

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARIA JÚLIA DE OLIVEIRA SANTOS GUALBERTO

Contribuição diagnóstica da subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e seu alinhamento com a ressonância magnética (SISCOM), na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal

Ribeirão Preto
2023

MARIA JÚLIA DE OLIVEIRA SANTOS GUALBERTO

Contribuição diagnóstica da subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e seu alinhamento com a ressonância magnética (SISCOM), na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Investigação Biomédica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

Ribeirão Preto
2023

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.

Santos Gualberto, Maria Júlia de Oliveira

Contribuição diagnóstica da subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e seu alinhamento com a ressonância magnética (SISCOM), na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal, 2023.

68 p.: il.;

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

Orientador: Wichert-Ana, Lauro.

1. Epilepsia. 2. Cirurgia. 3. Displasia Cortical Focal. 4. SPECT. 5. SISCOM.

SANTOS GUALBERTO, M. J. O. **Contribuição diagnóstica da subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e seu alinhamento com a ressonância magnética (SISCOM), na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal.** 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Aprovado em: 12/05/2023

Parecer da Comissão Julgadora *

Eu, Marcia Rita Pessini _____, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). Ribeirão Preto, aos 12 dias do mês de maio de 2023.


Benedicto Oscar Colli


Marino Muxfeldt Bianchin



Lauro Wichert Ana
Presidente da Comissão Julgadora

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

DEDICATÓRIA

A vida não é fácil para nenhum de nós, mas isso não importa. O que importa é preservar e, acima de tudo, ter confiança em si mesmo. É preciso sentir confiança para fazer algo e alcançar os objetivos, custe o que custar.

(Marie Curie)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lauro Wichert Ana, orientador deste trabalho, pelos ensinamentos e apoio durante esta jornada. Neste momento meu sentimento é de muita gratidão pela oportunidade e confiança para que pudesse realizar este sonho.

Ao meu marido Gabriel, por sempre acreditar em meu potencial, por me acalmar nos momentos difíceis e por sempre estar ao meu lado, com absoluta certeza. Sem você ao meu lado o caminho não seria fácil.

Aos meus pais e meus irmãos que em todo momento se mostraram orgulhosos com meu caminho, com minha dedicação e com meu crescimento pessoal e profissional. Aos meus queridos avós, principalmente aos que olham por mim do céu, por serem minha referência em educadores e exemplo de dedicação e força de vontade. Sei que vocês olham sempre por mim!

Ao meu braço direito Marcos (Marquinhos) que durante todo este processo foi paciente, amigo, e não mediu esforços para me ensinar e me ajudar a concretizar este sonho, agradeço de todo coração!

Aos colegas do Setor de Medicina Nuclear, em especial ao Lucas Emmanuel (com suas sábias palavras me acalmou e me auxiliou em vários momentos do meu mestrado), Ana Carolina, Mirela, Lucas Romero, Leonardo, Taty e Geisa, que são pessoas muito queridas, solícitas e que irei levar comigo para sempre.

À equipe do CIREP, pelo auxílio no levantamento de dados, sempre disponíveis em todos os momentos em que eu precisei, em especial ao Dr. Frederico por toda colaboração na verificação dos dados clínicos e sugestões em relação à pesquisa.

Aos amigos e familiares que, mesmo distantes, acreditaram em mim e se fizeram presentes em todas as minhas conquistas!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

SANTOS GUALBERTO, M. J. O. **Contribuição diagnóstica da subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e seu alinhamento com a ressonância magnética (SISCOM), na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal.** 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

A displasia cortical focal (DCF) é um dos tipos mais frequentes de malformações do desenvolvimento cortical (MDC), sendo responsável por uma grande parcela do número de casos de epilepsias farmacorresistentes. As características anatomopatológicas incluem a presença de alterações na microarquitetura do córtex cerebral com a presença de células anormais, como por exemplo os neurônios dismórficos e células em balão. Apesar de haver crescimento no número de drogas antiepilépticas disponíveis no mercado, há a farmacorresistência, necessitando assim de outras alternativas de tratamento, dentre elas a abordagem cirúrgica. As epilepsias associadas à DCF, impõe um grande desafio na avaliação pré-cirúrgica das epilepsias, notadamente quando a imagem estrutural (RM, CT) não apresenta alterações visíveis. Neste contexto, a imagem funcional (SPECT) pode ser uma ferramenta complementar de grande auxílio na determinação da zona de início crítico, principalmente quando utilizada em processamentos de correção, como o SISCOM. Nessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo avaliar a contribuição dos SPECTs crítico, intercrítico e SISCOM na avaliação pré-cirúrgica das epilepsias associadas à DCF. Trata-se de uma pesquisa observacional, retrospectiva com crianças e adultos encaminhados para avaliação cirúrgica em um centro de referência em epilepsia. A seleção dos pacientes contou critérios de inclusão específicos, avaliação minuciosa das imagens e classificação dos pacientes de acordo com o seu tipo de DCF, grau de concordância da imagem em relação a área abordada e prognóstico pós-operatório. Os resultados mostraram que o SISCOM contribuiu na avaliação pré-cirúrgica dos pacientes com DCF de modo heterogêneo em relação à classificação da malformação. Os pacientes com DCF tipo I foram os que apresentaram maior percentual de resultados concordantes, enquanto os pacientes com DCF tipo II e III apresentaram maior percentual de resultados parcialmente concordantes. O SISCOM prognosticou o bom resultado cirúrgico (Engel I) em 71,4% dos pacientes com DCF, sendo um resultado concordante um fator de contribuição para uma tomada de decisão cirúrgica, mas um resultado não concordante não será capaz de prognosticar um bom ou mal resultado cirúrgico. Os resultados parcialmente concordantes obtiveram valores de Engel muito heterogêneos, não contribuindo assim para a localização da zona epileptogênica.

Palavras-chave: Epilepsia; Cirurgia; Displasia Cortical Focal; SPECT; SISCOM.

ABSTRACT

SANTOS GUALBERTO, M. J. O. **Diagnostic contribution of the subtraction between ictal and interictal SPECTs and their alignment with magnetic resonance imaging (SISCOM) in the pre-surgical evaluation of patients with epilepsy associated with focal cortical dysplasia.** 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Focal cortical dysplasia (FCD) is one of the most frequent types of malformations of cortical development (MCD), accounting for many cases of drug-resistant and difficult-to-control epilepsies. The anatomical and pathological characteristics include the presence of changes in the microarchitecture of the cerebral cortex with the presence of abnormal cells, such as dimorphic neurons and balloon cells. Despite the growth in the number of antiepileptic drugs available on the market, one-third of children who develop epilepsy remain resistant to the use of medication, thus requiring other treatment alternatives, including the surgical approach. Drug-resistant epilepsy associated with FCD poses a significant challenge in the pre-surgical evaluation of epilepsies, especially when structural imaging (MRI, CT) does not show visible alterations. In this context, functional imaging like SPECT can be a helpful and complementary diagnostic tool. It helps determine the ictal onset zone, mainly when used in co-registration processes, such as SISCOM, which uses critical and interictal SPECTs and co-registers them with an MRI of the patient. From this perspective, the present study aimed to evaluate the contribution of ictal, interictal, and SISCOM findings in the pre-surgical evaluation of epilepsy associated with FCD. This study is an observational and retrospective evaluation of children and adults referred for presurgical assessment at a reference center for epilepsy. Patients with type I FCD showed the highest percentage of concordant results, while patients with type II and III FCD had the highest percentage of partially concordant results. SISCOM predicted a good surgical outcome (Engel I) in 71.4% of patients with FCD, with a concordant result being a contributing factor for making a surgical decision, but a non-concordant result will not be able to predict a good or bad outcome. surgical result. The partially concordant results obtained very heterogeneous Engel values, thus not contributing to the location of the epileptogenic zone.

Keywords: Epilepsy; Surgery; Focal Cortical Dysplasia; SPECT; SISCOM.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1**- Lâmina de tecido cerebral com a presença de neurônios dismórficos, compatível com tecido displásico..... 20
- Figura 2** - Lâmina de tecido cerebral com a presença de célula em balão, compatível com aspecto de DCF tipo IIB..... 20
- Figura 3** – Etapas do processamento do SISCOM. Adaptado de (Wichert-Ana, De Azevedo-Marques *et al.*, 2008) 32
- Figura 4** - Classificação de crises no pós-operatório (Classificação de Engel)33
- Figura 5** - SISCOM CONCORDANTE (CON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo I.....46
- Figura 6** – SISCOM NÃO CONCORDANTE (NCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo I..... 47
- Figura 7** - SISCOM PARCIALMENTE CONCORDANTE (PCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo II.....48
- Figura 8** - SISCOM NÃO CONCORDANTE (NCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo III.....49

LISTA DE GRÁFICOS

Fluxograma 1 - Total de Pacientes com DCF incluídos no estudo	34
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados descritivos dos 32 pacientes com DCF.....	37
Tabela 2 - Achados nas imagens de SPECT crítico e intercrítico, e o SISCOM e o seu grau de concordância com a área de ressecção cirúrgica.....	39
Tabela 3 - Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes.....	41
Tabela 4 - Perfil de concordância do SISCOM e da classificação de Engel em função do tipo de DCF.....	43
Tabela 5 – Correlação entre o grau de concordância do SISCOM e a classificação de Engel.	44

LISTA DE SIGLAS

ANP	Avaliação Neuropsicológica
CB	Cerebelo
CBD	Cerebelo direito
CBE	Cerebelo esquerdo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIREP	Centro de Cirurgia de Epilepsia
CON	Concordante
D	Lado direito
DCF	Displasia Cortical Focal
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> (Comunicação de Imagens Digitais em Medicina)
DP	Desvio Padrão
E	Lado esquerdo
EBW	<i>Extended Brilliance TM Workspace</i>
ECD	Cloridrato de etilenodocisteína dietiléster
EEG	Eletroencefalograma
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
FOV	<i>Field of view</i> (campo de visão)
FUSED	Fusão de imagens
GB	Gânglios da base
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HPV	Papiloma vírus humano
ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia
IPEN	Instituto de Pesquisa de Energia Nuclear
LF	Lobos frontais
LFD	Lobo frontal direito
LFE	Lobo frontal esquerdo
LO	Lobos occipitais
LOD	Lobo occipital direito
LOE	Lobo occipital esquerdo
LP	Lobos parietais

LPD	Lobo parietal direito
LPE	Lobo parietal esquerdo
LT	Lobos temporais
LTD	Lobo temporal direito
LTE	Lobo temporal esquerdo
MDC	Malformações do Desenvolvimento Cortical
mTOR	Gene relacionado com a DCF
NCON	Não concordante
OSEM	Algoritmo de maximização de subconjuntos ordenados
PCON	Parcialmente concordante
PET/CT	Tomografia por Emissão de Póstrons
QPD	Quadrante posterior direito
QPE	Quadrante posterior esquerdo
RM	Ressonância Magnética
SISCOM	Subtração entre os SPECTs ictal e interictal corregistrada com a Ressonância Magnética
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
TC/CT	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de repetição
USP	Universidade de São Paulo
V-EEG	Vídeo Eletroencefalograma
ZE	Zona Epileptogênica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
X^2	Qui-Quadrado de Pearson
p	Valor-p
mCi	Milicurie -unidade de medida de radioatividade que equivale a um milésimo de curie (1 mCi = 37 mBq)
mBq	Megabecquerel – unidade de medida da dose a ser administrada no paciente
KeV	Quiloelétron-volt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Epilepsia.....	16
1.2	Displasia Cortical Focal.....	16
1.2.1	DCF tipo 1.....	17
1.2.2	DCF tipo 2.....	19
1.2.3	DCF tipo 3.....	21
1.3	Avaliação Pré-cirúrgica das epilepsias.....	22
1.4	Padrões das imagens em DCF.....	23
1.5	SPECT cerebral.....	23
1.5.1	SPECT crítico.....	24
1.5.2	SPECT intercrítico.....	25
1.5.3	PET/CT	25
1.6	SISCOM.....	25
2	OBJETIVOS.....	27
2.1	Objetivo geral.....	27
2.2	Objetivos específicos.....	27
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
3.1	Casuística.....	28
3.2	Protocolo de avaliação pré-cirúrgica.....	28
3.2.1	Protocolo de Ressonância Magnética.....	29
3.2.2	Protocolo de SPECT.....	29
3.2.2.1	Protocolo de SPECT crítico.....	29
3.2.2.2	Protocolo de SPECT intercrítico.....	30
3.3	SISCOM.....	30
3.4	Variáveis Clínicas.....	33
3.5	Critérios de inclusão.....	34
3.6	Critérios de exclusão.....	34
3.7	Aspectos éticos.....	35
3.8	Análise estatística.....	36
3.8.1	Verificação da forma de distribuição das variáveis numéricas.....	36
3.8.2	Análises de associação entre variáveis categóricas.....	36

3.9	Classificação das áreas mostradas pelo SISCOM.....	36
4	RESULTADOS.....	38
4.1	Dados sociodemográficos e variáveis clínicas.....	38
4.2	Achados do SPECT crítico, intercrítico e SISCOM	39
4.3	Características clínicas e sociodemográficas segundo o tipo de DCF	40
4.4	Achados do SISCOM e classificação de Engel segundo o tipo de DCF	43
4.5	Correlação entre o SISCOM e a classificação de Engel.....	44
4.6	Exemplos clínicos.....	45
5	DISCUSSÃO.....	50
5.1	Dados sociodemográficos e variáveis clínicas	50
5.2	Achados do SPECT crítico, intercrítico e SISCOM	51
5.3	Características clínicas e sociodemográficas segundo o tipo de DCF	52
5.4	Achados do SISCOM e classificação de Engel segundo o tipo de DCF	53
5.5	Correlação entre o SISCOM e a classificação de Engel	55
6	LIMITAÇÕES.....	57
7	CONCLUSÕES.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXOS.....	62
	APÊNDICES.....	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epilepsia

Com o avanço das tecnologias voltadas à pesquisa em neurociência, os estudos sobre o funcionamento cerebral estão cada vez mais acurados. Estudos funcionais do sistema nervoso central permitiram mapear a fisiologia cerebral e documentar a complexa atividade das redes neurais, envolvendo os sistemas corticais e subcorticais, que são fundamentais no desenvolvimento do funcionamento cognitivo e comportamental do ser humano. (Baars; Gage, 2018).

Epilepsia é uma desordem cerebral caracterizada por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função normal cerebral, chamadas de crises epiléticas. A epilepsia não é uma doença de etiologia única, mas uma variedade de distúrbios que refletem a disfunção cerebral subjacente, podendo resultar de muitas causas diferentes. Como consequência, esta patologia leva a déficits cognitivos, psicossociais e sociais ao paciente (Fisher, 2005).

Segundo dados da OMS em 2019, 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia; 5 milhões delas vivem na região das Américas; A taxa de mortalidade por epilepsia na América Latina é de 1,04 por 100.000 habitantes; A epilepsia é responsável por 0,5% da carga global de doenças.

No ano de 2014, a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) estabeleceu novos critérios diagnósticos para a epilepsia: 1) duas crises não provocadas em um intervalo maior que 24 horas; 2) uma crise não provocada e um risco de pelo menos 60% para outra nos 10 anos subsequentes; 3) crises reflexas, mesmo que provocadas; e 4) presença de uma síndrome epilética (Fisher, 2015).

Os tratamentos para a epilepsia têm como principal objetivo priorizar a qualidade de vida do paciente, o incluindo novamente na sociedade e o fazendo produtivo perante as atividades essenciais do dia a dia (Cascino *et al.*, 2021).

1.2 Displasia Cortical Focal

Apesar de um crescimento no número de drogas antiepiléticas disponíveis no mercado, um terço das crianças que desenvolvem epilepsia permanecem resistentes ao uso de medicamentos, necessitando de tratamentos alternativos, e dentre eles está

a abordagem cirúrgica. Aproximadamente dois terços são de pacientes com epilepsias do lobo temporal, e em alguns destes casos, a etiologia é a displasia cortical focal (DCF). (Foiadelli, 2020; Aungaroon *et al.*, 2021).

A DCF pode ser classificada de acordo com análises histopatológicas de lâminas de materiais biopsiados ou ressecados em cirurgias de epilepsia. A classificação, que teve sua última atualização no ano de 2011, foi realizada por membros da ILAE 8 (*International League against Epilepsy*), dividindo a DCF em 3 grandes grupos, e dentro de cada grupo subtipos que vão de acordo com os achados histopatológicos ou patologias características (Blümcke *et al.* 2011).

Alguns autores dizem que esta atualização ainda é controversa, e que necessita de melhores verificações, mas por ser a última atualização da liga responsável pela classificação da patologia, foi escolhida como orientação deste trabalho. A outra classificação foi feita por Taylor e colaboradores em Blume 2004, se diferenciando da atual por possuir apenas 2 grandes grupos. (Taylor *et al.*, 2004)

1.2.1 DCF tipo 1

Segundo Najm *et.al.* (2018) a DCF do tipo I é congênita, com presença de uma desorganização da sua arquitetura tecidual e celular, mas com células morfológicamente normais. Em exames de imagem como a RM não há mudanças visíveis significativas além de uma alteração na densidade cortical, podendo os exames serem considerados normais, ou não lesionais. Alguns autores referem que a utilização de uma técnica de RM de alta resolução poderia auxiliar em achados de imagem, mas que não é de total garantia que isto ocorra. (Colombo *et al.*, 2009; Kimura *et al.*, 2012)

A DCF do tipo I possui três subdivisões de acordo com a arquitetura tecidual encontrada nos exames histopatológicos, sua distribuição e tipo celular presentes na amostra. A primeira subdivisão é chamada de DCF tipo I A. Ela possui uma arquitetura cortical com presença de micro-colunas em quantidade considerável, não mensurada quantitativamente pela literatura, e aparece localizada focalmente em giros. O aspecto de micro-colunas é visto normalmente em fetos de 22 semanas, quando há a diferenciação histológica dos tipos e tamanhos neuronais. Neste caso, a displasia ocorre quando há uma interrupção na maturação focal e reorganização cortical de um tecido saudável que acaba tornando-se patológico (Sarnat and Flores-Sarnat 2013).

A laminação da DCF do tipo I A é radial cortical e anormal, o que a torna um tipo de displasia de difícil diagnóstico, pois sua alteração não consegue ser vista através de exames de imagem, como a RM. Quando o paciente com este tipo de displasia é encaminhado para procedimento de ressecção cirúrgica a chance de ocorrerem falhas na localização da zona epileptogênica é grande, pois é um tipo de tecido sem alteração morfológica a olho nu, apenas com detalhes vistos em anatomopatologia (Najm *et al.* 2018).

O subtipo DCF I B, ao contrário do tipo I A, possui características mais definidas que facilitam o seu diagnóstico sendo, porém, mais controverso e menos aceito que o subtipo A. Sua laminação é tangencial anormal, que pode ser causada por possíveis defeitos metabólicos em produtos celulares neuronais. Suas células são consideravelmente normais, não havendo presença de displasias, megalias ou células em balão (Najm *et al.* 2018).

Em um estudo realizado em 2015 foi descrito que a DCF I B possui características lesionais anatômicas bem definidas, o que facilita a localização da zona epileptogênica na hora da ressecção cirúrgica. Os autores definem a presença de botões de sulco visíveis macroscopicamente, sendo frequentemente encontrados nas regiões frontais do cérebro (Harvery *et.al.* 2015).

A terceira classificação da DCF I é a C, que não é nada mais que a combinação entre os padrões A e B. Também é uma classificação não muito aceita pelos patologistas, e por tanto está em desuso. Quando o método utilizado para o diagnóstico da DCF do tipo I for exames de imagem, a RM é a técnica que se destaca pela sua qualidade anatômica e resolução espacial. As principais características visualizadas nas imagens de RM para DCF I é a redução do volume da substância branca e um sutil aumento de sinal em FLAIR e T2, mas como a definição anatômica da DCF tipo I não é bem definida, o diagnóstico por imagem fica prejudicado, fazendo com que maioria dos casos seja dado como negativo e RM normal (Chassoux *et al.* 2012).

Resume-se, então, os três tipos de DCF tipo 1 como: DCF IA: presença de laminação cortical anormal radial; DCF IB: presença de laminação cortical anormal tangencial; DCF IC: presença de laminação radial e tangencial anormal (Simozo, 2018).

1.2.2 DCF tipo 2

Pela análise histopatológica, a DCF do tipo II se difere muito da DCF do tipo I. A sua arquitetura tem como principal característica a presença de células displásicas, neurônios megalocíticos, mas também possui a presença de células morfologicamente normais. Esta alteração é secundária à perda de laminação tecidual, e sua presença é maior no lobo temporal, áreas extratemporais, mas não significa ser uma lesão focal, pois em um terço dos pacientes, a RM pode se apresentar normal (Camargo *et al.*, 2010; West *et al.* 2019; Desarnaud *et al.*, 2018).

A DCF tipo II pode ser subdividida em dois grupos, sendo a DCF II A e DCF II B de acordo com o tipo celular presente nas lâminas. A presença de neurônios displásicos (Figura 1) em lâmina caracteriza o subtipo A mas, quando a presença de neurônios displásicos se junta a presença de células em balão (Figura 2) caracteriza a presença do subtipo B (Arai *et al.*, 2007).

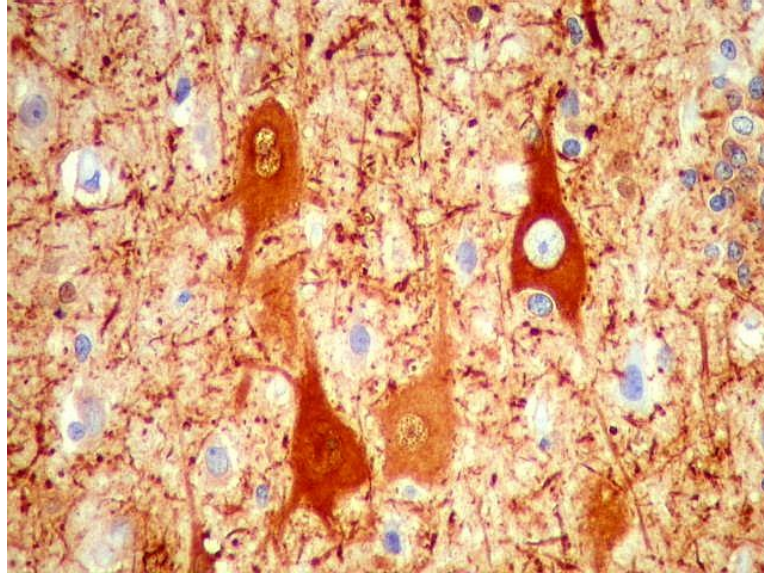
Além das características laminares, a DCF II pode ser identificada através de testes genéticos. A ativação do gene mTOR, ou do gene DEPDC5, ocorre em 25% dos pacientes com este tipo de displasia cortical. A ativação do gene mTOR ocorre quando a mãe tem contato com o vírus HPV, o vírus, por via placentária, chegará ao bebê, causando modificação genética no feto (Sarnat *et al.* 2012). Estudo prévio descreve como conduta clínica a utilização de inibidor viral para a diminuição dos sintomas epiléticos causados pela ativação destes genes e a formação da DCF (D’Gama *et al.*, 2017; Scerri *et al.*, 2015).

Por apresentar uma mudança na espessura cortical, a localização cirúrgica da DCF II é facilitada, a lesão em grande parte é ressecada, o que melhora o prognóstico do paciente e sua qualidade de vida, pois há uma redução significativa no número de crises epiléticas (Najm *et al.*, 2018).

Os achados de RM são bem característicos para as DCF tipo II. Além do espessamento cortical há um aumento de sinal, principalmente na sequência FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), e borramento da substância branca e cinzenta, dificultando a sua diferenciação. Alguns autores confirmam que a presença do sinal de “*transmantle*” (hipersinal prolongado até a superfície ventricular) pode ser a confirmação da presença da DCF II B no exame de RM (Chassoux *et al.*, 2012).

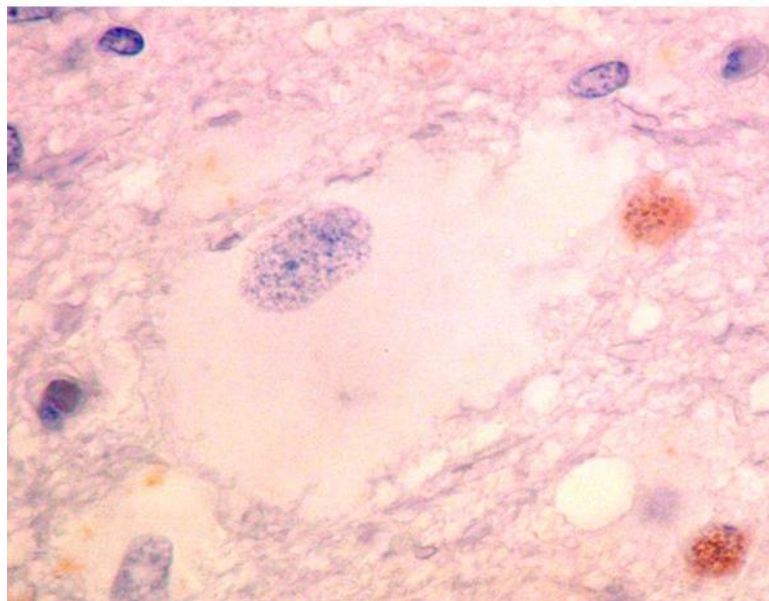
Quando se trata de características eletroencefalográficas a presença de descargas com ritmos focais contínuos, polipontas e paroxismos de atividade rápida indicam um início de crises de um paciente com DCF do tipo II (Najm *et al.*, 2018).

Figura 1- Lâmina de tecido cerebral com a presença de neurônios dismórficos, compatível com tecido displásico.



Fonte: Neupatimagem (UNICAMP)

Figura 2- Lâmina de tecido cerebral com a presença de célula em balão, compatível com aspecto de DCF tipo IIB.



Fonte: Neupatimagem (UNICAMP)

1.2.3 DCF tipo 3

No ano de 2011 Blümcke *et.al.* revisou a classificação das displasias corticais focais e, juntamente com a ILAE, foi criada uma terceira classificação das DCF de acordo com suas características histopatológicas. Apesar de muitos trabalhos já referirem esta nova classificação, alguns autores relatam que há uma necessidade de revisar as características e parâmetros desta nova classificação (Bae *et al.*, 2012; Najm *et al.*, 2018).

A DCF do tipo III, por exemplo, não possui um fator genético que influencie no seu desenvolvimento, assim como na DCF do tipo II. Esta classificação possui quatro subtipos, todas apresentando anormalidades de laminação cortical, mas se diferenciando de acordo com a patologia desencadeadora. O subtipo A ocorre no lobo temporal devido à esclerose hipocampal com perda neuronal e gliose observadas por exame patológico, mas podendo ser também por exames de imagem como a RM ou por características observadas durante o VEEG (Torres *et al.*, 2006).

O subtipo B está ligado ao surgimento de tumores de desenvolvimento, sendo que 95% destes pacientes apresentam crises, mesmo que em baixa frequência. Os tumores que estão interligados com a DCF III B são os glioneuronais. São tumores presentes no lobo temporal e com um espectro de agressividade clínica que abrange lesões indolentes "quase-hamartomas", como ocorre em tumores de alta agressividade (Najm *et al.*, 2018).

Outro subtipo da DCF III é o C, displasia adjacente de malformações vasculares cerebrais, causado pela falta de oxigenação precocemente e levando a uma alteração celular de compensação, o que pode causar uma displasia cortical focal.

O último subtipo é o DCF III D, que é adjacente a outros tipos de lesões adquiridas durante a vida jovem, como por exemplo, traumatismos cranianos, hemorragias, microinfartos, oclusão arterial e necroses laminares (Wang *et.al.*, 2017).

Para a abordagem cirúrgica e diagnóstico complementar com neuroimagem, as DCF III, independente do subtipo em questão, dependem muito do tipo da patologia com a qual estão associadas, pois dependendo da localidade e complexidade há uma dificuldade em sua ressecção e diagnóstico de maior precisão (Blümcke *et al.*, 2011).

1.3 Avaliação Pré-cirúrgica das epilepsias

É de suma importância para o neurocirurgião saber a exata localização da área onde se inicia, ou está localizada a lesão epileptogênica. Para isto conceitos devem ser estabelecidos para se compreender o verdadeiro papel da cirurgia no tratamento da epilepsia, sendo eles: (Rosenow e Lüders, 2001)

1. Zona epileptogênica: área cortical responsável pela geração de crises, podendo incluir a real zona capaz de gerar as crises (ZE real) e a região circundante que pode gerar crises no pós-operatório (ZE em potencial). Ainda não existe um método diagnóstico capaz de definir toda a limitação da zona epileptogênica.
2. Zona sintomatogênica: área cortical que, quando ativada por um estímulo epilético, produz sintomas. Sua área é definida de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente e por seu histórico de convulsões, avaliados através do EEG e VEEG.
3. Zona irritativa: é definida como área de tecido cortical que gera picos eletrográficos interictais, caso tenham força suficiente e forem gerados em uma região em potencial para crises, pode levar a situações sintomáticas. Esta região pode ser localizada por EEG, RM funcional ou pela magnetoencefalografia.
4. Zona de início de crises: área cortical onde as convulsões clínicas são realmente geradas, diferentemente da zona epileptogênica. Em maioria dos casos esta região é localizada no couro cabeludo, pelos eletrodos, ou através de técnicas invasivas.
5. Lesão epileptogênica: área ou lesão, localizada por exames de imagem, que é a região tecidual que leva às convulsões. É importante ressaltar que nem todas as lesões observadas são epileptogênicas, por esta razão é sempre necessário realizar avaliações complementares. Dentre os exames mais importantes para a identificação da lesão está a RM.
6. Zona de déficit funcional: área cortical com função anormal durante o período intercrítico. Esta função pode estar diretamente relacionada com o efeito destrutivo das lesões, mediada por uma transmissão neuronal anormal que afeta o funcionamento cerebral próximo da região do tecido epileptogênico.

7. Zona de alteração metabólica: regiões com alterações eletrolíticas, ou metabólitos, que podem levar à crise epiléptica.

Compreende-se então que o principal objetivo da abordagem cirúrgica é a ressecção completa da zona epileptogênica, a fim de obter controle, ou até mesmo, cura da doença. Dentre os desafios desta escolha está que cada paciente, devido suas peculiaridades e gravidades da doença, não conseguem ter suas zonas epileptogênicas exatamente delimitadas, influenciando no resultado final do tratamento. Este resultado é mensurado através da classificação de Engel (Figura 3). (Volpon Santos *et al.*, 2014)

1.4. Padrões das Imagens em DCF

A metodologia diagnóstica escolhida para casos de DCF deve sempre levar em consideração a sua acurácia em relação à identificação da lesão displásica e a localização da zona de início de crises de crises.

Por se tratar de alterações heterogêneas e, em muitos casos pequenas, esta identificação fica mais difícil. Quando se trata de DCF existem diferentes técnicas que podem auxiliar na identificação e localização da zona epileptogênica, podendo ser imagens para visualização de alterações estruturais ou imagens para análise metabólica e perfusional. Dentre as técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de DCF temos: Eletroencefalograma (EEG), Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT) (Simozo, 2018).

Tem-se como pressuposto de que, em todos os métodos citados acima, a alteração estrutural corrobora a localização da zona de início de crises, ou até mesmo que faça parte dela, gerando uma atividade cerebral anormal.

1.5 SPECT Cerebral

A sigla SPECT é um acrônimo que descreve, em inglês, a técnica de Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único. Este é um método de aquisição de imagens tomográficas que avaliam o fluxo sanguíneo cerebral regional, muito utilizado como recurso localizador da zona epileptogênica para o planejamento cirúrgico em pacientes com epilepsia (Kudr *et al.*, 2015).

As primeiras aplicações da neuroimagem funcional começaram na década de 80, tendo os primeiros estudos relatados por Bonte *et al.*, em 1983. A avaliação da perfusão cerebral em pacientes com epilepsia foi registrada pela primeira vez em 1892, onde foi descrito o aumento perfusional em uma região cerebral considerada crítica (Andraus *et al.*, 2002).

Além das epilepsias, o SPECT também tem sido usado para avaliar a perfusão cerebral e cerebelar em outras patologias como as demências e as doenças vasculares. De acordo com a etiologia da patologia, o parênquima cerebral ou cerebelar pode se manifestar com o aumento perfusional (hiperperfusão) ou redução perfusional (hipoperfusão), podendo ser focal, regional ou generalizado (Rigolon *et al.*, 2019).

Ao administrar o radiofármaco endovenosamente, consegue-se avaliar a hiperperfusão e hipoperfusão cerebral, podendo ser critério decisivo para o diagnóstico de patologias do sistema nervoso central. Isto se deve ao fato de que o radiofármaco possui rápida captação numa primeira passagem pelo cérebro, permanecendo dentro da célula nervosa por várias horas. Portanto, a maior contribuição do SPECT para o neurodiagnóstico, é a sua capacidade de detectar alterações perfusionais com a aquisição de imagens tridimensionais que mostram o funcionamento cerebral no exato momento de absorção do radiofármaco (Andraus *et al.*, 2002).

1.5.1. SPECT crítico

O SPECT crítico é considerado em grande parte dos estudos um método altamente sensível para a localização da zona epileptogênica e para o planejamento cirúrgico em pacientes com DCF. Entretanto, os dados ainda são controversos para pacientes pediátricos, devido ao pequeno número de estudos na literatura (Kudr *et al.* 2016).

Trata-se de uma imagem cintilográfica e tomográfica adquirida após 1h da administração endovenosa do radiofármaco [99mTc]-ECD durante a crise epiléptica. Para tanto o paciente deve estar sob monitorização vídeo-eletroencefalográfica, e tão logo o paciente inicia a crise clínica ou por EEG, o radiofármaco é injetado por via endovenosa.

1.5.2. SPECT intercrítico

Para a realização do SPECT intercrítico, o paciente necessita estar idealmente monitorizado por EEG, ou realizando o V-EEG (associação do eletroencefalograma convencional com monitoração do paciente via vídeo), e com ausência de crises epiléticas por no mínimo 24 horas antes da realização do exame. Nesta condição basal, espera-se que a zona epileptogênica esteja em hipoperfusão, quando comparada a outras regiões do cérebro, e o maior objetivo de aquisição é ser utilizada como parâmetro de comparação com o SPECT crítico (Rigolon *et al.*, 2019).

1.5.3. PET/CT

Apesar de não ter sido utilizado no presente trabalho, para processamento SISCOM, as imagens de PET/CT vêm ganhando um grande espaço quando se fala no diagnóstico das epilepsias, pois é considerada uma ferramenta bem estabelecida para a localização da ZE (Carvalho MS, *et al.*).

O radiofármaco utilizado é o [18F]-FDG que irá indicar a área de hipometabolismo de glicose, podendo então ser esta área considerada a ZE, tendo como método de direcionamento anatômico a tomografia computadorizada.

1.6 SISCOM

Sabe-se que o padrão ouro para identificar de forma acurada a zona epileptogênica é o EEG invasivo, no qual são colocados eletrodos intracranianos para monitoração diretamente do córtex cerebral. Entretanto, considerando que a maioria dos casos de DCF se trata de pacientes jovens, a validação e utilização de técnicas não invasivas como o SISCOM se tornam necessárias (Foiadelli *et al.*, 2020).

Dentre os principais métodos não invasivos temos o processamento de imagem SISCOM. Este é um acrônimo para subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e o corregristo com a Ressonância Magnética do próprio paciente. Este software foi desenvolvido pelos radiologistas da Mayo Clinic, Estados Unidos. É uma ferramenta de alta resolução espacial que facilita a localização da zona epileptogênica (Wichert-Ana *et al.*, 2002; Foiadelli *et al.*, 2020).

O SISCOM permite a visualização das diferenças perfusionais em cada região cerebral, com base na diferença das imagens tridimensionais dos SPECTs crítico e intercrítico, mostrando de forma mais precisa a localização da zona epileptogênica (Aungaroon *et al.*, 2021).

O SISCOM tem sido utilizado principalmente em pacientes epiléticos adultos, porém resultados com população pediátrica tem evidenciado bons resultados, ainda que estudos sejam necessários para avaliar se há um padrão típico de SISCOM para crianças e adolescentes. (Chen, 2016; Foiadelli *et al.*, 2020; Aungaroon *et al.*, 2021).

A sensibilidade do SISCOM é alta para a localização da zona epileptogênica, permitindo uma melhor eficácia da avaliação pré-cirúrgica, quando comparado à análise dos exames, separadamente (Sánchez-Izquierdo *et al.*, 2019).

Por último, sabe-se que o tipo histológico identificado e a localização da lesão podem interferir na tomada de decisão neurocirúrgica. As DCF II possuem melhores resultados cirúrgicos do que os outros tipos, devido a sua característica lesional e localização mais cortical no cérebro. O objetivo principal das cirurgias de epilepsia é acabar ou diminuir consideravelmente o número de crises epiléticas, sem maiores danos aos pacientes. Em um estudo realizado por Kudr *et al.* em 2015 foi analisada a eficácia cirúrgica guiada pelo SPECT crítico e SISCOM, sendo que 5 dos 13 pacientes, que tiveram a zona epileptogênica localizada pelo método de imagem e foram ressecadas cirurgicamente, ficaram totalmente livres de crises convulsivas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a contribuição do SISCOM na avaliação pré-cirúrgica das epilepsias associadas à DCF.

2.2 Objetivos específicos

- 1) Avaliar a acurácia do SISCOM na localização da zona epileptogênica nas displasias corticais focais.
- 2) Avaliar a correlação entre o SISCOM e o resultado clínico pós-cirúrgico em pacientes com epilepsia associado a diferentes subtipos de displasia cortical focal.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Este é um estudo observacional, retrospectivo, que revisou os dados clínicos, de neuroimagem e evolução pós-operatória de crianças e adultos, de ambos os sexos, encaminhados para avaliação cirúrgica de epilepsia no Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

Foram coletados os dados de prontuários médicos, relatórios de monitorização vídeo-eletroencefalográfica (V-EEG), avaliação neuropsicológica (ANP) e dados de reuniões clínicas realizados no período entre 2007 a 2020. A investigação clínica pela qual os pacientes foram submetidos incluiu uma anamnese estruturada, exame neurológico detalhado, EEG de rotina, vídeo-EEG de escalpe e invasivo (quando necessário), RM de alta resolução (3 Tesla), avaliação neuropsicológica e SPECT crítico e intercítico.

Para a classificação Engel foi necessário um acompanhamento mínimo de 2 anos após a realização da cirurgia, sendo este realizado pela equipe de neurologia do HCFMRP-USP. Alguns pacientes repetiram as baterias de exames após a realização do procedimento cirúrgico, e estes dados foram utilizados novamente para o presente estudo.

3.2 Protocolo de avaliação pré-cirúrgica

O tratamento cirúrgico em casos de epilepsia refratária tem como intenção cumprir cinco objetivos: 1. Controle de crises, sem sequelas; 2. Interrupção do curso catastrófico da patologia; 3. Retomada ou manutenção do desenvolvimento psicomotor; 4. Melhora comportamental 5. Melhora cognitiva e do desempenho escolar (da Costa e Portela, 2006).

3.2.1 Protocolo de Ressonância Magnética

A RM foi realizada em equipamento PHILIPS ACHIEVA 3T do HCFMRP-USP. A análise pelos examinadores foi cega para o perfil clínico dos pacientes e para os dados do V-EEG. O protocolo da RM foi constituído pelas seguintes sequências:

1) Imagem volumétrica ponderada em T1 usando sequência gradiente-eco 3D, com tempo de repetição (TR) = 500 ms; tempo de eco (TE) = 4 ms; matriz de 240 x 240 mm, campo de visão (FOV) = 240 mm. O bloco 3D cobriu toda a cabeça no plano sagital, com 160 cortes de 1 mm para reconstrução posterior em qualquer plano. Na estação de trabalho da RM foi realizada a reformatação do tipo MPR (*Multipplanar Reconstruction*), utilizando-se cortes coronais também contíguos perpendiculares ao maior eixo hipocampal, de 1 mm de espessura, resultando em aproximadamente 100 cortes ao longo de toda a extensão hipocampal;

2) Sequência ponderada em FLAIR obtida no plano coronal TR = 11.000 ms, tempo de inversão (TI) = 2.800 ms; TE = 125 ms, perpendicular ao hipocampo, com cortes de 3 mm de espessura, sem intervalo, matriz 120 x 174 mm, FOV = 180 x 90 mm;

3) Sequência axial ponderada em T2/TSE, TR = 4.222 ms; TE = 120 ms paralela ao corpo caloso, com 50 cortes de 2,5 mm de espessura, sem intervalo, matriz 404 x 290 mm, e FOV = 202 x 125 mm. As imagens foram arquivadas em seu formato digital, no padrão DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*).

3.2.2 Protocolo de SPECT

3.2.2.1 SPECT crítico

O SPECT crítico foi adquirido após a estabilização clínica do paciente pós-crise internado no CIREP, com administração de [99mTc]-ECD (IPEN - Instituto de Pesquisas em Energia Nuclear, SP), com atividade de 1.480 MBq (40 mCi) no momento em que o paciente se encontrava em crise epiléptica. Para confirmação da crise o paciente encontrava-se monitorado pelo VEEG, sendo acompanhado por uma equipe especializada e treinada para a administração do radiofármaco.

A aquisição das imagens foi realizada na Seção de Medicina Nuclear do HCFMRP-USP, sendo o paciente encaminhado após o intervalo mínimo de uma hora após a extração cerebral do radiofármaco.

O período de aquisição na gama-câmara foi de aproximadamente 30 minutos, realizada de maneira tomográfica com 64 projeções ao redor da cabeça do paciente.

3.2.2.2 SPECT intercrítico

O exame foi realizado no período em que o paciente se encontrava livre de crises, por pelo menos 24 horas. A atividade administrada para o exame foi de 1480 MBq de [^{99m}Tc]-ECD, obedecendo o mesmo intervalo de tempo para extração cerebral do radiofármaco. O período de aquisição foi de aproximadamente 30 minutos, com as mesmas projeções do SPECT crítico.

As imagens, de ambos os SPECTs, foram adquiridas em uma gama câmera rotativa de dois detectores, híbrida, SPECT/CT, modelo BrightView XCT (Philips Medical Systems Inc., Cleveland, OH, EUA), equipada com um colimador de alta resolução e baixa energia (LEHR), janela de energia de aceitação simétrica de 20%, fopico centrado em 140 keV, usando uma matriz de 128x128, fator de zoom de 1,0 e tamanho de pixel 2,13 mm. Os dados foram coletados em modo step-and-shoot em 360 graus, com o total de 128 projeções (64 por cada detector). O tempo total de aquisição foi de 30 minutos, suficiente para a aquisição de 75.000 a 100.000 contagens/projeção/cabeça.

As imagens tomográficas foram processadas na estação de trabalho EBW (Extended Brilliance TM Workspace, Philips Medical Systems Inc., Cleveland, OH, EUA), reconstruídas em cortes transaxiais paralelos à linha orbitomeatal e usando o algoritmo de maximização de subconjuntos ordenados (OSEM) e aplicando Filtro Butterworth (ordem 2, frequência de corte 0,3). O método de Chang foi aplicado sobre fatias transaxiais para a correção do efeito de atenuação de fótons ($\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$).

3.3 SISCOM

A análise do SISCOM foi realizada em software adquirido Analyse 12.0®. Os SPECTs crítico e intercrítico foram corregistrados utilizando-se um algoritmo de alinhamento automático baseado na “informação mútua”, assim como ilustrado o processo de processamento na figura 3 (Wichert-Ana et al. 2008).

O processamento foi realizado nas seguintes etapas:

Etapa 1 – Alinhamento do SPECT crítico com a RM do próprio paciente. Foi realizada a transformação da posição tridimensional do SPECT para a posição da RM, através de alinhamentos pela similaridade de *voxels*. Este alinhamento realizado corretamente aperfeiçoa a sensibilidade da técnica e a subtração das imagens de SPECT, minimizando as chances de aparecimento de zonas inexistentes (regiões hipercaptantes que aparecem no processamento devido à má sobreposição das imagens, esta não é considerada ZE).

Etapa 2 – Alinhamento do SPECT intercrítico com a RM, seguindo os mesmos parâmetros da etapa anterior.

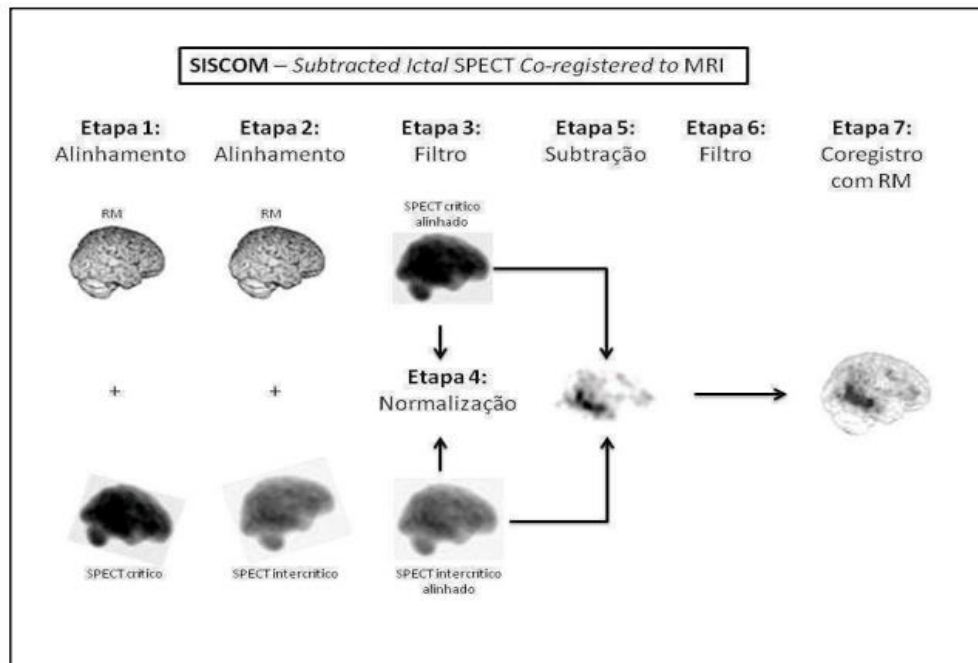
Etapa 3 e 4 – Segmentação do cérebro nos SPECTs, para eliminar artefatos de espalhamento de sinal (delimitação de valor mínimo para os *voxels*) e normalização da captação do radiofármaco.

Etapa 5 – Subtração do SPECT crítico-intercrítico, obtendo assim a diferença perfusional entre os SPECTs (intercrítico subtraído do crítico) e suas diferenças sendo calculadas *voxel* a *voxel*, permitindo que apenas as regiões com mais de dois desvios padrões acima da média fossem exibidas.

Etapa 6 – Eliminação dos ruídos através de um mapa de distribuição de valores de intensidade de cada *voxel*, a partir da média e do desvio padrão.

Etapa 7 – Posicionamento da subtração sobre a boxe RM (corregistro) para a localização de forma precisa da zona epileptogênica. Neste momento, dentro da plataforma Analyze realiza-se o SISCOM (Amaral, 2012).

Figura 3- Etapas do processamento do SISCOM. Adaptado de (Wichert-Ana, De Azevedo-Marques et al., 2008).



Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com as imagens que foram utilizadas no processamento, ou seja, de acordo com o período em que as imagens de SPECT e RM foram adquiridas em relação a data do procedimento cirúrgico, podendo ser pré-operatório ou pós-operatório. No grupo pré-operatório utilizamos os SPECTs pré-operatórios e a RM pós-operatória, já no grupo pós-operatório utilizamos os SPECTs e RM, ambos, pós-operatórios.

Para todos os grupos foram processadas no mínimo uma imagem de fusão, e outra imagem de SISCOM. Após a obtenção destes processamentos, as imagens foram avaliadas de forma cega por um Médico Nuclear, tendo como critério os grau de concordância da área de intensidade máxima do SISCOM, as áreas ressecadas e as alterações anatômicas e estruturais apresentadas na Ressonância Magnética.

Nos pacientes em que as áreas apresentadas no SISCOM e a área ressecada pela cirurgia coincidiam, classificava-se o SISCOM como concordante. Nos pacientes em que a região de intensidade máxima do SISCOM localizava-se na transição entre a área operada e a localização do SISCOM, classificamos como SISCOM parcialmente concordante. Por último, nos casos em que a área do SISCOM ficava distante da área ressecada, classificamos o SISCOM como não concordante.

3.4 Variáveis clínicas

Para a análise de variáveis clínicas, foram coletadas informações referentes ao sexo, idade de início de crises, idade no momento da avaliação pré-cirúrgica, classificação das crises epilépticas, tipo de DCF, tipo de cirurgia realizada e classificação de Engel no pós-operatório.

A interpretação em relação aos resultados do SISCOM, descritos acima, foi feita de forma padronizada para todos os pacientes.

A classificação de Engel define a eficácia cirúrgica de acordo com o número de crises no pós-operatório. Sendo assim, quanto menor o valor de Engel melhor o resultado cirúrgico, ou seja, o controle das crises epilépticas após a cirurgia. (Guilhoto, 2011).

Figura 4 - Classificação de crises no pós-operatório (Classificação de Engel).

Classe I. Livre de crises incapacitantes

- A. Completamente livre desde a cirurgia;
- B. Crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia;
- C. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes por > 2 anos;
- D. Crises generalizadas com descontinuidade de DAE apenas.

Classe II. Crises incapacitantes raras

- A. Inicialmente livre de crises incapacitantes, mas ainda apresenta raras crises;
- B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia;
- C. Crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, mas crises raras nos últimos 2 anos.

Classe III. Melhora evidente

- A. Redução evidente das crises;
- B. Intervalos prolongados livre de crises somando mais de 50% do período de seguimento, mas inferior a 2 anos.

Classe IV. Sem melhora evidente

- A. Redução significativa das crises;
 - B. Sem alteração evidenciada;
 - C. Piora das crises.
-

Para o presente trabalho utilizamos apenas as quatro classificações gerais de Engel, conforme pode ser observado na Figura 3. A classe Engel I foi determinada

para os pacientes livres de crises incapacitantes, Engel II para os que apresentavam crises impactantes raras, Engel III para aqueles que apresentaram melhora evidente, e Engel IV para pacientes que não apresentaram nenhum tipo de melhoria do padrão de crises epiléticas em relação ao quadro pré-cirúrgico.

3.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que passaram por avaliação pré-cirúrgica e que foram operados através do Programa de Cirurgia de Epilepsia do CIREP de 2007 a 2020, e que apresentaram as seguintes condições:

- 1) Pacientes farmacorresistentes a duas ou três drogas anti-convulsivas;
- 2) Diagnóstico de DCF confirmado por exame anatomopatológico, e firmada em reunião multidisciplinar;
- 3) Pacientes que realizaram exames de SPECT, crítico e intercítico, com imagem disponível em formato DICOM 3.0 para viabilizar o processamento SISCOM;
- 4) Ter realizado RM de 3,0 T no serviço de Ressonância Magnética do HCFMRP.
- 5) Ter acompanhamento mínimo de dois anos após o procedimento cirúrgico.

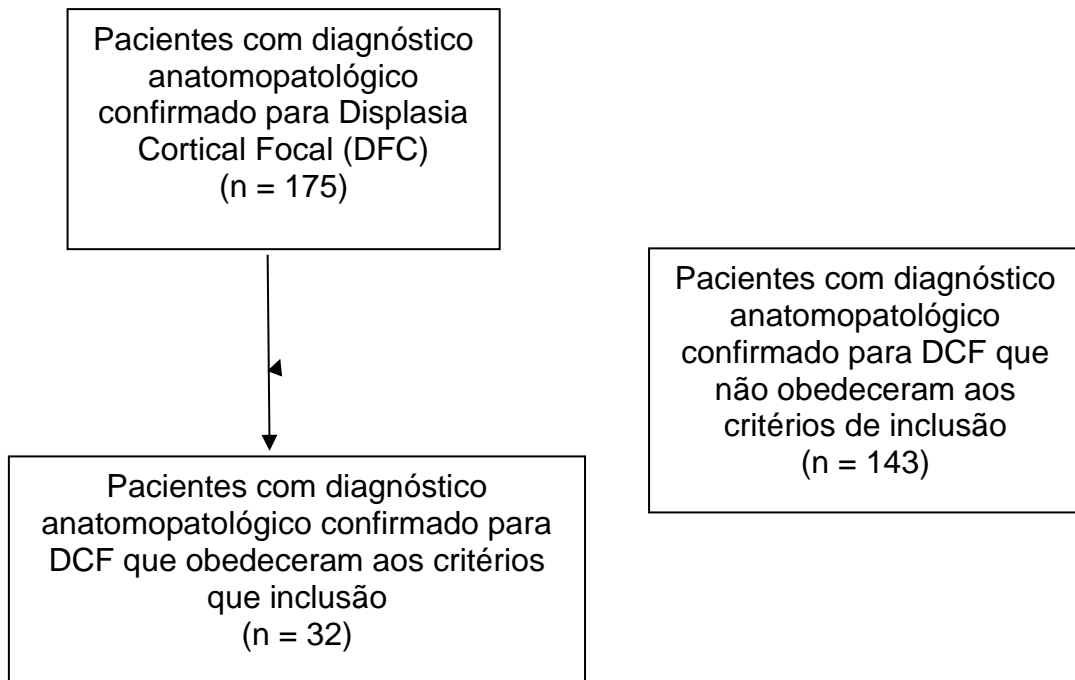
3.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- 1- Pacientes cujo material cirúrgico não foi suficiente para determinar a presença ou o tipo específico de DCF;
- 2- Pacientes cuja avaliação pré-cirúrgica foi incompleta, não permitindo o diagnóstico adequado da síndrome epilética;
- 3- Pacientes que não possuíam os exames necessários para o processamento SISCOM, sendo SPECT intercítico, crítico e Ressonância Magnética.

O Fluxograma 1 apresenta as etapas de seleção dos pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, bem como a composição final da amostra.

Fluxograma 1: Total de Pacientes com DCF incluídos no estudo



3.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-HCFMRP-USP), CAAE nº 28379620.0.0000.5440, parecer consubstanciado nº 3.819.240 (**Anexo I**).

Dada a natureza retrospectiva do estudo, obteve-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), à luz da Resolução CNS 466/2012. A privacidade do paciente foi garantida pelas seguintes medidas: 1) identificação do paciente nas planilhas de dados por números arábicos; 2) todos os dados de identificação, constantes dos arquivos de RM e SPECT, foram anonimizados através do software Horos v. 3.35 (Horos Project, www.horosproject.org).

3.8 Análises estatísticas

Foram realizadas análises descritivas para a obtenção das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão) das variáveis numéricas. Além disso, foram calculadas as frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis categóricas, com a realização do teste exato de Fisher. As análises foram realizadas pelo software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 20.0, IBM Corporation). O nível de significância adotado para os testes foi de 5% ($p < 0,05$), pelo teste Chi-quadrado de Pearson.

3.8.1 Verificação da forma de distribuição das variáveis numéricas

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Variáveis que apresentaram distribuição normal foram analisadas através de testes paramétricos e os resultados foram expressos em média e desvio padrão. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas através de testes não paramétricos e os resultados foram expressos em mediana e intervalos interquartis.

3.8.2 Análises de associação entre variáveis categóricas

O teste de Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para avaliar associações entre variáveis categóricas (tipo de displasia, classificação de Engel, concordância entre a área de maior sinal do SISCOM e a ressecção cirúrgica) e os grupos, podendo ser o grupo pré-operatório e pós-operatório. O teste exato de Fisher foi utilizado nos casos em que o pressuposto do Qui-quadrado não foi obedecido.

3.9 Classificação das áreas mostradas pelo SISCOM

Após a verificação da qualidade das imagens de SPECT, e seus processamentos, e finalizar todos os processamentos SISCOMs, as imagens passaram por avaliação clínica. As imagens foram analisadas por um médico nuclear, cegamente, onde seria definida qual é a área de maior intensidade do SISCOM e se esta área, que é considerada a possível zona epileptogênica, corroborava com a área ressecada cirurgicamente.

Primeiro as imagens foram divididas em dois grupos, de acordo com o período pelo qual a imagem de SPECT foi adquirida, podendo ser pré-operatória ou pós-operatória. A imagem de RM utilizada para o processamento SISCOM, para ambos os grupos, era a pós-operatória.

No grupo de imagens chamadas de pré-operatórias, o objetivo era verificar se a área de maior intensidade do SISCOM se encontrava dentro da região ressecada em cirurgia. Já no grupo chamado de pós-operatório o objetivo era verificar a presença de área de maior intensidade fora do local abordado.

As imagens foram classificadas como concordantes (quando a área do SISCOM estava dentro da área ressecada ou quando não havia a presença de regiões de alta intensidade fora da região operada); parcialmente concordante (quando a região de maior intensidade do SISCOM se encontrava na borda da região operada, porém sempre levando em consideração a possibilidade de *brain shift*); discordante (quando a área de maior intensidade do SISCOM se encontrava totalmente fora da área ressecada cirurgicamente).

Faz-se totalmente necessária a classificação para associar o prognóstico cirúrgico do paciente e a eficácia da técnica.

4 RESULTADOS

4.1 Dados sociodemográficos e variáveis clínicas

A tabela 1 descreve os dados demográficos dos 32 pacientes, 17 (53,1%) masculinos e 15 (46,9%) femininos, com displasia cortical focal e epilepsia. A média de idade foi de 31,47 anos (DP 13,24; variando de 7,0 a 24,0 anos), a média de idade de início das crises foi de 7,55 anos (DP 5,73; variando de 0,0 a 20,0 anos), a média de idade na cirurgia foi de 25,69 anos (DP 12,90; variando de 4,0 a 51,0 anos), e o seguimento variou de 3 a 22 anos. A biópsia cirúrgica revelou DCF tipo I em 9 (28,13%) pacientes, tipo II em 20 (62,50%), e tipo III em 3 (9,37%) pacientes. As técnicas cirúrgicas incluíram lesionectomia em 16 (58,80%) pacientes, lobectomia em sete (11,80%), corticectomia em dois (5,90%), desconexão inter-hemisférica em três (11,80%), quadrantectomia em dois (5,90%) e hemisferotomia em dois (5,90%) pacientes. O resultado cirúrgico foi classificado pela escala de Engel e revelou 13 (40,63%) pacientes com Engel I, quatro (12,50%) Engel II, oito (25,00%) Engel III e sete (21,87%) pacientes com Engel IV.

Tabela 1 - Dados descritivos dos 32 pacientes com DCF.

Paciente	Sexo	Idade Atual (anos)	Idade Início (anos)	Seguimento (anos)	Idade Cirurgia (anos)	Biópsia	Tipo de cirurgia	Engel
1	M	34	17	5 anos	31	DCF IB	Lesionectomia	I
2	F	53	13	5 anos	51	DCF IB	Lobectomia	I
3	F	39	2	5 anos	37	DCF IB	Lesionectomia	II
4	M	45	10	5 anos	42	DCF IIA	Lesionectomia	III
5	M	39	14	6 anos	36	DCF IIA	Corticectomia	IV
6	M	30	10	8 anos	24	DCF IIB	Lobectomia	IV
7	M	48	13	8 anos	42	DCF IC	Lesionectomia	III
8	M	42	12	8 anos	36	DCF IIB	Lesionectomia	IV

(continua)

(continuação)

Paciente	Sexo	Idade Atual (anos)	Idade Início (anos)	Seguimento (anos)	Idade Cirurgia (anos)	Biópsia	Tipo de cirurgia	Engel
9	F	36	12	6 anos	32	DCF IIA	Quadrantectomia	I
10	M	35	8	9 anos	28	DCF IIA	Lobectomia	I
11	F	36	2	10 anos	29	DCF IIA	Lesionectomia	IV
12	F	38	7	9 anos	31	DCF IIA	Lesionectomia	II
13	F	42	20	11 anos	33	DCF IIIB	Lobectomia	III
14	F	42	12	11 anos	33	DCF IIB	Lesionectomia	I
15	F	42	3	11 anos	33	DCF IIIA	Lobectomia	IV
16	F	54	17	11 anos	46	DCF IIB	Lesionectomia	I
17	M	39	13	13 anos	29	DCF IA	Corticectomia	III
18	F	21	6	3 anos	21	DCF IIA	Lesionectomia	II
19	M	36	8	4 anos	35	DCF IIIB	Lesionectomia	I
20	F	36	8	4 anos	35	DCF IC	Lesionectomia	I
21	M	22	10	9 anos	15	DCF IIA	Lesionectomia	I
22	M	7	2	9 anos	8	DCF IIA	Desconexão	IV
23	F	25	7	10 anos	16	DCF IIB	Lesionectomia	I
24	F	7	1	4 anos	4	DCF IIB	Lesionectomia	III
25	M	10	0,4	8 anos	4	DCF IIA	Desconexão	I
26	M	23	0,08	11 anos	13	DCF IIB	Quadrantectomia	III
27	M	16	0,08	9 anos	10	DCF IIA	Desconexão	II
28	M	20	4	13 anos	10	DCF IA	Lesionectomia	III
29	M	19	8	2 anos	17	DCF IB	Lobectomia	III
30	F	9	1	5 anos	5	DCF IB	Lesionectomia	I
31	F	42	0,03	22 anos	21	DCF IIB	Lobectomia	IV
32	M	21	1	7 anos	15	DCF IIB	Corticectomia	I

LEGENDA: DCF, displasia cortical focal.

4.2 Achados do SPECT crítico, intercrítico e SISCOM

A tabela 2 descreve os achados do SPECT crítico, intercrítico, e SISCOM para os 32 pacientes. O sinal (+) refere-se a hiperperfusão e o sinal (-) a hipoperfusão encontrada nos SPECTs crítico e intercrítico. Os achados de SISCOM descreve apenas as áreas de hiperperfusão. O SISCOM foi concordante (CON) com a área de ressecção cirúrgica em 7 (21,87%) pacientes, parcialmente concordante (PCON) em 15 (46,88%), e não concordante (NCON) em 10 (31,25%) pacientes. A soma dos 22 pacientes CON e PCON resultou em 68,77% de regionalização do SISCOM em relação à área ressecada, e possivelmente, da possível zona epileptogênica.

Tabela 2 - Achados nas imagens de SPECT crítico e intercrítico, e o SISCOM e o seu grau de concordância com a área de ressecção cirúrgica.

Paciente	SPECT	SISCOM	Concordância
	Crítico	intercrítico	
1	(+) LPE>LPD, LOE, CB	(-) LT, LFE, LOE	LOE CON
2	(+) LFD motor, LPE, LTD	(-) LTD mesial, LOE	LTD, LOD PCON
3	(+) LFDs, LPD, LTD	(+) LFs, LTD	LFDi, LPD PCON
4	(+) LF motor, LFE, LTE, GB	Normal	LFE motor CON
5	(+) LTDs (-) LTD *	(-) LFE opercular, LTD *	LTDs PCON
6	(+) LFD, LOD (-) LTD	(-) LTD	LOD, LPE PCON
7	(+) LF motor, LTD, GBD, CBE	(+) LF motor (-) LFD polar	LFE motor, LTD, CBE. CON
8	(+) LTD, insula D, LFD	(+) LFa, GCp (-) LF	LOE, TD NCON
9	(+) LF, LPE, LTE, CBD	(-) LTD	LOD > LFE motor, CBD CON
10	(+) LFDm, LT, LO, LP.	(-) LOD lateral, LF motor	LT, LOD, LFDm NCON
11	(+) LT, LOE	(-) LPE, LOE, LTE	LFD, LFE, LTD NCON
12	(+) LPE, LOE, LTE, CBD	(-) LTE, LOE, LPE	LOE, LTE PCON
13	(+) CBE, LTD, LOD	(-) LTEa, LFE	LO, CB. NCON
14	(+) LFE (-) LFD *	(-) LFD *	LFD PCON
15	(+) LPD, LT, Ínsula/TD	Normal	Ínsula D, LTDm PCON
16	(+) LO, GBE, TE, GCp	(-) LFE	LPD, TD, LO NCON
17	(+) LFD, Ínsula D (-) LFE	(-) LFE, CBD	LFDa NCON
18	(+) LFEi, LOD (-) LFE	(+) LFEi (-) LFE _m	LFE _m , LOD, GCDa PCON
19	(+) LPD, LTD (-) LOE	(-) LOE	LOE, LT PCON
20	(+) LFDi, LTD, LOD, GB, CB.	(-) LFD, LTE.	LFDi CON
21	(+) LPE, LFE, Ínsula E, LTE	Normal	LPE, LTE, Tálamo E. NCON
22	(+) LF (-) LFD *	(+) LF (-) LFD *	LFDm PCON
23	(+) LTE, LFE, CBD	(-) LTE	LOD, LTE, LP, CBD NCON
24	(+) LFE, LTE, GBE (-) LPE	(+) LFE, LTD (-) LPE, CB	LFE PCON
25	(+) LOE	(-) LOE mesial	LOE, LPE CON
26	(+) LFD, LTE (-) QPE	(+) LPD (-) QPE	LTE PCON
27	(+) LF, LOE, (-) QPD, LTD	(+) LFE (-) QPD, LTD	LFD, LOE NCON
28	(+) LPD, LTD (-) LFD	(-) LFD	LPD PCON

29	(+) LFDm, LTD	Normal	LTD	PCON
30	(+) LFD, LPD, Ínsula D	(-) LFD, ínsula D	LFD, Ínsula D	CON
31	(+) LPE, CBD (-) LFD	(+) LFE, CBD (-) LFD	LPD	PCON
32	(+) LFDm (-) LTE polar	(+) LFDi (-) LTE	LFD	NCON

LEGENDA: *, área ressecada cirurgicamente; CON (concordante); PCON (parcialmente concordante); NCON (não concordante); D (direita); E (esquerda); a, anterior; p, posterior; i, inferior; s, superior; m, médio; TD, tálamo direito; TE, tálamo esquerdo; LFD(lobo frontal direito); LFE (lobo frontal esquerdo); LF (lobo frontal bilateral); LTD (lobo temporal direito); LTE (lobo temporal esquerdo); LT (lobo temporal bilateral); LOD (lobo occipital direito); LOE (lobo occipital esquerdo); LO (lobo occipital bilateral); GB (gânglios da base); LPD (lobo parietal direito); LPE (lobo parietal esquerdo); LP (lobo parietal bilateral); CBD (cerebelo direito); CBE (cerebelo esquerdo); CB (cerebelo); QPE (quadrante posterior esquerdo); QPD (quadrante posterior direito).

4.3 Características clínicas e sociodemográficas segundo o tipo de DCF

A tabela 3 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos 32 pacientes estratificados pelos tipos de DCF. A distribuição do gênero feminino foi maior no grupo DCFIII (66,7%), embora essa diferença não seja significativa (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,278$). Houve uma tendência de maior idade na avaliação para os pacientes com DCFIII (40 anos), comparado aos com DCFI (32,89) e DCFII (29,55 anos) (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,053$). Houve também uma tendência de início mais tardio das crises no grupo DCFIII do que no DCFI (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,074$). A média de idade de início das crises epiléticas foi de 8,72 anos (DP=1,89) para DCF tipo I, 6,60 anos (DP=1,20) para DCF tipo II e 10,33 anos (DP=8,73) para os pacientes com DCF tipo III.

Houve uma diferença não significativa entre a idade maior do paciente no momento da cirurgia no grupo DCFIII e a idade menor no grupo DCFII (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,210$). A idade do paciente no momento da abordagem cirúrgica foi de 28,56 anos (DP= 5,05) para pacientes com DCF tipo I; 23,20 anos (DP= 12,42) para pacientes com DCF tipo II e de 33,67 anos (DP= 1,15) para os pacientes com DCF tipo III.

Em relação ao tipo de abordagem cirúrgica mais realizada e o tipo de displasia encontrado temos que, nos pacientes com DCF tipo I a lesionectomia (58,8%) foi a técnica mais utilizada, seguida da lobectomia (11,8%) e desconexão (11,8%); para os pacientes com DCF tipo II (n=20) a lesionectomia (50%) também foi a técnica mais utilizada, seguida pela lobectomia (25,0%), e para os pacientes com DCF tipo III (n=3) predominou a lobectomia (42,9%). Analisando os tipos de crises mais frequentes, classificadas em relação aos tipos de DCF, temos que as crises do tipo focal foram

mais frequentes nos pacientes com DCF tipo I (29,4%) e as crises generalizadas nas displasias tipo II (75,0%) e III (85,7%). Todas as variáveis de idade apresentaram distribuição normal (Shapiro-Wilk, $p > 0.05$)

Tabela 3 - Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes.

	Tipos de Displasia Cortical Focal Média (Desvio Padrão) [IC 95%]			Efeito do grupo *	p
	DCF I (n = 9)	DCF II (n = 20)	DCF III (n = 3)		
Características dos Pacientes					
Gênero (% Feminino)	44,5	45,0	66,7		$p = 0,278$
Idade atual, anos	32,89 (4,82) [21,76 – 44,02]	29,55 (3,00) [23,27 – 35,83]	40,00 (3,46) [31,39 – 48,61]		$p = 0,053$
Idade inicial de crises, anos	8,72 (1,89) [4,35 - 13,09]	6,60 (1,20) [4,07 - 9,13]	10,33 (8,73) [-11,37 - 32,04]	$\chi^2 = 33,576;$	$p = 0,074$
Idade na cirurgia, anos	28,56 (5,05) [16,91 - 40,20]	23,20 (12,42) [17,38 - 29,02]	33,67 (1,15) [30,80 - 36,54]		
Tipo de cirurgia (%)					
Lesionectomia	5 (55,6)	10 (50,0)	1 (33,3)	$\chi^2 = 9,280;$	$p = 0,506$
Lobectomia	2 (22,2)	3 (15,0)	2 (66,7)		
Corticectomia	1 (11,1)	2 (10,0)	0		
Quadrantectomia	0	2 (10,0)	0		
Desconexão	0	3 (15,0)	0		
Hemisferotomia	1 (11,1)	0	0		
Semiologia das crises, n (%)					
Focal	1(11,1)	3 (15,0)	1 (33,3)	$\chi^2 = 7,811;$	$p = 0,800$
Generalizada	5(55,6)	14 (70,0)	2 (66,7)		
Tônica	1(11,1)	1 (5,0)	0		
Lateralizada	1(11,1)	0	0		
Assimétrica	0	1 (5,0)	0		
Difusa	0	1 (5,0)	0		
Automatismos	1(11,1)	0	0		

LEGENDA: * Qui-quadrado Pearson; DCF, displasia cortical focal.

4.4 Achados do SISCOM e classificação de Engel segundo o tipo de DCF

A Tabela 4 descreve o perfil de concordância do SISCOM com a área ressecada e a classificação de Engel em função do tipo de DCF. As DCF tipo I apresentaram o maior percentual de SISCOM concordante com a área ressecada (44,4%), enquanto as DCF tipo II apresentaram o maior grau de não concordância (40,0%). Uma análise mais geral nos permitiu observar que as DCF tipo I apresentaram maior soma percentual de CON e PCON (88,8%) e podendo, de algum modo, contribuir para a implantação de eletrodos em uma investigação invasiva. As DCF tipos II e III apresentaram um maior percentual de achados PCON (45,0 e 66,7%, respectivamente) e NCON (40,0 e 33,3%, respectivamente), não permitindo uma congruência topográfica maior do SISCOM em relação à área ressecada.

A tabela 4 também mostra que em relação à classificação de Engel, os pacientes com DCF tipo I e II possuem um bom resultado cirúrgico (Engel I e II) em 55,55% e 55,00% dos pacientes, respectivamente. Os pacientes com DCF tipo III, ao contrário, apresentaram uma taxa de 66,67% de resultados cirúrgicos insatisfatórios (Engel III e IV). Estas diferenças não foram significativas, possivelmente pelo baixo número de sujeitos em cada grupo, porém podem demandar futuros estudos com casuísticas maiores que comprovem estes dados preliminares.

Ambas as variáveis de concordância do SISCOM e classificação de Engel não apresentaram diferença significativa entre os três grupos de DCF. Não houve associação entre o tipo de displasia e o grau de concordância do SISCOM (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,275$) e nem entre o tipo de displasia e a classificação individual de Engel (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,475$), ou em grupo (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,877$).

Tabela 4 - Perfil de concordância do SISCOM e da classificação de Engel em função do tipo de DCF.

	Displasia (n)			Efeito do grupo *
	DCF I (9)	DCF II (20)	DCF III (3)	
SISCOM, % (n)				
Concordante (CON)	44,4 (4)	15,0 (3)	00,0 (0)	$\chi^2 = 5,123;$ $p = 0,275,$
Parcialmente concordante (PCON)	44,4 (4)	45,0 (9)	66,7 (2)	
Não concordante (NCON)	11,2 (1)	40,0 (8)	33,3 (1)	
SISCOM, grupo I % (n)				
CON+PCON	88,8 (8)	60,0 (12)	66,7 (2)	$\chi^2 = 2,418;$ $p = 0,299$
NCON	11,2 (1)	40,0 (8)	33,3 (1)	
SISCOM, grupo II % (n)				
COM	44,4 (4)	15,0 (3)	00,0 (0)	$\chi^2 = 4,076;$ $p = 0,244$
PCON+NCON	55,6 (5)	85,0 (17)	100,0 (3)	
Engel % (n)				
Engel I	44,4 (4)	40,0 (8)	33,3 (1)	$\chi^2 = 5,559;$ $p = 0,474$
Engel II	11,2 (1)	15,0 (3)	00,0 (0)	
Engel III	44,4 (4)	15,0 (3)	33,3 (1)	
Engel IV	00,0 (0)	30,0 (6)	33,3 (1)	
Engel, grupo % (n)				
Engel I & II	55,55 (5)	55,00 (11)	33,3 3(1)	$\chi^2 = 0,521;$ $p = 0,877$
Engel III & IV	44,45 (4)	45,00 (9)	66,67 (2)	

LEGENDA: *Qui-quadrado Pearson; p de Fisher; DCF (displasia cortical focal); CON (concordante); PCON (parcialmente concordante); NCON (não concordante).

4.5 Correlação entre o SISCOM e a classificação de Engel

A Tabela 5 relaciona os graus de concordância do SISCOM com a classificação de Engel. Podemos observar que o maior índice de concordância está nos pacientes com o Engel I (71,4%, n=5), ou seja, a área de maior perfusão ao SISCOM foi concordante com a área ressecada na maioria dos pacientes. Este achado sugere um valor prognóstico do SISCOM quanto ao melhor resultado cirúrgico. Dentre os pacientes que obtiveram SISCOM parcialmente concordante, a maioria dos pacientes (60%, n=9) apresentaram classificações Engel III e IV, e menos classificações Engel I e II (40%, n=6). Embora seja uma diferença não significativa, há um predomínio de resultados cirúrgicos insatisfatórios no grupo de pacientes cujo SISCOM foi apenas parcialmente concordante com a área ressecada.

Por fim, o achado de SISCOM não concordante (NCON) com a área ressecada surpreendeu por não prognosticar um mal resultado cirúrgico, talvez o contrário. Podemos observar que 60% (n=6) dos pacientes apresentaram Engel I e II, enquanto 40% (n=4) apresentaram Engel III e IV. Ainda assim, uma análise apenas dos pacientes com Engel I evidencia que o percentual de SISCOM concordante (71,4%) é maior que os SISCOMs não concordantes (50%,0). A análise de efeito de grupo não revelou associação entre a classificação de Engel individualizada em I, II, III e IV e o grau de concordância das imagens de SISCOM (Qui-quadrado de Pearson, $p=0,267$).

Tabela 5 - Correlação entre o grau de concordância do SISCOM e a classificação de Engel.

	Concordância %(n)			Efeito do grupo *
	CON (7)	PCON (15)	NCON (10)	
Engel % (n)				
Engel I	71,4 (5)	20,0 (3)	50,0 (5)	$\chi^2 = 7,622;$ $p = 0,267$
Engel II	0,0 (0)	20,0 (3)	10,0 (1)	
Engel III	28,6 (2)	26,7 (4)	20,0 (2)	
Engel IV	0,0 (0)	33,3 (5)	20,0 (2)	

LEGENDA: * Qui-quadrado de Pearson); CON, SISCOM concordante; PCON, SISCOM parcialmente concordante; NCON, SISCOM não concordante.

4.6 Exemplos clínicos

A DCF possui 3 grandes grupos, que são subdivididos de acordo com as características histopatológicas encontradas. Em nossa casuística a DCF do tipo II é a mais frequente (n=20, 62,5%), corroborando estudos já realizados sobre as DCF, seguida da DCF tipo I (n=9, 28,1%) e DCF tipo III (n=3, 9,4%). Em relação aos subgrupos podemos observar que a DCF tipo IIA, dentre o grupo de maior prevalência, é a que mais se encontra presente no estudo, com 34,4% dos casos.

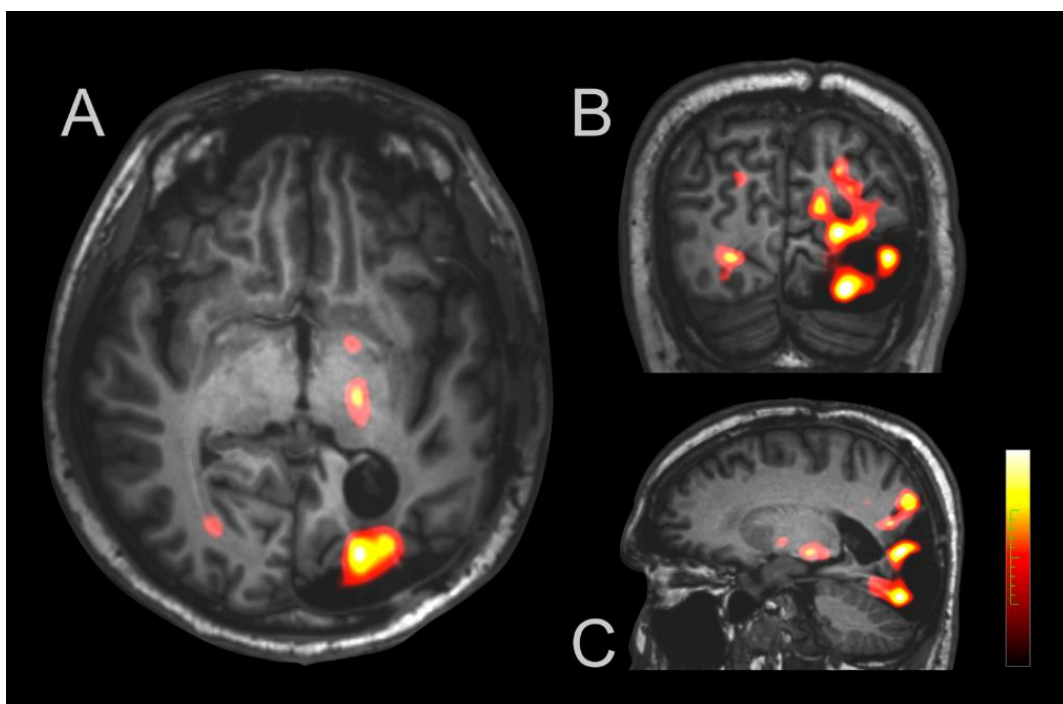
As imagens abaixo exemplificam as interpretações diagnósticas realizadas nos 32 pacientes da pesquisa. Os planos coronal, sagital e transversal do SISCOM mostram a área de maior captação crítica após a subtração dos SPECTs e a sobreposição na RM do próprio paciente. Na pesquisa, foram utilizadas tanto a RM

pré-operatória quanto pós-operatória, de acordo com a disponibilidade da imagem no sistema. As imagens foram classificadas em grau de concordância, comparando a área do SISCOM com a região operada.

A escala de cores da intensidade varia entre branco, amarelo, vermelho, laranja e preto, sendo branco a maior intensidade e preto a menor, as tonalidades de cores foram definidas pelo padrão do programa Analyze ®.

A Figura 4 mostra o padrão de SICOM concordante, CON, onde a área de máxima perfusão no lobo occipital esquerdo coincide topograficamente com a região ressecada em cirurgia do tipo lesionectomia. Em consulta e avaliação pós-cirúrgicas o paciente referiu estar livre de crises (Engel I), sugerindo que toda a região epileptogênica foi ressecada. Por tratar-se de um caso com DCF I, e com RM não lesional, o SISCOM contribuiu para orientar a abordagem cirúrgica.

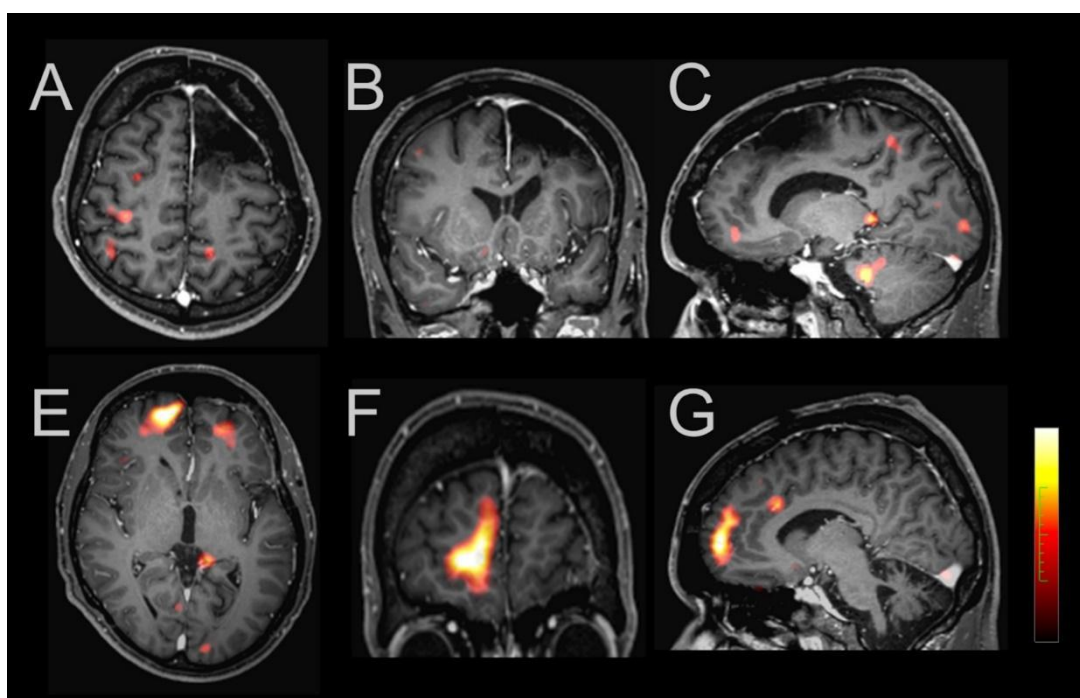
Figura 5 - SISCOM CONCORDANTE (CON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo I.



LEGENDA: Paciente nº 1, sexo masculino, com idade de 34 anos, início das crises aos 17 anos, com desvio cefálico para direita, seguido de movimentos clônicos dos membros superiores, principalmente à direita, crises classificadas como generalizadas secundariamente. Realizada lesionectomia no lobo occipital esquerdo aos 31 anos. O paciente evoluiu com controle total das crises (classificação Engel I) após um período de seguimento de 5 anos após a cirurgia de epilepsia.

O paciente ilustrado na Figura 5, por sua vez, foi classificado como não concordante ao SISCOM, NCON, sendo a localização da área de máxima perfusão cerebral discordante da área ressecada. O paciente também possui DCF tipo I, com área máxima de captação na região anterior do frontal direito, porém, com área ressecada na região superior e parassagital do lobo frontal esquerdo. Por se tratar de uma epilepsia de difícil controle, vários critérios foram utilizados para a definição da ZE, e a área a ser abordada foi definida em reunião clínica para maior segurança na tomada de decisão cirúrgica. Em caso de dúvidas, o SISCOM poderia funcionar como critério diferencial.

Figura 6 - SISCOM NÃO CONCORDANTE (NCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo I.

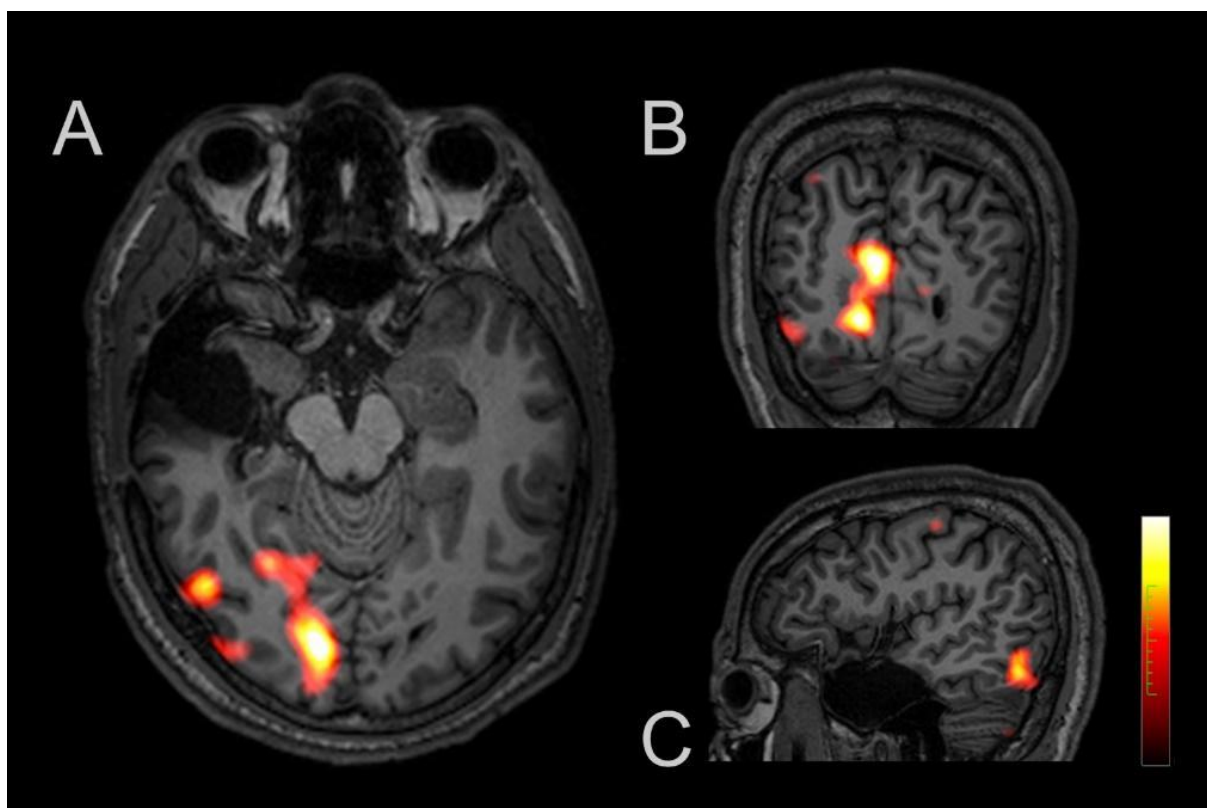


LEGENDA: Paciente nº 17, sexo masculino, com idade atual de 39 anos, início das crises aos 13 anos de idade, caracterizada por crises com clônias no dimídio direito, às vezes com evolução para crise tônico clônica generalizada bilateral. Realizada corticectomia no lobo frontal esquerdo aos 29 anos. O paciente evoluiu com redução discreta das crises epiléticas, porém não o suficiente para ter melhora da qualidade de vida (classificação Engel III). Seguimento por 13 anos após a cirurgia.

Classificado como PCON, o SISCOM do paciente representado na Figura 6, a área de máxima perfusão e a área de ressecção cirúrgica coincidiram no mesmo hemisfério, porém em regiões próximas, não exatamente concordantes. Neste caso, ao realizarmos a avaliação das imagens, foi levado em consideração o *Brain Shift* (deslocamento do cérebro devido a remoção de massa encefálica em neurocirurgias), pois poderia interferir na interpretação do grau de concordância. Por se tratar de uma

DCF do tipo II os resultados encontrados na RM são mais visíveis, facilitando o diagnóstico da patologia. A classificação de Engel do paciente foi II, ou seja, o paciente apresentou crises epiléticas no período pós-operatório, porém com redução significativa da frequência, sendo o SISCOM importante para definição de reabordagem cirúrgica e definição da margem a ser ressecada.

Figura 7 - SISCOM PARCIALMENTE CONCORDANTE (PCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo II.

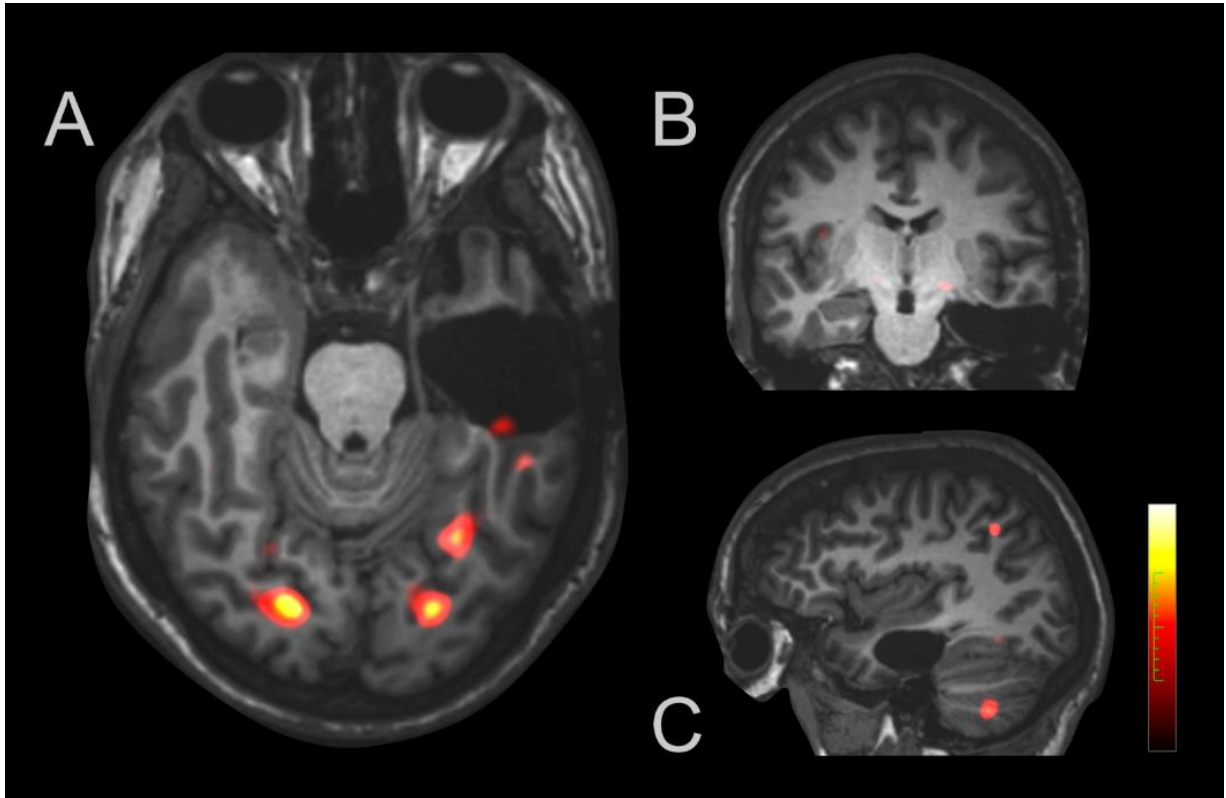


LEGENDA: Paciente nº 6, sexo masculino, com idade atual de 30 anos, início das crises aos 10 anos de idade, caracterizada por visão turva e piscamentos, perda de consciência, alteração comportamental e versão cefálica para a direita, sendo classificada como crises do tipo generalizada. Realizada lobectomia temporal direita aos 24 anos. O paciente permanece com raras crises epiléticas incapacitantes (classificação ENGEL II), em período de seguimento de dois anos após a cirurgia de epilepsia.

Na Figura 7 o paciente apresentou SISCOM NCON associado a DCF tipo III. A DCF tipo III é uma patologia secundária a outras malformações cerebrais, sejam elas tumorais ou vasculares. Portanto, ao realizar a abordagem cirúrgica, o neurocirurgião leva em consideração e procura não negligenciar a localização da patologia primária, o que pode não coincidir topograficamente com a zona epileptogênica. O seguimento

pós-operatório revelou controle insuficiente das crises epilépticas, e o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de reabordagem cirúrgica.

Figura 8 - SISCOM NÃO CONCORDANTE (NCON) com a hipótese localizatória da Zona Epileptogênica em paciente com Displasia Cortical Focal tipo III.



LEGENDA: Paciente nº 13, sexo feminino, com idade atual de 42 anos, início das crises aos 20 anos, com presença de cefaleia e desorientação, olhar fixo e automatismos orais e manuais. Realizada lobectomia temporal esquerda aos 33 anos de idade. Paciente evoluiu com redução discreta na frequência de crises (classificação ENGEL III), após um seguimento clínico de 11 anos após a cirurgia de epilepsia.

5 DISCUSSÃO

5.1 Dados sociodemográficos e variáveis clínicas

O presente estudo avaliou a contribuição dos SPECTs crítico e intercrítico, além do processamento SISCOM, na localização da zona epileptogênica em pacientes com displasia cortical focal. As DCF foram descritas inicialmente por Taylor *et al.* em 1971, em uma avaliação de 10 pacientes que tinham o quadro de epilepsia farmacorresistente, e foram submetidos a cirurgia para melhora das crises.

Por ser uma malformação do desenvolvimento cortical, as crises epiléticas associadas às DCF frequentemente acometem pacientes com faixa etária jovem. Em nosso estudo a média de idade de início das crises epiléticas foi de 7,55 anos (DP 5,73), corroborando a maior parte dos estudos, dentre eles o de Jayalakshmi *et al.* (2019), e o trabalho realizado por Aungaroon *et al.* (2021). O mesmo observa-se com a idade de cirurgia, que também ocorre em idade jovem. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que o CIREP recebe pacientes de todo o país, e muitos casos chegam com longa história progressiva de crises intratáveis clinicamente, e não referenciados previamente para avaliação pré-cirúrgica.

Por causar epilepsias farmacorresistentes, a DCF tem como principal alternativa de tratamento a abordagem cirúrgica. Em uma pesquisa, realizada na Alemanha, foi evidenciado que a ressecção cirúrgica da zona de início ictal tinha uma eficácia maior para a redução no número de crises nestes casos. A redução foi de 50 a 65% nos principais grupos de DCF, porém eles associaram esta melhora com o tipo de cirurgia realizada e com a região onde se localiza a lesão displásica. No caso do presente estudo a técnica de lesionectomia foi a mais realizada, e isto nos leva a concluir que a opção por este método se deve pelo fato de ele ser menos invasivo, pois retira apenas a área considerada epileptogênica (Bast *et al.*, 2006).

Para garantir a eficácia do tratamento o paciente necessita de um acompanhamento minucioso, sendo assim, monitorado durante anos pela equipe que realizou toda a avaliação. Em nosso estudo todos os pacientes possuem no mínimo 2 anos de acompanhamento, e a alta pode variar de acordo com a complexidade do caso e necessidade de cada paciente.

5.2 Achados do SPECT crítico, intercrítico e SISCOM

As imagens de SPECT contribuíram em nosso estudo como método confirmatório para a localização da área de maior intensidade do SISCOM, facilitando a associação com a clínica do paciente, e principalmente como referência nos casos em que a RM era considerada negativa. Assim como realizado por Kudr *et al.* (2016), as áreas perfusionais foram classificadas de acordo com a sua localização, podendo ser localizada, no mesmo lobo ou multilobar, facilitando assim a análise do SISCOM.

O SPECT é utilizado rotineiramente no planejamento das cirurgias de epilepsia, pois auxiliam na localização da zona epileptogênica e aumentam as chances de um bom resultado cirúrgico. Uma questão importante em ressaltar é que a DCF se mostra mais presente em pacientes de idade jovem, assim como mostrado em nosso estudo, e em seu primeiro ano de vida o fluxo sanguíneo das regiões corticais do cérebro aumenta rapidamente, e apesar desta questão os achados de hiperperfusão encontrados em SPECTs de crianças são semelhantes aos achados em vida adulta, não havendo viés em relação a estes casos e gerando regiões de início de crise bem definidas na imagem, e isso podemos observar quando o mesmo paciente tinha imagens de SPECT de diferentes momentos de sua vida (Chiron *et al.*, 1996; Kudr *et al.*, 2016).

A metodologia do SISCOM começou a ser realizada no HCFMRP-USP a partir do ano 2.000, e utilizando diferentes softwares até que na última década passamos a utilizar o Software Analyze. O SISCOM permite localizar as áreas cerebrais que apresentam maior perfusão cerebral durante a crise epiléptica, contribuindo na avaliação pré-cirúrgica das epilepsias ao sugerir a área cortical a ser avaliada por EEG invasivo, ou até mesmo, corroborar todos os outros exames e aumentar a confiança na localização da região cerebral a ser ressecada.

Em nosso estudo, assim como visto na literatura, as DCF apresentaram alterações sutis na RM, tais como o borramento entre substância branca e cinzenta, aumento da espessura cortical, desaparecimento de digitações na substância branca, dentre outras. Colombo *et al.* (2009) diz que o não conhecimento destas características à RM pode, muitas vezes, levar a um diagnóstico falso negativo.

Por isto, o SISCOM pode ser considerado uma ferramenta diferencial para estes casos, assim como em nosso estudo, quando os resultados do SISCOM foram comparados com a área operada e foram considerados NCON, o que levaria a análise

mais crítica da RM, colocando o SISCOM como imagem diferencial para auxiliar o neurocirurgião.

5.3 Características clínicas e sociodemográficas segundo o tipo de DCF

Ao classificar a amostra de acordo com o tipo de displasia, e os seus subgrupos, o presente estudo mostrou resultados que corroboram a literatura. O tipo de displasia mais frequente foi a DCF tipo II, seguida da DCF tipo I e DCF tipo III, assim como observado em uma pesquisa realizada no Japão, que apresentou a mesma distribuição em relação às DCF. Quando fizemos a análise em relação aos subgrupos, a DCF tipo IIA foi a mais encontrada dentre os pacientes do estudo japonês, corroborando os nossos achados. Argumenta-se que um dos motivos para que a DCF tipo II seja a mais frequente é a facilidade de visualização das lesões em exames de neuroimagem, principalmente na Ressonância Magnética e em diagnósticos considerados padrão ouro, como o VEEG. Um resultado que se difere do encontrado em nosso estudo foi de uma pesquisa indiana, sendo a DCF tipo III a mais presente na amostra com 103 (46,4%) dos 355 pacientes. (Colombo *et al.*, 2009; Kimura *et al.*, 2012; Jayalakshmi *et al.*, 2022).

Comparando o tipo de DCF com o gênero, a nossa amostra apresenta maioria masculina nas DCF tipo I e II e feminina nas DCF tipo III. Em seu estudo, Jayalakshmi *et al.* (2019), analisou 181 pacientes com DCF tipo I e II e o gênero masculino foi o mais frequente dentre as DCF tipo I, corroborando os nossos achados. No trabalho realizado com crianças americanas, Aungaroon *et al.* (2021), 25 de 40 (62,5%) pacientes eram do gênero masculino.

A média de idade dos pacientes com DCF tipo II são as menores, iniciando suas crises com 6,60 (DP 1,20) anos e realizando a cirurgia com 23,20 (DP 12,42) anos. Pesquisadores indianos encontraram em seu estudo, sobre a DCF, uma média de idade cirúrgica geral muito próxima a que vimos nos pacientes de DCF tipo II, sendo 20,26 (DP 12,18) anos (Jayalakshmi *et al.*, 2022).

Diferenciar os tipos de crises é muito importante, pois através deste perfil podemos identificar a localização da zona de início de crises e facilitar a programação cirúrgica do paciente. Em nossa amostra, ao associarmos o tipo de crise com as displasias, observamos que em todos os tipos de DCF a crise do tipo generalizada é

a mais frequente, sendo este o mesmo resultado apresentado por Jayalakshmi *et al.* (2022).

Correlacionando a técnica cirúrgica utilizada com o tipo de DCF, verificamos que a lesionectomia foi a escolhida para maioria dos pacientes com DCF tipo I e II e a lobectomia para os pacientes com DCF tipo III, sendo esta técnica indicada para pacientes com epilepsias difusas, e adequada para a abordagem da DCF tipo III, que se trata de uma doença secundária a outros tipos de alterações cerebrais mais extensas (da Costa e Portela, 2006).

5.4 Achados do SISCOM e classificação de Engel segundo o tipo de DCF

O processamento SISCOM teve como objetivo determinar a localização da ZE, sem a necessidade de procedimentos invasivos e principalmente em casos em que a RM do paciente sugeria normalidade estrutural, auxiliando assim, a definição da região que seria abordada cirurgicamente. Em nosso estudo, o SISCOM foi CON em 7 (21,87%) pacientes, PCON em 15 (46,88%), e NCON em 10 (31,25%) pacientes. Quando avaliada a amostra total, a maioria dos pacientes apresentaram SISCOM parcialmente concordante com a área ressecada em cirurgia, ou seja, a lateralidade da lesão era a mesma, ou até mesmo próxima a área ressecada. Até a presente data não houve a publicação de nenhum estudo que compare a eficácia de localização da ZE pelo SISCOM e seu grau de concordância com a abordagem cirúrgica em pacientes com DCF, sendo a maioria estudos comparativos entre o SISCOM e outros métodos diagnósticos, dentre eles a RM.

Dentre os estudos de comparação de métodos, Foiadelli *et al.* (2021) e Kimura *et al.* (2012) avaliaram crianças com DCF, e compararam as imagens de RM e anatomopatológico destes pacientes com o processamento o SISCOM, e observaram que o SISCOM foi concordante em mais da metade dos casos, e um método esclarecedor quando a RM era negativa, sendo assim, com o mesmo perfil de concordância que obtivemos em nosso estudo, em relação a comparação do SISCOM com a área ressecada cirurgicamente.

Avaliando o grau de concordância em cada tipo de DCF, observamos que todos os três grupos possuem uma boa eficácia do SISCOM, pois quando avaliamos os resultados CON e PCON juntos as porcentagens são significativas, sendo: 88,8% na DCF tipo I, 60,0% na DCF tipo II e 66,7% na DCF tipo III. Devemos levar em

consideração que na DCF tipo II a porcentagem de resultados NCON é relevante (40,0%), o que nos deve uma atenção especial para este caso, pois ao se tratar de referencial cirúrgico o SISCOM neste caso não poderá ser levado sozinho em consideração.

O principal objetivo da realização da cirurgia é trazer ao paciente epilético, qualidade de vida, com extinção ou redução do número de crises. Uma das formas de se avaliar se este objetivo foi cumprido é através da classificação de Engel, que divide as crises pós-operatórias em 4 grupos, de acordo com a sua frequência, em nosso estudo o Engel I foi o mais presente.

Em um estudo realizado na República Checa, o resultado Engel I também foi o mais presente dentre os pacientes avaliados, o que indica que o prognóstico cirúrgico para os pacientes com DCF é bom em pacientes com DCF tipo I e II (Kudr *et al.*, 2016). Em nosso estudo, pacientes com classificações Engel III e IV necessitaram de reavaliação clínica pós-cirúrgica para verificar a possibilidade de reabordagem cirúrgica.

Quando associamos o tipo de DCF, com as suas características anatômicas e estruturais, a concordância do SISCOM e a classificação de Engel, os resultados da DCF tipo I nos chamou a atenção. Trata-se de uma displasia sem alterações estruturais visíveis, com resultados frequentes de ressonância magnética normal, porém o SISCOM se mostrou uma ferramenta sensível para a localização da zona epileptogênica, pois em 88,8% dos pacientes obteve-se resultados concordantes (44,4%) ou parcialmente concordantes (44,4%). Kimura *et al.* (2012) argumenta que o SISCOM pode ser útil em diagnósticos da DCF tipo I, pois em imagens de RM geralmente não há alterações estruturais visíveis, podendo se tornar invisível.

Em relação a DCF tipo II, que possui alterações estruturais visíveis em ressonância magnética (embaçamento de substância cortical e sinal de *transmantle*), os resultados obtidos em relação à concordância nos chama atenção, pois 85% dos casos foram parcialmente concordante (45%) ou não concordante (40%), o que nos indica que a ferramenta SISCOM não seria um método diferencial para a localização da zona epileptogênica, podendo indicar não apenas a zona de início de crise ictal, mas também regiões de propagação de crises. Estes resultados corroboram os encontrados em relação ao Engel, pois 55% dos casos ficaram livres de crises ou obtiveram uma redução significativa da frequência, porém não podemos deixar de considerar que ainda 45% dos casos obtiveram um prognóstico ruim, o que nos faz

levar em consideração a questão da propagação de crises, indicando que o paciente seria um candidato a uma nova abordagem cirúrgica.

Na DCF tipo III, os resultados de concordância ficaram entre o parcialmente concordante (66,7%) e não concordante (33,3%), porém temos que levar em consideração que este tipo de DCF é secundário a patologias de base, como tumores cerebrais, alterações vasculares e esclerose hipocampal, o que nos leva a avaliar se a região abordada em cirurgia é a da patologia primária, não a zona epileptogênica relacionada a displasia, que foi a região mostrada pelo SISCOM. Em relação ao Engel os pacientes tiveram em sua maioria (66,6%) um prognóstico ruim, sem redução das crises, reforçando o questionamento em relação à concordância.

5.5 Correlação entre o SISCOM e a classificação de Engel

Um estudo realizado na República Checa avaliou os principais métodos de neuroimagem utilizados para a localização da zona epileptogênica, e na sua conclusão os pesquisadores recomendam o SISCOM como método localizador da ZE pré-operatório em pacientes com RM negativa, mostrando assim a precisão do método escolhida para o presente estudo. Outro estudo, realizado no Reino Unido, mostra a eficácia do SISCOM em pacientes cuja RM foi negativa, apresentando 83,8% de resultados verdadeiros positivos do processamento em pacientes que realizaram cirurgia de epilepsia (Chen and Guo ,2016; ŘÍHA et al., 2022).

Os resultados mostrados acima corroboram com os achados em nossa pesquisa, pois os resultados CON apresentaram a maior porcentagem de classificação Engel I (71,4%), ou seja, os pacientes que obtiveram a concordância da área apresentada pelo SISCOM e a área ressecada em cirurgia ficaram livres de crises, mostrando assim a precisão e a importância da realização do processamento SISCOM para os pacientes que possuem epilepsia farmacorresistente.

Em relação aos resultados PCON e NCON e a classificação do Engel, observa-se que o pior prognóstico, Engel IV, é mais frequente em pacientes com resultados PCON, pois a área foi ressecada, porém ainda com bordas de áreas epileptogênicas presentes no pós-operatório, fazendo com que o paciente permaneça no mesmo quadro pré-operatório. Já os resultados NCON apresentaram em sua maioria Engel I (50,0%), o que pode significar que a área apresentada pelo SISCOM pode não ser a área epileptogênica para aquele paciente. Nestes dois casos o SISCOM não pode ser

desconsiderado, pois em vários casos vimos que pode ser um diferencial para alguns tipos de epilepsia, não prognosticando um resultado ruim.

Em recente estudo, os pesquisadores associaram técnicas de avaliação não invasivas, dentre elas o SISCOM, com o prognóstico cirúrgico das epilepsias não tratáveis. Os autores observaram que os resultados do SISCOM foram favoráveis em 90% dos pacientes que apresentaram classificação Engel I. Este achado reforça o conceito de que modalidades diagnósticas funcionais e não invasivas são úteis na avaliação pré-operatória das epilepsias farmacorresistentes (Ichikawa *et al.*, 2021).

6 LIMITAÇÕES

Nosso estudo teve limitações inerentes à metodologia retrospectiva de pesquisa observacional em casuística clínica e heterogênea de pacientes operados nas últimas duas décadas. A busca investigativa para reconstruir as informações clínicas e cirúrgicas, interpretar as conclusões das reuniões de tomada de decisão e acompanhar os pacientes durante tantos anos após a cirurgia também constitui desafios para este estudo. Algumas atualizações foram realizadas por telefone dada a distância onde moram os pacientes, que vieram de diferentes regiões do país.

Outra limitação é a pequena amostra de 32 pacientes que foram incluídos no estudo. Entretanto, nos parece uma casuística bem constituída, com todos os exames e avaliações realizadas e todos os pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia e avaliados ao longo dos anos. Por último, este estudo contou com interrupções secundárias à falta de fornecimento dos insumos para a realização do SPECT cerebral, seja pela ausência do fármaco ECD no mercado interno, seja pela falta de produção do Molibdênio-99 em usinas nucleares no exterior, e que limitou o fornecimento de Tecnécio-99m no mercado interno. Mais alguns pacientes poderiam ter sido incluídos, não fossem estas interrupções.

7 CONCLUSÕES

1. O SISCOM contribuiu na avaliação pré-cirúrgica dos pacientes com DCF de modo heterogêneo em relação à classificação da malformação. O maior percentual de SISCOM concordante com a hipótese localizatória da zona epileptogênica ocorreu nos pacientes com DCF tipo I, enquanto nas DCF II e III ocorreram mais resultados parcialmente concordantes. As DCF II apresentaram o maior percentual de SISCOM não concordante e as DCF tipo III apresentaram uma porcentagem maior de resultados parcialmente concordantes e não concordantes;

2. O SISCOM concordante prognosticou o bom resultado cirúrgico em 71,4% dos pacientes com DCF, enquanto o SISCOM não concordante prognosticou o bom resultado em apenas 50,0% dos pacientes. Nossa interpretação clínica é de que um SISCOM concordante pode contribuir para a tomada de decisão cirúrgica, enquanto um SISCOM não concordante não prognostica o bom ou o mal resultado cirúrgico. Os resultados parcialmente concordantes associaram-se a valores de Engel heterogêneos, não contribuindo para a localização da zona epileptogênica.

REFERÊNCIAS

AMARAL, R. F. Validação da Técnica de Subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e o corregristo com a Ressonância Magnética na Localização da Zona Epileptogênica em Pacientes com Epilepsias Intratáveis do Lobo Frontal. 77 f. **Dissertação (Mestrado)** – Programa de Pós-graduação Interunidades Bioengenharia – Escola de Engenharia de São Carlos - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2012.

AUNGARON, G. *et al.* Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI (SISCOM) Patterns in Children with Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 121, n. Pt A, p. 108074, ago. 2021.

BAE, Yoon-Sung *et al.*, New classification of focal cortical dysplasia: application to 19 practical diagnosis. **Journal of epilepsy research**. v. 2, n. 2, p. 38–42, 2012.

BAST, T. *et al.*, Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. **Acta Neurologica Scandinavica**. v. 113, n. 2, p. 72-81, 2006.

BLÜMCKE, I. *et al.*, The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. **Epilepsia**. v. 52, n. 1, p. 158–174, 2011.

BOURDILLON, P. *et al.*, Malformations of cortical development: New surgical advances. **Revue neurologique**. v. 175, n. 3, p. 183–188, 2019.

CAMARGO, D. P. C. *et al.*, Displasia cortical focal, aspectos neurofisiológicos, imagiológicos e histológicos. **Journal Of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**. v. 16, n. 3, p. 106-111, 2010.

CARVALHO, M. S. *et al.*, Interictal and postictal 18F-FDG PET/CT in epileptogenic zone localization. **Radiologia Brasileira**. v.55, n. 5, p. 273-279, 2021.

CHASSOUX, F. *et al.*, Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. **Epilepsia**. v. 53, n. 2, p. 349–358, 2012.

CHEN, T.; GUO, L. The Role of SISCOM in Preoperative Evaluation for Patients with Epilepsy Surgery: A Meta-Analysis. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, v. 41, p. 43–50, 2016.

CHIRON, C.; NABBOUT, R.; PINTON, F.; NUTTIN, C.; DULAC, O.; SYROTA, A. Brain Functional Imaging SPECT in Agyria-Pachygyria. **Epilepsy research**, v. 24, n. 2, p. 109–117, 1996.

FAUSER, S. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. **Brain**. v. 129, n. 7, p. 1907–1916, 2006.

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

FOIADELLI, Thomas, *et al.* Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI (SISCOM) as a Guide in Localizing Childhood Epilepsy. **Epilepsia Open**. vol. 5, no. 1, Mar. 2020, pp. 61–72.

GAILLARD, William D. *et al.* Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. **Epilepsia**. v. 50, n. 9, p. 2147–2153, 2009.

ICHIKAWA, N. *et al.* Surgical Strategy for Refractory Epilepsy Secondary to Porencephaly: Ictal SPECT May Obviate the Need for Intracranial Electroencephalography. Patient Series. **Journal of neurosurgery**. Case lessons, v. 1, n. 21, p. CASE21121, 2021.

JAYALAKSHMI, S. *et al.* Focal Cortical Dysplasias Functional screening of GATOR1 complex variants reveals a role for mTORC1 deregulation in FCD and focal epilepsy and Refractory Epilepsy: role of multimodality imaging and outcome of surgery. **American Journal of Neuroradiology**. v. 40, n. 5, p. 892-898, 2019.

JAYALAKSHMI, S.; VOOTURI, S.; VADAPALLI, R.; MADIGUBBA, S.; PANIGRAHI, M. Predictors of Surgical Outcome in Focal Cortical Dysplasia and Its Subtypes. **Journal of neurosurgery**, v. 136, n. 2, p. 512–522, 2022.

KIMURA, Y. *et al.* SISCOM technique with a variable Z score improves detectability of focal cortical dysplasia: a comparative study with MRI. **Annals Of Nuclear Medicine**. V.26, n. 5, p. 397-404, 2012.

KUDR, M. *et al.* Ictal SPECT Is Useful in Localizing the Epileptogenic Zone in Infants with Cortical Dysplasia. **Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape**. v. 18, n. 4, p. 384–390, 2016.

MÜHLEBNER, A. *et al.*, New insights into a spectrum of developmental malformations related to mTOR dysregulations: challenges and perspectives. **Journal of Anatomy**. v. 235, n. 3, p. 521-542, 2019.

NAJM, I. M.; SARNAT, H. B.; BLÜMCKE, I., Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia. **Neuropathology and Applied Neurobiology**. v. 44, n. 1, p. 18–31, 2018.

OBEID, M. *et al.* Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. **Eur J Pediatric Neurol**. v. 3, n. 2, p. 102-144, 2009.

ŘÍHA, P. *et al.* Multimodal Combination of Neuroimaging Methods for Localizing the Epileptogenic Zone in MR-Negative Epilepsy. **Scientific reports**. v. 12, n. 1, p. 15158, 2022.

ROSENOW, F. **Presurgical evaluation of epilepsy Brain 2001**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.9.1683>>.

SÁNCHEZ-IZQUIERDO, N. *et al.* Detection of epileptogenic focus with two new methods of processing of SPECT and PET cerebral images: PET-Analysis and PISCOM. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)**. v. 38, n. 5, p. 312–315, 2019.

SARNAT, H. B.; FLORES-SARNAT, L. Radial Microcolumnar Cortical Architecture: Maturation Arrest or Cortical Dysplasia? **Pediatric Neurology**. v. 48, n. 4, p. 259–270, 2013.

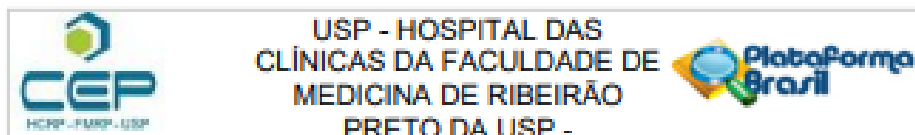
SCERRI, T. *et al.* Familial cortical dysplasia type IIA caused by a germline mutation in DEPDC5. **Annals of clinical and translational neurology**. v. 2, n. 5, p. 575–580, 2015.

SEVERINO, M. S., *et al.* Definitions and Classification of Malformations of Cortical Development: Practical Guidelines. **Brain**. v. 143, n. 10, pp. 94-2874, 2020.

TAYLOR, D.C.; Falconer M.A., Bruton C.J., Corsellis J.A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 34, pp. 87-369, 1971.

WONG-KISIEL, Lily C. *et al.* Challenges in managing epilepsy associated with focal cortical dysplasia in children. **Epilepsy Research**. v. 145, p. 1–17, 2018.

ANEXO I – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da acurácia diagnóstica do SPECT crítico, intercrítico e SISCOB na localização da zona epileptogênica em pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal.

Pesquisador: Maria Júlia De Oliveira Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28379820.0.0000.5440

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.819.240

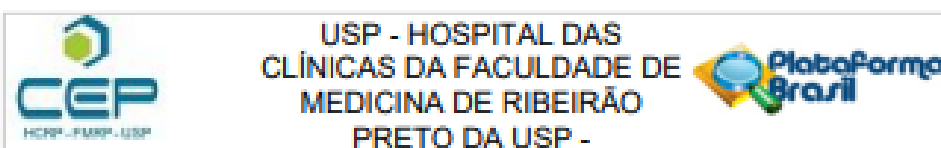
Apresentação do Projeto:

Epilepsia é uma desordem cerebral caracterizada por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função normal cerebral, chamadas de crises epiléticas. A epilepsia não é uma doença de etiologia única, mas uma variedade de distúrbios que refletem a disfunção cerebral subjacente podendo resultar de muitas causas diferentes. Como consequência das crises os pacientes têm um desenvolvimento cognitivo, psicossocial e social prejudicados, necessitando de um tratamento multidisciplinar. A prevalência da epilepsia no Brasil é de 1,4%, mas somente 10% a 40% recebem algum tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Dentre etiologias das epilepsias, uma merece destaque, malformações do desenvolvimento cortical (MDC), dentre elas as Displasias Corticais Focais (DCF). Estas são responsáveis por considerável parcela de casos de epilepsias farmacoresistentes. Dentre os exames de imagem utilizados na avaliação pré-cirúrgica, o SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) cerebral crítico e intercrítico avalia as alterações do fluxo sanguíneo cerebral durante e entre as crises epiléticas, auxiliando na localização da Zona Epileptogênica. O SISCOB é a subtração entre os SPECTs crítico e intercrítico e a fusão da diferença perfusional sobre a Ressonância Magnética do próprio paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a contribuição dos SPECTs ictal, interictal e SISCOB na avaliação diagnóstica pré-cirúrgica

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3632-2220 Fax: (16)3632-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.819.260

da zona epileptogênica, e no prognóstico do resultado clínico de controle das crises epiléticas após a cirurgia de epilepsia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

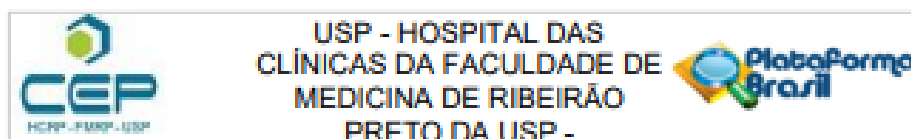
Riscos: O presente projeto de pesquisa é retrospectivo. De tal modo, os riscos aos pacientes foram aqueles oferecidos durante todas as etapas da investigação realizada durante a avaliação pré-cirúrgica. Na etapa atual, os possíveis riscos seriam os de exposição da identidade dos pacientes, bem como informações relativas aos mesmos, acarretando em infração ética grave. Entretanto, estes riscos serão ausentes neste projeto devido ao uso de anonimização da identidade dos pacientes pela troca do nome e/ou iniciais do nome por números. Outro risco, que é a identificação dos pacientes através de vídeos das crises epiléticas gravados durante a internação, também será minimizado pelo uso de tarjas pretas nas faces dos pacientes e sobre o número de registro e o nome do paciente, se necessária for a publicação do vídeo em plataforma online do jornal científico.

Benefícios: Os pacientes cujas histórias clínicas e cirúrgicas fazem parte desta pesquisa não terão benefícios diretos do resultado deste estudo. Este estudo pretende beneficiar futuros pacientes com síndromes epiléticas similares aos casos desta investigação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo. Serão selecionados 80 pacientes, pediátricos e adultos, com epilepsia associada a displasia cortical focal, de ambos os sexos e que tenham sido submetidos à cirurgia de epilepsia no Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (HCFMRP-USP). A partir da análise dos prontuários e dados de neuroimagem (SPECT crítico, intercrítico, Ressonância Magnética de alta Resolução e processamento de imagem SISCOM), pretende-se: 1) Avaliar a contribuição dos SPECTs ictal, interictal e SISCOM na avaliação diagnóstica pré-cirúrgica da zona epileptogênica; 2) Avaliar a correlação entre o SPECT cerebral e o resultado clínico e pós-cirúrgico em pacientes com epilepsia associada a diferentes subtipos de displasia cortical focal; 3) Avaliar a correlação dos achados de imagem com os subtipos patológicos da displasia cortical focal. Para o estudo da casuística operada, incluiremos pacientes com epilepsia farmacoresistente à 2 ou 3 drogas, pacientes que tenham realizado a aquisição de imagem dos SPECTs crítico e intercrítico, além da Ressonância Magnética de alta resolução e que tenham hipótese diagnóstica de DCF confirmada por exame

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3633-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.819.268

anatomopatológico, e firmada em reunião multidisciplinar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de um projeto de natureza retrospectiva, a reconvocação dos pacientes que passaram pela avaliação, tratamento e seguimento pós cirúrgico nos últimos 25 anos se torna uma tarefa inexecutável. É válido ressaltar que muitos pacientes são provenientes de outros estados brasileiros, através do Programa de Tratamento Fora do Domicílio (TFD) do Ministério da Saúde, do qual o CIREP é o Centro Nacional de Regulação de Cirurgia de Epilepsia.

No presente estudo, a privacidade do paciente será garantida pelas seguintes medidas: 1) a identificação na planilha de dados da pesquisa não será feita pelo nome ou respectivas iniciais do paciente, e sim por ordem numérica;

2) todos os dados de

identificação dos pacientes, constantes dos arquivos de SPECT cerebral e RM, serão anonimizados através do software Horos v. 3.35 (Horos Project, www.horosproject.org).

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1477268.pdf	28/01/2020 12:05:10		Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3633-2328 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO II – Aprovação do orçamento pela Unidade de Pesquisa Clínica



PROJETO DE PESQUISA



Ribeirão Preto, 25 de NOVEMBRO de 2019.

Ilustríssima Senhora
 Profª. Drª. Márcia Guimarães Villanova
 MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO SPECT CRÍTICO, INTERCRÍTICO E SISCOM NA LOCALIZAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGÊNICA EM PACIENTES COM EPILEPSIA ASSOCIADA À DISPLASIA CORTICAL FOCAL., juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de DEPARTAMENTO DE IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,

LAURO WICHERT ANA

MARIA JÚLIA DE OLIVEIRA SANTOS

De acordo:

Prof. Dr. Jorge Elias Junior
 Chefe do Departamento de Imagens
 Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica

DEPARTAMENTO DE IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA

Carimbar e Assinar

DR. TOMICARLO R. VELASCO
 Chefe do Ambulatório/Laboratório
 CEM 79837 / RF 9114

Chefe do Ambulatório/Laboratório
 Carimbar e Assinar

Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
 Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
 Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962



ANEXO III – Ficha do aluno emitida pelo Sistema Janus

18/01/2023 11:11

about:blank

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FICHA DO ALUNO

17138 - 11603100/2 - Maria Júlia de Oliveira Santos Gualberto

Email: mjosantos@usp.br
Data de Nascimento: 15/12/1991
Cédula de Identidade: RG - 39.330.746-3 - SP
Local de Nascimento: Estado de Minas Gerais
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharela em Biomedicina - Centro Universitário Barão de Mauá - São Paulo - Brasil - 2015

Curso: Mestrado
Programa: Medicina (Clínica Médica)
Área: Clínica Médica - Opção: Investigação Biomédica
Data de Matrícula: 24/01/2020
Início da Contagem de Prazo: 24/01/2020
Data Limite para o Depósito: 24/01/2023
Orientador: Prof(a). Dr(a). Lauro Wichert Ana - 24/01/2020 até o presente. Email: lwichert@fmrp.usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, 24/01/2020
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 10/09/2021
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 24/01/2020

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022

Impresso em: 18/01/2023 11:10:48

18/01/2023 11:11

about:blank

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FICHA DO ALUNO

17138 - 11603100/2 - Maria Júlia de Oliveira Santos Gualberto

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
RCM5857-2/2	Pesquisa Clínica, Tecnológica e Experimental em Medicina Nuclear (1)	30/08/2019	05/10/2019	60	4	100	A	N	Concluída
RCM5827-4/3	Metodologia Científica de Investigação em Clínica Médica I	04/03/2020	24/06/2020	45	0	-	-	N	Turma cancelada
MDR5726-1/4	Princípios da Avaliação de Métodos Diagnósticos por Imagem (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	04/09/2020	08/10/2020	45	3	100	A	N	Concluída
MNE5776-1/3	Bioestatística Aplicada as Neurociências (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	10/09/2020	23/09/2020	60	4	100	A	N	Concluída
FBF5831-1/3	Fundamentos de Radiofarmácia: da Pesquisa às Aplicações (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	24/03/2021	07/07/2021	90	6	100	A	N	Concluída
RNP5755-4/6	Tópicos em Metodologia Científica e Estatística Aplicada	01/09/2021	01/11/2021	60	4	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	10	20	21
Estágios:			
Total:	10	20	21

Créditos Atribuídos à Dissertação: 76

Observações:

1) Disciplina(s) cursada(s) isoladamente e aceita(s) pelo(a) orientador(a) do(a) candidato(a)

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022

Impresso em: 18/01/2023 11:10:49

APÊNDICES

APÊNDICE I – Solicitação de dispensa do TCLE

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Maria Júlia de Oliveira Santos (Pesquisadora Principal), CPF 371.145.478-03, solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa para o projeto **Avaliação da acurácia diagnóstica do SPECT crítico, intercrítico e SISCOM na localização da zona epileptogênica em pacientes com epilepsia associada à displasia cortical focal**, com orientação do Prof. Dr. Lauro Wichert Ana.

JUSTIFICATIVA:

Por se tratar de um estudo retrospectivo, a reconvocação de pacientes que realizaram a avaliação e seguimento pré e pós-cirúrgico de epilepsia, para possíveis revisões ou novas análises se torna inviável. Todos os participantes do projeto fazem parte do programa governamental de Tratamento Fora do Domicílio (TFD) do Ministério da Saúde, do qual o CIREP é Centro Nacional de Regulação de Cirurgia de Epilepsia, sendo assim o atendimento se abrange a receber pacientes de todo continente nacional.



Maria Júlia de Oliveira Santos

Pesquisadora Principal



Prof. Dr. LAURO WICHERT ANA
Coordenador e Supervisor da Seção de Medicina Neurológica
SUSP - FMRP - USP

Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

Orientador