J.P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 147, n. 8, p. W163-W194, 2007.

VELASCO, T.R.; MATHERN G.W. Surgical treatment of refractory temporal lobe epilepsy. In: WYLLIE E (Ed). **Wyllie's Treatment of Epilepsy**. 5 ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. cap. 82, p. 922-937.

SUTULA, T.P. Secondary epileptogenesis, kindling, and intractable epilepsy: a reappraisal from the perspective of neural plasticity. In: ENGEL J.,JR; SCHWARTZKROIN P. A.; MOSHÉ S. L.; LOWENSTEIN D. H. (Eds). **Brain Plasticity and Epilepsy**. São Diego: Academic Press, 2001. Cap. 16, p. 355-386.

VELASCO, T.R. et al. Utility of ictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 68, n. 2, p. 431-436, 2011.

VELASCO, T.R. et al. Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 77, n. 4, p. 485-488, 2006.

WALCZAK, T.S.; RADTKE, R.A.; LEWIS, D.V. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. **Neurology**, Minneapolis, v. 42, n. 12, p. 2279-2285, 1992.

WALCZAK, T.S. et al. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. **Neurology**, Minneapolis, v. 40, n. 3-1, p. 413-418, 1990.

WIEBE, S. et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 345, n. 5, p. 311-318, 2001.

WIESER W.G. et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 42, n. 2, p. 282-286, 2001.

WILLIAMSON, P.D. et al. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. **Epilepsia**, Nova Iorque, v. 39, n. 11, p. 1182-1188, 1998.

WILLMANN, O. et al. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: a meta-analysis. **Seizure**, Londres, v. 16, n. 6, p. 509-520, 2007.

APÊNDICE A. Índice para localização de dados (iniciativa STROBE)

	Número do item	Página	Parágrafo
Título e resumo	1	5	1
Introdução	2	15	1
Objetivos	3	31	1
Desenho do estudo	4	32	1
Local	5	32	2
Participantes	6	32	4
Variáveis	7	38	1
		51	2
Dados	8	34	2
		50	5
Atenuação de vícios	9	91	2
Tamanho do estudo	10	56	1
Variáveis quantitativas	11	57	1
Métodos estatísticos	12	57	1
Amostra	13	59	1
Dados descritivos	14	62	1
Desfechos	15	66	2
Resultados principais	16	77	1
Outras análises	17	66	2
Conclusão	18	95	1
Limitações	19	91	2
Interpretação	20	89	4
Aplicação	21	93	4
Custeio	22	58	1

APÊNDICE B. Artigo submetido ao periódico Clinical Neurophysiology

Scalp ictal EEG pattern does not predict postsurgical seizure outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a cohort study.

Monnerat BZ, Velasco TR, Assirati JA Jr, Carlotti CG Jr, Sakamoto AC.

Centro de Cirurgia de Epilepsia, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto/SP, Brasil.

Corresponding author: Bruno Z Monnerat; bzmonnerat@usp.br; Phone +55 16 3602-2613; Fax +55 16 3633-0760.

Keywords: epilepsy, temporal lobe, ictal EEG, epilepsy surgery, prognosis.

Competing interests: none declared.

Acknowledgments: this study was accomplished with the invaluable assistance of Drs. Vera C Terra, Ana Paula P Martins, Veriano Alexandre Jr, Kylvia Giselle F D Pinto and Mrs. Elidia Magnani and Adriana Nogueira. There are no financial interests and no funding sources supporting this study.

Highlights:

- Lack of prognostic value of ictal scalp EEG for mesial temporal lobe epilepsy surgery.

- In patients with bilateral temporal interictal epileptiform discharges, there is an association with bilateral ictal EEG patterns.
- The decision to withdraw antiepileptic medication after surgery should not be based on presurgical scalp ictal EEG.

ABSTRACT

Objective: To investigate the prognostic value of ictal scalp EEG patterns in drug-resistant temporal lobe epilepsy associated to hippocampal sclerosis (MTLE-HS) undergoing temporal lobectomy.

Methods: Ictal scalp EEGs of the first seizure recorded during presurgical long-term video-EEG monitoring of 284 patients were reviewed for localization, morphology and frequency of presentation and evolution. The postsurgical outcome regarding seizure occurrence (Engel's classification) was verified at one, two, and five years after surgery. In the study we assessed the association between the characteristics of ictal EEG and seizure outcome.

Results: There is no significant association between ictal EEG characteristics and postsurgical seizure outcome. An Engel I seizure outcome was observed in 87.1% of the patients with unilateral ictal EEGs, and in 79.6% of the patients with bilateral ictal EEGs ($p=0.092$). The morphology and frequency of the ictal discharges had no prognostic value either.

Conclusion: The analysis of localization, morphology, and lateralization on the ictal EEG patterns did not provide prognostic information in patients with MTLE-HS.

Significance: The ictal EEG is not a reliable tool to predict seizure outcome in drug-resistant temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis undergoing temporal lobectomy.

1. Introduction

Mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is the most frequent epilepsy syndrome in patients with pharmaco-resistant focal seizures. A meta-analysis performed to assess evidences of effectiveness of anteromesial temporal lobe resection for such patients has encountered only one Class I and 24 Class IV studies indicating that the benefit of surgery is greater than treatment with antiepileptic drugs (AEDs) alone, and that the risks are at least comparable (Engel et al., 2003). However, long-term outcome studies have shown that one third of patients submitted to temporal resections still persists with seizures following surgery (Cohen-Gadol et al., 2006). In addition, from those MTLE-HS patients who stop taking AEDs following successful surgery, up to 75% of them will experience a seizure recurrence (Schmidt et al., 2004). Therefore, questions emerge on how to better predict postsurgical seizure outcome in these patients and how to define beforehand which of them are under greater risk for seizure recurrence after surgery.

Previous studies have already shown that, in MTLE-HS, absence of histopathological evidence of hippocampal sclerosis (Elsharkawy et al., 2009), incompleteness of the resection (Arruda et al., 1996), a positive history of secondary generalized seizures (Janszky et al., 2005), and the presence of epileptogenic lesions other than hippocampal atrophy on MRI (Hennessey et al., 2000) are associated with worse seizure outcome after temporal resections. Regarding the interictal scalp EEG, the presence of spikes lateralized to the side of the hippocampal atrophy is associated with good postsurgical outcome

(Radhakrishnan et al., 1998; Elsharkawy et al., 2009). In relation to ictal EEG patterns few studies have specifically addressed its prognostic value. Assaf and Ebersole (1999) have observed that the frequency and the morphology of EEG presentation could function as a prognostic marker (Assaf and Ebersole, 1999). In their study, however, the sample was mixed and included patients without HS. Conversely, other studies failed to find any evidence of prognostic information from the analysis of scalp ictal EEG (Pataria et al., 1998), but the sample size was generally too small. Therefore, it is still uncertain whether detailed analysis of ictal scalp EEG morphology and of the propagation patterns could indicate which patients would have better outcome after temporal lobectomy for MTLHS. To address this specific question of the postsurgical implications of the characteristics of the ictal EEG patterns we designed this study considering a larger sample of operated patients and a longer postsurgical follow-up.

2. Patients and Methods

2.1. Patients and inclusion/exclusion criteria

This is a retrospective cohort study conducted at the Epilepsy Surgery Center, at Ribeirão Preto Medical School University Hospital, São Paulo, Brazil, between February 2009 and July 2011.

The Epilepsy Surgery Center database was searched for patients fulfilling the following inclusion criteria:

1. Anteromesial temporal lobectomies performed from 1994 to 2004;

2. Pathologically proven hippocampal sclerosis;
3. Video-EEG consistent with seizures originating in the temporal lobe (complex partial seizures, anterior temporal interictal sharp waves or spikes and ictal patterns at temporal chains on longitudinal montages) (Risinger et al., 1989; Williamson et al., 1998);
4. MRI showing exclusively hippocampal atrophy on T1-weighted sequences and increased signal intensity on T2-weighted sequences, indicative of hippocampal sclerosis;
5. At least one year follow-up.

We excluded patients with dual pathology, less than 18 years old, abnormality on physical neurological exam as a result of cerebral injury, predominant extratemporal or generalized interictal discharges, and those with an IQ < 60. Ictal EEGs were reviewed by the principal investigator (BZM), and in part randomly checked by a senior neurophysiologist (TRV). The postsurgical seizure outcomes were annotated at pre-defined endpoints at one, two, and five years after surgery.

2.2. Data collection

All patients underwent a predefined presurgical evaluation protocol including medical history, neurological examination, neuroimaging studies, video-EEG monitoring, neuropsychological testing, psychiatric and psychosocial assessments. All subjects were scanned with 1.5-T MRI equipment (Siemens Magnetom Vision, Erlangen, Germany) using a commercially available head coil with circular polarization. The MRI protocol included the following

sequences: (1) a sagittal T1-weighted 3D magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence; (2) axial double echo turbo spin-echo (TSE) PD-T2-weighted imaging; (3) a pair of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences; and (4) a coronal turbo short-tau inversion recovery (STIR) sequence.

Scalp ictal EEG was obtained using the Vanguard proprietary software (Cleveland Clinic, Cleveland OH, USA). The international 10-20 system, modified for temporal lobe epilepsy monitoring (10-10 system) including sphenoidal electrodes was used. Sampling rate of 200 Hz, time constant of 0.1s and notch filter of 60 Hz were applied. Epochs of 10 seconds were analyzed each time. As part of the routine protocol of our institution, antiepileptic medication was gradually discontinued during the long-term monitoring, at the discretion of the physician in charge for the patient at the time. Recording of at least two patients' habitual seizures was required for the analysis of the seizure onset zone.

All patients had neuropsychological testing, psychiatric and psychosocial assessments, and, whenever appropriate, intracarotid amobarbital testing for memory and speech representation was additionally performed.

2.3. Variables

2.3.1. Ictal scalp EEG

The seizure logs annotated by the EEG technicians during the study were used to locate the first epileptic seizure recorded for each patient during the long-term monitoring. For the purposes of this study only the first seizure

was analyzed as representative of the ictal EEG patterns. The ictal scalp EEG was evaluated according to established criteria published elsewhere (Steinhoff et al., 1995), as follows:

1. Left temporal or right temporal, if the amplitude ratio of the temporal versus the parasagittal chain was $> 2:1$ and the ratio between left/right EEG amplitude was $> 2:1$. Seizures with ictal localization in unilateral temporal for the whole seizure event were classified as unilateral.
2. Left hemispheric or right hemispheric, if the ictal EEG involved both temporal and parasagittal chains, left or right, but the amplitude ratio of the temporal versus the parasagittal chain was $< 2:1$ and the ratio between left and right EEG amplitude was $> 2:1$. Seizures with ictal localization in unilateral hemisphere for the whole seizure event were classified as unilateral.
3. Non-lateralizing, if the ratio between left and right EEG amplitude in both bipolar and referential montage was $< 2:1$, or in the presence of secondary generalization. Seizures with non-lateralizing ictal EEGs were classified as bilateral, as well as those with switch of lateralization, when the dominant EEG ictal discharge changed from one to the other hemisphere.

The patients were grouped regarding the localization of their ictal EEGs as unilateral or bilateral according to the above mentioned rules, and also by the localization of the ictal EEGs in relation to mesial temporal sclerosis (MTS) on MRI as (i) ipsilateral: when the side of the unilateral ictal EEG coincided with the side of MTS; (ii) non-lateralizing: when there was no lateralization of the ictal

EEG, regardless of the side of MTS; or (iii) contralateral: when the side of the ictal EEG was in the opposite side of the MTS. Patients with bilateral hippocampal sclerosis were excluded from this second allocation.

All ictal EEG data were reviewed by the principal investigator (BZM). To assess the interobserver reliability, 10% of the sample was randomly selected for a blind review by a senior neurophysiologist (TRV). Both observers independently reviewed the data and their conclusions were compared. A fair to good correlation was obtained ($k=0.5$, $p=0.001$), similar to studies of interobserver reliability in complex partial seizures previously published (Walkzac et al., 1992).

There was one death in the cohort, remotely after surgery, due to drowning.

2.3.2. *Seizure outcome*

All patients had at least one year of postsurgical follow-up, 97.8% of them had two years of follow-up, and 90.8% of the total sample had five years of follow-up. The post-surgical seizure outcome was assessed at one, two, and five years of follow-up, and the patients classified in two subgroups: Seizure-free (Engel class I) and not seizure-free (Engel classes II, III, and IV) (Engel Jr et al., 1993). All medical charts were reviewed by the principal investigator (BZM).

2.3.3. *Clinical variables*

All clinical charts were reviewed and the following variables were assessed: 1) location of interictal spikes; 2) presence of focal slowing; 3) presence of initial precipitating injury; 4) presurgical seizure frequency; 5) status epilepticus; 6) epilepsy duration; and 7) postsurgical seizure recurrence. Interictal spikes were considered unilateral if $\geq 90\%$ were localized in one of the temporal lobes. Only delta slowing was considered as focal slowing, regardless of its intermittent or continuous character.

2.3.4 *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed through the PAWS Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago IL, USA). To evaluate associations between categorical variables we used chi-square and Fisher's exact tests. T-test was applied for continuous variables. The Kaplan-Meier survival estimate was employed to assess postsurgical seizure outcome. To calculate the sample size we performed a pilot study analyzing the results of 94 patients. A difference of 13% in the seizure-free outcome rate favoring unilateral versus bilateral ictal pattern was found. The power analysis concluded that 140 patients would be necessary per group to detect a 13% absolute difference, with an 80% power, at a level of significance of 0.05. These calculations assumed that an absolute difference higher than 10% on the primary outcome measures would be clinically relevant.

For exploratory purposes, a univariate statistical analysis was initially performed to compare patients with unilateral to those with bilateral EEG ictal

pattern, regardless of seizure outcome. To control for confounding variables, we performed a multivariate analysis (binary logistic regression) considering those variables with a p-value lower than 0.3 at univariate analysis.

3. Results

The selection of patients followed the diagram on Figure 1. The clinical characteristics of the final cohort are shown in Table 1.

3.1. Preoperative clinical characteristics

There were 149 (52.4%) female and 135 (47.6%) male patients, with age at surgery varying from 18 to 69 years old (mean 36.4 ± 9.2 years), and the mean duration of epilepsy was 25.6 ± 9.9 years. Risk factors for epilepsy were observed in 141 (49.6%) patients, and included febrile seizures (61.7%), followed by neurocysticercosis (17.7%), head trauma (7.8%), birth complications (7.8%), and meningitis (5%). The commonest AED used was carbamazepine (53.3%), followed by phenytoin (28.4%), and phenobarbital (13%). The most frequent occurrence of seizures was weekly (54.8%). Interictal EEG discharges were recorded in 95.5% of the patients. In 79.2% of them, they were unilateral ($\geq 90\%$ on one side), being 59.8% on the left, and 40.2% on the right temporal region. The only significant association found was between bilateral temporal interictal discharges and bilateral ictal EEG. At inspection of MRI, MTS was located on the left hemisphere in 53.2% of the patients, on the right in 40.5%, and bilateral in 6.3%.

3.2. *Characteristics of the ictal EEG*

A total of 284 seizures were assessed (Table 2). Regarding ictal EEG patterns, 33.8% of patients had one single pattern at onset (PAO) from the beginning to the end of the seizure. The commonest presentation was in the theta frequency (76.1%), followed by the delta (10.6%), alpha (6.6%), beta (3.9%), and repetitive discharges pattern (2.8%). The mean duration of the seizure was 27.2 seconds ($\pm 20.7s$) and the localization was temporal in 73.9% (left in 52.3% and right in 47.7%). The ictal EEG pattern consisted of the PAO plus one late significant pattern (LSP) in 54.5% of the patients. This LSP was predominantly in the theta range (46.3%), followed by delta (14.9%), alpha (1.6%), beta (1%) and repetitive discharges (36.2%). Mean duration of the LSP was 25.6 seconds (± 190), and secondary generalization occurred in 35.1% of the patients at this point. Non-lateralizing EEG patterns occurred in 29.2% of the cases. The remaining 33 (11.5%) cases had more than one LSP. Finally, according to the criteria defined above, 132 (46.7%) patients were classified as having an unilateral EEG pattern and 152 (53.5%) a bilateral EEG pattern.

In patients with unilateral hippocampal sclerosis, an ipsilateral ictal EEG pattern occurred in 204 (76.7%) patients, non-lateralizing patterns in 46 (17.3%), and contralateral patterns in 16 (6%).

3.3. *Preoperative ictal EEG and interictal EEG*

Ninety-five percent of our patients had interictal epileptiform discharges. Of them, 98.1% had discharges restricted to the temporal electrodes, being

unilateral in 79.2% of the time (spike index $\geq 90\%$ on either side). There was a significant association between the presence of bilateral interictal temporal epileptiform discharges and bilateral ictal EEG. Of those patients with bilateral temporal discharges, 37 (66.1%) had a bilateral EEG ictal pattern, while 19 (33.9%) that had a unilateral EEG pattern. The interictal epileptiform discharge localization was ipsilateral to the side of the ictal EEG and MRI in 207 patients (207/214; 97.2%; $p < 0.001$; Fisher's exact test).

3.4. Invasive investigations

In 26 patients (9.2%), in whom the ictal EEG was non-lateralizing, bilateral, or contralateral to the side of HS, an invasive study was conducted for clarification of the epileptogenic zone (foramen ovale and/or depth electrodes), according to our center's protocols previously published (Velasco et al., 2006). In this group, five patients (19.2%) were submitted to invasive monitoring by depth or subdural electrodes, and 21 patients (80.8%) by foramen ovale electrodes. There was a significant association between the scalp EEG ictal onset contralateral to the HS on MRI and performance of invasive monitoring ($p < 0.001$; chi-square test).

3.5. Ictal EEG and postoperative seizure outcome

There was no relationship between the type of the EEG ictal pattern (unilateral or bilateral) and the likelihood of being seizure-free after temporal lobectomy. There were 115 patients (87.1%) who had a unilateral EEG pattern and seizure-free outcome at last follow-up, and 17 patients (12.9%) who had a

unilateral EEG seizure pattern and are not seizure-free at last follow up ($p=0.092$; chi-square test). Moreover, 79.6% of patients with bilateral EEG ictal patterns ended up being seizure-free at last follow up.

Also, ictal EEG pattern and side of unilateral HS (ipsilateral, non-lateralizing and contralateral) was not significantly associated with postsurgical seizure outcome ($p=0.576$; table 3).

In the subgroup of patients submitted to invasive investigations, seizure-freedom was achieved in 18 patients (69.2%), and seizure recurrence occurred in 8 patients (30.8%). There was a significant association between invasive monitoring and worst seizure outcome ($p=0.048$, chi-square test).

4. Discussion

In a cohort of 284 patients with MTLE-HS, we evaluated scalp ictal EEG patterns regarding duration, frequency, and propagation to the contralateral side and their relationship with postsurgical seizure outcome. We hypothesized that distinct ictal EEG patterns and seizure spread would predict seizure outcome after surgery, exploring the idea that involvement of both sides would indicate a potential increased epileptogenicity in the contralateral side of the temporal lobectomy. However, contradicting our hypothesis, the analysis of these scalp ictal EEG characteristics did not correlated with postsurgical seizure outcome. For example, the Engel I outcome at last follow-up was 87.1% for the group with unilateral ictal EEG pattern, versus 79.6% in the bilateral ictal EEG pattern

group. This small (7.5%) difference in outcome was proved to be non-significant ($p=0.092$, Chi-square test; Figure 2).

A previous study evaluating TLE patients with depth electrodes have shown that the propagation time to the contralateral hippocampal formation is related to seizure outcome. Contradicting our findings, interhemispheric propagation times of < 0.5 s were associated with worst postsurgical seizure outcome (Lieb et al., 1986a). However, this study was performed in the 1980s, and included patients with refractory complex partial seizures operated before the MRI era. Therefore, in their cohort they probably included a heterogeneous group of patients, including both patients with and without HS. In fact, in their study they showed that HS was associated with longer propagation intervals (Lieb,et al., 1986b), and this observation obviously raised the question whether the lesion itself instead of the propagation time was responsible for a better outcome (Elsharkawy et al., 2009; Cohen-Gadol et al., 2006). Our study was performed in a homogeneous group of patients with the syndrome of MTLE associated with HS, which can explain why we did not find this association.

Few studies have previously evaluated scalp EEG ictal patterns and post-surgery seizure outcome in temporal lobe epilepsy (Steinhoff et al., 1995; Patariaia et al., 1998; Assaf and Ebersole, 1999; Schulz et al., 2000; Giagante et al., 2003). It had been shown that a seizure-free outcome is associated with a unilateral EEG ictal pattern only in the case of the occurrence of unilateral interictal temporal discharges (Steinhoff et al., 1995; Patariaia et al., 1998; Schulz et al., 2000). We were not able to confirm this observation. We just observed that bilateral interictal discharges were correlated with a bilateral ictal

pattern. Moreover, interictal discharges unilateral to the side of HS in our cohort were not associated with a better postsurgical seizure outcome.

When used as a localization criterion, the ictal rhythmic theta frequency is considered very helpful to define the participation of the temporal lobe in the epileptogenic zone (Risinger et al., 1989; Assaf and Ebersole, 1999). However, our results indicate that its presence was not able to predict postsurgical seizure outcome.

We choose to analyze only the first seizure because, similar to other centers, most patients with TLE have their drugs reduced during the video-EEG monitoring. Antiepileptic drug tapering could lead, for example, to iatrogenic secondary generalized seizures in patients who habitually have only complex partial seizures. Therefore, the first seizure should be the one that closely resembles the usual clinical condition. Also, this allowed us to achieve a bigger sample size, decreasing the chance of type II errors. We believe that our sample size was large enough to be confident in the assumption that indeed the ictal EEG pattern is not an appropriate prognostic instrument. Inter-observer differences are common in the interpretation of ictal onsets. In our study the correlation coefficient between two interpreters regarding unilateral or bilateral ictal patterns was within previously described ranges (Walczak et al., 1992). There was only one death in our cohort, not related to the epilepsy surgery, and 91% of our sample had at least five years follow-up.

In this group of MTLE-HS patients submitted to temporal lobectomy, scalp ictal EEG patterns could not predict outcome when ictal patterns involved

both hemispheres, compared to patterns restricted to only one hemisphere. This could indicate that, in MTLE-HS, the propagation of ictal activity to the contralateral hemisphere could be a normal pattern of seizure propagation of an epileptogenic focus localized in the hippocampal formation. Our study clearly indicates that propagation to the contralateral side does not implicate in a more widespread disease.

5. References

Arruda F et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalo-hippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol* 1996; 40(3):446-50.

Assaf BA , Ebersole JS. Visual and quantitative ictal EEG predictors of outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1999;40(1):52-61.

Cohen-Gadol AA et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104(4):513-524.

Elsharkawy AE et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 2009;110(6):1135-1146.

Engel J Jr et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology*. 2003;60(4):538-47.

Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001;7(4):340-352.

Engel Jr., J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., et al., 1993. Outcome with respect to epileptic seizure. In: Engel Jr., J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. Raven Press, New York, pp. 609—62.

Giagante B et al. Clinical-electroencephalogram patterns at seizure onset in patients with hippocampal sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2003;114(12):2286-2293.

Janszky J et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128(2):395-404.

Lieb JP, Engel J Jr., Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia* 1986;27(3):286-293.

Lieb JP, Engel J Jr., Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. II. Relationship to pathology and cell density. *Epilepsia* 1986;27(3):294-300.

Pataria E et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(6):608-614.

Radhakrishnan K et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998;51(2):465-471.

Risinger MW, Engel J Jr, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39(10):1288-1293.

Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. The chance of curing following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and how do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res* 2004;60(2-3):187-201.

Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(5):564-570.

Steinhoff B, So NK, Lim S, Lüders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology* 1995;45(5):889-896.

Velasco TR et al. Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(8):1300-1307.

Walczak TS, Radtke RA, Lewis DV. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology* 1992;42(12):2279-2285.

Williamson PD et al. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia* 1998;39(11):1182-1188.

6. Figure legends

Figure 1. Flowchart showing the inclusion criteria. MTS: mesial temporal sclerosis.

Figure 2. Kaplan-Meier estimate of Engel I outcome in unilateral and bilateral ictal EEG status; $p=0.099$.

Table 1. Clinical characteristics of the overall cohort and divided by ictal EEG status (unilateral vs bilateral).

	Overall group (n=284)	Unilateral group (n=132)	Bilateral group (n=152)	p-value
Female; N (%)	149 (52.4)	69 (46.3)	80 (53.7)	0.952
Mean age of epilepsy onset; years (range)	11 ($\pm$ 7.8)	11.6 ($\pm$ 7.3)	11.1 ($\pm$ 8.2)	0.658
Mean age at surgery; years (range)	36.4 ($\pm$ 9.2)	37.8 ($\pm$ 9.1)	35.9 ($\pm$ 10.1)	0.093
Mean epilepsy duration at surgery; years (range)	25 ($\pm$ 9.9)	26.2 ($\pm$ 9.3)	25.1 ($\pm$ 10.5)	0.358
Risk factor present; N (%)	141 (49.6)	67 (47.5)	74 (53.5)	0.727
Mean seizure frequency pre-op; N (%)				
Monthly	39 (13.8)	20 (15.2)	24 (15.8)	0.487
Weekly	156 (54.7)	89 (67.4)	98 (64.5)	
Daily	53 (18.7)	23 (17.4)	30 (19.7)	
Bilateral interictal EEG; N (%)	56 (19.8)	19 (14.4)	37 (24.3)	0.038
Side of hippocampal sclerosis in MRI; N (%)				
Left	151 (53.2)	67 (50.8)	84 (55.3)	0.401
Right	115 (40.5)	54 (40.9)	61 (40.1)	
Bilateral	18 (6.3)	11 (8.3)	7 (4.6)	
Side of surgery; N (%)				
Left	161 (56.7)	72 (54.5)	89 (58.6)	0.497
Right	123 (43.3)	60 (45.5)	63 (41.4)	
Seizure outcome; N (%)				
Engel I	236 (83.1)	115 (87.1)	121 (79.6)	0.092
Engel II, III, IV	48 (16.9)	17 (12.9)	31 (20.4)	

Table 2. Characteristics of ictal scalp EEG.

	Overall group (n=284)
Presentation; N (%)	
PAO only	96 (33.8)
PAO + 1 LSP	155 (54.5)
PAO + 2 LSP	32 (11.2)
PAO + 3 LSP	1(0.3)
Duration in seconds ($\pm$ SD)	
PAO	27.2 ($\pm$ 20.7)
LSP	25.6 ($\pm$ 190)
Total	53 ($\pm$ 216)
PAO frequency; N (%)	
Delta	30 (10.6)
Theta	217 (76.1)
Alpha	18 (6.6)
Beta	11 (3.9)
Repetitive spiking	8 (2.8)
PAO localization; N (%)	
Temporal	
Left	110 (38.7)
Right	100 (35.2)
Hemispheric	
Left	13 (4.6)
Right	5 (1.8)
Bilateral	
To the left	1 (0.4)
To the right	1 (0.4)
Non-lateralizing	54 (19)
LSP frequency; N (%)	
Delta	28 (14.9)
Theta	87 (46.3)
Alpha	3 (1.6)
Beta	2 (1)
Repetitive spiking	68 (36.2)
LSP localization; N (%)	
Temporal	
Left	30 (16)
Right	21 (11.2)
Hemispheric	
Left	4 (2.1)
Right	7 (3.7)
Bilateral	
To the left	3 (1.6)
To the right	2 (1.1)
Non-lateralizing	55 (29.2)
Secondary generalization (%)	66 (35.1)

PAO: pattern at onset. LSP: late significant pattern.

Table 3. Univariate analysis of predictors for seizure outcome.

	Seizure outcome	
	Engel I (N=236)	Engel II, III, IV (N=48)
Female, N (%)†	125 (83.9)	24 (16.1)
Epilepsy duration; years (range)‡	25.6 (10)	25.2 (10.2)
Risk factors present; N (%)†	119 (84.4)	22 (15.6)
Mean age of epilepsy onset; years (range) ‡	11.5 (7.9)	10.6 (7.7)
Mean age at surgery; years (range)‡	37 (9.4)	35.9 (11.3)
Daily seizures ; N(%)	44 (18.6)	9 (18.8)
Submitted to invasive monitoring; N (%)†		
Yes	18 (9.2)	8 (30.8)
No	218 (84.5)	40 (15.5)
Side of MTS at MRI; N (%) *		
Unilateral	222 (94.1)	44 (91.7)
Bilateral	14 (5.9)	4 (8.3)
Side of surgery; N (%)†		
Left	130 (55.1)	31 (64.6)
Right	106 (44.9)	17 (35.4)
Interictal EEG; N (%)†		
Unilateral	189 (80.1)	39 (81.3)
Bilateral	47 (19.9)	9 (18.8)
Ictal EEG/MTS concordance; N (%)†		
Ipsilateral	170 (76.6)	34 (77.3)
Non-lateralizing	40 (18.0)	6 (13.6)
Contralateral	12 (5.4)	4 (9.1)
Ictal status; N (%)†		
Unilateral	115 (87.1)	17 (12.9)
Bilateral	121 (79.6)	31 (20.4)

† chi-square test; ‡ t-test; *Fisher's exact test. MTS=mesial temporal sclerosis.

Figure 1. Flowchart showing the inclusion criteria. MTS: mesial temporal sclerosis

Figure 2. Kaplan-Meier estimate of Engel I outcome in unilateral and bilateral ictal EEG status; $p=0.099$.