



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



JOCELÍ RODRIGUES DA SILVA

**Avaliação da Linguagem após Hemisferectomia de Hemisfério
Cerebral Esquerdo**

Ribeirão Preto
2016

JOCELÍ RODRIGUES DA SILVA

**Avaliação da Linguagem após Hemisferectomia de Hemisfério
Cerebral Esquerdo**

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

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Dr. Américo Ceiki Sakamoto

Ribeirão Preto

2016

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Jocelí Rodrigues

Avaliação da linguagem após hemisferectomia de hemisfério cerebral esquerdo. / Jocelí Rodrigues da Silva. Ribeirão Preto, 2016.

101 p.: 10 il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa de Pós-Graduação em Medicina – Área de concentração Neurologia/Neurociências.

Orientador: Sakamoto, Américo Ceiki

1. Epilepsia refratária.
2. Hemisferectomia funcional esquerda.
3. Linguagem.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Jocelí Rodrigues da Silva

Avaliação da linguagem após hemisferectomia de hemisfério cerebral esquerdo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre
Área de concentração: Neurologia

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto pela oportunidade e confiança depositadas em mim para o desenvolvimento desse trabalho.

À Prof. Dra Ana Paula Andrade Hamad pela orientação, apoio, paciência e incentivo para seguir em frente.

À Prof. Dra. Sara Regina Escorsi Rosset e Geisa de Angelis neuropsicólogas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que foram sempre solícitas e contribuíram muito para a produção desse trabalho.

Às secretárias do Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP), Adriana e Elídia, sempre dispostas a ajudar com eficiência e prontidão.

Aos meus queridos amigos incentivadores Dra Marlene de Fátima Turcato, Dário, Karen, Maria Paula e Úrsula.

E finalmente, agradeço à Silvana Loturco, secretária da pós-graduação, sempre disposta a ajudar a solucionar os problemas que surgiram ao longo dessa jornada.

RESUMO

SILVA, JR. Avaliação da linguagem após hemisferectomia de hemisfério cerebral esquerdo. 2016. 101 f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A hemisferectomia esquerda é um procedimento cirúrgico indicado em casos de epilepsia fármaco-resistente com foco epileptogênico em hemisfério cerebral esquerdo. Os benefícios potenciais da cirurgia, além do controle de crises, podem ser observados também nos âmbitos comportamental e cognitivo, fazendo com que seja uma boa alternativa nos casos de epilepsia refratária aos medicamentos. Apesar de suas vantagens, o procedimento ainda não é amplamente indicado, em parte devido ao receio de piora dos déficits motores previamente instalados e principalmente das funções corticais superiores, dentre elas, a linguagem. Neste estudo retrospectivo foram avaliados os prontuários de 15 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 18 anos à época da realização da hemisferectomia funcional esquerda (HFE). Nessa faixa etária, segundo teorias, já ocorreu a transferência da linguagem para o hemisfério dominante esquerdo, na maioria dos indivíduos. A idade na época da cirurgia variou entre 6,6 e 15 anos, média 10,6 anos. A idade de início das crises epilépticas variou de zero a 12 anos, média 4,25 anos. A duração média da epilepsia até a data da intervenção cirúrgica foi de 6,3 anos (um a 12,7 anos). As frequências etiológicas por grupos foram: 20% de malformação do desenvolvimento cortical, 40% de lesões adquiridas e estáticas e 40% de doenças progressivas (encefalite de Rasmussen). O objetivo deste estudo foi avaliar o desfecho da linguagem em crianças e adolescentes submetidos à HFE após o período de transferência da linguagem. A função foi avaliada através do quesito domínio da comunicação na Escala de Vineland ou através do QI verbal em crianças submetidas ao WISC (Escala de Inteligência Weschler para Crianças). A linguagem apresentava-se parcialmente desenvolvida em todos os pacientes avaliados, nenhum deles tinha esta função plenamente desenvolvida. A hemisferectomia funcional do hemisfério cerebral esquerdo não causou repercussão sobre a linguagem de crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle medicamentoso. Uma possível explicação para esse resultado refere-se à plasticidade cerebral, essa importante capacidade de remodelação e recuperação das funções cerebrais, além da possibilidade de transferência da linguagem para o hemisfério cerebral direito em casos de lesões em áreas da fala em hemisfério cerebral esquerdo. Este resultado corrobora a importância do encaminhamento de crianças portadoras de epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos o mais precocemente possível a centros especializados para avaliação e possível indicação desse procedimento, uma vez que assim impedirá ou minimizará os efeitos da encefalopatia epiléptica progressiva sobre a cognição e principalmente sobre a linguagem.

Palavras-chave: hemisferectomia funcional esquerda, epilepsia refratária, linguagem, crianças.

ABSTRACT

SILVA, JR. Language assessment after left hemispherectomy. Thesis (Master). Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The left hemispherectomy is a surgical procedure indicated in cases of medically refractory epilepsies with epileptogenic focus in the left cerebral hemisphere. The benefits of surgery, in addition to seizure control can also be observed in behavioural and cognitive spheres, making it a good alternative in cases of refractory epilepsy. Despite its advantages, the procedure is not yet widely indicated, partly due to fear of worsening of pre-installed motor deficits and especially of higher cortical functions, including the language. In this retrospective study, we evaluated the medical records of 15 children and adolescents aged between 6 and 18 years at the time of left functional hemispherectomy. In this age range, according to theories, the transfer of language for the left dominant hemisphere has occurred in most individuals. The age at time of surgery ranged between 6.6 and 15 years, mean 10.6 years. The early observation of seizures ranged from zero to 12 years, mean 4.25 years. The mean duration of epilepsy until the surgery was 6.3 years (one to 12.7 years). The etiological frequencies by groups were: 20% of malformation of cortical development, 40% of acquired and static lesions and 40% progressive disease (Rasmussen's encephalitis). The aim of this study was to evaluate the outcome of language in children and adolescents undergoing left hemispherectomy after the language transfer period. The function was evaluated through the item field of communication in Vineland Scale or through verbal IQ in children submitted to WISC. The language had partially developed in all patients, but none of them had fully developed this function. The left functional hemispherectomy caused no impact on the language of children and adolescents with refractory epilepsy. A possible explanation for this result refers to brain plasticity, this important ability to remodelling and recovery of brain functions and the possibility of transfer of language to the right cerebral hemisphere in cases of lesions in speech areas in the left cerebral hemisphere. This result confirms the importance of referral of children with refractory epilepsy as early as possible to specialized centers for evaluation and possible indication of this procedure, as well prevent or minimize the effects of progressive epileptic encephalopathy on cognition and especially on language.

Keywords: left functional hemispherectomy, refractory epilepsies , language, children.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Desenvolvimento neuropsicomotor no primeiro ano de vida e etiologia ...	56
Tabela 2: Relação entre a duração da epilepsia e o controle de crises no pós-operatório	56
Tabela 3: Relação entre a duração da epilepsia e cognição no controle pós-operatório	57
Tabela 4: Frequência das categorias etiológicas.....	57
Tabela 5: Relação entre frequência de crises no pré-operatório e o controle de crises no pós-operatório.....	58
Tabela 6: Classificação de Engel na última avaliação pós-operatória	58
Tabela 7: Grupo de patologias e controle de crises no pós-operatório.....	59
Tabela 8: Grupo de patologias e DAEs usadas no controle pós-operatório	60
Tabela 9: Grupos de patologias e cognição no controle pós-operatório	61
Tabela 10: Avaliação da linguagem no controle pós-operatório	61

LISTA DE ABREVIATURAS

CIREP: Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto

DAEs: Drogas antiepiléticas

DNETS: Tumores disembrionários primitivos

EEG: eletroencefalograma

HA: Hemisferectomia anatômica

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo

HCS: Hemossiderose cerebral superficial

HF: Hemisferectomia funcional

HFE: Hemisferectomia funcional esquerda

ILAE: Liga Internacional contra a Epilepsia

MDC: malformação do desenvolvimento cortical

QI: Quociente de inteligência

QV: Qualidade de vida

RM: ressonância magnética de encéfalo

RM funcional: ressonância magnética funcional

TC: tomografia computadorizada de crânio

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1. Fundamentos e justificativas	11
1.1. Epilepsia na infância	11
1.2. Parâmetros cognitivos	13
1.3. Conceito de farmacoresistência	14
1.4. Cirurgia para tratamento de epilepsia fármaco-resistente	14
1.5. Hemisferectomias.....	17
1.6. Desfechos clínicos das hemisferectomias.....	23
1.6.1. Controle de crises	23
1.6.2. Desenvolvimento e Cognição.....	25
1.6.3. Motricidade.....	26
1.6.4. Qualidade de vida	27
1.6.5. Linguagem.....	28
1.7. A linguagem	29
1.7.1. Ontogênese da Linguagem	30
1.7.2. Modelos de organização neuroanatômica da linguagem	31
1.7.2.1. Tradicionais	31
1.7.2.2. Novos modelos de organização da linguagem.....	34
1.7.3. A reorganização da linguagem após insulto cerebral.....	35
JUSTIFICATIVA	40
OBJETIVOS	42
MATERIAL E MÉTODOS	44
COMITÊ DE ÉTICA	52
RESULTADOS	54
DISCUSSÃO	63
CONCLUSÃO	74
BIBLIOGRAFIA	76
ANEXO	87
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	89

INTRODUÇÃO

1. Fundamentos e justificativas

1.1. Epilepsia na infância

Epilepsia é uma desordem cerebral definida por qualquer uma das seguintes condições: pelo menos duas crises não provocadas ou reflexas ocorrendo em intervalo maior que 24 horas, uma crise não provocada ou reflexa e a probabilidade de futuras crises similar ao risco de recorrência geral (no mínimo 60%) depois de duas crises não provocadas nos próximos dez anos ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER *et al.*, 2014).

As crises epiléticas podem ser classificadas quanto ao modo de início em focais ou generalizadas. Epilepsias focais são originadas em áreas cerebrais limitadas a um hemisfério, com padrão de propagação que pode envolver o hemisfério contralateral. Podem ser classificadas de acordo com a sua manifestação em: motoras ou autonômicas, com ou sem aura e discognitivas, quando há prejuízo da consciência. Quando há generalização denomina-se crise focal evoluindo para crise convulsiva bilateral. Epilepsias generalizadas são conceitualmente originadas em alguma área cerebral e rapidamente acometem outras áreas distribuídas bilateralmente.

Quanto às causas, são classificadas em: A) Genéticas: quando a causa é melhor entendida como resultante direta de defeitos genéticos presumidos ou conhecidos dos quais as crises são os principais sintomas;

B) Estruturais/metabólicas: quando uma lesão estrutural ou condição metabólica está associada com aumento do risco de desenvolver epilepsia. As lesões estruturais incluem lesões adquiridas tais como acidente vascular cerebral,

trauma e infecções além de doenças de origem genética como esclerose tuberosa e algumas malformações do desenvolvimento cortical (MDC); C) Causas desconhecidas: quando a natureza da causa subjacente não é conhecida (BERG *et al.*, 2010).

Estudo publicado em 2011 estima que a média de incidência de epilepsia em países de baixo e médio desenvolvimento é duas vezes maior do que em países mais desenvolvidos (NGUGI *et al.*, 2011). Em todo o mundo é estimado que aproximadamente dez milhões de crianças abaixo de 15 anos têm epilepsia ativa, representando aproximadamente 25% da população global portadora dessa doença. Dos 3,5 milhões de pessoas que desenvolvem epilepsia anualmente, 40% têm idade abaixo de 15 anos, e mais de 80% vive em países em desenvolvimento. Estudos populacionais de epilepsia na infância indicam incidência anual variando entre 61 a 124 por 100.000 habitantes em países em desenvolvimento e 41 a 50 por 100.000 em países desenvolvidos. A incidência diminui progressivamente de 150 por 100.000 no primeiro ano de vida e para 45 a 50 por 100.000 depois dos nove anos. Estudos de incidência cumulativa indicam que acima dos 15 anos 1 a 1,7% das crianças apresentarão ao menos uma crise não provocada e 0,7 a 0,8%, crises repetidas. As taxas de prevalência na Europa e na América do Norte variam de 3,6 a 6,5 por 1000 enquanto na África e na América Latina estudos relatam taxas de 6,6 a 17 por 1000.

Lhato e colaboradores (2001) em seu estudo prospectivo de base populacional desenvolvido na Inglaterra, avaliaram 792 pacientes por um período de seguimento de até 14 anos e observaram que as maiores taxas de mortalidade ocorreram no grupo de pacientes portadores de epilepsia sintomática sendo o risco de mortalidade maior nos pacientes portadores de crises tônico-clônicas generalizadas (LHATOO *et al.*, 2001).

1.2. Parâmetros cognitivos

A epilepsia é caracterizada por predisposição aumentada para gerar crises epiléticas e por consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição, refletindo uma disfunção cerebral subjacente que pode resultar de várias causas diferentes (FISHER *et al.*, 2005).

As crianças que desenvolvem epilepsia na infância apresentam mais frequentemente sintomas de depressão, distúrbios do sono e síndromes dolorosas (BERG, 2011). Aproximadamente um quarto de todas as crianças da população que tem epilepsia apresenta função cognitiva global subnormal (BERG *et al.*, 2008).

As consequências cognitivas da epilepsia em crianças estão intimamente relacionadas com a idade de início da doença. Crianças que desenvolveram epilepsia em idade mais precoce apresentaram pior desempenho em testes cognitivos, como demonstraram Vasconcellos e colaboradores (2001) em uma série de crianças encaminhadas para avaliação pré-cirúrgica. Seus resultados demonstraram que o início de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso em idade mais precoce, independentemente da etiologia, aumenta o risco de retardo mental, principalmente se as crises são diárias (VASCONCELLOS *et al.*, 2001). Encefalopatia epilética poderia explicar, ao menos em parte, este achado (BERG, 2011).

Finalmente, existe uma importante associação entre epilepsia na infância e transtorno do espectro autista. Aproximadamente 30% de crianças com transtorno do espectro autista têm epilepsia (VARGAS *et al.*, 2005).

1.3. Conceito de farmacoresistência

Aproximadamente 60 a 70% das crianças com epilepsia de início recente ficarão livres de crises sem tratamento ou com uma dose baixa a moderada de uma primeira ou segunda droga antiepiléptica em monoterapia. Os 30 a 40% restantes serão crianças com epilepsia de difícil controle nas quais o objetivo seria manter um equilíbrio entre o melhor controle de crises e os efeitos adversos da terapia (RASPALL-CHAURE *et al.*, 2008).

Epilepsia fármaco-responsiva pode ser definida como a ausência de crises epiléticas por no mínimo 12 meses ou por pelo menos três vezes o maior período intercrítico pré-tratamento nos últimos 12 meses, levando-se em conta o período mais longo. A refratariedade ao tratamento farmacológico refere-se à falha em se obter o controle das crises sob o uso de duas drogas toleradas e adequadamente escolhidas em monoterapia ou combinadas (KWAN *et al.*, 2010).

Os pacientes que apresentam epilepsia refratária comprometendo sua qualidade de vida (QV) ou seu desenvolvimento, com zona epileptogênica identificada e baixo risco de novos déficits neurológicos pós-operatórios, são candidatos ao tratamento cirúrgico de sua epilepsia (WYLLIE, 1998).

1.4. Cirurgia para tratamento de epilepsia fármaco-resistente

Apesar de bem estabelecida como alternativa de tratamento para epilepsia refratária com foco determinado, ainda persiste relutância em submeter crianças ao tratamento cirúrgico da epilepsia. Séries cirúrgicas pediátricas demonstram bons resultados em relação ao controle de crises semelhantes aos encontrados em

adultos e adolescentes, o que justifica a recomendação de encaminhamento de crianças, em qualquer idade em que se apresente com crises epiléticas refratárias, para centros especializados em cirurgia de epilepsia infantil (CROSS, 2002; WYLLIE, 1998;).

Nestes centros especializados, as crianças devem ser submetidas à avaliação pré-cirúrgica para delimitar a área cerebral responsável pelas crises epiléticas com o objetivo de preservar funções, tais como controle de movimento, memória ou linguagem (CROSS, 2002). A primeira avaliação deve ser feita por neurologista pediátrico com objetivos de definir, através da semiologia da crise epilética, a possível localização do foco epilético, além de tentar identificar através do exame físico, dismorfismos, máculas específicas na pele sugerindo síndromes neurocutâneas ou déficits focais, que possam ajudar a definir a causa da epilepsia (OBEID *et al.*, 2009). A monitorização por vídeo-EEG é importante para a documentação da semiologia clínica e a localização do início da crise. A avaliação estrutural através da ressonância magnética de encéfalo (RM) tem papel fundamental na avaliação pré-operatória de crianças a serem submetidas à cirurgia, permitindo identificar e definir a extensão e a natureza da lesão suspeita, além de excluir a presença de qualquer outra anormalidade estrutural associada. Em casos menos elucidativos, imagens funcionais tais como o SPECT (*single-photon emission computed tomography*) ictal e interictal ou o PET (*positron emission tomography*) interictal podem ser de importante valia (CROSS, 2002; CROSS *et al.*, 2006). Estas modalidades de imagem funcional têm sido cada vez mais utilizadas para avaliação de motricidade, memória e linguagem (OBEID *et al.*, 2009). Os testes neuropsicológicos são geralmente utilizados em crianças para avaliação de funções corticais superiores, incluindo a linguagem. O teste de Wada (amital sódico) pode

ser necessário em crianças para definir a lateralização da função linguagem, particularmente naquelas que apresentam epilepsia de início tardio (CROSS, 2002). A RM funcional já se mostrou efetiva na lateralização da linguagem em estudos prévios, com cerca de 90% de concordância com o teste de Wada, o que pode significar futura substituição deste por aquele exame menos invasivo (OBEID *et al.*, 2009; WOERMANN *et al.*, 2003). A monitorização invasiva através de eletrodos subdurais e profundos permite localizar com maior precisão a área responsável pelo início da crise, podendo ser necessária em crianças com epilepsia com imagem estrutural normal ou com lesões múltiplas e diferentes tipos de crises ou ainda quando a anormalidade está muito próxima ao córtex eloquente (CROSS, 2002; CROSS *et al.*, 2006; OBEID *et al.*, 2009).

Os procedimentos cirúrgicos disponíveis são divididos em duas categorias: cirurgia funcional ou paliativa e ressectiva. Os procedimentos funcionais envolvem modificação de função cerebral, através de desconexões ou uso de estimuladores elétricos em vez de remoção de tecido cerebral. Calosotomia, implantação do estimulador do nervo vago e transecção subpial múltipla são exemplos desses procedimentos. Os dois primeiros podem ser indicados como medida paliativa em epilepsias generalizadas com quedas frequentes, objetivando a redução desses episódios. A transecção subpial múltipla é indicada em casos de sobreposição de área epileptogênica e área cortical eloquente (motora, sensitiva e de linguagem), permitindo a desconexão horizontal do córtex, impedindo propagação de descargas elétricas e preservando as conexões verticais responsáveis pelas funções (DIAMENT *et al.*, 2010).

Dentre os procedimentos ressectivos, a ressecção focal temporal ou extratemporal é considerada primariamente em casos de farmacorresistência

quando as crises são comprovadamente originadas em área cerebral funcionalmente não eloquente. Lobectomia temporal é o principal procedimento ressectivo e considerado principalmente em casos de esclerose hipocampal (CROSS, 2002). De maneira geral este procedimento é eficaz e oferece cerca de 70 a 85% de controle completo de crises em casos de esclerose hipocampal unilateral (WYLLIE *et al.*, 1998) e os riscos de sequelas cognitivas tais como afasia nominativa leve (geralmente transitória) em ressecções de hemisfério dominante para a linguagem e déficit de memória episódica, são baixos. Em casos de tumores disembrionoplásicos neuroepiteliais (DNETs – dysembryoplastic neuroepithelial tumors), malformações do desenvolvimento cortical, malformações vasculares, lesões cicatriciais pós processos vasculares ou infecciosos localizados em regiões córtico-subcorticais não eloquentes, o tratamento cirúrgico preconizado é a lesionectomia ampliada. Em casos de lesões extensas, de limites imprecisos, a lobectomia ou a quadrantectomia é o procedimento de eleição (DIAMENT *et al.*, 2010) enquanto nas situações de lesões hemisféricas a hemisferectomia pode ser uma opção (DEVLIN *et al.*, 2003; OBEID *et al.*, 2009).

1.5. Hemisferectomias

O termo hemisferectomia define o conjunto de técnicas cirúrgicas hemisféricas que podem ser classificadas em dois grupos: 1) técnicas que envolvem remoção completa do córtex de um hemisfério cerebral e que são denominadas de hemisferectomia propriamente dita, hemisferectomia total, hemisferectomia clássica, hemidecorticação, hemicorticectomia ou hemisferectomia anatômica (HA). Este grupo é subdividido em dois subgrupos determinados pela abertura ou preservação do

ventrículo lateral, incluindo a técnica de Dandy que é um tipo de HA que expõe a parede ventricular; 2) técnicas que envolvem remoção cortical parcial, calosotomia e desconexão dos lobos frontal e occipital e que são denominadas hemisferectomia funcional (HF) ou hemisferotomia. Este grupo pode ser subdividido em três subgrupos: a) hemisferectomia subtotal com ressecção de dois terços a três quartos do hemisfério cerebral, procedimento descrito por Rasmussen em 1983 (RASMUSSEN, 1983); b) os procedimentos que abordam o sistema ventricular através do vértex (abordagem vertical); c) os procedimentos que abordam o sistema ventricular através da fissura de Sylvius (abordagem lateral) (ALMEIDA *et al.*, 2006).

A hemisferectomia é considerada mais frequentemente em crianças do que em adultos. Os candidatos, em sua maioria, apresentam hemiparesia associada com anormalidade estrutural do hemisfério contralateral e crises provenientes daquele hemisfério (CROSS, 2002). Tradicionalmente realizada apenas em crianças com lesões hemisféricas unilaterais e déficit motor instalado sem uso funcional da mão, tem tido sua indicação ampliada inclusive para situações de lesão bilateral desproporcional e de déficit motor ainda não instalado, a exemplo da encefalite de Rasmussen (DEVLIN *et al.*, 2003; GARÓFALO-GÓMEZ *et al.* 2013).

Outras etiologias comuns com manifestação de epilepsia hemisférica são síndrome de Sturge-Weber, infarto de artéria cerebral média no período perinatal e hemimegalencefalia (WYLLIE *et al.*, 1998).

Atualmente é um procedimento bem estabelecido para o tratamento de alguns tipos de epilepsia de difícil controle medicamentoso, porém, nem sempre foi assim. As primeiras cirurgias em humanos foram realizadas na década de 1920 por Dandy e L'Hermitte para o tratamento de gliomas que ocupavam o hemisfério não dominante (PEACOCK *et al.*, 1996). Os resultados não foram muito satisfatórios,

porém, apesar do alto índice de complicações, o procedimento foi bem aceito em função de não haver outra alternativa para lidar com a história natural dos tumores cerebrais. Àquela época, o aparato cirúrgico, a anestesia e a neurofisiologia eram muito precários, além de não haver antibióticos e muito menos bancos de sangue. Depois de Dandy, somente oito hemisferectomias para tratamento de tumores foram publicadas até 1949, cinco delas realizadas por Gardner¹ (1941 *Apud* ALMEIDA; MARINO JR, 2005), o qual, para lateralizar a linguagem e evitar afasia no pós-operatório, injetava procaína subcortical na área de Broca até ocorrer a paralisia do ângulo da boca com a intenção de produzir perda temporária da fala se a injeção fosse no lobo frontal dominante. Relatos de preservação da linguagem sugerindo sua transferência para o hemisfério direito, demonstrando o papel da plasticidade cerebral na recuperação dos pacientes, além de preservação do estado mental em pacientes submetidos ao procedimento, eram encorajadores. Apesar disso, a sua indicação para tratamento de tumores tornou-se cada vez mais escassa nas próximas décadas, pois era considerado muito paliativo para tumores malignos e ao mesmo tempo, muito agressivo em casos de tumores benignos (ALMEIDA; MARINO JR, 2005).

Em 1938, Kenneth Mckenzie, removeu pela primeira vez um hemisfério cerebral para tratamento de crise convulsiva em uma paciente de 16 anos, com hemiplegia esquerda e epilepsia refratária ao tratamento. A paciente ficou livre de crises, parou de usar medicações antiepilépticas e readaptou-se às atividades sociais (WILLIAMS; SCOTT, 1939). Apesar do resultado favorável, novamente a cirurgia permaneceu longo período esquecida, em grande parte devido à Segunda Guerra Mundial, quando a prioridade era a assistência aos veteranos de guerra. Ao

¹ Gardner WJ: Injection of procaine into the the brain to locate speech area in left handed persons. Arch Neurol Psychiatry 1941; 46: 1035–1038.

mesmo tempo, o desenvolvimento da neurofisiologia fez com que a hemisferectomia fosse desencorajada, já que a cirurgia baseada em achados eletroencefalográficos para ressecção apenas da lesão e conseqüentemente do foco epileptogênico era defendida por Penfield (ALMEIDA; MARINO JR, 2005).

Em 1950, a hemisferectomia voltou a ter ampla divulgação mundial após Roland Krynauw publicar uma série de 12 hemisferectomias realizadas em crianças e adolescentes hemiplégicos em um período de cinco anos, cuja indicação baseou-se na presença de epilepsia e/ou distúrbios de comportamento apresentados pelos pacientes. Dez deles apresentavam epilepsia e todos ficaram livres de crises e de medicações antiepilépticas. Houve inclusive melhora do déficit motor e do estado mental em todos os pacientes operados. Um deles faleceu por motivo não explicitado. O trabalho enfatizou a importância da hemisferectomia para o tratamento do distúrbio de comportamento ocasionado pela lesão hemisférica e defendia a remoção completa do hemisfério doente para preservar a integridade do outro, baseado em achados eletroencefalográficos pré e pós-operatórios que demonstravam que alterações bilaterais antes da cirurgia desapareciam após a mesma (KRYNAUW, 1950). Embora a melhora do comportamento fosse frequente entre os pacientes submetidos à hemisferectomia, os melhores resultados eram obtidos no controle das crises, e dessa forma, este tornou-se o principal objetivo do procedimento. As melhores condições cirúrgicas, acesso a antibióticos, transfusões sanguíneas e novas técnicas anestésicas contribuíram para o ressurgimento da hemisferectomia nos anos 1950, quando a morbimortalidade pós-operatória foi drasticamente reduzida (ALMEIDA; MARINO JR, 2005). O interesse pela hemisferectomia alcançou o seu ápice em 1968, após revisão de 420 casos na literatura internacional, embora o tempo de seguimento pós-operatório nesses casos

fosse apenas de 1,5 anos. Desde 1964 estavam sendo descritas as primeiras complicações das hemisferectomias anatômicas, como a síndrome de hemossiderose cerebral superficial (HCS), que ocorria entre quatro a 20 anos após o procedimento; a partir disso, outros estudos com seguimento pós-operatório mais prolongado foram surgindo demonstrando uma incidência de 17 a 35% dessa complicação, com alto índice de mortalidade, o que contribuiu para a decadência desse procedimento à época (BOUMA; PETERS; BROUWER, 2002). Em 1966, Oppenheimer e Griffith descreveram uma síndrome com episódios repetitivos de hemorragia intracraniana em 18% de seus pacientes e que resultava em gradual deterioração do estado clínico até o óbito no período de 7,5 a 11 anos após a cirurgia (PEACOCK *et al.*, 1996). A partir daí, novas técnicas de hemisferectomia anatômica foram desenvolvidas visando evitar principalmente as consequências tardias da cirurgia. Adams, em 1983, sugeriu suturar a dura-máter na foixe, tentório e base das fossas média e anterior, com o objetivo de diminuir o espaço subdural deixado pela ressecção completa de um hemisfério. Além disso, sugeriu a inserção de um *plug* muscular obstruindo o forame de Moro ipsilateral, isolando a cavidade remanescente do sistema ventricular do hemisfério contralateral. Ainda em 1983, Theodore Rasmussen, propôs a hemisferectomia subtotal com a ressecção de dois terços a três quartos do hemisfério cerebral, dando maior suporte ao hemisfério remanescente e conseguindo evitar com sucesso as complicações tardias. Contudo, o controle de crises não era igualmente satisfatório, provavelmente devido a persistência de tecido epileptogênico no leito cirúrgico. Na mesma época, ele propôs a hemisferectomia funcional (HF), com preservação da mesma quantidade de parênquima da hemisferectomia subtotal, porém, o tecido cerebral remanescente era isolado funcionalmente (desconectado) do restante do cérebro (RASMUSSEN,

1983). A hemicorticectomia ou hemidecorticação foi ainda proposta independentemente por Winston e colaboradores em 1992 e por Hoffman em 1993, tendo por objetivo remover o córtex responsável pela origem das descargas, mantendo-se uma maior quantidade possível de substância branca cobrindo o sistema ventricular (ALMEIDA; MARINO JR, 2005; CENTENO, 2001).

Ao longo das últimas décadas, o diagnóstico das diversas síndromes hemisféricas difusas associadas à epilepsia de difícil controle em crianças e adolescentes tem sido cada vez mais frequente e precocemente realizado devido ao advento da RM. Ao mesmo tempo, conhecimentos sobre a plasticidade cerebral infantil, com a possibilidade de recuperação dos déficits funcionais causados pela cirurgia, fez com que o procedimento fosse indicado em idades cada vez mais precoces (CENTENO, 2001). A partir do conceito de HF, várias modificações da metodologia proposta por Rasmussen foram descritas, priorizando a desconexão em detrimento da remoção cortical. As principais diferenças entre as diferentes técnicas consistem no volume a ser removido, na via de acesso ao ventrículo lateral, na remoção ou preservação do córtex insular, na remoção ou desconexão das estruturas mesiais e na preservação ou comprometimento de estruturas vasculares peri-insulares (ALMEIDA *et al.*, 2006).

Cada vez mais as técnicas cirúrgicas têm priorizado incisões menores, com menos sangramento intraoperatório, menor tempo cirúrgico e menor ressecção possível do parênquima cerebral (CENTENO, 2001). Seguindo essa idéia, Villemure e Mascott em 1995, introduziram o conceito de hemisferectomia peri-insular com ressecções mínimas do tecido cortical priorizando desconexão do hemisfério doente através de incisão cirúrgica peri-insular, permitindo menor tempo cirúrgico e menos complicações pós-operatórias em curto e longo prazo (VILLEMURE;

MASCOTT,1995). Na mesma época, Schramm e colaboradores (1995) propuseram nova modificação na técnica da hemisferectomia funcional: a deaferentação hemisférica que consiste na deaferentação da substância branca dos lobos frontal, temporal, occipital e parietal (SCHRAMM; BEHRENS; ENTZIAN, 1995). Em ambas as modificações da técnica cirúrgica, o objetivo era a redução do tempo cirúrgico e do sangramento intra-operatório (CENTENO, 2001).

1.6. Desfechos clínicos das hemisferectomias

1.6.1. Controle de crises

Séries de hemisferectomias para tratamento de epilepsias farmacorresistentes demonstram controle total ou melhora substancial da frequência de crises no período pós-operatório (DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*, 1998; DUNKLEY *et al.*, 2011; PEACOCK *et al.*, 1996; VINING *et al.*, 1997; WYLLIE *et al.*, 1998). Em estudo de revisão sistemática através de metanálise Téllez-Zenteno *et al* (2005) relataram 61% de controle de crises após hemisferectomias.

Para avaliação dos desfechos quanto à incidência de crises no período pós-operatório, a clássica escala de Engel que contempla quatro classes é a escala mais utilizada na literatura (ENGEL, 1987; ENGEL, 1993). Escalas antigas foram entretanto adaptadas, sendo a classe I de Engel modificada para considerar, ao invés do controle total, a remissão de mais de 90% de crises, modificação esta considerada mais adequada em se tratando de epilepsia pediátrica, em que a frequência de crises é muito mais elevada, e a sua redução já é considerada um excelente resultado cirúrgico (DUNKLEY *et al.*, 2011).

Em relação às etiologias, as lesões adquiridas bem definidas e as progressivas estão associadas a um melhor controle de crises que as MDC, sendo a excisão completa do tecido epileptogênico o fator prognóstico mais decisivo (BOSHUISEN *et al.*, 2009; CROSS, 2002; DEVLIN *et al.*, 2003; EDWARDS *et al.*, 2000; JONAS *et al.*, 2004; MATHERN *et al.*, 1999; PAOLICCHI *et al.*, 2000; TERRA-BUSTAMANTE *et al.*, 2007; VILLAREJO-ORTEGA *et al.*, 2013; WYLLIE *et al.*, 1998).

Quanto à retirada de drogas antiepilépticas (DAEs) no PO de crianças com remissão completa de crises, ainda não há consenso (TÉLLEZ-ZENTENO *et al.*, 2012). Alguns estudos revelam que a retirada precoce das medicações parece não influenciar no desfecho em relação ao controle de crises em longo prazo, além de permitir identificar o insucesso cirúrgico, definir as crianças que precisarão de tratamento contínuo e evitar manutenção desnecessária de DAEs. Há relato inclusive de ganhos em quociente de inteligência (QI) no período pós-operatório após a redução do número de DAEs ou sua completa suspensão, porém, estudos seriados são necessários para confirmar a segurança e os benefícios dessa conduta (BOSHUISEN *et al.*, 2012; BOSHUISEN *et al.*, 2015).

De forma geral, a suspensão de DAEs no período mínimo de dois anos ou até seis meses após o controle das crises, pode ser benéfica para a maioria dos pacientes. Os fatores que podem influenciar essa decisão são: o tipo de patologia, o grau de ressecção da lesão, a técnica operatória utilizada e as alterações eletrencefalográficas pós-operatórias (BOSHUISEN *et al.*, 2009; BOUMA; PETERS; BROUWER, 2002; GEERTS *et al.*, 2005; TÉLLEZ-ZENTENO *et al.*, 2012).

1.6.2. Desenvolvimento e Cognição

O cérebro em desenvolvimento apresenta grande plasticidade, mas ao mesmo tempo é muito vulnerável, dependendo de estímulos adequados para promover a sinaptogênese. A atividade elétrica anormal ocasionada pelas crises epiléticas pode determinar respostas inadequadas aos estímulos ambientais e levar a danos cerebrais profundos. Portanto, a definição de epilepsia refratária e a referência à centros especializados para avaliação de potencial indicação cirúrgica devem ser implementados o mais breve possível na criança para prevenir o desenvolvimento de encefalopatia epilética progressiva, além de permitir maior chance de bom desenvolvimento cognitivo (CROSS, 2010; DUCHOWNY *et al.*, 1998; MATHERN *et al.*, 1999; PEACOCK *et al.*, 1996).

A maioria dos estudos demonstra que desenvolvimento e cognição não são muito afetados após a cirurgia, permanecendo inalterados ou com modestos ganhos, apesar de melhora na QV das crianças que ficam livres de crises (DUCHOWNY *et al.*, 1998; PULSIFER *et al.*, 2004; SABAZ *et al.*, 2006; VILLAREJO-ORTEGA *et al.*, 2013; VINING *et al.*, 1997).

Fatores como curto período entre o início da epilepsia e a cirurgia, bom controle de crises após a cirurgia, além de maiores quocientes de desenvolvimento no período pré-operatório, influenciam positivamente no desenvolvimento e desfecho neurológico no pós-operatório (JONAS *et al.*, 2004; MATHERN *et al.*, 1999).

A performance cognitiva também está relacionada à patologia de base, sendo o desfecho mais favorável observado em casos de lesões adquiridas ou progressivas do que em malformações do desenvolvimento cortical (DEVLIN *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; PULSIFER *et al.*, 2004; VILLAREJO-ORTEGA *et al.*, 2013).

A redução e a retirada de DAEs no período pós-operatório estão associadas com ganhos e melhora no QI independente de outros fatores determinantes do desfecho cognitivo (BOSHUISEN *et al.*, 2015).

Em relação à linguagem, Vargha-Khadem (1997) demonstrou o desenvolvimento completo da fala após suspensão de DAEs no período pós-operatório em relato de caso de uma criança de nove anos, portadora de encefalite de Rasmussen, submetida à hemisferectomia esquerda (VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997).

1.6.3. Motricidade

A maioria dos estudos revela que a hemiparesia pré-operatória mantém-se inalterada após a hemisferectomia (DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*, 1998; VINING *et al.*, 1997; WYLLIE *et al.*, 1998) com poucos relatos de pacientes que melhoram ou apresentam deterioração da função motora (KRYNAUW, 1950; PEACOCK *et al.*, 1996).

A cirurgia em idade precoce e a etiologia da epilepsia refratária podem influenciar positivamente na recuperação motora e sensitiva. Estudo revela que crianças portadoras de infartos perinatais apresentam melhor desfecho motor após hemisferectomias (DE BODE *et al.*, 2005). Os variáveis graus de recuperação motora podem depender da integridade do hemisfério remanescente (CHOI *et al.*, 2010).

Após a hemisferectomia observa-se a preservação parcial da função motora proximal nos membros paréticos que pode ser explicada, segundo conceitos bem estabelecidos sobre a organização das vias motoras, pela ativação cortical bilateral

dessa musculatura que recebe inervação ipsilateral do hemisfério não afetado, da mesma forma, a piora motora proximal dos membros ipsilaterais ao hemisfério desconectado seria justificada pela interrupção da ativação cortical proveniente desse hemisfério (DIJKERMAN *et al.*, 2008; DE BODE *et al.*, 2005; STAUDT *et al.*, 2001).

Há indícios de que crianças com melhor desenvolvimento cognitivo prévio à cirurgia apresentam melhor desempenho motor após a hemisferectomia (DEVLIN *et al.*, 2003; VINING *et al.*, 1997).

1.6.4. Qualidade de vida

QV é a percepção do indivíduo a respeito do seu bem-estar físico, mental, emocional e social; é um conceito amplo que pode ser afetado de uma forma complexa pela saúde física e psicológica do indivíduo, além de suas relações sociais e interação com o meio (WHOQOL, 1995).

O diagnóstico de epilepsia geralmente é acompanhado de estigmatização do paciente, impondo restrições em muitos aspectos de sua vida. Na criança, a doença afeta a saúde física e cognitiva interferindo em seu ajuste social (GAGLIARDI *et al.*, 2011).

Fatores tais como idade, gravidade das crises e neurotoxicidade foram os mais consistentemente associados com baixa QV entre adolescentes em estudo realizado em 1999, por Devinsky e colaboradores (DEVINSKY *et al.*, 1999). Adolescentes mais velhos, independente da gravidade das crises, reportaram maior prejuízo em QV, além de perceber maior impacto negativo da epilepsia em suas

vidas e na saúde geral e apresentar mais atitudes negativas em relação à doença que seus pares mais jovens (DEVINSKY *et al.*, 1999).

Elliot e colaboradores (2004) pesquisaram o impacto da cirurgia sob as relações familiares entre adolescentes e suas mães. Neste estudo, as mães sentiram-se mais encorajadas a estimular o desenvolvimento e a autonomia de seus filhos após a cirurgia e as relações familiares melhoraram (ELLIOTT; LACH; SMITH, 2000; SMITH; ELLIOTT; LACH, 2004).

A epilepsia leva a maior prejuízo na vida social do que outras doenças crônicas da infância. Crianças portadoras de epilepsia tornam-se adultos com maior tendência a problemas em suas relações interpessoais, matrimoniais, profissionais e independência de vida. Esses problemas são observados em países de diferentes graus de desenvolvimento, sendo o déficit cognitivo e o transtorno de aprendizagem os principais fatores prognósticos negativos (CAMFIELD; CAMFIELD, 2007).

O controle de crises permite melhorar a QV das crianças, permitindo sua reintegração na sociedade (GRIFFITHS *et al.*, 2007; SABAZ *et al.*, 2006; VAN EMPELEN *et al.*, 2005).

1.6.5. Linguagem

Apesar das hemisferectomias serem realizadas desde 1950 para tratamento de epilepsia refratária aos fármacos antiepilépticos, até o momento, os estudos sobre seus efeitos sobre a linguagem têm se limitado a relato de casos ou a pequenas amostras de pacientes (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001).

Normalmente, a linguagem e a cognição estão previamente alteradas antes da cirurgia e mantêm-se estáveis ou melhoram após a hemisferectomia

(BATTAGLIA *et al.*, 2006; DEVLIN *et al.*, 2003; KOSSOFF *et al.*, 2003; PULSIFER *et al.*, 2004; VINING *et al.*, 1997;).

Segundo Curtiss e colaboradores (2001), corroborados por outros pesquisadores, os fatores preditivos positivos para o desfecho linguagem após hemisferectomias estão diretamente relacionados à etiologia da doença, apresentando melhor desempenho em habilidades linguísticas no período pós-operatório aqueles pacientes portadores de patologias adquiridas tais como, por exemplo, o infarto pós-natal, a encefalite de Rasmussen (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; JONAS *et al.*, 2004). Além disso, a capacidade cognitiva prévia à cirurgia também influencia positivamente no desfecho da linguagem no período pós-operatório (JONAS *et al.*, 2004; LIEGEOIS *et al.*, 2008). Por fim, o bom controle de crises no período pós-operatório permite melhor reorganização das funções corticais superiores, especialmente a linguagem, no hemisfério remanescente (BATTAGLIA *et al.*, 2006).

1.7. A linguagem

A linguagem é ao mesmo tempo o instrumento privilegiado da comunicação inter-humana e o veículo privilegiado do pensamento. A linguagem verbal é expressa sob a forma de línguas que podem ser concebidas como instituições sociais construídas pelas comunidades humanas e formadas por um sistema estruturado de signos que exprimam idéias das quais a fala é a manifestação (GIL, 2002).

O desenvolvimento da fala nos humanos é resultado de um processo evolutivo que permitiu, através de implementações em trato vocal, controle vocal,

controle respiratório para produção da fala, além de mutações no gen FOXP2, que a linguagem evoluísse de gestos manuais à linguagem falada. Estudos prévios consideram que a capacidade de falar se desenvolveu há 100.000 anos, coincidindo com o surgimento do *Homo sapiens* (GENTILUCCI; CORBALLIS, 2006).

1.7.1. Ontogênese da Linguagem

A linguagem está estreitamente ligada à maturação cerebral, ao meio ambiente e ao ambiente sócio-familiar. É preciso acrescentar que é necessária uma audição satisfatória, porque a criança constrói seus desempenhos fonológicos e fonéticos a partir da percepção áudio-verbal proveniente das pessoas à sua volta (GIL, 2002).

A aquisição da linguagem infantil começa com um período pré linguístico: primeiro o bebê emite gritos, depois, por volta do segundo mês, emite sons, sobretudo guturais, que, por volta dos três meses, se organizam em uma extensa gama de expressões sonoras sem ligação com a língua falada, as lalações, que correspondem a conexões córtico-subcorticais ainda imaturas. A partir desse balbucio ou chilreio emerge, no oitavo mês, um comportamento ecolálico seguido de alguns segmentos articulados como “mamãe” e “papai”. Pela ecolalia, a criança entra na fase lingüística que vai levá-la das palavras-frase (primeira metade do segundo ano), ligadas à ação ou a um estado afetivo, em geral polissêmico, para as primeiras frases gramaticais. A compreensão da linguagem precede a execução e já é eficaz entre oito e 13 meses. A linguagem continua a se estruturar nos anos seguintes (vocabulário, formas gramaticais) e completa sua organização básica por volta dos cinco ou seis anos. Para a criança ainda faltará elaborar o domínio das

técnicas da linguagem escrita, o aperfeiçoamento da comunicação social e o desenvolvimento do pensamento conceitual (GIL,2002).

A lateralização das funções linguísticas em um hemisfério (no que comanda a mão com maior habilidade e que, na maioria das vezes, é o esquerdo) se organiza entre 14 meses e dois anos e se consolida progressivamente até o período pubertário, sobretudo entre três e dez anos. De forma geral, considera-se que a lateralidade para a linguagem estabelece-se entre cinco e seis anos de idade. As lesões hemisféricas dos primeiros anos de vida resultam, regra geral, em distúrbio de linguagem, devido ao fato de o hemisfério oposto se encarregar da função linguística. No entanto, mesmo nos adultos, o hemisfério não dominante, em geral o direito, conserva algumas capacidades linguísticas elementares (GIL, 2002).

1.7.2. Modelos de organização neuroanatômica da linguagem

1.7.2.1. Tradicionais

Uma zona limitada do hemisfério dominante é o suporte da organização da linguagem: esta assimetria hemisférica é geneticamente determinada, mas também pode ser adquirida durante a vida intrauterina, podendo, ao menos parcialmente, repousar numa grande superfície do plano temporal do hemisfério dominante. A organização da linguagem se distribui em torno de dois polos: um polo receptivo, porta de entrada que comporta não só a audição e a compreensão da linguagem falada, como também, a visão e a compreensão da linguagem escrita, e um polo expressivo, porta de saída que comporta não só a fonação ou articulação verbal, como também a escrita (GIL, 2002).

O polo relacionado à expressão da linguagem

As alterações do polo relacionado à expressão da linguagem estão vinculadas à área de Broca - afasia de Broca. A descoberta da área de Broca é produto de uma efervescência cultural sobre a teoria das localizações cerebrais preconizadas em primeiro lugar por Franz Joseph Gall (1758-1828) que, no início do século XIX, criou a frenologia e que tentou, pela palpação dos crânios, localizar as eventuais protruções que refletiriam o desenvolvimento das faculdades mentais que ele localizou no cérebro. Entre as 27 faculdades mentais isoladas por Gall (em particular o sentido dos números e da matemática, o sentido da mecânica, da prudência, da amizade) o sentido da linguagem e da palavra foram localizados nos lobos anteriores do cérebro (PEARCE, 2009). Houve então uma discussão entre os localizacionistas e os antilocalizacionistas: Jean-Baptiste Bouillaud, seduzido pela teoria de Gall, afirmou no primeiro quarto do século XIX que "os movimentos da palavra são regidos por um centro cerebral especial que ocupa os lóbulos anteriores", seja no nível da substância branca ou no nível da substância cinzenta. Dax, médico em Sommières, fez em 1836 uma comunicação intitulada "Lesão na metade esquerda do encéfalo coincidente com o esquecimento dos sinais do pensamento". Mas, foi Broca, cirurgião e antropólogo, que em 1861 fez a necrópsia de um doente chamado Leborgne, acometido de hemiplegia direita com uma "afemia" que o prendia a uma estereotipia verbal (ele só podia dizer "Tan"). Por esse fato, ele pôde estabelecer numa série de comunicações sucessivas (até 1868), relatando que a perda da palavra estava ligada a lesão do terceiro giro frontal e, mais precisamente, do seu terço posterior, considerado, assim, como a sede da faculdade da linguagem articulada. Ele acabou por admitir a especificidade da lateralização da lesão no hemisfério esquerdo. Atualmente podemos afirmar a

existência de um polo anterior relacionado à expressão da linguagem, que inclui a parte opercular e também a parte triangular, que, juntas, formam o opérculo frontal (áreas 44 e 45) do terceiro giro frontal (ou giro frontal inferior) que, vinculado à ínsula e aos núcleos cinzentos centrais, permite a realização dos programas fonéticos. A área pré-frontal garante a incitação e a estratégia da comunicação verbal, assim como a adequação dessa comunicação ao contexto ambiental. O programa motor, uma vez elaborado, será executado a partir da parte baixa do frontal ascendente pelo feixe piramidal (GIL, 2002; PEARCE, 2009).

O polo receptivo da linguagem

Treze anos depois da descrição de Broca, Wernicke documentou uma afasia caracterizada pela incapacidade de compreender a linguagem falada, embora a linguagem articulada se mantivesse e os doentes fossem até loquazes. Atribuiu a esse distúrbio a lesão do centro sensorial da linguagem no primeiro giro temporal esquerdo, área de Wernicke, que designa uma área associativa auditiva, situada na parte posterior da face externa do giro temporal superior no nível da área 22, abaixo das áreas auditivas primárias e secundárias (áreas 41 e 42: giro de Heschl). Essa área possibilita a compreensão da linguagem falada, cujas mensagens ouvidas, em primeiro lugar, devem ser analisadas no plano fonológico para permitir, em seguida, que se extraia o sentido, ou seja, um tratamento semântico. A região parietal inferior, em particular a parte inferior constituída pelo giro supramarginal, pela área 40 e pelo giro angular, que não pode ser separado da área de Wernicke, vinculado aos córtices auditivo associativo, visual e somestésico, têm um papel essencial na compreensão da linguagem falada, na codificação da linguagem escrita, bem como na sua compreensão depois que as mensagens são decodificadas como sinais

gráficos no córtex visual associativo. Os polos posteriores (percepção) e anteriores (expressão) da linguagem estão unidos por numerosas fibras associativas e, em particular, pelo feixe arqueado. Os núcleos cinzentos centrais, especialmente o tálamo, também influenciam as redes associativas dos dois polos da linguagem (GIL, 2002).

1.7.2.2. Novos modelos de organização da linguagem

Dois novos modelos de organização da linguagem foram propostos com base em estudos com eletroestimulação intraoperatória, baseados no conceito de organização dual do processamento da linguagem. Esse sistema é composto pelas vias ventral e dorsal que se originam no córtex temporal. Os sons da fala são processados no giro temporal superior e no sulco temporal superior, responsáveis pela análise espectro-temporal e fonológica respectivamente. A via ventral, que parte dessas regiões e faz conexões occipitotemporais, percorre o lobo temporal anterior e médio e é responsável pelo reconhecimento da fala e representação dos conceitos lexicais. A via dorsal, que faz conexões com o córtex frontal inferior, permite a integração sensitivo-motora para transformar a informação fonológica em representação motora articulatória. A principal diferença entre os modelos propostos diz respeito à lateralidade da linguagem: enquanto Hickok-Poeppel defendem a bilateralidade do processo de reconhecimento da fala, relacionado às vias ventrais, Rauschecker-Scott propõem que todo o processo da linguagem está localizado exclusivamente no hemisfério esquerdo dominante. O cerebelo está envolvido no processo de integração entre os sistemas de preparação e execução motora da fala e apresenta dominância hemisférica direita (LIDZBA, 2008). Também estariam

envolvidos na produção da fala, os núcleos talâmicos e os gânglios da base, porém suas funções exatas ainda não são conhecidas (CHANG; RAYGOR; BERGER, 2015; HICKOK; POEPEL, 2007; HICKOK, 2009; RAUSCHECKER; SCOTT, 2009).

Em revisão de 100 estudos de RM funcional publicados em 2009, foram identificadas as áreas cerebrais responsáveis pela compreensão e produção da fala. A percepção da fala foi localizada no giro temporal superior bilateralmente, o significado da fala ativou o córtex temporal inferior e médio, a semântica, o giro angular esquerdo e *pars orbitalis* e a compreensão de sentenças, o sulco temporal superior bilateralmente. A produção da fala ativou diferentes regiões: a recuperação das palavras ativou o córtex frontal médio esquerdo, já o planejamento articulatorio foi localizado na parte anterior da ínsula esquerda e finalmente a iniciação e execução da fala ativaram o putâmen esquerdo, a área motora suplementar e o córtex motor. Mais estudos são necessários para determinar a interligação anatômica e funcional entre essas regiões (PRICE, 2010).

1.7.3. A reorganização da linguagem após insulto cerebral

A grande plasticidade dos cérebros imaturos é a responsável pela boa recuperação da linguagem em estágios precoces de seu desenvolvimento em casos de lesões ocorridas em hemisfério esquerdo (BATES *et al.*, 2001; VICARI *et al.*, 2000;).

Estudos demonstram que a reorganização da linguagem ocorre mais provavelmente quando os insultos cerebrais e o início da epilepsia refratária ocorrem antes dos seis anos de idade, após este período haveria redução na capacidade de transferência desta função para o hemisfério direito, porém a idade máxima para a

transferência da linguagem não encontra-se bem estabelecida (BATTAGLIA *et al.*, 2006). Há relato de aquisição da linguagem em criança de nove anos, após hemisferectomia esquerda, o que poderia sugerir que uma plasticidade tardia possa ocorrer (VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997). É descrito que se a transferência da linguagem ocorre em cérebros mais maduros, há a possibilidade de que a função não se desenvolva adequadamente caso se estabeleça em áreas cerebrais previamente especializadas. Nesses casos, a presença de uma organização funcional pré-existente pode impedir as conexões adequadas entre as áreas da linguagem e outros sistemas no mesmo hemisfério (GOTT, 1973). A capacidade de reorganização parece estar diretamente relacionada à etiologia, sendo mais freqüente em processos destrutivos como infartos e inflamações e menos frequentes em outras patologias como distúrbios do desenvolvimento cortical e tumores (BATTAGLIA *et al.*, 2006; DUCHOWNY *et al.*, 1996; GUZZETTA *et al.*, 2008).

O período crítico para o desenvolvimento da linguagem ocorre entre 2 a 5 anos de idade e continua durante a puberdade mais lentamente. Aos 6 anos, esta função encontra-se lateralizada e um insulto cerebral antes dessa época geraria a migração da função linguagem para o hemisfério contralateral com mínimas consequências, pois, segundo a teoria da equipotencialidade hemisférica, nos primeiros anos do desenvolvimento da linguagem, ambos os hemisférios têm capacidade para assumir essa função e a lateralização para o hemisfério esquerdo ocorre progressivamente durante o curso da maturação cerebral (CHILOSI, 2008; GUZZETTA *et al.*, 2008; MARIOTTI *et al.*, 1998; TIVARUS *et al.*, 2012). Por outro lado, a teoria da especialização inata defende o fato do hemisfério esquerdo ser especializado na linguagem e caso sofra injúria, essa função seria inevitavelmente prejudicada (BATTAGLIA *et al.*, 2006; DENNIS; WHITAKER, 1976). A hipótese da

equipotencialidade não é universalmente aceita, alguns autores defendem que a assimetria cerebral para a função verbal e não verbal é predeterminada antes do nascimento. Dessa forma, os hemisférios não seriam equipotentes em relação às habilidades linguísticas e não linguísticas (RIVA; CAZZANIGA, 1986). O hemisfério direito seria capaz de assumir algumas funções da linguagem, porém com menor eficiência em relação ao esquerdo. Exemplo dessa situação é a compreensão de sentenças que se encontra aquém do esperado em pacientes hemisferotomizados à esquerda. Enquanto alguns autores explicam esse fato através da hipótese do baixo QI desses pacientes (MARIOTTI *et al.*, 1998; VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997), outros atribuem o problema justamente à heterogeneidade dos hemisférios na aquisição da linguagem, sendo o hemisfério esquerdo o principal envolvido nessa função (DENNIS; WHITAKER, 1976; RIVA; CAZZANIGA, 1986).

Independentemente da idade de início da injúria cerebral, o lado afetado é o principal determinante de alterações no QI verbal e performance avaliados através do WISC (Escala de Inteligência Weschler para Crianças). As consequências tardias de lesões precoces (antes de um ano) são assimétricas: quando ocorrem em hemisfério esquerdo produzem queda em QI verbal e em performance, se ocorrem em hemisfério direito produzem queda apenas em performance. Os prejuízos na linguagem são mais evidentes em lesões precoces do hemisfério esquerdo, o que poderia ser explicado pelo fato de lesões tardias serem mais focais, provavelmente não afetando áreas cruciais para a linguagem (RIVA; CAZZANIGA, 1986).

A representação atípica da linguagem no hemisfério direito ocorre em mais de 53% de pacientes epiléticos geralmente quando há lesão em hemisfério esquerdo de início precoce (ADCOCK *et al.*, 2003; WOERMANN *et al.*, 2003;). Embora isso seja observado mais comumente após extensas lesões perinatais, a transferência

também ocorre no período pós-natal e pode estar associada com pequenas lesões epileptogênicas em lobo medial temporal que interferem, mas não destroem áreas críticas para o desenvolvimento da linguagem (LIÉGEOIS *et al.*, 2004) e também ocorre na ausência de epilepsia, associada a infarto de artéria cerebral média perinatal, lesões de substância branca e malformações arteriovenosas. Quando a reorganização da linguagem ocorre como resultado de insultos precoces ao hemisfério esquerdo, áreas homólogas no hemisfério direito podem assumir essa função (GUZZETTA *et al.*, 2008; TILLEMA *et al.*, 2008; TIVARUS *et al.*, 2012; LIDZBA, 2008). Lesões em tratos motores da fala no hemisfério esquerdo têm importante papel nesse processo (STAUDT *et al.*, 2001).

PaHS e colaboradores (2013), utilizando RM funcional para avaliar a lateralidade da linguagem e o volume do *planum temporale* em 51 crianças com epilepsia focal originada por lesões em hemisfério esquerdo e 36 controles, concluiu que a assimetria do *planum temporale* direito encontrada nos pacientes epiléticos pode refletir uma reserva interhemisférica de reorganização da linguagem na presença de focos epiléticos e lesões em região perisilviana esquerda (PAHS *et al.*, 2013). Esta assimetria também é encontrada em fetos com 31 semanas de gestação e pode significar uma diferença na capacidade de processamento dos dois hemisférios. Em crianças de três meses, a dominância hemisférica para linguagem foi avaliada através de exames de RM funcional, sugerindo que a rede neural responsável pela linguagem está localizada no hemisfério esquerdo desde o nascimento, reforçando a hipótese genética (DEHAENE - LAMBERTZ; DEHAENE; HERTZ - PANNIER, 2002).

Embora associada com a lateralidade da linguagem, a dominância manual não deve ser considerada como fator preditivo da localização dessa função, já que

na maioria dos canhotos, a linguagem encontra-se em hemisfério esquerdo. Há especulações a respeito da relação entre dominância manual e lateralidade da linguagem, mas uma clara explicação genética a esse respeito ainda não foi proposta (SPRINGER, 1988; SZAFLARSKI *et al.*, 2012).

Estudos recentes têm demonstrado que a lateralização da linguagem no hemisfério esquerdo, presente em 80% dos indivíduos saudáveis, é determinada geneticamente e ocorre progressivamente com o aumento da idade (de cinco a 20 anos). A maior lateralização foi observada entre 20 e 25 anos e após essa idade ocorre o seu declínio. A explicação para essa lateralização idade-dependente pode estar relacionada ao desenvolvimento das habilidades linguísticas ou à processos de maturação cerebral, porém, ainda não há definição sobre essa questão (HOLLAND *et al.*, 2001; SZAFLARSKI *et al.*, 2006; SZAFLARSKI *et al.*, 2012).

JUSTIFICATIVA

As hemisferectomias são efetivas como tratamento de epilepsias farmacorresistentes decorrentes de lesões hemisféricas. Tradicionalmente realizadas apenas em crianças com déficits previamente instalados, seguindo a norma geral para o tratamento cirúrgico das epilepsias de não promover novos déficits, esse cenário tem se modificado ao longo do tempo no que tange aos desfechos motores. No quesito funções corticais superiores, incluindo a linguagem, ainda há poucos estudos analisando as consequências da cirurgia sobre essa função. O receio de um desfecho desfavorável nesse quesito ainda é um dos principais fatores limitantes à indicação desse procedimento. Este trabalho tem o objetivo de avaliar a linguagem verbal em crianças e adolescentes submetidos à hemisferectomia funcional esquerda (HFE) após a idade estimada para a lateralização hemisférica dessa função.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a repercussão da HF realizada no hemisfério cerebral esquerdo sobre a linguagem verbal de crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle medicamentoso.

Específicos

Correlacionar as diferentes faixas etárias, a dominância manual, o desenvolvimento neuropsicomotor, a idade de início das crises, a duração da epilepsia, as frequências de crises nos períodos pré e pós-operatórios, as etiologias, as drogas antiepilépticas utilizadas nas avaliações pré e pós operatórias e a cognição nos períodos pré e pós-operatório com o desfecho linguagem verbal no pós-operatório.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi realizado de forma retrospectiva, através da revisão e análise de prontuários e do banco de dados de pacientes que foram submetidos à HFE entre seis e 18 anos, no período de janeiro de 1994 a setembro de 2012, no Centro de Cirurgia de Epilepsia – CIREP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - HCFMRP-USP. Os pacientes foram selecionados independentemente do sexo ou tempo de evolução da doença.

A opção pela cirurgia como tratamento da epilepsia e a escolha do procedimento cirúrgico foram decididas através de análise de dados clínicos e de exames realizados durante reunião clínica semanal no centro, com a participação de equipe multidisciplinar, composta por neuropediatras, neurofisiologistas clínicos, neurocirurgiões pediátricos, psiquiatras infantis, neurorradiologistas, médicos nucleares, neuropsicólogos infantis e assistentes sociais. Familiares, responsáveis legais e pacientes foram informados quanto aos riscos e benefícios da cirurgia em reuniões devolutivas realizadas após definição do planejamento terapêutico ocorrida durante as reuniões clínicas.

Os pacientes foram submetidos a exames de RM, com o intuito de identificar possíveis etiologias estruturais, além de avaliações neuropsicológicas e sociais de acordo com a idade e o estado cognitivo dos pacientes, como preconizado pela literatura.

O diagnóstico etiológico dos pacientes foi baseado em achados de neuroimagem (RM) e exames anátomo-patológicos.

Foram incluídos os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- Possuir idade entre seis e 18 anos e 11 meses na época da cirurgia;
- Ter sido submetido à cirurgia de hemisferectomia funcional esquerda;
- Ter sido submetido à avaliação neuropsicológica nos períodos pré e pós-operatórios no centro supracitado.

Não foram incluídos na análise os pacientes operados nesse centro que foram a óbito em tempo anterior à primeira avaliação ambulatorial no pós-operatório e aqueles que não mantiveram seguimento clínico no serviço após a intervenção cirúrgica.

Dados clínicos

Foram analisados, através da revisão dos prontuários, dados gerais da história clínica dos pacientes, tais como a idade em que foi submetido à cirurgia para tratamento da epilepsia, o sexo, a dominância manual, o desenvolvimento neuropsicomotor, a idade de início das crises, a duração da epilepsia, a frequência de crises nos períodos pré e pós-operatórios, a etiologia da epilepsia, número de drogas antiepilépticas (DAEs) em uso nos períodos pré e pós-operatórios, avaliações neuropsicológicas e sociais pré e pós operatórias.

Os pacientes operados foram acompanhados no ambulatório de epilepsia de difícil controle infantil do HCFMRP-USP com consultas periódicas.

A escala de Engel modificada (ENGEL, 1993) foi a escala padrão utilizada para registro do desfecho em relação ao controle de crises no pós-operatório. Foram considerados pacientes livres de crises aqueles categorizados na classe I dessa classificação (remissão de crises); a melhora significativa de crises compreende a categorização nas classes I e II (redução de crises em pelo menos 75%). Como rotina, todas as crianças haviam passado por avaliação com médico epileptologista infantil, além de neuropsicóloga e assistente social. Esses dados também foram revisados. Os métodos utilizados para avaliar o impacto da cirurgia nas habilidades linguísticas foram o domínio da comunicação na Escala de Vineland e o QI Verbal no WISC.

Avaliação neuropsicológica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica em consultas pré e pós-operatórias, no período mínimo de seis meses após a cirurgia por neuropsicólogas especializadas no trato de criança com epilepsia. Quando possível, foi aplicada a bateria do WISC. Em crianças mais novas e naquelas com maior comprometimento cognitivo, foi aplicado o questionário Vineland, dirigido aos pais e/ou aos cuidadores.

WISC III (Escala de Inteligência Weschler para Crianças – 3ª Edição)

A Escala de Inteligência Weschler para Crianças (WISC-III) é um instrumento clínico cuja finalidade é avaliar a capacidade cognitiva de crianças com idade entre seis e 16 anos e 11 meses. É composta por 13 subtestes assim relacionados: Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Dígitos, Completar Figuras, Código, Arranjo de Figuras, Cubos, Armar Objetos, Procurar Símbolos e Labirintos. O desempenho das crianças nesses subtestes resulta em três medidas capazes de estimar sua capacidade intelectual que são assim definidas: QIs Verbal, de Execução e Total, além de quatro escores de índices fatoriais tais como : Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Resistência à Distração e Velocidade de Processamento das Informações (WECHSLER, 2002).

Escala de comportamento adaptativo de Vineland

É uma escala criada com o objetivo de avaliar a maturidade social desde o nascimento até a idade adulta através de entrevista semiestruturada realizada com pais ou cuidadores, onde são questionados a respeito da capacidade e habilidade da criança em realizar determinadas tarefas. São avaliados quatro domínios do

comportamento adaptativo: comunicação, socialização, habilidades diárias e habilidades motoras, que refletem a independência pessoal do indivíduo. As respostas obtidas na entrevista com os cuidadores permitem, através de preenchimento de dados na escala, obter uma equivalência etária total, tanto em média quanto em mediana, e três equivalências etárias parciais para o subdomínio da comunicação, das habilidades diárias e para o subdomínio da socialização. A soma dos escores brutos são convertidos em escore padrão e/ou transformados na equivalência etária da criança. De acordo com as regras do manual, os resultados do escore padrão de comportamento adaptativo são: Média Superior (120 <escore padrão \leq 110), Média (110 <escore padrão \leq 90), Média Inferior (90 <escore padrão \leq 80), Limítrofe (80 <escore padrão \leq 70), Déficit Leve (55 <escore padrão \leq 69), Déficit Moderado (55 \leq escore padrão <40), Déficit Grave (40 \leq escore padrão <25) e Déficit Profundo (escore padrão \leq 25). A somatória das médias dos três subdomínios permite obter a média ou a mediana de equivalência etária total.

As seguintes funções são avaliadas na Escala de Vineland:

- **Funções de comunicação:** foram avaliados o desempenho em linguagem expressiva; linguagem receptiva; linguagem escrita e leitura, permitindo a obtenção de uma média de equivalência etária no subdomínio da comunicação, tanto como uma média de equivalência etária em cada subdomínio específico.
- **Funções de socialização:** dentro deste subdomínio são avaliadas habilidades correspondentes a: relações interpessoais, brincar e lazer e adaptação.
- **Funções de habilidades da vida diária:** são avaliados três tipos de habilidades: pessoais, domésticas e comunidade (SPARROW, 1984).

Variáveis analisadas

Para análise estatística foram utilizadas as seguintes variáveis:

Variáveis categóricas

- Linguagem verbal pré-operatória - categorizada em três grupos:
 1. presente alterada
 2. presente normal
 3. ausente
- Linguagem verbal pós- operatória - categorizada em quatro grupos:
 1. presente piorada
 2. presente melhorada
 3. presente inalterada
 4. ausente
- Idade de início da epilepsia - categorização em dois grupos:
 1. superior ou igual a seis anos: crianças que apresentaram epilepsia com idade maior ou igual a seis anos.
 2. inferior a seis anos: crianças que apresentaram epilepsia com idade menor que seis anos.
- Etiologia – categorização em três grupos baseada em imagem e histopatologia:
 1. Lesões adquiridas e estáticas: isquêmicas, glióticas, infecciosas ou traumáticas;
 2. MDC: distúrbios de proliferação, migração e de desenvolvimento pós-migracional (BARKOVICH *et al.*, 2012).
 3. Doenças progressivas: encefalite de Rasmussen.

- Frequência de crises no período pré-operatório – categorização em dois grupos:
 1. crises frequentes
 2. crises parciais contínuas
- Frequência de crises no período pós-operatório – categorização em dois grupos:
 1. >75% de controle de crises
 2. <75% de controle de crises
- Cognição no período pré-operatório – categorização em dois grupos:
 1. déficit leve ou moderado
 2. déficit grave
- Cognição no período pós-operatório – categorização em dois grupos:
 1. déficit leve ou moderado
 2. déficit grave
- Número de drogas antiepiléticas usadas (DAEs) no período pós-operatório – categorização em dois grupos:
 1. Manutenção do número de DAEs utilizadas na fase pré-operatória
 2. Redução do número de DAEs utilizadas na fase pré-operatória

Variáveis numéricas

- Idade no ato do procedimento cirúrgico
- Idade de início das crises
- Tempo de espera para o procedimento cirúrgico, ou seja, duração da epilepsia, considerando a diferença entre a idade no ato do procedimento cirúrgico e a idade de início das crises.

Análise Estatística

Devido aos diminutos tamanhos amostrais, para a comparação das variáveis categóricas utilizamos o teste exato do Qui-quadrado (χ^2) e para as variáveis numéricas utilizamos o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as comparações Pré X Pós utilizamos o teste de McNemar. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$ e os testes foram bicaudais. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17.0.

COMITÊ DE ÉTICA

Este projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)/Plataforma Brasil, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 42585014.6.0000.5440, obtendo aprovação. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) recebeu dispensa. Os pesquisadores comprometeram-se a cumprir os preceitos expressos na Resolução 466/12 do Código de Ética Médica (**ANEXO 1**).

RESULTADOS

No período de 1994 a 2012, 61 crianças foram submetidas à HFE, 33 delas com idades entre seis e 18 anos.

Foram selecionados para o estudo 15 pacientes. Dos 18 pacientes excluídos do estudo, dois pacientes foram a óbito, nove pacientes não tinham avaliação neuropsicológica pré-operatória e sete pacientes não tinham avaliação neuropsicológica pós-operatória.

Dos 15 pacientes que foram submetidos à HF, a idade na época da cirurgia variou entre 6,6 e 15 anos, média 10,6 anos. Sessenta e seis por cento das crianças (n=10) eram meninos.

Quanto à dominância manual, 12 pacientes eram canhotos e três eram destros. Nos pacientes canhotos, não havia dados sobre história de canhotismo em seus parentes de primeiro grau.

Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, dez pacientes (66,6%) apresentaram desenvolvimento normal no primeiro ano de vida e cinco (33,4%) apresentaram atraso. Dentre aqueles que apresentaram atraso de neurodesenvolvimento, dois (40%) eram portadores de MDC e os demais, causas adquiridas (acidente vascular encefálico, porencefalia e encefalopatia hipóxico-isquêmica). Entre as crianças com desenvolvimento normal no primeiro ano de vida, seis (60%) apresentavam diagnóstico de doença neurológica progressiva (Encefalite de Rasmussen), três (30%) apresentavam causas adquiridas (AVC e seqüela de lesão hipóxico-isquêmica) e uma (10%) apresentava MDC (polimicrogiria) (Tabela 1).

Tabela 1 - Desenvolvimento neuropsicomotor no primeiro ano de vida e etiologia:

Desenvolvimento/Etiologia	Adequado	Atrasado
Progressiva	6	0
MDC	1	2
Adquirida	3	3
Total	10	5

MDC: malformações do desenvolvimento cortical

A idade de início das crises epiléticas foi entre zero a 12 anos, média 4,25 anos. A duração média da epilepsia até a intervenção cirúrgica foi de 6,3 anos, variando de um a 12,7 anos. Não houve relação entre a duração da epilepsia com controle de crises ($p=0,61$) e a cognição no pós-operatório ($p=0,60$) como demonstrado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Relação entre a duração da epilepsia e o controle de crises no pós-operatório:

Duração da epilepsia (anos)						
Controle de crises pós	Número de Pacientes	Mediana	Tempo mínimo	Tempo máximo	Média	Desvio Padrão
<75%	2	7,5	5,0	10	7,5	3,53
>75%	13	6,0	1,0	12,7	6,13	4,25
Total	15	6,0	1,0	12,7	6,32	4,07

($p=0,61$)

Tabela 3 - Relação entre a duração da epilepsia e cognição no controle pós-operatório:

Duração da epilepsia (anos)						
Cognição pós	Número de Pacientes	Mediana	Tempo mínimo	Tempo máximo	Média	Desvio Padrão
Leve	11	6,0	1,0	12,0	6,00	3,83
Grave	4	7,5	1,0	12,7	7,17	5,20
Total	15	6,0	1,0	12,7	6,32	4,07

(P= 0,60)

A distribuição dos grupos de categorias etiológicas foi: 3 casos (20%) de MDC incluindo um caso de displasia cortical focal tipo IIIId, dois de polimicrogiria e 6 casos (40%) apresentavam lesões adquiridas e estáticas sendo três casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica, um caso de porencefalia e dois casos de acidente vascular encefálico isquêmico; 6 casos (40%) de doenças progressivas, todos eles com diagnóstico de encefalite de Rasmussen (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência das categorias etiológicas:

Etiologias	N	%
MDC	3	20
Doenças adquiridas	6	40
Doenças progressivas	6	40
Total	15	100

MDC: malformações do desenvolvimento cortical

A frequência de crises no período pré-operatório era diária para todos os pacientes e seis deles (40%) apresentavam epilepsia parcial contínua. No período pós-

operatório, nove pacientes (60%) ficaram livres de crises, três (20%) apresentavam crises semanais, dois (13,3%) tinham crises mensais e apenas um paciente (6,7%) manteve crises diárias. A relação entre a frequência de crises no período pré-operatório e o controle de crises no pós-operatório após o mínimo de seis meses de seguimento, foi analisada e não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,49$) (tabela 5).

Tabela 5 - Relação entre frequência de crises no pré-operatório e o controle de crises no pós-operatório:

		Frequência de crises pré		Total
		Frequentes	Parcial continua	
Controle de crises pós	<75%	2 (22,2%)	0 (0%)	2 (13,3%)
	>75%	7 (77,8%)	6 (100,0%)	13 (86,7%)
Total		9 (100,0%)	6 (100,0%)	15(100,0%)

($P=0,49$)

Após o período de seguimento que variou de seis meses a 10 anos (média 3,13 anos) baseado no último atendimento presencial, 12 pacientes (80%) foram classificados como Engel I, dentre estes, seis pacientes apresentavam patologias progressivas, dois apresentavam MDC e quatro eram portadores de patologias adquiridas. Três pacientes (20%) foram classificados como Engel II, III ou IV, sendo um deles portador de MDC e dois pacientes portadores de patologias adquiridas (tabela 6).

Tabela 6 - Classificação de Engel na última avaliação pós-operatória:

Classificação de Engel	N	%
Classe I	12	80
Classe II, III e IV	3	20
Total	15	100

A relação entre os grupos de patologias e o desfecho controle de crises no período pós-operatório é apresentada na tabela 7. Observa-se que, apesar de haver maior proporção de controle de crises no pós-operatório no grupo patologia progressiva, a análise estatística não demonstrou diferença significativa entre os grupos ($p=0,66$) (tabela 7).

Tabela 7 - Grupos de patologias e controle de crises no controle pós-operatório:

Patologias	Controle de crises pós		Total
	<75%	>75%	
Adquirida	1 (50%)	5 (38,5%)	6 (40,0%)
MDC	1 (50%)	2 (15,4%)	3 (20,0%)
Progressiva	0 (0%)	6 (46,2%)	6 (40,0%)
Total	2 (100%)	13 (100%)	15 (100%)

($p = 0,66$)

O número de DAEs usadas previamente à cirurgia variou de duas a cinco (média de três medicações).

No período pós-operatório, o número de DAEs usadas variou de duas a quatro (média de duas medicações). Onze pacientes (73,3%) apresentaram redução no número de DAEs em relação ao pré-operatório e um paciente (6,7%) necessitou de aumento no número de medicações. A relação entre os grupos de patologias e o número de DAEs usadas no período pós-operatório foi analisada e apesar de demonstrada maior proporção de redução no grupo da patologia progressiva, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos ($p=0,19$) (tabela 8).

Tabela 8 - Grupo de patologias e DAEs usadas no controle pós-operatório:

Patologias	DAE no controle pós-operatório		Total
	Redução	Manutenção	
Adquirida	3 (27,3%)	3 (75%) *	6 (40%)
MDC	2 (18,2%)	1 (25,0%)	3 (20,0%)
Progressiva	6 (54,5%)	0 (0%)	6 (40%)
Total	11(100%)	4 (100%)	15(100%)

(p = 0,19)

* incluído um paciente que teve aumento do número de DAEs no pós-operatório

Na avaliação neuropsicológica pré-operatória, seis pacientes foram avaliados através da Escala de Vineland e nove foram submetidos ao WISC. Três pacientes (50%) apresentaram na Escala de Vineland resultado sugestivo de perfil leve/moderadamente rebaixado e três pacientes (50%) apresentaram resultado sugestivo de perfil cognitivo gravemente rebaixado. No WISC, um paciente (11,1%) apresentou déficit cognitivo grave e os demais oito pacientes (88,9%), déficit cognitivo leve/moderado.

Após um período de seguimento de seis meses a 35 meses (média 14,4 meses), na avaliação neuropsicológica pós-operatória, cinco pacientes foram avaliados através da Escala de Vineland e 10 foram submetidos ao WISC. Dois pacientes apresentaram na Escala de Vineland resultado sugestivo de perfil leve/moderadamente rebaixado e três pacientes apresentaram resultado sugestivo de perfil cognitivo gravemente rebaixado. No WISC, um paciente apresentou déficit cognitivo grave e os demais, déficit cognitivo leve/moderado.

Não houve melhora do perfil cognitivo em relação ao pré-operatório. A relação entre os grupos de patologias e a cognição no pós-operatório foi analisada e não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,44) (tabela 9).

Tabela 9 - Grupos de patologias e cognição no controle pós-operatório:

Patologias	Cognição no controle pós-operatório		
	Levemente rebaixado	Gravemente rebaixado	Total
Adquirida	3 (27,3%)	3 (75,0%)	6 (40,0%)
MDC	3 (27,3%)	0 (0%)	3 (20,0%)
Progressiva	5 (45,5%)	1 (25,0%)	6 (40,0%)
Total	11 (100,0%)	4 (100,0%)	15 (100,0%)

(p= 0,44)

Em relação à linguagem, nenhum paciente realizou o teste de Wada, apenas seis pacientes foram avaliados através da RM funcional no período pré-operatório, porém, devido à dificuldade em compreender os testes, não foi possível determinar a lateralidade da linguagem nessas crianças. De acordo com a avaliação neuropsicológica, todos os pacientes apresentavam-na parcialmente desenvolvida antes da cirurgia. Nenhuma criança ou adolescente apresentava linguagem plenamente desenvolvida de acordo com sua faixa etária. No controle pós-operatório, todos os pacientes mantiveram a linguagem: 14 (93,3%) mantiveram-na inalterada em relação ao pré-operatório e um paciente que apresentava piora da linguagem em sua primeira reavaliação no período pós-operatória em 17 meses, em reavaliação ao completar 35 meses após a cirurgia, apresentava melhora (tabela 10).

Tabela 10 - Avaliação da linguagem no controle pós-operatório:

Linguagem	Pós-operatório
Presente Inalterada	14 (93,3%)
Presente Melhorada	1 (6,7%)

A HF do hemisfério cerebral esquerdo não causou repercussão sobre a linguagem de crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle medicamentoso.

Todos os pacientes mantiveram a linguagem após a cirurgia, com um intervalo de confiança de 95% para esta taxa (84,7% a 100,0%).

Não foi possível correlacionar as diferentes faixas etárias, a dominância manual, o desenvolvimento neuropsicomotor, a idade de início das crises, a duração da epilepsia, as frequências de crises nos períodos pré e pós-operatórios, as etiologias, drogas antiepilépticas utilizadas nas avaliações pré e pós-operatórias e cognição nos períodos pré e pós-operatório com o desfecho linguagem verbal no pós-operatório porque não houve alteração dessa função após o procedimento.

DISCUSSÃO

Esse estudo analisa o impacto da HF realizada no hemisfério esquerdo sobre o desfecho da linguagem no pós-operatório de 15 crianças e adolescentes.

Foram analisados neste trabalho prontuários de 61 crianças, 33 com idades entre seis e 18 anos à época da HF. A escolha dessa faixa etária se deu atentando para o conceito de que a lateralização da linguagem no hemisfério esquerdo na grande maioria das pessoas, se estabelece antes dos seis anos (BATTAGLIA *et al.*, 2006). Dessa forma, o estudo avaliaria o desfecho da linguagem após a HFE em pacientes onde se esperaria que esse processo já tivesse se completado.

Dos 15 pacientes avaliados, a idade na época da cirurgia variou entre 6 e 15 anos, média 10,6 anos. Essa faixa etária é semelhante a algumas séries de hemisferectomias em geral (LEW *et al.*, 2014; LIEGEOIS *et al.*, 2008; VINING *et al.*, 1997; KOSSOFF *et al.*, 2003). A maioria dos estudos relata desfechos da hemisferectomia em crianças menores, com média de faixa etária à cirurgia variando entre 3,6 a 5,9 anos (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; DEVLIN *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; STARK *et al.*, 1995; PEACOCK *et al.*, 1996; VAN EMPELEN *et al.*, 2004).

Nos 15 pacientes selecionados para o estudo, a linguagem foi avaliada através do domínio da comunicação na Escala de Vineland ou através do QI verbal em crianças submetidas ao WISC. Embora não sejam as formas mais apuradas para avaliação da linguagem, eram esses os instrumentos objetivos disponíveis na revisão de prontuários. Não foram encontrados no período de estudo relatos de avaliação rotineira fonoaudiológica ou neurológica direcionada para esse quesito, o que hoje é obrigatoriamente incluído no protocolo de avaliação pré e pós-cirúrgica deste tipo de cirurgia em nosso centro. Estas escalas, por utilizarem uma metodologia adequada, levariam à obtenção de dados mais confiáveis em relação à

linguagem. Não foi utilizado o teste de Wada (amital sódico) para estabelecer a dominância hemisférica da linguagem nestas crianças devido à idade muito jovem ou ao déficit cognitivo que impossibilitaram a compreensão e a colaboração para a realização dos testes. Mais recentemente foi realizada a ressonância magnética funcional em seis casos selecionados, porém, devido à dificuldade em compreender os testes, não foi possível determinar a lateralidade da linguagem nessas crianças. A população estudada foi composta por pacientes com crises incapacitantes e epilepsias graves com risco de elevada morbidade ou mortalidade, o que justificou a tomada de decisão cirúrgica, após consideração de riscos e benefícios. A falta de documentação objetiva da lateralização da linguagem por limitação técnica nos levou a inferência da provável reorganização da linguagem, com base em dados clínicos. Os fatores levados em consideração foram: lesão adquirida em idades muito precoces, dominância manual esquerda, déficit motor focal à direita ou a evolução degenerativa da encefalite de Rasmussen.

Quanto à dominância manual, 12 crianças eram canhotas à época da cirurgia e não havia dados sobre história de canhotismo em seus parentes de primeiro grau. Na população geral estima-se a porcentagem de 10% de canhotos e 70% deles têm a fala sediada no hemisfério cerebral esquerdo (SPRINGER, 1998). Rasmussen e Milner (1977), utilizando o teste do amital sódico para avaliar a lateralização da linguagem, observaram pacientes com e sem evidência de lesões precoces (iniciadas antes dos seis anos) em hemisfério esquerdo. Entre os pacientes sem lesões, 90% dos destros avaliados apresentava a fala em hemisfério esquerdo; já em canhotos, houve maior variabilidade no padrão hemisférico, com 70% apresentando ativação do hemisfério esquerdo, 15% de ativação bilateral e 15% ativação de hemisfério direito. Em pacientes com lesões precoces em hemisfério

esquerdo, os destros apresentaram a dominância da fala no hemisfério esquerdo, porém em menor proporção em relação aos pacientes saudáveis, já entre os canhotos, a maioria apresentava uma reorganização atípica da linguagem em hemisfério direito, o que levou os autores a concluir que lesões precoces que não levam à modificação da preferência manual, são menos capazes de promover a transferência da linguagem (RASMUSSEN; MILNER, 1977). Em nossa amostra, a proporção encontrada foi de 80% de canhotos, nos capacitando a inferir que esse alto índice se devesse à possível transferência da dominância manual, e consequentemente da linguagem, para o hemisfério direito, induzida por lesão em hemisfério esquerdo. É descrito na literatura que a transferência da função manual e da fala ocorrem em casos de lesões precoces (iniciadas antes dos seis anos) em hemisfério esquerdo, e a maturação das conexões transcalosas podem contribuir para o estabelecimento da dominância da linguagem, uma vez que em crianças que apresentam maior grau de ativação bilateral da fala antes de ocorrer a injúria e antes da dominância estar plenamente estabelecida, áreas homólogas do hemisfério direito podem assumir essa função. A transferência intra-hemisférica, somente da fala, é relatada em lesões tardias, iniciadas após os seis anos (SATZ *et al.*, 1988; BOATMAN *et al.*, 1999; MBWANA *et al.*, 2009). Alguns fatores foram citados como possíveis determinantes dos diferentes tipos de transferência, dentre eles o tipo da lesão congênita, o momento em que ela ocorreu e sua localização: lesões córtico-subcorticais em crianças à termo, em áreas relacionadas à linguagem, em hemisfério esquerdo, levariam à transferência inter-hemisférica, enquanto lesões congênitas periventriculares, ou seja, fora das áreas da linguagem, em crianças pré-termo, estimulariam a reorganização intra-hemisférica, mas conclusões definitivas a esse respeito ainda não são possíveis (BRIZZOLARA *et al.*, 2002; JACOLA *et al.*,

2006). Há inclusive relatos de transferência interhemisférica tardia da linguagem e da dominância manual em crianças mesmo após os nove anos de idade, portadoras de encefalite de Rasmussen, que é uma doença imunológica, hemisférica, degenerativa, caracterizada por epilepsia, déficits neurológicos progressivos, tanto motores, quanto de funções corticais superiores, incluindo a linguagem (LODDENKEMPER *et al.*, 2003; VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997).

A idade de início das crises epiléticas foi entre zero a 12 anos, média 4,25 anos. A duração média da epilepsia até a intervenção cirúrgica foi de 6,3 anos, variando de um a 12,7 anos. Essas variáveis não demonstraram ter relação com o desfecho linguagem em séries de hemisferectomias (KOSSOFF *et al.*, 2003; STARK *et al.*, 1995; MOOSA *et al.*, 2013).

A frequência de crises no período pré-operatório era diária para todos os pacientes e seis deles (40%) apresentavam epilepsia parcial contínua. No período pós-operatório, nove pacientes (60%) ficaram livres de crises, três (20%) apresentavam crises semanais, dois (13,3%) tinham crises mensais e apenas um paciente (6,7%) manteve crises diárias.

Após o período de seguimento que variou de seis meses a 10 anos (média 3,13 anos) baseado no último atendimento presencial, 12 pacientes (80%) foram classificados como Engel I, dentre estes, seis pacientes apresentavam patologias progressivas, dois apresentavam MDC e quatro eram portadores de patologias adquiridas. Três pacientes (20%) foram classificados como Engel II, III ou IV, sendo um deles portador de MDC e dois pacientes portadores de patologias adquiridas. Os resultados são similares aos de outras séries, em que os índices de remissão de crises variaram de 52 a 89,5% (VINING *et al.*, 1997; PEACOCK *et al.*, 1996; KOSSOFF *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*,

1998; TERRA-BUSTAMANTE *et al.*, 2007; MOOSA *et al.*, 2013; VAN EMPELEN *et al.*, 2004; LEW *et al.*, 2014; TELLEZ - ZENTENO; DHAR; WIEBE, 2005; SCHRAMM *et al.*, 2012). O controle de crises mostrou estar intimamente relacionado à patologia subjacente (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; JONAS *et al.*, 2004; VINING *et al.*, 1997). Em alguns estudos foram relatados piores desfechos em MDC, especialmente hemimegalencefalia (KOSSOFF *et al.*, 2003; DEVLIN *et al.*, 2003; SCHRAMM *et al.*, 2012). Moosa e colaboradores (2013) encontraram como único fator implicado no desfecho de crises, as alterações bilaterais no PET (*positron emission tomography*) (MOOSA *et al.*, 2013), enquanto em série de 50 hemisferectomias de 2014, não foi observada correlação entre etiologia e controle de crises no período pós-operatório (LEW *et al.*, 2014). Schram e colaboradores (2012) concluíram que quanto menor a duração das crises e menor a idade de início da epilepsia, melhor é o desfecho em relação ao controle de crises (SCHRAMM *et al.*, 2012). As divergências desses dados talvez se devam à pequena amostra de pacientes dos estudos. O controle de crises no período pós-operatório é considerado o principal fator determinante do desfecho linguagem em algumas séries (JONAS *et al.*, 2004; KOSSOFF *et al.*, 2003; DEVLIN *et al.*, 2003). Vargha-Khadem (1997) discorda dessa visão e afirma que o controle de crises no período pós-operatório não garante melhora das habilidades linguísticas nos pacientes hemisferectomizados (VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997).

Quanto às etiologias, 40% apresentavam lesões adquiridas tais como encefalopatia hipóxico-isquêmica e porencefalia, 40% apresentavam doenças progressivas (encefalite de Rasmussen) e 20% eram portadores de MDC. Há divergências na literatura quanto à influência do fator etiologia como preditor do desfecho da linguagem. Moosa e colaboradores (2013) não encontraram relação

entre essas variáveis em sua série de hemisferectomias (MOOSA *et al.*, 2013), já em outros estudos, a etiologia aparece como fator determinante desse desfecho (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; JONAS *et al.*, 2004; LIEGEOIS *et al.*, 2008).

O número de DAEs usadas no período pós-operatório apresentou redução, corroborando achados de outras séries de hemisferectomias (JONAS *et al.*, 2004; KOSSOFF *et al.*, 2003; DEVLIN *et al.*, 2003; MATHERN *et al.*, 1999). Quanto aos possíveis efeitos da redução das DAEs sobre a cognição e a linguagem existem poucas evidências. O relato de caso de Vargha-Khadem (1997) demonstra possível efeito positivo sobre a linguagem após suspensão de DAEs (VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997). Ganhos em quociente de inteligência (QI) no período pós-operatório após a redução do número de DAEs ou sua completa suspensão são ainda relatados em alguns trabalhos (BOSHUISEN *et al.*, 2012; BOSHUISEN *et al.*, 2015).

Na avaliação neuropsicológica pré-operatória, seja através da Escala de Vineland ou do WISC, todos os pacientes apresentaram algum grau de déficit cognitivo, variando de leve a severo. No geral, não houve melhora ou piora do perfil cognitivo comparado à avaliação pré-operatória. Em várias séries de hemisferectomias, a linguagem e a cognição estão previamente alteradas, com QI variando de limite inferior a abaixo da média, mantendo-se estável ou com alguma melhora no período pós-operatório (DEVLIN *et al.*, 2003; PULSIFER *et al.*, 2004; BATTAGLIA *et al.*, 2006; VINING *et al.*, 1997; KOSSOFF *et al.*, 2003). Todos os pacientes, independentemente do estado cognitivo prévio à cirurgia, preservaram a linguagem. É descrito que a boa capacidade cognitiva prévia à cirurgia influencia positivamente no desfecho da linguagem no período pós-operatório e que o controle efetivo das crises no período pós-operatório, otimiza o desenvolvimento cognitivo

(JONAS *et al.*, 2004; LIEGEOIS *et al.*, 2008; MATHERN *et al.*, 1999). A cirurgia precoce em crianças com epilepsias sintomáticas graves objetiva prevenir ou reduzir a encefalopatia epiléptica progressiva (MATHERN *et al.*, 1999). Além disso, o curto período de duração da epilepsia, o controle de crises e os maiores quocientes de desenvolvimento prévios à cirurgia determinam o melhor resultado neurológico e melhor quociente de desenvolvimento na Escala de Vineland no período pós-operatório (JONAS *et al.*, 2004).

Em relação à linguagem, todos os pacientes apresentavam desenvolvimento parcial dessa função, nenhum deles tinha linguagem plenamente desenvolvida antes da cirurgia de acordo com sua faixa etária. No período pós-operatório todos os pacientes preservaram a linguagem e um deles inclusive melhorou, corroborando dados de outras séries que também relataram a manutenção ou melhora da linguagem após a hemisferectomia esquerda (BOATMAN *et al.*, 1999; DEVLIN *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; KOSSOFF *et al.*, 2003; MOOSA *et al.*, 2013; STARK *et al.*, 1995; VINING *et al.*, 1997).

A manutenção da função linguagem pode ser explicada pela provável transferência interhemisférica induzida por lesões em áreas de linguagem localizadas em hemisfério esquerdo. Diversos estudos relacionam a idade de ocorrência do insulto no hemisfério esquerdo como um dos principais fatores determinantes da reorganização da linguagem no hemisfério direito. Afirmam que insultos precoces, principalmente antes dos seis anos, determinariam a migração da função para o hemisfério direito com mínimos prejuízos, devido a grande plasticidade dos cérebros imaturos, mas a idade máxima para a transferência da linguagem ainda não está bem estabelecida (BATES *et al.*, 2001; BATTAGLIA *et al.*, 2006; DE BODE *et al.*, 2015; VICARI *et al.*, 2000; WOERMANN *et al.*, 2003). Entre

os fatores que estimulariam essa transferência, além da época de ocorrência do insulto, estaria o acometimento do trato motor facial do hemisfério esquerdo (STAUDT *et al.*, 2001), além disso, a localização e extensão da lesão exerceriam um papel importante para a mudança de lateralidade, uma vez que extensas lesões precoces acometendo as áreas de Broca e Wernicke no hemisfério esquerdo, geralmente resultam na transferência da linguagem para áreas homólogas do hemisfério oposto (BOATMAN *et al.*, 1999; CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; CHILOSI *et al.*, 2005; TIVARUS *et al.*, 2012; STAUDT *et al.*, 2002; STAUDT, 2010; KORMAN *et al.*, 2010; BRIZZOLARA *et al.*, 2002; JACOLA *et al.*, 2006). A presença de atividade epileptiforme no hemisfério esquerdo parece favorecer também a transferência da linguagem para o hemisfério direito, talvez por exacerbar a disfunção do hemisfério lesado (ISAACS *et al.*, 1996; DIJKSTRA; FERRIER, 2013; YUAN *et al.*, 2006). Outro fator importante envolvido na capacidade de reorganização da linguagem é a etiologia do insulto, sendo mais freqüente em processos destrutivos como infartos e inflamações e menos freqüente em distúrbios do desenvolvimento cortical e tumores (BATTAGLIA *et al.*, 2006; GUZZETTA *et al.*, 2008; DUCHOWNY *et al.*, 1996; CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001). É importante salientar que a realocação das funções linguísticas em regiões alternativas nos casos de lesões perinatais pode levar a prejuízos na aquisição da linguagem, comprovando que o hemisfério direito não apresenta a mesma capacidade de desenvolvimento da linguagem que o hemisfério esquerdo. Além disso, a extensão das lesões e a presença de crises no período pós-operatório podem ser responsáveis por um pior desfecho da linguagem em curto prazo (CHILOSI *et al.*, 2005).

Em nosso estudo, entre os pacientes portadores de encefalopatia de Rasmussen (seis pacientes), cinco iniciaram as crises epilépticas entre 6 e 12 anos de idade (média de oito anos), ou seja, apresentaram início tardio da doença, após o período geralmente esperado para a transferência da linguagem. Três deles mantinham-se destros. A encefalite de Rasmussen é uma doença autoimune progressiva rara, de causa desconhecida, com início tardio da epilepsia, geralmente após os seis anos. A doença leva a atrofia progressiva de um hemisfério, associada a hemiparesia contralateral, crises intratáveis e progressiva disfunção neurológica (BIEN *et al.*, 2005). Na literatura, há relato de recuperação de grande parte da função receptiva e em menor extensão da função de produção da linguagem em crianças portadoras de encefalite de Rasmussen, submetidas à hemisferectomia esquerda entre sete a 14 anos, com no mínimo cinco anos de desenvolvimento da linguagem antes do início das crises epilépticas. Todas essas crianças eram destros antes da cirurgia o que leva à suposição de que não haviam transferido a linguagem até aquele momento. Esse resultado reforça a hipótese de que o hemisfério direito apresenta plasticidade que pode persistir além do período esperado para a aquisição e lateralização da linguagem. Nesses casos é possível que o hemisfério direito tenha assumido a função ou que tivesse uma maior participação nas funções linguísticas mesmo antes do início da doença (BOATMAN *et al.*, 1999). A hemisferectomia dominante para crises unilaterais após um período de desenvolvimento normal do cérebro, como acontece na encefalite de Rasmussen, testa a hipótese da equipotencialidade hemisférica, a capacidade do hemisfério direito de assumir a função da linguagem e a plasticidade cerebral. Possíveis explicações para a recuperação tardia da linguagem nesses casos podem estar relacionadas ao controle de crises no período pós-operatório, que permitiria o

desenvolvimento da linguagem em áreas cerebrais não danificadas, à desinibição do hemisfério direito que apresentaria competências linguísticas previamente inibidas pelo hemisfério esquerdo através do corpo caloso e à redução no número de DAEs após a cirurgia, que contribuiria para a melhora global da cognição. Nesses casos, o fator determinante da recuperação da linguagem não seria apenas a plasticidade cerebral, mas, principalmente, o controle da doença, que permitiria a atuação do hemisfério direito suprimida por crises frequentes. Em pacientes portadores de encefalite de Rasmussen, embora confinada em apenas um hemisfério, a doença pode inibir o funcionamento adequado do hemisfério contralateral (STARK *et al.*, 1995). Esses achados podem influenciar os critérios para indicação da cirurgia para tratamento de epilepsia refratária e os conceitos sobre plasticidade cerebral e desenvolvimento da linguagem (LODDENKEMPER *et al.*, 2003; VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997; BOATMAN *et al.*, 1999; VARGHA-KHADEM *et al.*, 1997; TELFEIAN *et al.*, 2002).

Quanto ao paciente que melhorou a linguagem, portador de MDC, o fator tempo de observação poderia estar implicado no desfecho favorável da linguagem. A reavaliação desse paciente ocorreu em 17 e 35 meses após a cirurgia. O tempo de seguimento no período pós-operatório em trabalhos que relatam piora da linguagem é pequeno em relação aos trabalhos que relatam pouco ou nenhum déficit dessa função (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001).

CONCLUSÃO

Em nossa série, a hemisferectomia funcional do hemisfério cerebral esquerdo não causou impacto negativo no desfecho da linguagem em crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle medicamentoso.

Não foi possível correlacionar as variáveis selecionadas com o desfecho linguagem verbal no pós-operatório porque não houve alteração dessa função após o procedimento.

A HFE é um procedimento cirúrgico indicado para pacientes portadores de epilepsia fármaco-resistente com zona epileptogênica localizada no hemisfério esquerdo. Seus objetivos vão além do controle de crises, incluindo a melhora nos âmbitos comportamental e cognitivo e, principalmente, ganhos em qualidade de vida dos pacientes. Dentre as funções corticais superiores é de suma importância considerar as potenciais consequências dessa cirurgia para a linguagem, incluindo o risco de piora ou afasia. Entretanto, a comprovação em inúmeros estudos da presença do fator plasticidade cerebral e da capacidade de transferência dessa função para o hemisfério direito em lesões de hemisfério esquerdo, permite indicar esse procedimento com mais segurança e mais precocemente visando impedir ou minimizar os efeitos da encefalopatia epiléptica progressiva sobre a cognição e principalmente sobre a linguagem.

BIBLIOGRAFIA

ADCOCK, J. E. *et al.* Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 18, n. 2, p. 423–438, 2003.

ALMEIDA, A. N.; MARINO JR, R. The early years of hemispherectomy. **Pediatric neurosurgery**, v. 41, n. 3, p. 137–140, 2005.

ALMEIDA, A. *et al.* Hemispherectomy: a schematic review of the current techniques. **Neurosurgical Review**, v. 29, n. 3, p. 249–249, 2006.

BATES, E. *et al.* Differential Effects of Unilateral Lesions on Language Production in Children and Adults. **Brain and Language**, v. 79, n. 2, p. 223–265, 2001.

BATTAGLIA, D. *et al.* Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. **Child's Nervous System**, v. 22, n. 8, p. 744–759, 2006.

BERG, A. T. *et al.* Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. **Epilepsia**, v. 49, n. 4, p. 608–614, 2008.

BERG, A. T. Epilepsy, Cognition, and Behavior: The clinical picture. **Epilepsia**, v. 52, n. Suppl 1, p. 7–12, jan. 2011.

BIEN, C. G. *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. **Brain**, v. 128, n. 3, p. 454–471, 2005.

BOATMAN, D. *et al.* Language recovery after left hemispherectomy in children with late - onset seizures. **Annals of Neurology**, v. 46, n. 4, p. 579–586, 1999.

BOSHUISEN, K. *et al.* Medication Policy After Epilepsy Surgery. **Pediatric Neurology**, v. 41, n. 5, p. 332–338, 2009.

BOSHUISEN, K. *et al.* Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. **The Lancet. Neurology**, v. 11, n. 9, p. 784–91, 2012.

BOSHUISEN, K. *et al.* Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery: IQ after AED Withdrawal. **Annals of Neurology**, v. 78, n. 1, p. 104–114, jul. 2015.

BOUMA, P. A. D.; PETERS, A. C. B.; BROUWER, O. F. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 72, n. 4, p. 507–10, 2002.

BRIZZOLARA, D. *et al.* Timing and type of congenital brain lesion determine different patterns of language lateralization in hemiplegic children. **Neuropsychologia**, v. 40, n. 6, p. 620–632, 2002.

CAMFIELD, C. S.; CAMFIELD, P. R. Long-term social outcomes for children with epilepsy. **Epilepsia**, v. 48 Suppl 9, p. 3–5, 2007.

CENTENO, RICARDO S.; RASSI NETO, A. Hemisferectomias: Evolução da Técnica e Relato de Seis Crianças Operadas. 2001.

CHANG, E. F.; RAYGOR, K. P.; BERGER, M. S. Contemporary model of language organization: An overview for neurosurgeons. **Journal of Neurosurgery**, v. 122, n. 2, p. 250–261, 2015.

CHILOSI, A. M. *et al.* Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal brain lesions. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 47, n. 11, p. 725–730, 2005.

CHILOSI, A. Acquired focal brain lesions in childhood: Effects on development and reorganization of language. **Brain and Language**, v. 106, n. 3, p. 211–225, set. 2008.

CHOI, J. T. *et al.* Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 5, p. 1192–1199, 2010.

CROSS, J. H. Epilepsy Surgery in Childhood. **Epilepsia**, v. 43, p. 65–70, 1 mar. 2002.

CROSS, J. H. *et al.* Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 47, n. 6, p. 952–959, 2006.

CROSS, J. H. Epilepsy surgery in children – no longer a last resort. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 52, n. 2, p. 111–112, 2010.

CURTISS, S.; DE BODE, S.; MATHERN, G. W. Spoken Language Outcomes after Hemispherectomy: Factoring in Etiology. **Brain and Language**, v. 79, n. 3, p. 379–96, 2001.

DE BODE, S. *et al.* Residual motor control and cortical representations of function following hemispherectomy: Effects of etiology. **Journal Of Child Neurology**, v. 20, n. 1, p. 64–75, 2005.

DE BODE, S. *et al.* Complex syntax in the isolated right hemisphere: Receptive grammatical abilities after cerebral hemispherectomy. **Epilepsy & Behavior**, v. 51, p. 33–39, 2015.

DEHAENE - LAMBERTZ, G.; DEHAENE, S.; HERTZ - PANNIER, L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. (Reports). **Science**, v. 298, n. 5600, p. 2013, 2002.

DENNIS, M.; WHITAKER, H. A. Language acquisition following hemidecortication: Linguistic superiority of the left over the right hemisphere. **Brain and Language**, v. 3, n. 3, p. 404–433, 1976.

DEVINSKY, O. *et al.* Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. **Epilepsia**, v. 40, n. 12, p. 1715–1720, dez. 1999.

DEVLIN, A. M. *et al.* Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. **Brain**, v. 126, n. 3, p. 556–566, 2003.

DIJKERMAN, H. C. *et al.* Ipsilesional and contralesional sensorimotor function after hemispherectomy: Differences between distal and proximal function. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 3, p. 886–901, 2008.

DIJKSTRA, K. K.; FERRIER, C. H. Patterns and predictors of atypical language representation in epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 84, n. 4, p. 379, 2013.

DUCHOWNY, M. *et al.* Language cortex representation: Effects of developmental versus acquired pathology. **Annals of Neurology**, v. 40, n. 1, p. 31–38, 1996.

DUCHOWNY, M. *et al.* Epilepsy Surgery in the First Three Years of Life. **Epilepsia**, v. 39, n. 7, p. 737–743, 1998.

DUNKLEY, C. *et al.* Epilepsy surgery in children under 3 years. **Epilepsy Research**, v. 93, n. 2-3, p. 96–106, 2011.

EDWARDS, J. C. *et al.* Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. **Neurology**, v. 55, n. 8, p. 1110–4, 2000.

ELLIOTT, I. M.; LACH, L.; SMITH, M. L. Adolescent and Maternal Perspectives of Quality of Life and Neuropsychological Status Following Epilepsy Surgery. **Epilepsy & Behavior**, v. 1, n. 6, p. 406–417, dez. 2000.

ENGEL J JR, VAN NESS PC, RASMUSSEN TB, OJEMANN LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, editor. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. 609-21.

Escala de inteligência Wechsler para crianças - 3º Edição (WISC-III) – Adaptação brasileira (WECHSLER, 2002).

FISHER, R. S. *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

GAGLIARDI, I. C. *et al.* Quality of life and epilepsy surgery in childhood and adolescence. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 69, n. 1, p. 23–26, 2011.

GARÓFALO-GÓMEZ, N. *et al.* Evolución posquirúrgica en pacientes con encefalitis de Rasmussen operados por hemisferectomia. *Rev Neurol*. v. 56: 214-9, 2013.

GEERTS, A. *et al.* Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. **Neurology**, v. 64, n. 12, p. 2136–2138, 2005.

GENTILUCCI, M.; CORBALLIS, M. C. From manual gesture to speech: A gradual transition. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, n. 7, p. 949–960, 2006.

GIL, R. **As afasias**. Neuropsicologia. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda, 2002. p 22-29.

GOTT, P. S. Language after dominant hemispherectomy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 36, n. 6, p. 1082, 1973.

GREGORY HICKOK; DAVID POEPEL. The cortical organization of speech processing. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 393, 2007.

GRIFFITHS, S. Y. *et al.* Postsurgical Health-related Quality of Life (HRQOL) in Children Following Hemispherectomy for Intractable Epilepsy. **Epilepsia**, v. 48, n. 3, p. 564–570, 2007.

GUZZETTA, A. *et al.* Language Organisation in Left Perinatal Stroke. **Neuropediatrics**, v. 39, n. 3, p. 157–163, 2008.

HICKOK, G. The functional neuroanatomy of language. **Physics of Life Reviews**, v. 6, n. 3, p. 121–143, 2009.

HOLLAND, S. K. *et al.* Normal fMRI Brain Activation Patterns in Children Performing a Verb Generation Task. **NeuroImage**, v. 14, n. 4, p. 837–843, 2001.

ISAACS, E. *et al.* Effects of hemispheric side of injury, age at injury, and presence of seizure disorder on functional ear and hand asymmetries in hemiplegic children. **Neuropsychologia**, v. 34, n. 2, p. 127–137, 1996.

JACOLA, L. *et al.* Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals Atypical Language Organization in Children Following Perinatal Left Middle Cerebral Artery Stroke 1. **Neuropediatrics**, v. 37, n. 1, p. 46–52, 2006.

JONAS, R. *et al.* Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1712–21, 2004.

KORMAN, B. *et al.* Atypical propositional language organization in prenatal and early-acquired temporal lobe lesions. **Journal of child neurology**, v. 25, n. 8, p. 985–93, 2010.

KOSSOFF, E. H. *et al.* Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. **Neurology**, v. 61, n. 7, p. 887–890, 2003.

KRYNAUW, R. A. Infantile Hemiplegia Treated by Removing One Cerebral Hemisphere. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 243–267, 11 jan. 1950.

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

LEW, S. M. *et al.* Fifty consecutive hemispherectomies: Outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. **Neurosurgery**, v. 74, n. 2, p. 182–194, 2014.

LHATOO, S. D. *et al.* Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. **Annals of Neurology**, v. 49, n. 3, p. 336–344, mar. 2001.

LIDZBA, K. Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. **Brain and Language**, v. 106, n. 3, p. 204–210, set. 2008.

LIÉGEOIS, F. *et al.* Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. **Brain : a journal of neurology**, v. 127, n. Pt 6, p. 1229–36, 2004.

LIEGEOIS, F. *et al.* Language after Hemispherectomy in Childhood: Contributions from Memory and Intelligence. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 13, p. 3101–3107, 2008.

LODDENKEMPER, T. *et al.* Late Language Transfer in Patients with Rasmussen Encephalitis. **Epilepsia**, v. 44, n. 6, p. 870–871, 2003.

MARIOTTI, P. *et al.* Linguistic and non-linguistic abilities in a patient with early left hemispherectomy. **Neuropsychologia**, v. 36, n. 12, p. 1303–12, 1998.

MATHERN, G. W. *et al.* Postoperative Seizure Control and Antiepileptic Drug Use in Pediatric Epilepsy Surgery Patients: The UCLA Experience, 1986–1997. **Epilepsia**, v. 40, n. 12, p. 1740–1749, 1999.

MBWANA, J. *et al.* Limitations to plasticity of language network reorganization in localization related epilepsy. **Brain**, v. 132, n. 2, p. 347–356, 2009.

MOOSA, A. N. V. *et al.* Long - term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children. **Epilepsia**, v. 54, n. 10, p. 1771–1779, 2013.

NGUGI, A. K. *et al.* Incidence of epilepsy. **Neurology**, v. 77, n. 10, p. 1005–1012, 6 set. 2011.

OBEID, M. *et al.* Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. **European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society**, v. 13, n. 2, p. 102–14, 2009.

PAHS, G. *et al.* Asymmetry of planum temporale constrains interhemispheric language plasticity in children with focal epilepsy. **Brain**, v. 136, n. 10, p. 3163–3175, 2013.

PAOLICCHI, J. M. *et al.* Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. **Neurology**, v. 54, n. 3, p. 642–7, 2000.

PEACOCK, W. *et al.* Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. **Child's Nervous System**, v. 12, n. 7, p. 376–384, 1996.

PEARCE, J. M. S. Broca's aphasics. **European Neurology**, v. 61, n. 3, p. 183–189, 2009.

PRICE, C. J. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 11911, n. 1, p. 62–88, 2010.

PULSIFER, M. B. *et al.* The Cognitive Outcome of Hemispherectomy in 71 Children. **Epilepsia**, v. 45, n. 3, p. 243–254, 2004.

RASMUSSEN, T.; MILNER, B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 299, p. 355–369, 30 set. 1977.

RASMUSSEN, T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 10:71-78, 1983.

RIVA, D.; CAZZANIGA, L. Late effects of unilateral brain lesions sustained before and after age one. **Neuropsychologia**, v. 24, n. 3, p. 423–428, 1986.

SABAZ, M. *et al.* The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. **Neurology**, v. 66, n. 4, p. 557–561, 2006.

SATZ, P. *et al.* Some correlates of intra- and interhemispheric speech organization after left focal brain injury. **Neuropsychologia**, v. 26, n. 2, p. 345–350, 1988.

SCHRAMM, J. *et al.* Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. **Acta Neurochirurgica**, v. 154, n. 11, p. 2017–2028, 2012.

SCHRAMM, J.; BEHRENS, E.; ENTZIAN, W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. **Neurosurgery**, v. 36, n. 3, p. 509–15, 1995.

SMITH, M. L.; ELLIOTT, I. M.; LACH, L. Cognitive, psychosocial, and family function one year after pediatric epilepsy surgery. **Epilepsia**, v. 45, n. 6, p. 650–660, jun. 2004.

SPARROW SS, BALLA DA, CICCHETTI DV. **Vineland Adaptive Behavior Scales Interview** Edition, expanded form manual. Circles Pines, MN: American Guidance Service; 1984.

STARK, R. E. *et al.* Speech-Language Outcomes of Hemispherectomy in Children and Young Adults. **Brain and Language**, v. 51, n. 3, p. 406–421, 1995.

STAUDT, M. *et al.* Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. **Neurology**, v. 57, n. 1, p. 122–5, 2001.

STAUDT, M. *et al.* Right-Hemispheric Organization of Language Following Early Left-Sided Brain Lesions: Functional MRI Topography. **Neuroimage**, v. 16, n. 4, p. 954–967, 2002.

STAUDT, M. Brain Plasticity Following Early Life Brain Injury: Insights From Neuroimaging. **Seminars in Perinatology**, v. 34, n. 1, p. 87–92, fev. 2010.

SZAFLARSKI, J. P. *et al.* fMRI study of language lateralization in children and adults. **Human Brain Mapping**, v. 27, n. 3, p. 202–212, 2006.

SZAFLARSKI, J. P. *et al.* Left-handedness and language lateralization in children. **Brain Research**, v. 1433, p. 85–97, jan. 2012.

TELFERIAN, A. E. *et al.* Recovery of Language after Left Hemispherectomy in a Sixteen-Year-Old Girl with Late-Onset Seizures. **Pediatric Neurosurgery**, v. 37, n. 1, p. 19–21, 2002.

TÉLLEZ-ZENTENO, J. F. *et al.* Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. a Canadian survey. **Epilepsy research**, v. 102, n. 1-2, p. 23–33, 2012.

TERRA-BUSTAMANTE, V. *et al.* Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. **Child's Nervous System**, v. 23, n. 3, p. 321–326, 2007.

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social Science & Medicine (1982)**, v. 41, n. 10, p. 1403–1409, nov. 1995.

TILLEMA, J.-M. *et al.* Cortical Reorganization of Language Functioning Following Perinatal Left MCA Stroke. **Brain and Language**, v. 105, n. 2, p. 99–111, 2008.

TIVARUS, M. E. *et al.* Homotopic Language Reorganization in the Right Hemisphere after Early Left Hemisphere Injury. **Brain and Language**, v. 123, n. 1, p. 1–10, 2012.

TELLEZ - ZENTENO, J. F.; DHAR, R.; WIEBE, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. **Brain**, v. 128, n. 5, p. 1188–1198, 2005.

VAN EMPELEN, R. *et al.* Functional consequences of hemispherectomy. **Brain**, v. 127, n. 9, p. 2071–2079, 2004.

VAN EMPELEN, R. *et al.* Health-related Quality of Life and Self-perceived Competence of Children Assessed before and up to Two Years after Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 46, n. 2, p. 258–271, 2005.

VARGAS, D. L. *et al.* Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Annals Of Neurology**, v. 57, n. 1, p. 67–81, 2005.

VARGHA-KHADEM, F. *et al.* Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. **Brain**, v. 120, n. 1, p. 159–182, 1997.

VASCONCELLOS, E. *et al.* Mental Retardation in Pediatric Candidates for Epilepsy Surgery: The Role of Early Seizure Onset. **Epilepsia**, v. 42, p. 268–274, 2001.

VICARI, S. *et al.* Plasticity and Reorganization During Language Development in Children with Early Brain Injury. **Cortex**, v. 36, n. 1, p. 31–46, 2000.

VILLAREJO-ORTEGA, F. *et al.* Seizure and developmental outcomes after hemispherectomy in children and adolescents with intractable epilepsy. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 3, p. 475–488, 2013.

VINING, E. P. G. *et al.* Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy - the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. **Pediatrics**, v. 100, n. 2, p. 163, 1997.

WILLIAMS, D. J.; SCOTT, J. W. The functional responses of the sympathetic nervous system of man following hemidecortication. **Journal of neurology and psychiatry**, v. 2, n. 4, p. 313–22, 1939.

WOERMANN, F. G. *et al.* Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. **Neurology**, v. 61, n. 5, p. 699–701, 2003.

WYLLIE, E. Surgical treatment of epilepsy in children. **Pediatric Neurology**, v. 19, n. 3, p. 179–188, 1998.

WYLLIE, E. *et al.* Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. **Annals of Neurology**, v. 44, n. 5, p. 740–748, 1998.

YUAN, W. *et al.* f MRI Shows Atypical Language Lateralization in Pediatric Epilepsy Patients. **Epilepsia**, v. 47, n. 3, p. 593–600, 2006.

ANEXO

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 29 de abril de 2015

Ofício nº 1572/2015
CEP/LVG

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DA LINGUAGEM APÓS HEMISFERECTOMIA DE HEMISFÉRIO CEREBRAL ESQUERDO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 406ª Reunião Ordinária realizada em 27/04/2015 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 3421/2015.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF.DR. LUIS VICENTE GARCIA
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
JOCELI RODRIGUES DA SILVA
PROF.DR.AMÉRICO CEIKI SAKAMOTO(Orientador)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Artigo a ser submetido para publicação

Language assessment after left hemispherectomy

Jocelí Rodrigues da Silva^a, Ana Paula Hamad^a, Sara Regina Escorsi Rosset^b, Geisa de Angelis^b, Américo Ceiki Sakamoto^b

^aFaculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Address: Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Avenida dos Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP, Brasil.

^bCIREP- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil
Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Avenida dos Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP, Brasil

Autor para correspondência: Américo Ceiki Sakamoto^b

^bCIREP- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil
Address: Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Avenida dos Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto/SP, Brasil

Telephone number: +55 (16) 3602-2613

e-mail: sakamoto@fmrp.usp.br

Abstract

Background: The left hemispherectomy is a surgical procedure indicated in cases of drug resistant epilepsy with epileptogenic focus in the left cerebral hemisphere. The potential benefits of surgery, beyond the control of seizures, can also be observed in the behavioral and cognitive levels, making it a good alternative in cases of medically refractory epilepsy. Despite its advantages, the procedure is not yet widely indicated, in part due to fear of worsening of pre-installed motor deficits and especially of higher cortical functions, including the language. **Aims:** To evaluate the outcome of language in children and adolescents undergoing left functional hemispherectomy after the language transfer period. **Methods:** In this retrospective study the medical records of 15 children and adolescents aged 6 to 18 years at the time of realization of the left functional hemispherectomy were reviewed. The language was evaluated by field of communication in Vineland Scale or through verbal intelligence quotient (IQ) in children submitted to WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), pre and postoperatively. **Results:** The age at surgery ranged between 6.6 and 15 years, mean 10.6 years. The conditions presented by patients were: malformation of cortical development, stroke, porencephaly, hypoxic-ischemic encephalopathy and Rasmussen's encephalitis. The frequency of crises in the preoperative period was daily for all patients. After follow-up period ranging from six months to 10 years (mean 3.13 years), based on the last evaluation, 80% had complete remission of seizures. Antiepileptic drugs were reduced by 73.3% of patients in the postoperative period. Cognition remained unaltered after surgery. The language had partially developed in all patients evaluated in the preoperative period. Postoperatively control, all patients maintained this function: 93.3% remained unchanged compared

to the preoperative and one patient improved. **Conclusion:** This result demonstrates a good postoperative outcome in relation to language and supports the importance of referral of children with medically refractory epilepsy as early as possible to specialized centers for evaluation and possible indication of this procedure, as well prevent or minimize the effects of progressive epileptic encephalopathy on cognition and especially on language. **Keywords:** left functional hemispherectomy, refractory epilepsy, language, children.

Introduction

The left functional hemispherectomy is a well established procedure for the treatment of some kinds of refractory epilepsies when epileptogenic lesions are in the left cerebral hemisphere. Traditionally performed only in children with unilateral hemispheric lesions and motor deficit installed without functional hand use, it has had its expanded indication including situations disproportionately bilateral lesion and motor deficit not yet installed, like the Rasmussen's encephalitis (DEVLIN et al. 2003)

The term hemispherectomy defines the set of hemispherical surgical techniques can be classified into two groups: 1) techniques that involve complete removal of the cortex in one hemisphere and are called hemispherectomy proper, full hemispherectomy, classical hemispherectomy, hemidecortication, hemicorticectomy or anatomical hemispherectomy 2) techniques involving partial cortical removal, callosotomy and disconnection of the frontal and occipital lobes, which are called functional hemispherectomy or hemispherotomy. This group can be subdivided into three subgroups: a) hemispherectomy subtotal resection with two-thirds to three-quarters of the cerebral hemisphere, the procedure described by Rasmussen in 1983

(RASMUSSEN, 1983); b) the procedures that address the ventricular system through the vertex (vertical approach); c) the procedures that address the ventricular system through the Sylvian fissure (lateral approach) (ALMEIDA *et al.*, 2006).

Hemispherectomies series for treatment of refractory epilepsies demonstrate full control or substantial improvement in seizure frequency in the postoperative period (DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*, 1998; DUNKLEY *et al.*, 2011; PEACOCK *et al.*, 1996; VINING *et al.*, 1997; WYLLIE *et al.*, 1998).

Regarding the development and cognition, most studies show that these variables are not very affected after surgery, remaining unchanged or with modest gains, despite improvement in the quality of life of children who are seizure free (DUCHOWNY *et al.*, 1998; PULSIFER *et al.*, 2004; SABAZ *et al.*, 2006; VILLAREJO-ORTEGA *et al.*, 2013; VINING *et al.*, 1997).

Concerning the motor, the preoperative hemiparesis remains unchanged after hemispherectomy (DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*, 1998; VINING *et al.*, 1997; WYLLIE *et al.*, 1998) with few reports of patients which enhance or show deterioration of motor function (KRYNAUW, 1950; PEACOCK *et al.*, 1996).

Considering the language despite hemispherectomies be carried out since 1950 for the treatment of medically refractory epilepsy, to date, studies on its effects on this role have been limited to case reports or small patient samples (CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001).

The objective of this study is to report the outcome of language in children and adolescents with refractory epilepsy undergoing left functional hemispherectomy after the period, according to theories, has occurred the transfer of language to the left, dominant hemisphere in most people.

Material and Methods

This study was carried out retrospectively through review and analysis of records and database of patients undergoing left functional hemispherectomy between six and 18 years, from January 1994 to September 2012 at the Epilepsy Surgery Center - CIREP of the hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo - USP HCFMRP.

All patients underwent preoperative evaluation that included MRI brain and neuropsychological and social assessments according to age and cognitive status of patients, as recommended in the literature.

The etiological definition was based on MRI findings of brain and pathological examinations.

The clinical data and exams were evaluated and discussed at multidisciplinary meetings before the indication for the procedure.

The methods used for assessing the impact of surgery on language skills were the communication domain in Vineland Scale and Verbal Intelligence Quotient (IQ) in the WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children - 3rd edition). The Vineland Scale is a scale created with the objective of evaluating the social maturity from birth to adulthood through semi-structured interview with parents or caregivers, where they are asked about the capacity and the child's ability to perform certain tasks. They are evaluated four areas of adaptive behaviour: communication, socialization, daily skills and motor skills, which reflect the personal independence of the individual (SPARROW, 1984). The WISC aims to assess the cognitive ability of children aged between six and 16 years and 11 months, through subtests able to provide three measures that estimate your brainpower: IQs Verbal, Execution and Total, plus four

scores of factor indexes such as: Verbal Comprehension, Perceptual Organization, Resistance to distraction and speed processing of information (WECHSLER, 2002).

The modified Engel scale (ENGEL, 1993) was the standard scale used to record the outcome in the control of seizures in the postoperative period. Seizure free patients were considered those categorized in Class I this classification (remission of seizures); a significant improvement crisis comprises categorizing the class I and II (reduction of seizures in at least 75%).

Results

The age of onset of seizures ranged from zero to 12 years, mean of 4.25 years. The mean duration of epilepsy of the date of surgery was 6.3 years (one to 12.7 years). The etiological frequencies by groups were: 20% of malformation of cortical development, 40% of acquired and static lesions and 40% of progressive disease (Rasmussen's encephalitis).

The frequency of crises in the preoperative period was daily for all patients and six patients (40%) had continuous partial epilepsy.

After follow-up period ranging from six months to 10 years (mean 3.13 years), 12 patients (80%) were classified as Engel I, among these, six patients had progressive diseases, two had MDC and four were carriers of acquired diseases. Three patients (20%) were classified as Engel II, III or IV one patient had malformation of cortical development and two patients had acquired diseases.

The number of antiepileptic drugs used prior to surgery ranged from two to five (average of three drugs). In the postoperative period, eleven patients (73.3%)

showed a reduction in the number of antiepileptic drugs compared to preoperative and one patient (6.7%) required increase in the number of medications.

A comparison of neuropsychological assessments in pre and postoperative showed no change in cognitive profile after surgery.

The left functional hemispherectomy caused no impact on the language of children and adolescents with drug resistant epilepsy.

Discussion

The age group 6-15 years (mean 10.6 years) at the time of surgery among the patients evaluated is similar to some hemispherectomies series in general (LEW *et al.*, 2014;.276 LIEGEOIS *et al.*, 2008; VINING *et al.*., 1997; KOSSOF *et al.*, 2003).

The seizure control postoperatively found in 80% of our patients is similar to what is described in some hemispherectomies series, wherein crisis remission rates ranged from 52 to 89.5% (VINING *et al.*, 1997; PEACOCK *et al.*, 1996; KOSSOFF *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; DEVLIN *et al.*, 2003; DUCHOWNY *et al.*, 1998; TERRA-BUSTAMANTE *et al.*, 2007; MOOSA *et al.*, 2013; VAN EMPELEN *et al.*, 2004; LEW *et al.*, 2014; TELLEZ - ZENTENO; DHAR; WIEBE, 2005; SCHRAMM *et al.*, 2012) and was shown to be closely related to the underlying pathology in some studies (CURTISS, DE BODE. ; MATHERN, 2001; JONAS *et al.*, 2004; VINING *et al.*, 1997).

The number of antiepileptic drugs used in the postoperative period decreased, corroborating findings from other hemispherectomies series (JONAS *et al.*, 2004; KOSSOF *et al.* 2003; DEVLIN *et al.* 2003; MATHERN *et al.*, 1999). The possible effects of the reduction of antiepileptic drugs on cognition and language are not well

defined. Gains on intelligence quotient (IQ) in the postoperative period after reducing the number of antiepileptic drugs or their complete suspension are reported in some studies (BOSHUISEN *et al.*, 2012; BOSHUISEN *et al.*, 2015.).

All patients preserved language after surgery and one even improved, corroborating data from other studies also reported the maintenance or improvement of language after the left hemispherectomy (BOATMAN *et al.*, 1999; DEVLIN *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2004; KOSSOFF *et al.*, 2003; MOOSA *et al.*, 2013; STARK *et al.*, 1995; VINING *et al.*, 1997).

The maintenance of language can be explained by brain plasticity which allows the transfer of language to the right cerebral hemisphere in cases of lesions in areas of speech in the left cerebral hemisphere. Several studies claim that early insults, especially before the age of six, would determine the migration function to the right hemisphere with minimal losses due to the great plasticity of immature brains, but the maximum age for the transfer of language is not well established (BATES *et al.*, 2001; BATTAGLIA *et al.*, 2006;. OF BODE *et al.*, 2015;. VICARI *et al.*, 2000; WOERMANN *et al.*, 2003). Among the factors that stimulate this transfer, in addition to the time of occurrence of insult, would be the involvement of the facial motor tract of the left hemisphere (STAUDT *et al.*, 2001) and the location and extent of the injuries, since extensive early lesions affecting the areas of Broca and Wernicke in the left hemisphere, usually result in the transfer of language to homologous areas of the opposite hemisphere (BOATMAN *et al.*, 1999; CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001; CHILOSI *et al.*, 2005; TIVARUS *et al.*, 2012; STAUDT *et al.*, 2002; STAUDT, 2010; KORMAN *et al.*, 2010; BRIZZOLARA *et al.*, 2002; JACOLA *et al.*, 2006), and the presence of epileptiform activity in the left hemisphere that seems to favor also the transfer of the language to the right hemisphere, perhaps exacerbating the

injured hemisphere dysfunction (ISAACS *et al.*, 1996; DIJKSTRA; FERRIER, 2013; YUAN *et al.*, 2006). Another important factor involved in the reorganization of language is the etiology of insult, being more frequent in destructive processes such as ischaemia and inflammation and less frequent in malformation of cortical development and tumors (BATTAGLIA *et al.*, 2006; GUZZETTA *et al.*, 2008; DUCHOWNY *et al.*, 1996; CURTISS; DE BODE; MATHERN, 2001).

This study shows a favorable outcome for the language considering that all patients have preserved this function after functional hemispherectomy of the dominant hemisphere.

This result confirms the importance of early referral of children with medically refractory epilepsy to specialized centers for evaluation and possible indication of this procedure, as well prevent or minimize the effects of progressive epileptic encephalopathy on cognition and especially on language.

References

- ALMEIDA, A. *et al.* Hemispherectomy: a schematic review of the current techniques. *Neurosurgical Review*, v. 29, n. 3, p. 249–249, 2006.
- BATES, E. *et al.* Differential Effects of Unilateral Lesions on Language Production in Children and Adults. *Brain and Language*, v. 79, n. 2, p. 223–265, 2001.
- BATTAGLIA, D. *et al.* Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Child's Nervous System*, v. 22, n. 8, p. 744–759, 2006.
- BOATMAN, D. *et al.* Language recovery after left hemispherectomy in children with late - onset seizures. *Annals of Neurology*, v. 46, n. 4, p. 579–586, 1999.
- BOSHUISEN, K. *et al.* Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *The Lancet. Neurology*, v. 11, n. 9, p. 784–91, 2012.
- BOSHUISEN, K. *et al.* Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery: IQ after AED Withdrawal. *Annals of Neurology*, v. 78, n. 1, p. 104–114, jul. 2015.

BRIZZOLARA, D. *et al.* Timing and type of congenital brain lesion determine different patterns of language lateralization in hemiplegic children. *Neuropsychologia*, v. 40, n. 6, p. 620–632, 2002.

CURTISS, S.; DE BODE, S.; MATHERN, G. W. Spoken Language Outcomes after Hemispherectomy: Factoring in Etiology. *Brain and Language*, v. 79, n. 3, p. 379–96, 2001.

CHILOSI, A. M. *et al.* Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal brain lesions. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 47, n. 11, p. 725–730, 2005.

DE BODE, S. *et al.* Complex syntax in the isolated right hemisphere: Receptive grammatical abilities after cerebral hemispherectomy. *Epilepsy & Behavior*, v. 51, p. 33–39, 2015.

DEVLIN, A. M. *et al.* Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain*, v. 126, n. 3, p. 556–566, 2003.

DIJKSTRA, K. K.; FERRIER, C. H. Patterns and predictors of atypical language representation in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 84, n. 4, p. 379, 2013.

DUCHOWNY, M. *et al.* Epilepsy Surgery in the First Three Years of Life. *Epilepsia*, v. 39, n. 7, p. 737–743, 1998.

DUNKLEY, C. *et al.* Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Research*, v. 93, n. 2-3, p. 96–106, 2011.

Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. 609-21.

Escala de inteligência Wechsler para crianças - 3º Edição (WISC-III) – Adaptação brasileira (WECHSLER, 2002).

GUZZETTA, A. *et al.* Language Organisation in Left Perinatal Stroke. *Neuropediatrics*, v. 39, n. 3, p. 157–163, 2008.

ISAACS, E. *et al.* Effects of hemispheric side of injury, age at injury, and presence of seizure disorder on functional ear and hand asymmetries in hemiplegic children. *Neuropsychologia*, v. 34, n. 2, p. 127–137, 1996.

JACOLA, L. *et al.* Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals Atypical Language Organization in Children Following Perinatal Left Middle Cerebral Artery Stroke 1. *Neuropediatrics*, v. 37, n. 1, p. 46–52, 2006.

JONAS, R. *et al.* Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology*, v. 62, n. 10, p. 1712–21, 2004.

- KRYNAUW, R. A. Infantile Hemiplegia Treated by Removing One Cerebral Hemisphere. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 13, n. 4, p. 243–267, 11 jan. 1950.
- KOSSOFF, E. H. *et al.* Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology*, v. 61, n. 7, p. 887–890, 2003.
- LEW, S. M. *et al.* Fifty consecutive hemispherectomies: Outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery*, v. 74, n. 2, p. 182–194, 2014.
- LIEGEOIS, F. *et al.* Language after Hemispherectomy in Childhood: Contributions from Memory and Intelligence. *Neuropsychologia*, v. 46, n. 13, p. 3101–3107, 2008.
- MATHERN, G. W. *et al.* Postoperative Seizure Control and Antiepileptic Drug Use in Pediatric Epilepsy Surgery Patients: The UCLA Experience, 1986–1997. *Epilepsia*, v. 40, n. 12, p. 1740–1749, 1999.
- MOOSA, A. N. V. *et al.* Long - term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children. *Epilepsia*, v. 54, n. 10, p. 1771–1779, 2013.
- PEACOCK, W. *et al.* Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Child's Nervous System*, v. 12, n. 7, p. 376–384, 1996.
- PULSIFER, M. B. *et al.* The Cognitive Outcome of Hemispherectomy in 71 Children. *Epilepsia*, v. 45, n. 3, p. 243–254, 2004.
- RASMUSSEN, T. Hemispherectomy for seizures revisited. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, v. 10, n. 2, p. 71–78, maio 1983.
- SABAZ, M. *et al.* The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology*, v. 66, n. 4, p. 557–561, 2006.
- SCHRAMM, J.; BEHRENS, E.; ENTZIAN, W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery*, v. 36, n. 3, p. 509–15, 1995.
- SPARROW SS, BALLA DA, CICCHETTI DV. Vineland Adaptive Behavior Scales Interview Edition, expanded form manual. Circles Pines, MN: American Guidance Service; 1984.
- STARK, R. E. *et al.* Speech-Language Outcomes of Hemispherectomy in Children and Young Adults. *Brain and Language*, v. 51, n. 3, p. 406–421, 1995.
- STAUDT, M. *et al.* Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*, v. 57, n. 1, p. 122–5, 2001.
- STAUDT, M. *et al.* Right-Hemispheric Organization of Language Following Early Left-Sided Brain Lesions: Functional MRI Topography. *Neuroimage*, v. 16, n. 4, p. 954–967, 2002.

STAUDT, M. Brain Plasticity Following Early Life Brain Injury: Insights From Neuroimaging. *Seminars in Perinatology*, v. 34, n. 1, p. 87–92, fev. 2010.

TERRA-BUSTAMANTE, V. *et al.* Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Child's Nervous System*, v. 23, n. 3, p. 321–326, 2007.

TIVARUS, M. E. *et al.* Homotopic Language Reorganization in the Right Hemisphere after Early Left Hemisphere Injury. *Brain and Language*, v. 123, n. 1, p. 1–10, 2012.

TELLEZ - ZENTENO, J. F.; DHAR, R.; WIEBE, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, v. 128, n. 5, p. 1188–1198, 2005.

VAN EMPELEN, R. *et al.* Functional consequences of hemispherectomy. *Brain*, v. 127, n. 9, p. 2071–2079, 2004.

VICARI, S. *et al.* Plasticity and Reorganization During Language Development in Children with Early Brain Injury. *Cortex*, v. 36, n. 1, p. 31–46, 2000.

VILLAREJO-ORTEGA, F. *et al.* Seizure and developmental outcomes after hemispherectomy in children and adolescents with intractable epilepsy. *Child's Nervous System*, v. 29, n. 3, p. 475–488, 2013.

VINING, E. P. G. *et al.* Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy - the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics*, v. 100, n. 2, p. 163, 1997.

WOERMANN, F. G. *et al.* Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, v. 61, n. 5, p. 699–701, 2003.

WYLLIE, E. *et al.* Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Annals of Neurology*, v. 44, n. 5, p. 740–748, 1998.

YUAN, W. *et al.* fMRI Shows Atypical Language Lateralization in Pediatric Epilepsy Patients. *Epilepsia*, v. 47, n. 3, p. 593–600, 2006.