

MIGUEL ERNESTO SAN MARTIN SEPULVEDA

**Ablação estereotáctica de hamartomas
hipotalâmicos para o tratamento de crises
epilépticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sepulveda, Miguel Ernesto San Martin
Ablação estereotática de hamartomas hipotalâmicos
para o tratamento de crises epiléticas / Miguel
Ernesto San Martin Sepulveda. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Erich Talamoni Fonoff.

Descritores: 1.Hamartoma 2.Doenças hipotalâmicas
3.Ablação por radiofrequência 4.Crise gelástica
5.Epilepsia 6.Radiocirurgia 7.Volumetria

USP/FM/DBD-276/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

*Dedicada aos amigos e familiares
cujos amor, encorajamento e
compreensão foram fundamentais
na elaboração desta Tese*

AGRADECIMENTOS

Ao Chefe do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pela oportunidade de trabalhar e aprender com a equipe de Neurocirurgia Funcional.

Ao Prof. Dr. Erich Fonoff, pelos ensinamentos em Neurocirurgia Funcional e ao seu constante estímulo ao nosso aperfeiçoamento médico e acadêmico.

Ao Coordenador da Pós-Graduação, Prof. Dr. Eberval Gadelha, e à Prof. Dra. Umbertina Reed, pelo suporte e ensino durante a pós-graduação.

Agradecimento especial aos Prof. Drs. Raquel Chacon Ruiz Martinez, Roberto Sérgio Martins e Eduardo Alho, pelos valiosos comentários e sugestões na apresentação à banca de qualificação que contribuíram para melhorar esta tese.

Aos funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Instituto Central e Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Epidemiologia	9
3.2 Etiologia.....	10
3.3 Anatomia	11
3.4 Classificação Anatômica	19
3.5 Patologia	20
3.6 Manifestações Clínicas.....	24
3.6.1 Puberdade Precoce Central	25
3.6.2 Epilepsia.....	26
3.6.3 Alterações cognitivas e comportamentais	31
3.7 Diagnóstico.....	33
3.7.1 Ressonância Magnética	33
3.7.2 Tomografia computadorizada (TC)	34
3.7.3 Eletroencefalograma	35
3.7.4 Neuropsicologia	36
3.8 Tratamento (Clínico e Cirúrgico).....	36
3.8.1 Tratamento clínico da epilepsia.....	36
3.8.2 Tratamento clínico da puberdade precoce central	37
3.8.3 Tratamento das alterações cognitivas e comportamentais	38
3.8.4 Histórico do Tratamento Cirúrgico.....	39
3.8.5 Acesso endoscópico	41
3.8.6 Acesso transcaloso anterior interforniceal.....	42
3.8.7 Acesso pterional orbitozigomático.....	43
3.8.8 Radiocirurgia estereotáctica.....	43
3.8.9 Radiocirurgia intersticial (braquiterapia)	44
3.8.10 Ablação estereotáctica por laser	45
3.8.11 Ablação estereotáctica por radiofrequência	45
3.9 Estudos Comparativos	51
4 MÉTODOS	53
4.1 Tipo de Estudo	54
4.2 Casuística.....	54

4.2.1	Captação de dados	55
4.2.2	Critérios de inclusão	55
4.2.3	Critérios de exclusão	55
4.3	Avaliação Clínica e Neurológica	56
4.4	Imagens de Ressonância Magnética	57
4.5	Ética	58
4.6	Análise Estatística	58
5	RESULTADOS	59
5.1	Dados Gerais	60
5.2	Dados Demográficos	61
5.3	Evolução Clínica	63
5.4	Volume Médio do Hamartoma Hipotalâmico	64
5.5	Volume Individual	65
5.6	Resultados Funcionais	69
5.6.1	Crises não-gelásticas	69
5.6.2	Crises gelásticas	72
5.7	Escalas Funcionais de Epilepsia	75
5.8	Impressão Clínica Global	76
5.9	Perfil Endocrinológico	77
5.10	Correlações	78
5.10.1	Crises e volume do hamartoma hipotalâmico (pré-cirúrgico)	78
5.10.2	Crises e volume do hamartoma hipotalâmico (pós-cirúrgico)	79
5.10.3	Volume da lesão e crises não-gelásticas	80
5.10.4	Volume da lesão e crises gelásticas	81
5.10.5	Número de cirurgias e número de crises	83
6	DISCUSSÃO	85
6.1	Morfologia	87
6.2	Crises Gelásticas	87
6.3	Crises Não-Gelásticas	89
6.4	Impressão Clínica Global	90
6.5	Medicações Antiepilépticas	91
6.6	Complicações	93
6.7	Volumetria	95
6.8	Número de Lesões	95
7	CONCLUSÕES	97
8	ANEXOS	99
9	REFERÊNCIAS	106
	APÊNDICES	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHD	- Área hipotalâmica dorsal
AHL	- Área hipotalâmica lateral
ANOVA	- Teste de análise de variância
APF	- Área periforniceal
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
EEG	- Eletroencefalografia
GnRH	- Hormônio liberador da gonadotrofina
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HH	- Hamartoma hipotalâmico
IPq	- Instituto de Psiquiatria
LBF	- <i>Luxol Fast Blue</i>
NA	- Núcleo arqueado
NDM	- Núcleo dorsomedial
NVM	- Núcleo ventromedial
NPV	- Núcleo periventricular
PMT	- Treinamento em gerenciamento de pais
PPC	- Puberdade precoce central
RF	- Radiofrequência
RNM	- Ressonância magnética
T1	- Imagem ponderada em T1
T2	- Imagem ponderada em T2
TC	- Tomografia computadorizada
TDAH	- Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Corte sagital esquemático evidenciando os núcleos hipotalâmicos	15
Figura 2 - Representação esquemática dos núcleos talâmicos em corte coronal	15
Figura 3 - Representação esquemática dos tipos de hamartomas	20
Figura 4 - Na ablação por radiofrequência a zona de lesão ativa localiza-se adjacente a ponta ativa do eletrodo; devido à difusão passiva do calor ocorrem áreas periféricas de lesão delimitadas pelas isotermas e com diminuição periférica da temperatura	48
Figura 5 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo	60
Figura 6 - Paciente 1 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	65
Figura 7 - Paciente 2 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes do procedimento cirúrgico, dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	66
Figura 8 - Paciente 3 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	66
Figura 9 - Paciente 4 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	67
Figura 10 - Paciente 5 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	68
Figura 11 - Paciente 6 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....	68

Figura 12 - Paciente 7 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital.....69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação entre estudos abordando as diferentes técnicas cirúrgicas	52
Quadro 2 - Características basais dos pacientes.....	62
Quadro 3 - Classificação dos pacientes de acordo com as escalas funcionais de epilepsia.....	76
Quadro 4 - Classificação dos pacientes de acordo com a melhora global	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados da evolução clínica durante o seguimento perioperatório.....	63
Tabela 2 - Perfil das crises não-gelásticas.....	72
Tabela 3 - Perfil das crises gelásticas.....	75
Tabela 4 - Perfil hormonal dos pacientes (valor médio).....	78
Tabela 5 - Correlação estatística entre as crises e o volume do hamartoma hipotalâmico (pré-cirúrgico)	79
Tabela 6 - Correlação estatística entre as crises e o volume do hamartoma hipotalâmico (pós-cirúrgico).....	79
Tabela 7 - Correlação estatística entre o volume da lesão e as crises não gelásticas.....	80
Tabela 8 - Tabela 12. Correlação estatística entre o número de crises não-gelásticas no pós-operatório e a porcentagem da lesão hipotalâmica	81
Tabela 9 - Correlação estatística entre o volume da lesão e as crises gelásticas.....	82
Tabela 10 - Correlação estatística entre o número de crises gelásticas no pós-operatório e a porcentagem da lesão hipotalâmica.....	83
Tabela 11 - Correlação estatística entre o número de cirurgias e o número de crises	84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Volume médio em cm ³ do hamartoma hipotalâmico (N=7) e volume lesado após o procedimento de ablação cirúrgica (N=6). Valores em média ± erro padrão da média	64
Gráfico 2 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas do número de crises não gelásticas por meses	70
Gráfico 3 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas da porcentagem de melhora das crises não gelásticas por meses	70
Gráfico 4 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas do número de crises não gelásticas por meses	71
Gráfico 5 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas da porcentagem de melhora das crises não gelásticas por meses	71
Gráfico 6 - Resultados funcionais das crises gelásticas do número de crises gelásticas por meses	73
Gráfico 7 - Resultados funcionais das crises gelásticas da porcentagem de melhora das crises gelásticas por meses	73
Gráfico 8 - Resultados funcionais das crises gelásticas do número de crises gelásticas por meses	74
Gráfico 9 - Resultados funcionais das crises gelásticas da porcentagem de melhora das crises gelásticas por meses	74

RESUMO

Sepulveda MESM. *Ablação estereotáctica de hamartomas hipotalâmicos para o tratamento de crises epilépticas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Os hamartomas hipotalâmicos constituem-se em raras malformações congênitas de natureza não-neoplásica, frequentemente associados com epilepsia refratária e puberdade precoce central, além de alterações cognitivas e psiquiátricas. A ablação por radiofrequência dos hamartomas hipotalâmicos foi estudada e proposta nos últimos anos como uma opção terapêutica segura e efetiva com relação ao controle das crises gelásticas com resultados encorajadores. A aplicação da radiofrequência pode ser realizada tanto como procedimento único quanto em procedimentos estagiados possivelmente melhorando a efetividade e a segurança do procedimento. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é investigar o efeito clínico da lesão por radiofrequência estagiada guiada por estereotaxia em pacientes com diagnóstico de hamartoma hipotalâmico. **Casuística e Método:** Estudo retrospectivo que incluiu sequencialmente dados de pacientes com diagnóstico de hamartoma hipotalâmico que foram submetidos à ablação por radiofrequência. A avaliação e o seguimento clínico dos pacientes foram realizadas através da análise dos dados acerca do controle das crises epilépticas relacionadas (escala de Engel e escala da ILAE) e alterações endocrinológicas. Adicionalmente, foram realizados estudos de análise morfológica dos hamartomas hipotalâmicos utilizando reconstruções em 3D baseadas em imagens de RNM. **Resultados:** Foram incluídos sete pacientes com diagnóstico de hamartoma e que foram submetidos à ablação por radiofrequência. Os pacientes foram submetidos a uma média de três procedimentos cirúrgicos, sendo que o volume médio de lesão foi de 0,42 cm³. A análise estatística demonstrou que após a cirurgia

houve uma redução significativa do número crises gelásticas ($F_{(2,65)}=130,1$; $p=0,0000$). A cirurgia também reduziu significativamente o número de crises não gelásticas ($F_{(2,65)}=130,0$; $p=0,0000$) entre 6 e 54 meses de seguimento ($F_{(2,65)}=158,6$; $p=0,0000$). Com relação à escala da Impressão Clínica Global quatro pacientes (57,14%) obtiveram o valor 1 (grande melhora), dois pacientes (28,57%) o valor 3 (melhora mínima) e um paciente (14,28%) o valor 4 (sem melhora). **Conclusões:** Desse modo, os resultados demonstram que a ablação estereotática por radiofrequência pode ser considerada instrumento terapêutico importante para melhor controle das crises epilépticas gelásticas e não gelásticas e consequente melhora global dos pacientes.

Descritores: Hamartoma; Doenças hipotalâmicas; Ablação por radiofrequência; Crise gelástica; Epilepsia; Radiocirurgia; Volumetria.

ABSTRACT

Sepulveda MESM. *Stereotactic ablation of hypothalamic hamartomas for the treatment of epilepsy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: Hypothalamic hamartomas are rare congenital malformations of non-neoplastic origin, frequently associated with not only refractory epilepsy and central precocious puberty, but also, with cognitive and psychiatric disorders. Hypothalamic hamartomas radiofrequency ablation has recently been investigated as a safe and effective option for the management of gelastic seizures with promising results. Radiofrequency can be applied in a single procedure or in a stepwise approach, with multiple applications, that can, possibly, enhance both the effectiveness and the safety of the procedure. **Objective:** The aim of the present study is to investigate the clinical effect of stepwise approach of stereotactically guided radiofrequency lesion in patients diagnosed with hypothalamic hamartoma. **Methods and patients:** This is a retrospective study that included sequentially patients with hypothalamic hamartoma, who were submitted to radiofrequency ablation. Clinical evaluation and follow-up were held using related epileptic seizures (using the Engel and ILAE scales) and endocrinological disorders. Additionally, morphological analyses were conducted by magnetic resonance with 3D reconstruction of hypothalamic hamartomas. **Results:** Seven patients who were diagnosed with hypothalamic hamartoma and underwent radiofrequency ablation were included. The patients underwent three procedures in average and the average volume of the lesions was 0,42 cm³. Statistical analysis demonstrated that there was significant reduction in gelastic episodes ($F_{(2,65)}=130,1$; $p=0,0000$). Surgery also significantly reduced the number of non-gelastical crises ($F_{(2,65)}=130,0$; $p=0,0000$) between 6 and 54 months of follow-up ($F_{(2,65)}=158,6$; $p=0,0000$). Regarding the overall

clinical impression scale, four patients (57.14%) achieved score 1 (great improvement), two patients (28,57%) achieved score 3 (minimum improvement) and one patient (14,28%) achieved score 1 (no improvement)

Conclusions: Thus, the results demonstrate that stereotactic ablation by radiofrequency can be considered an important therapeutic instrument for better control of epileptic and non-gelatic seizures and consequent overall improvement of patients.

Descriptors: Hamartoma; Hypothalamic diseases; Radiofrequency ablation; Gelastic seizure; Epilepsy; Radiosurgery; Volumetry.

1 INTRODUÇÃO

Os hamartomas hipotalâmicos constituem-se em raras malformações congênitas de natureza não-neoplásica, frequentemente associados com epilepsia refratária (Albright e Lee, 1993; Castro *et al.*, 2007; Striano *et al.*, 2009 e 2012) e puberdade precoce central (PPC) (Albright e Lee, 1993), além de alterações cognitivas e comportamentais (Striano *et al.*, 2009).

Os indivíduos acometidos com essa doença apresentam ainda crises gelásticas caracterizadas por episódios de risos incontroláveis sem motivação emocional, repetitivos e de curta duração, muitas vezes de início precoce (Striano *et al.*, 2009). Tais paroxismos tendem a evoluir com a progressão da idade, com o aparecimento de outros tipos de crises e o estabelecimento de encefalopatia epiléptica, com distúrbios de comportamento e declínio cognitivo associados (Striano *et al.*, 2012). Devido à frequente refratariedade das crises à medicação anticonvulsivante (Kuzniecky *et al.*, 1997; Striano *et al.*, 2005), vários tratamentos cirúrgicos têm sido propostos para o controle das mesmas, como a ressecção com o uso da técnica microcirúrgica com os acessos interforniceal transcaloso anterior (Rosenfeld *et al.*, 2004) e pterional orbitozigomático (Abla *et al.*, 2011), endoscópica transventricular (Ng *et al.*, 2008), a radiocirurgia estereotáctica (Mathieu *et al.*, 2006; Régis *et al.*, 2007), a radiocirurgia intersticial (Schulze-Bonhage *et al.*, 2004) e a ablação estereotáctica por radiofrequência (RF) (Addas *et al.*, 2008) e ablação por laser (Faued *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2018).

Na técnica microcirúrgica, o acesso interforniceal transcaloso anterior apresenta um risco estrutural mais prevalente o qual é a lesão do hipotálamo na tentativa em se obter uma ressecção total podendo ocasionar pan-hipopituitarismo total ou parcial, hipernatremia, ganho de peso (obesidade hipotalâmica) e déficit de memória de curta duração (Addas *et al.*, 2008). Tais potenciais riscos de piora na qualidade de vida dos doentes, o que acaba limitando a realização desse procedimento. O acesso pterional orbitozigomático apresenta grande risco de lesão de estruturas cerebrovasculares e pares craniano (Abla *et al.*, 2011).

Pode-se utilizar ainda, a técnica endoscópica, a qual apesar de ser considerada minimamente invasiva apresenta risco de prejuízo da memória de curta duração (lesão do fórnix durante o acesso ao terceiro ventrículo) e infarto talâmico (lesão da de perfurante da artéria cerebral posterior ou das estruturas venosas localizadas na cisterna interpeduncular) (Weissenberger *et al.*, 2001; Ng *et al.*, 2008).

A radiocirurgia estereotáctica, é considerada um procedimento seguro por não apresentar o risco de lesões estruturais neurológicas e vasculares em comparação às outras técnicas cirúrgicas, no entanto, inclui sempre os riscos de aplicação de altas doses de radiação em uma região eloquente do encéfalo e traz resultados mais tardios no controle das crises (Régis *et al.*, 2006).

A braquiterapia ou radiocirurgia intersticial consiste a implantação de uma ou várias sementes radioativas de iodo 125 com emissão de radiação gama no local do hamartoma hipotalâmico (HH), embora minimamente

invasiva, demanda que os serviços sejam altamente especializados quanto ao manuseio e disponibilidade das sementes radioativas e pode apresentar risco de edema local secundário à radionecrose (Boudreau *et al.*, 2005; Schulze-Bonhage e Ostertag, 2007).

A ablação estereotáctica por laser, inicialmente utilizada para tratamento de pacientes com epilepsia do lobo temporal na desconexão seletiva da amígdala e hipocampo, tem sido objeto de recentes estudos no tratamento dos hamartomas hipotalâmicos, porém ainda com uma casuística pequena. Tal técnica demanda o uso de ressonância magnética (RNM) intraoperatória em tempo-real associada à termografia o qual é um recurso dispendioso que não é disponível em muitos centros de tratamento (Buckley *et al.*, 2016) e não existe no país.

Devido ao fato dos diversos tratamentos cirúrgicos desta enfermidade apresentarem múltiplos riscos significativos, a realização da ablação estereotáctica por radiofrequência dos hamartomas hipotalâmicos em pacientes com síndrome epiléptica configura-se em uma opção com baixa morbidade, boa eficácia e menor custo quando comparada ao laser (de Almeida *et al.*, 2008). A ablação por radiofrequência proporciona uma opção terapêutica cuja efetividade tem sido reafirmada em publicações de casuísticas com número reduzido de pacientes, em relação ao controle das crises gelásticas para pacientes com diagnóstico de hamartoma hipotalâmico e epilepsia associada. No entanto, faltam estudos que avaliem com profundidade os resultados dessa intervenção, principalmente na aplicação de procedimentos estagiados.

Os resultados desta pesquisa permitirão uma melhor compreensão acerca desta doença e possivelmente uma opção terapêutica disponível em nosso meio para os pacientes acometidos.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos os seguintes:

a) Avaliar o impacto do procedimento estereotáctico ablativo por radiofrequência sobre a frequência de crises epiléticas nos pacientes com hamartoma hipotalâmico.

b) Avaliar o perfil de resposta das crises epiléticas ao procedimento proposto segundo sua natureza (gelásticas e não-gelásticas), utilizando-se a escala de Engel e da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

c) Avaliar a melhora global segundo a escala de Impressão Clínica Global.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia

Os hamartomas hipotalâmicos configuram-se em lesões relativamente raras na população mundial sem dados que indiquem alguma desproporção em sua distribuição étnica ou geográfica. Estudos realizados nos Estados Unidos mostram uma prevalência de um a cada 50.000-100.000 pacientes (Weissenberger *et al.*, 2001), enquanto que outros indicam que a associação do hamartoma hipotalâmico com epilepsia ocorre em um a cada 200.000 pacientes na faixa etária pediátrica ou juvenil, porém sem dados demográficos acerca da associação com a puberdade precoce (Alves *et al.*, 2013; Wilfong e Curry, 2013).

Também é desconhecida atualmente a existência de fatores extrínsecos e intrínsecos de risco associados com o hamartoma hipotalâmico; observa-se que ocorre uma maior prevalência em pacientes masculinos na associação do HH com epilepsia na proporção de 1,3:1 em estatísticas de estudos feitos nos Estados Unidos (Wilfong e Curry, 2013).

Embora sejam lesões raras, os hamartomas hipotalâmicos associados à epilepsia caso não devidamente identificados e tratados podem ter efeitos extremamente deletérios na qualidade de vida dos pacientes por os tornarem improdutivos e não autossuficientes (Berkovic *et al.*, 2003; Kerrigan *et al.*, 2005).

3.2 Etiologia

Embora mais de 95% dos casos sejam esporádicos, a presença do hamartoma hipotalâmico pode ocorrer como parte de várias síndromes genéticas, sendo mais comum na síndrome de Pallister-Hall (Striano *et al.*, 2009). Nesta última síndrome, de caráter autossômico dominante, ocorrem mutações no gene *GLI3* que ocasionam diversas malformações como polidactilia, sindactilia cutânea, epiglote bífida, ânus imperfurado, anormalidades renais e pan-hipopituitarismo (Boudreau *et al.*, 2005). Outras síndromes que podem cursar com a presença de hamartoma hipotalâmico são a síndrome de Waardenburg, a síndrome de Bardet-Biedl e a síndrome de McKusick-Kaufman (Hall *et al.*, 1980). A síndrome de Waardenburg é uma rara doença genética autossômica dominante que pode apresentar vários graus de surdez e alterações na pigmentação do cabelo, da pele e dos olhos (Sener, 1998; Newton, 2002). A síndrome de Bardet-Biedl é uma doença genética autossômica recessiva rara caracterizada por pela presença de retinite pigmentosa, polidactilia, obesidade, anormalidades no sistema urogenital e dificuldade de aprendizado (Khan *et al.*, 2016; Suspitsin e Imyanitov, 2016). A síndrome de McKusick-Kaufman é uma doença autossômica recessiva a qual apresenta polidactilia, defeitos cardíacos e urogenitais (Al-Salem e Abdel-Aziz, 2014; Lueth e Wood, 2014).

O hipotálamo configura-se na porção mais ventral do diencefalo, situando-se abaixo do tálamo sendo separado deste pelo sulco hipotalâmico.

3.3 Anatomia

Em contraste com outras regiões do sistema nervoso central, como o córtex e a medula espinhal que são compostos por estrutura colunar, o hipotálamo compreende vários núcleos dispostos numa organização tridimensional. O hipotálamo pode ser anatomicamente dividido em quatro áreas no sentido rostrocaudal e em três zonas médio-laterais (Markakis, 2002).

No sentido rostrocaudal as quatro áreas são a pré-óptica, a anterior, a tuberal e a mamilar, cada qual apresentando uma zona lateral, uma medial e uma periventricular (Markakis, 2002).

Cada região hipotalâmica apresenta diferentes formações de núcleos com suas funções associadas (Burbridge *et al.*, 2016).

A área pré-óptica, limitada anteriormente pela lâmina terminal é responsável pelo controle da temperatura, reprodução e balanço eletrolítico; embora não se saiba se a sua origem embriológica está no telencéfalo ou no diencéfalo encontra-se funcionalmente conectada ao hipotálamo (Markakis, 2002; Machado, 2009). Contém os seguintes núcleos:

- Pré-óptico mediano, responsável por gerar a sensação de sede (Miyakubo *et al.*, 2003) além de ser importante para integrar impulsos de termorreceptores da pele e de neurônios termossensíveis no cérebro (Saper e Lowell 2014).
- Pré-óptico medial, relacionado com a reprodução através da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (Swaab, 2008).
- Pré-óptico ventrolateral, o qual contribui para o início do sono não-REM (Walter *et al.*, 2019).

Pré-óptico periventricular, também relacionado com a reprodução através da liberação do GnRH (Gu e Simerly, 1997) além de ajudar na síntese do TSH (hormônio estimulador da tireoide), GH (somatostatina), leptina, gastrina e o neuropeptídeo Y (Saper e Lowell, 2014).

O hipotálamo anterior localiza-se acima do quiasma óptico até o sulco hipotalâmico e engloba funções que coordenam a alimentação, os ritmos circadianos e outros processos homeostáticos através da síntese dos hormônios liberados pelo lobo posterior da hipófise (Schünke, 2010) e inclui os núcleos:

- Supra-óptico (medial) localizado perto do quiasma óptico, este núcleo é composto de células magnocelulares secretoras produtoras de vasopressina a qual age nos ductos coletores renais aumentando a reabsorção de água (Burbach *et al.*, 2001; Berne *et al.*, 2009).
- Supra-quiasmático (medial) é responsável pelo controle dos ciclos circadianos, recebendo impulsos do trato retinohipotalâmico e enviando informação para o núcleo dorsomedial (NDM) do próprio hipotálamo (Swanson e Cowan, 1975; Bernard *et al.*, 2007; Welsh *et al.*, 2010; Herzog *et al.*, 2017).
- Paraventricular (medial) composto por células magnocelulares secretoras de ocitocina e vasopressina, os quais tem como destino a hipófise posterior e por células parvocelulares secretoras de vasopressina, do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e hormônio liberador de corticotropina (CRH) (Ferguson *et al.*, 2008; Saper e Lowell, 2014; van Swieten *et al.*, 2014; Qin *et al.*, 2018).

- Anterior periventricular (medial) relaciona-se com a termoregulação através da indução da sudorese (Szymusiak, 2009; Morrison, 2016).
- Lateral (lateral) formado por neurônios produtores de orexina esta região controla várias funções fisiológicas, como a ingestão de alimentos, atividade locomotora, vigília, sono, pressão arterial, respiração busca de recompensas e excitação (Burdakov *et al.*, 2013; Bonnavion *et al.*, 2016; Ono e Yamanaka, 2017; Ferrari *et al.*, 2018; Heiss *et al.*, 2018).

O hipotálamo tuberal compreende toda a área localizada acima do tuber cinéreo até o sulco hipotalâmico e está envolvido com o balanço energético, a resposta ao stress e a agressão através do controle da liberação hormonal do lobo anterior da hipófise (Schünke, 2010) inclui os núcleos:

- Arqueado (medial) relaciona-se com a homeostase regulando processos fisiológicos como a alimentação, fertilidade (inibição da prolactina mediada pela dopamina), metabolismo através do hormônio liberador do hormônio do crescimento, e função cardiovascular (Rahmouni, 2016; Herbison, 2018).
- Ventromedial é associado com diversas respostas comportamentais homeostáticas e autonômicas, incluindo a regulação do peso corporal e da homeostase energética mas principalmente com a sensação de saciedade (Noble *et al.*, 2014; van Swieten *et al.*, 2014; Abuzzahab *et al.*, 2019).
- Dorsomedial está envolvido na homeostase neuroendócrina e autonômica recebendo informações de neurônios envolvidos na regulação da alimentação, peso corporal e consumo energético e

enviando-as para regiões do cérebro envolvidas na regulação do sono e vigília, temperatura corporal e secreção de corticosteroides (Horst e Luiten, 1986; Bellinger e Bernardis, 2002; Gooley *et al.*, 2006; van Swieten *et al.*, 2014).

O hipotálamo mamilar, localizado dos corpos mamilares até o sulco hipotalâmico, está envolvido na resposta ao stress e excitação, assim como na memória episódica e espacial através da ativação do sistema nervoso simpático quando estimulado (Vann e Nelson, 2015) e compreende os seguintes núcleos:

- Tuberomamilar (medial) é um núcleo histaminérgico envolvido no controle do despertar, memória, sono não-REM e balanço energético (Valdés *et al.*, 2010; Bonnavion *et al.*, 2016; Fujita *et al.*, 2017; Yamanaka *et al.*, 2017).
- Posterior (lateral) está associado ao controle de várias funções, incluindo respiração, pressão arterial, termoregulação (conservação de calor através do tremor), sono/vigília além de ser um local importante para a integração da atividade visceromotora/somatomotora (Vertes e Crane, 1996; Schünke, 2010 e 2013).
- Mamilar (medial) relaciona-se com a memória e o sistema límbico, recebendo impulsos do hipocampo e amígdala através do fórnix e os envia para através do feixe mamilotalâmico para o núcleo anterior do tálamo; também envia impulsos à formação reticular do mesencéfalo pelo fascículo mamilotegmentar (Machado, 2009; Vann, 2010; Dillingham *et al.*, 2015; Vann e Nelson, 2015; Corso *et al.*, 2019).

A seguir as Figuras 1 e 2 representam cortes diferentes dos núcleos hipotalâmicos.

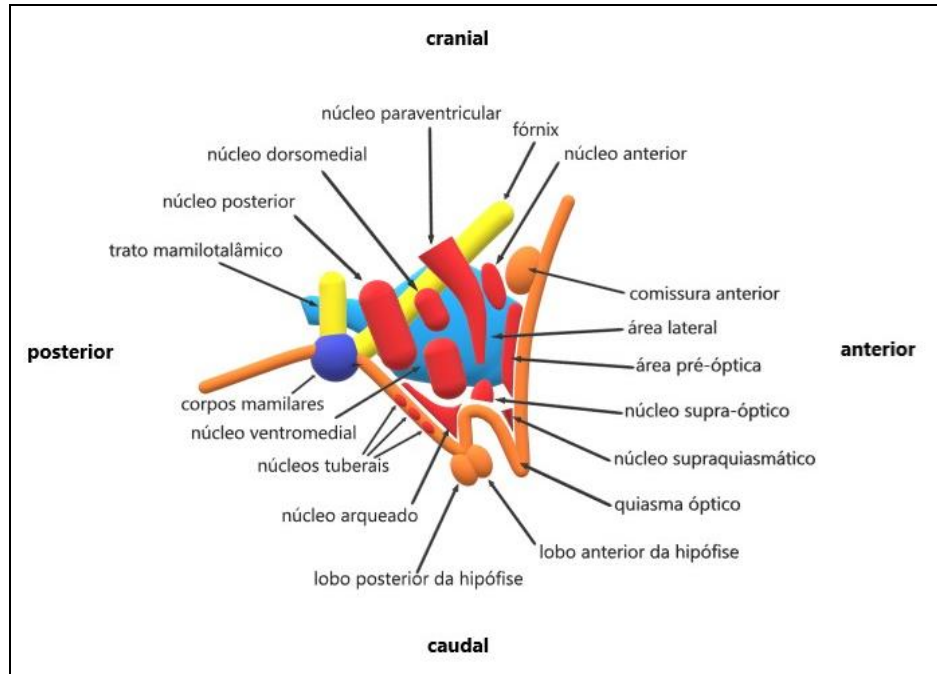
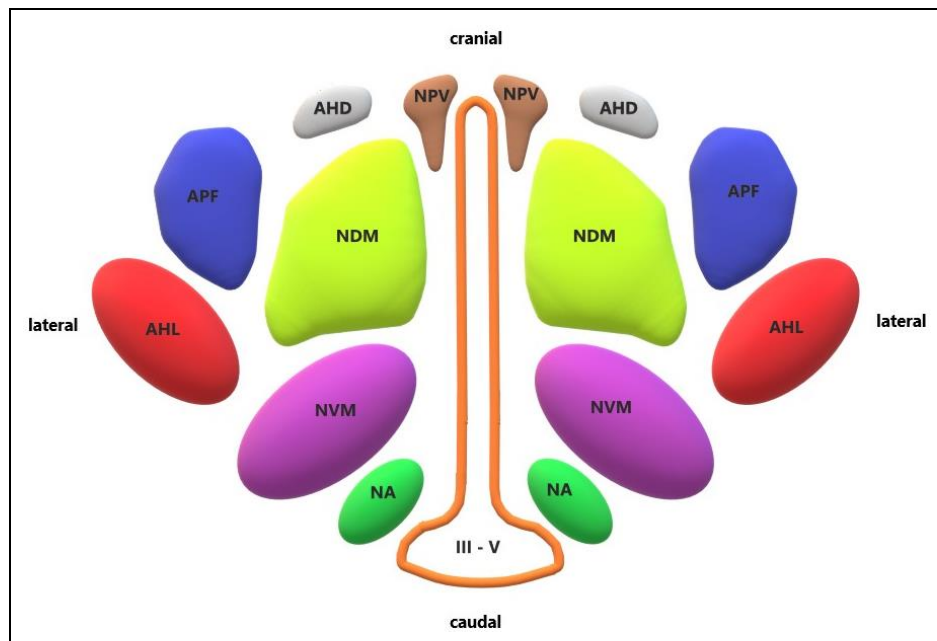


Figura 1 - Corte sagital esquemático evidenciando os núcleos hipotalâmicos



NA: núcleo arqueado; NVM: núcleo ventromedial; NDM: núcleo dorsomedial; NPV: núcleo periventricular; AHD: área hipotalâmica dorsal; APF: área periforniceal; AHL: área hipotalâmica lateral; III-V: terceiro ventrículo

Figura 2 - Representação esquemática dos núcleos talâmicos em corte coronal

O controle hipotalâmico da hipófise é feito por dois tipos de neurônios neuroendócrinos (Saper e Lowell, 2014). Os neurônios magnocelulares estão localizados nos núcleos paraventricular e supra-quiasmático, aonde eles se projetam para a porção posterior da hipófise (neurohipófise) para secretar diretamente ocitocina e arginina vasopressina (ten Donkelaar e Hori, 2011). Os neurônios parvocelulares estão localizados nos núcleos da região tuberal, nos núcleos pré-ópticos, no núcleo arqueado, no núcleo anterior periventricular e no núcleo paraventricular e se projetam para a eminência mediana aonde secretam hormônios liberadores ou inibidores de liberação no pequeno sistema portal sanguínea conectada à hipófise anterior (adenohipófise) (Clarke, 2015).

O hipotálamo apresenta conexões funcionais com a hipófise, através da qual controla a secreção de hormônios (Burbridge *et al.*, 2016). Algumas das funções básicas do organismo humano são reguladas pelos hormônios hipofisários e seus alvos nas glândulas adrenais, tireoide e gônadas são o balanço hidroeletrolítico, a resposta ao stress, e reprodução e o crescimento (Morrison, 2016; Caron e Richard, 2017). Além disso, o hipotálamo realiza conexões neuronais através do sistema nervoso autônomo e outras vias para regular o sono, a temperatura corporal e a alimentação (Elson e Simerly, 2015; Herrera *et al.* 2017).

O tamanho do hipotálamo corresponde a menos de 1% do volume total do cérebro, mas é uma estrutura complexa com extensas conexões com o córtex e o sistema límbico (Clark *et al.*, 2010); apesar de seu tamanho pequeno, o hipotálamo é o centro de comando para todas as funções autonômicas do corpo (Schünke, 2010).

Entre as conexões aferentes com origem no sistema límbico podem ser citadas:

- Fórnix origina-se no hipocampo projetando-se para a porção rostral do hipotálamo (Lechan e Toni, 2000).
- Feixe prosencéfalico basal transmite impulsos da área olfativa, da região septal, do complexo amigdalóide, da substância innominata e da área tegmentar ventral para a porção caudal do hipotálamo para os núcleos pré-ópticos (Lechan e Toni, 2000).
- Estria terminal funciona como a principal via de saída de impulsos da amígdala, se dirige para a porção rostral do hipotálamo de sua divisão centromedial até o núcleo ventromedial (Lechan e Toni, 2000).
- O pedúnculo dos corpos mamilares transmite impulsos das zonas erógenas (mamilos, genitais) para a porção lateral do hipotálamo (Cowan *et al.*, 1964).

Com relação às conexões eferentes, podemos destacar:

- Fascículo longitudinal dorsal com fibras hipotalâmicas que se originam da porção caudal no núcleo supraóptico, no núcleo paraventricular e núcleo periventricular; tais axônios enviam informações para o tronco cerebral inervando os núcleos viscerais motores, sensoriais e somáticos (nervos facial, trigêmeo, oculomotor, glossofaríngeo, vago e espinhal acessório) e neurônios autônomos pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos autonômicos na medula espinhal (Lechan e Toni, 2000; Kiernan e Barr, 2005).

- Trato mamilotegmentar distribui fibras para o tegmento do mesencéfalo (formação reticular), conectando este com o corpo mamilar; as informações são então retransmitidas para os núcleos tegmentares dorsal e ventral e o núcleo reticular pontino tegmentar. As fibras desse trato mediam a troca de informações autonômicas entre o hipotálamo, os núcleos do nervo craniano e medula espinhal (Lechan e Toni, 2000; Schünke, 2010; Waxman, 2013).
- Fascículo mamilotalâmico (feixe de Vicq d'Azyr) origina-se nos núcleos mamilares e conecta-se aos núcleos tegmentares dorsais e ventrais e núcleos talâmicos anteriores (Haines, 2004; Schünke, 2010; Dillingham *et al.*, 2015); dessa forma liga o hipotálamo posterior ao giro do cíngulo integrando o sistema límbico (Aggleton *et al.*, 2010; Dillingham *et al.*, 2015).
- Trato hipotálamo-hipofisário origina-se de neurônios magnocelulares nos núcleos supra-óptico e paraventricular da região supra-óptica do hipotálamo, os quais produzem respectivamente vasopressina e ocitocina, e conecta-se à hipófise posterior (Lechan e Toni, 2000; Leng *et al.*, 2015).
- Trato tubero-hipofisário envia impulsos provenientes do núcleo arqueado, núcleo periventricular, núcleo paraventricular e área pré-óptica para a zona externa da eminência mediana; controlam a adenohipófise estimulando ou inibindo a secreção hormonal desta última (Renaud, 1981; Ward, *et al.*, 2001; Schünke, 2010; Grattan, 2015).

O suprimento arterial das regiões pré-óptica e anterior, além da área septal é feito pelas artérias cerebral anterior e comunicante anterior, enquanto que as regiões tuberal e mamilar, em conjunto com a porção anteroinferior do tálamo, são supridas pela artéria comunicante posterior (Swaab, 2003). A porção posterior do hipotálamo é alimentada por ramos das artérias basilar e comunicante posterior (Swaab, 2003); tais vasos alcançam as regiões supracitadas através do assoalho do terceiro ventrículo entre o quiasma óptico e o pedúnculo carotídeo, alimentando também o tálamo, o subtálamo e capsula interna embaixo do corpo do ventrículo lateral (Rhoton, 2007).

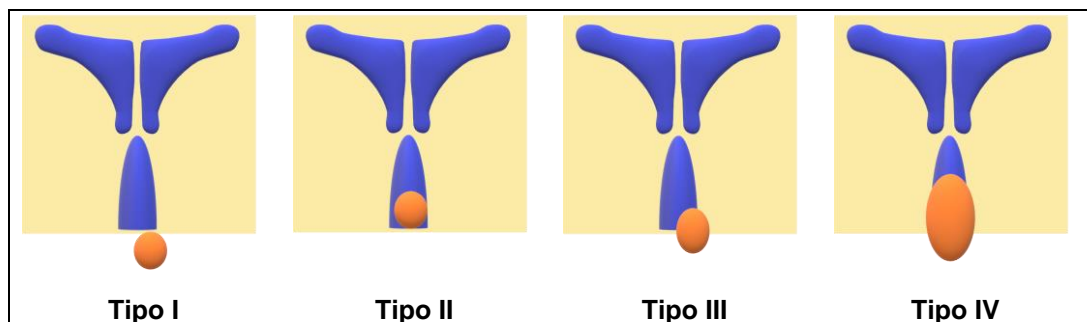
A drenagem venosa do hipotálamo ocorre através das veias cerebral anterior, basal de Rosenthal e cerebral interna, para a veia cerebral de Galeno (Swaab, 2003). O hipotálamo, principalmente em sua porção anterior, pode ser lesionado pela ruptura de um aneurisma do polígono de Willis (Crompton, 1963).

3.4 Classificação Anatômica

Em um artigo publicado em 2003, Delalande e Fohlen, propuseram uma nova classificação anatômica do HH com o objetivo de guiar o tratamento cirúrgico. Neste estudo, 17 crianças e adolescentes com epilepsia refratária devido ao HH foram submetidos à desconexão do mesmo com a realização de craniotomia ou de ressecção endoscópica. De acordo com os dados, os HH foram divididos em quatro tipos e mostrado na Figura 3:

- Tipo I: apresenta um plano de implantação horizontal no assoalho do terceiro ventrículo (parahipotálamico).

- Tipo II: apresenta um plano de implantação vertical na parede do terceiro ventrículo, estando totalmente intraventricular (intrahipotalâmico).
- Tipo III: apresenta planos de implantação tanto horizontal no assoalho do terceiro ventrículo como de implantação vertical na parede do mesmo (componentes para e intrahipotalâmico).
- Tipo IV: representam lesões gigantes com planos de implantação tanto no assoalho como na parede do terceiro ventrículo, em geral distorcendo a conformação deste último devido ao grande volume (componentes para e intrahipotalâmico).



Fonte: Delalande e Fohlen (2003)

Figura 3 - Representação esquemática dos tipos de hamartomas

3.5 Patologia

Os hamartomas hipotalâmicos apresentam neurônios e elementos gliais citologicamente normais, porém distribuídos de forma anormal, podendo ocorrer o predomínio tanto de um quanto de outro (Kerrigan *et al.*, 2017). Ocorrem vários agrupamentos neuronais os quais se encontram separados por áreas compostas de neurônios distribuídos de forma difusa interpostos por células gliais. No entanto, observa-se como padrão mais comum, aquele com o predomínio do elemento neuronal (Coons *et al.*, 2007).

Os agrupamentos neuronais podem apresentar de 10 a centenas de neurônios, sendo mais comuns aqueles com maior número e maior densidade. São comumente encontradas células de tamanho pequeno e médio, em contraste com o hipotálamo normal, no qual os agrupamentos contêm células de grande tamanho como nos núcleos supraóptico e paraventricular (Coons *et al.*, 2007).

As células gliais mais comuns são os astrócitos fibrilares com núcleos alongados ou redondos, podendo ser encontrados oligodendrócitos espalhados em pequena quantidade; a proporção dos astrócitos tende a ser maior com o aumento da idade dos pacientes (Coons *et al.*, 2007). Tumores com maior volume apresentam maior densidade glial (Coons *et al.*, 2007).

O hipotálamo apresenta tratos bem organizados com axônios mielinizados e presença de inúmeros oligodendrócitos enquanto que o hamartoma hipotalâmico tende a conter fibras mielinizadas distribuídas de forma errática e com poucos oligodendrócitos (Coons *et al.*, 2007).

A imunohistoquímica demonstra a produção de proteínas associadas à sinapse similares à substância cinzenta em tanto nos agrupamentos celulares como em outras áreas (Coons *et al.*, 2007).

A coloração com *Luxol Fast Blue* (LFB), corante solúvel em álcool o qual se liga às lipoproteínas encontradas na bainha de mielina, evidencia nos hamartomas a presença de poucos axônios mielinizados, com exceção da sua periferia, em contraste com hipotálamo (Coons *et al.*, 2007). No momento, se desconhece se a periferia mielinizada dos hamartomas faz parte da arquitetura do mesmo ou se representam uma fase de transição para tecido hipotalâmico

normal. Fascículos de axônios mielinizados presentes na periferia dispõem-se de forma paralela, transversal ou até mesclando-se com o tecido hipotalâmico normal (Van Der Sar e Moffie, 1960).

Os predomínios do tipo celular ou a microarquitetura a princípio não se correlacionam de forma significativa com outras variáveis clínicas, como sexo, atraso no desenvolvimento cognitivo ou presença de puberdade precoce central (Coons *et al.*, 2007).

Devido ao fato da predominância neuronal sobre a glia ser maior em lesões menores e em pacientes mais jovens, o tamanho da lesão ao nascimento pode ser apontado como preditor, ou seja, quanto maior o tamanho, maior a densidade glial (Coons *et al.*, 2007).

O hamartoma hipotalâmico tende a demonstrar pequena proliferação celular baseado no índice Ki-67, com pouca ou nenhuma reação ao anticorpo monoclonal MIB-1; tal anticorpo reage com a proteína Ki-67, a qual é um marcador de proliferação celular (McCormick *et al.*, 1993; Coons *et al.*, 2007). As células reativas do HH em sua maioria fazem parte do componente glial, mas não tendem a sugerir atividade neoplásica (Coons *et al.*, 2007).

Durante o desenvolvimento do sistema nervoso no período pós-natal o tamanho do hamartoma hipotalâmico tende a não se alterar em relação em proporção ao restante do cérebro. Tal fato sugere que o seu aumento acompanhe o desenvolvimento do sistema nervoso central e se distancie do comportamento de crescimento característico de lesões de crescimento autônomo (Coons *et al.*, 2007).

Os mecanismos intrínsecos do hamartoma hipotalâmico que determinam o padrão de diferenciação e proliferação celular continuam desconhecidos até o momento (Coons *et al.*, 2007).

Neurônios de pequeno tamanho dentro do hamartoma hipotalâmico apresentam imunorreatividade à enzima glutamato descarboxilase (GAD-67) sugerindo que estas células utilizam o ácido γ -aminobutírico como neurotransmissor (Coons *et al.*, 2007).

A origem acerca dos hamartomas hipotalâmicos ainda não está completamente esclarecida, apresentando até o momento duas hipóteses.

A primeira postula que a localização ectópica de células hipotalâmicas normais, derivada de erros no reconhecimento intercelular ou na interação celular e matriz extracelular poderia levar a uma migração neuronal anômala em conjunto com células gliais (Coons *et al.*, 2007). Dessa forma, o estímulo inadequado poderia levar a uma proliferação e localização inadequadas de células e matriz extracelular a princípio normais (Coons *et al.*, 2007; Kerrigan, *et al.* 2017).

A segunda hipótese sugere que as células apresentem uma localização normal, porém com um potencial proliferativo anormal; porém, estudos com identificando as linhagens celulares potencialmente anormais ou marcadores celulares ainda são escassos (Dorfer *et al.*, 2011).

O fato das células presentes no hamartoma hipotalâmico dificilmente apresentarem novas modificações no período pós-natal sugere que o estímulo proliferativo ocorre durante a fase gestacional entre vigésimo quinto e o quadragésimo primeiro dia após a concepção, período embriológico no qual ocorre a formação do hipotálamo (Dorfer *et al.*, 2011).

Estudos em imunohistoquímica revelaram alguns possíveis marcadores neuronais como a enolase, a sinaptofisina e proteína neurofilamentar presentes nas células hamartomatosas na tentativa de identificar um fenótipo celular (Dorfer *et al.*, 2011), porém uma análise integrada da citoarquitetura poderia demonstrar de forma mais precisa os elementos predominantes na lesão hamartomatosas (Dorfer *et al.*, 2011).

3.6 Manifestações Clínicas

Conforme enuncia nas sessões anteriores, o hamartoma hipotalâmico é uma lesão não-neoplásica e benigna composta de neurônios e células gliais a qual ocorre a partir da parede ou o assoalho do terceiro ventrículo ou conectado ao tuber cinereum ou os corpos mamilares (Delalande e Fohlen, 2003). A localização e conformação anatômica das lesões tendem a ser correlacionar com as suas manifestações clínicas. Aqueles HH do tipo sésseis estão associados com a presença de crises convulsivas enquanto que as lesões pedunculadas com a presença de puberdade precoce de origem central (Delalande e Fohlen, 2003; Striano *et al.*, 2009).

Tais lesões são geralmente descobertas durante a investigação clínica de uma puberdade precoce ou de uma síndrome epiléptica de início precoce na infância (Harvey e Freeman, 2007; Manjila *et al.*, 2014).

A associação entre as crises gelásticas, o HH, o declínio cognitivo e a puberdade precoce foi inicialmente descrita em 1988 (Berkovic *et al.*, 1988).

3.6.1 Puberdade Precoce Central

Geralmente ocorre antes dos 8 anos em meninos e antes dos 9 anos em meninas, sendo caracterizado por mudanças puberais precoces, aumento da velocidade de crescimento e rápida maturação óssea, o que pode levar à uma baixa estatura. Não é incomum o aparecimento da PPC em pacientes com HH em idades mais precoces (Harrison *et al.*, 2017). Dentre os pacientes com HH e epilepsia, a prevalência da PPC é de 45% (Harrison *et al.*, 2017). O HH é a lesão do sistema nervoso central mais associada com a PPC, sendo outras causas o astrocitoma, o ependimoma, tumores da pineal e gliomas ópticos ou hipotalâmicos (Latronico *et al.*, 2016). O diagnóstico é feito associando-se os sinais clínicos com a idade óssea, a ecografia pélvica em meninas e o perfil hormonal (níveis elevados dos hormônios LH e FSH), dados que também possibilitam estabelecer o prognóstico (Brito *et al.*, 2016).

A puberdade precoce central é comumente o único distúrbio endocrinológico associado com o hamartoma hipotalâmico, podendo cursar em associação ou não, com crises epiléticas. Embora um estudo tenha relatado a liberação ectópica e pulsátil de GnRH por parte das neurônios presentes no HH (Culler *et al.*, 1985), tal hipótese ainda não foi totalmente comprovada.

Outros distúrbios endocrinológicos associados com o HH são raros, podendo incluir hipotireoidismo, insuficiência adrenal e do hormônio do crescimento (Latronico *et al.*, 2016).

As alterações clínicas tendem a refletir com o local anatômico de inserção HH; a localização do HH no eixo anteroposterior do hipotálamo,

numa posição mais anterior e em contato com o tuber cinereum e a haste hipofisária é associada com a PPC (Harrison *et al.*, 2017). São geralmente lesões pedunculadas ou parahipotalâmicas, com uma pequena área de implantação no assoalho do terceiro ventrículo e sem distorção do mesmo (Arita *et al.*, 1999).

3.6.2 Epilepsia

O hamartoma hipotalâmico pode apresentar atividade epileptogênicos, com o desenvolvimento de crises gelásticas a partir da infância, podendo cursar com o surgimento de outros tipos de crises focais e crises tônico-clônicas generalizadas. Tais crises gelásticas são, na maioria dos casos, refratárias ao tratamento medicamentoso, podendo evoluir, em conjunto com outras crises, para uma encefalopatia epiléptica, declínio cognitivo e distúrbios do comportamento, sendo mais o comum a agressividade (Weissenberger *et al.*, 2001; Azhar e Molla, 2020).

Na mitologia grega, Gelos é a personificação divina do riso, tendo sido edificado em sua homenagem um templo na cidade de Esparta antiga. Desse modo, o termo gelástico foi utilizado para designar a crise na qual o riso, sem conteúdo emocional ou interação social caracteriza a manifestação predominante. As crises gelásticas foram inicialmente descritas por Trousseau em 1873 e o termo gelástico foi introduzido por Daly e Mulder (1957). A idade de início das crises gelásticas é em torno dos 3 anos (média de 2,8 anos), podendo variar de 1 mês a 15 anos de vida (Azhar e Molla, 2020). As crises gelásticas de início precoce, em associação com HH e

ocasionalmente a PPC, são raras, mas definidas dentro do espectro das síndromes epiléticas da infância, na maioria dos casos com um prognóstico sombrio em longo prazo. Tais crises podem ocorrer com uma alta frequência e regularidade e caso não sejam controladas podem evoluir com o aparecimento de novas crises (crises de ausência, crises focais, crises atônicas e tônico-clônica generalizadas) (Berkovic *et al.*, 1997; Striano *et al.* 1999; Kerrigan *et al.*, 2005) e focos epileptogênicos secundários; geralmente, a presença de novas crises associa-se às alterações cognitivas e comportamentais (Weissenberger *et al.*, 2001). Além disso, as crises gelásticas são raramente observadas em pacientes sem lesões estruturais no sistema nervoso central; nestes últimos casos, a semiologia e as alterações no eletroencefalograma (EEG) são similares às observadas nos demais pacientes, porém apresentando uma evolução mais benigna. Mesmo de pequeno volume e de difícil identificação, os HH podem estar presentes nos pacientes com crises gelásticas, dessa forma, a investigação cuidadosa com a ressonância magnética das regiões hipotalâmica e infundibular e dos corpos mamilares é essencial. Além disso, alguns pacientes podem apresentar somente o impulso para o riso associado à crise, sem completar o ato em si (Fenoglio *et al.*, 2007).

Tradicionalmente, acreditava-se que as crises gelásticas apresentavam origem nos lobos temporais, mas dificilmente configuram-se a manifestação primária de uma epilepsia do lobo temporal (Arroyo *et al.*, 1993).

Os HH são associados com as crises gelásticas, crises tônico-clônicas generalizadas e crises parciais. O EEG, tanto ictal como interictal,

são caracterizados por grande quantidade de *spikes* nas regiões frontal e temporal, mas a origem ictal encontra-se na lesão hamartomatosa no hipotálamo aonde neurônios gabaérgicos apresentam uma atividade intrínseca de marca-passo gênese epileptogênica (Wu *et al.*, 2005). O componente intrahipotalâmico encontra-se comumente na parede do terceiro ventrículo, tendo como limite anterior a porção pós-comissural do fórnix, como limite posterior o trato mamilotalâmico e os corpos mamilares como limite inferior, estruturas as quais podem ser comprimidas e distorcidas pelo HH em conjunto com o *tuber cinereum*, os núcleos pré-óptico e supra-óptico, o quiasma óptico e a haste pituitária (Huhtaniemi e Martini, 2018). Os HH com sintomatologia epileptogênica apresentam invariavelmente conexão com um ou ambos os corpos mamilares; assim, a difusão das descargas epileptiformes, através do feixe mamilotalâmico, ganham acesso às alças talamocorticais podendo ocasionar e a ocorrência das crises complexas e generalizadas. Desse modo, a atividade epileptogênica do HH está associada a conexões com os circuitos límbicos através dos corpos mamilares, os quais facilitam a difusão da atividade epileptiforme e a ocorrência das crises (Romanelli, 2018).

A descarga epiléptica produzida pelos HH, em função da proximidade dos corpos mamilares segue o feixe mamilotalâmico em direção ao núcleo anterior do tálamo e ao córtex frontal (Khan *et al.*, 2009). Evidência sobre este mecanismo de difusão da descarga epileptogênica foi sugerida por estudos em modelos animais utilizando-se a toxina pentilenetetrazol, nos quais os corpos mamilares e o feixe mamilotalâmico foram identificados

como vias para a condução das descargas epiléticas para ao núcleo anterior do tálamo e córtex frontal (Mirski e Ferrendelli, 1984; Arroyo *et al.*, 1993). Esta conexão está implicada no riso normal e nas crises gelásticas (Arroyo *et al.*, 1993; Frattali *et al.*, 2001).

As crises não gelásticas não apresentam uma origem totalmente definida dentro da fisiopatologia dos pacientes com HH. É aventada a hipótese de que as crises gelásticas não controladas terminam por se espalhar pelo córtex e gerar um foco epileptogênico secundário (Morrell, 1985 e 1989). Tal processo pode ser relacionado ao *kindling*, termo utilizado para definir a tendência do cérebro de se tornar cada vez mais epileptogênico quando estimulado de forma repetitiva com um potencial abaixo do limiar para geração de crises (Scholly *et al.*, 2017). Talvez possa existir um período no qual a ativação do foco epileptogênico secundário depende da propagação das crises gelásticas, no qual a desconexão do HH promova uma melhora de todas as crises (Shim *et al.*, 2017). Porém, com a manutenção das crises gelásticas por um certo período de tempo o foco epileptogênico secundário tende a se tornar independente das crises originadas no HH, sendo essa transformação considerada irreversível, mesmo após a desconexão (Frazier *et al.*, 2009).

Os HH associados com as crises gelásticas e a síndrome epilética tendem a localizar-se na porção posterior do hipotálamo e apresentam conexão com os corpos mamilares, a qual pode ser visualizada em cortes coronais em imagens de ressonância magnética de alta resolução (Parvizi *et al.*, 2011); já os cortes sagitais na ressonância magnética permitem ver a

relação do HH com as colunas do fórnix, os corpos mamilares e o trato mamilotalâmico (Freeman *et al.*, 2004).

As lesões de maior volume que possuem implantação tanto na região hipotalâmica anterior quanto na posterior apresentam correlação tanto com as crises gelásticas quanto com a PPC (Freeman *et al.*, 2004; Chan *et al.*, 2010; Parvizi *et al.*, 2011).

Várias anormalidades estruturais foram descritas em associação com as crises gelásticas, incluindo os corpos mamilares e lesões hipofisárias, encefalite, meningite, lesões na glândula pineal, papilomas do terceiro ventrículo e anormalidades na migração neuronal (Arroyo *et al.*, 1993). Devido às múltiplas anormalidades estruturais e funcionais relacionadas ao risco ictal, a circuitaria das crises gelásticas é complexa e abarcam os lobos temporais, o hipocampo, o hipotálamo, o tálamo, as áreas sensitivas e motoras, a substância cinzenta periaquedutal e os núcleos bulbopontinos (Arroyo *et al.*, 1993).

O hipotálamo é considerado um local relativamente comum para o desenvolvimento de hamartomas. Em geral, as anormalidades tornam-se evidentes no primeiro ano de vida, geralmente os episódios de risco característico são notados na tenra infância. Novas crises podem se desenvolver na infância tardia, incluindo crises atônicas, tônico-clônicas, tipo *grand mal*, crises de ausência, epilepsia do lobo temporal e crises jacksonianas (Tasch *et al.*, 1998).

Os achados no EEG incluem descargas epileptiformes focais temporais, atividade consistente com crises tônico-clônicas ou complexos ponta-onda difusos (Sturm *et al.*, 2000). Já os fenômenos ictais descritos incluem rubor

facial, mal-estar epigástrico, dilatação pupilar, automatismos orogestuais, atividade motora estereotipada, incontinência e *déjà vu* (Cerullo *et al.*, 1998).

As crises são associadas com os hamartomas sésseis (Unger *et al.*, 2000) e com implantação no assoalho do terceiro ventrículo, ao contrário das lesões penduculadas e com implantação na parede do terceiro ventrículo as quais são associadas à PPC (Arita *et al.*, 1999).

3.6.3 Alterações cognitivas e comportamentais

Os achados acerca do declínio cognitivo e do comportamento agressivo associados com o HH foram menos estudados e descritos do que a epilepsia e a PPC. Os sintomas psiquiátricos podem estar associados ao hamartoma hipotalâmico com epilepsia (Savard *et al.*, 2003), como agressividade (Azhar e Molla, 2020), transtorno desafiador de oposição (83,3%), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (75%), transtorno de conduta (33,3%), retardo na fala e prejuízo na aprendizagem (33,3%) e transtornos de ansiedade e humor (16,7%) (Weissenberger *et al.*, 2001). Os transtornos de ansiedade e humor também podem se apresentar como fobias, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de esquiva, depressão maior e distímia (Azhar e Molla, 2020).

São encontradas taxas significativas de agressão, com 58% dos pacientes apresentando o subtipo afetivo de agressão e 30,5% o subtipo de agressão predatória (Weissenberger *et al.*, 2001). Os pacientes com ataques de agressão tendem a apresentar o tipo de agressão afetiva, na qual o indivíduo aparenta estar fora de controle, sem um alvo ou objetivo específico da

agressão (Azhar e Molla, 2020). Com isso pode danificar objetos, agredir outras pessoas ou causar dano físico a si mesmo, comumente expressando remorso após a agressão (Weissenberger *et al.*, 2001). Mais raramente pode ocorrer a agressão do tipo predatória na qual o paciente apresenta um objetivo para a sua ação violenta, tendendo a se defender se necessário e não apresentando remorso após o ato (Azhar e Molla, 2020). Os fatores preditivos associados a uma maior probabilidade de os indivíduos apresentarem episódios agressivos são sexo masculino, idade mais jovem no momento da primeira crise gelástica, presença de deficiência intelectual e múltiplas crises convulsivas (Killeen *et al.*, 2017). A causa dos episódios agressivos é pouco conhecida, mas acredita-se que seja influenciada pelo gênero e pela dinâmica hormonal como o cortisol e a testosterona (Cleverley *et al.*, 2012; Rosell e Siever, 2015).

A capacidade cognitiva e o comportamento estão comumente afetados em pacientes com epilepsia e HH, mas os fatores associados não estão ainda totalmente evidenciados (Deonna e Ziegler, 2000; Frattali *et al.*, 2001; Mullatti *et al.*, 2003; Quiske *et al.*, 2006).

Porém o declínio cognitivo pode ser previsto pelos seguintes fatores: início precoce da primeira crise, crises com frequência alta, lesão hipotalâmica com grande volume e elevado número de medicações antiepilépticas (Frattali *et al.*, 2001; Prigatano, 2007; Prigatano *et al.*, 2008).

Alterações comportamentais podem ser comuns em crianças com epilepsia gelástica. Os pais podem referir que seus filhos apresentam inquietude ou irritação antes do início das crises; o controle efetivo das crises pode ajudar a controlar o comportamento agressivo dos pacientes

(Palmini *et al.*, 2002).

Durante a primeira década de vida dos pacientes com HH e a epilepsia associada ocorre uma deterioração cognitiva (Berkovic *et al.*, 1988). A conclusão tende a ser que as crises epiléticas não controladas, as quais geralmente mostram-se refratárias à medicação antiepilética, são as responsáveis pelo declínio cognitivo e de alguns aspectos dos distúrbios comportamentais (Unger *et al.*, 2000). Além disso, altas dosagens de medicamentos antiepiléticos tendem a ter efeitos deletérios na cognição (Wagner *et al.*, 2017).

Devido ao fato do tratamento cirúrgico contribuir com um melhor controle das crises, tal fato tende a contribuir com uma melhora do aspecto cognitivo; além disso, quanto melhor for o desempenho cognitivo na fase pré-cirúrgica, mais significativa será a evolução cognitiva no pós-operatório (Wagner *et al.*, 2017).

3.7 Diagnóstico

3.7.1 Ressonância Magnética

Configura-se no exame de escolha para estabelecer ou descartar a presença do hamartoma hipotalâmico, porém o mesmo depende da qualidade das imagens e sequências utilizadas. Devido ao fato de muitos pacientes localizarem-se na faixa pediátrica e/ou apresentarem distúrbios comportamentais, a sedação durante o exame torna-se necessária, pois artefatos podem mascarar a presença de HH com pequeno volume (Amstutz *et al.*, 2006).

O HH hipotalâmico tende a ter as tais características no estudo imagenológico com a RNM:

- Ponderação T1: hipossinal em relação com o córtex cerebral (Amstutz *et al.*, 2006).
- Ponderação T1 com contraste paramagnético (gadolíneo): sem captação de contraste por parte do HH (Amstutz *et al.*, 2006).
- Ponderação T2: hiperssinal em comparação com o córtex cerebral, sendo este sinal mais intenso quanto maior for a proporção de células gliais no HH (Freeman *et al.*, 2004).
- Espectroscopia por RNM: redução da proporção N-acetilaspártato/creatina e aumento da proporção colina/creatina e do (Tasch *et al.*, 1998).

Quando for grande a suspeita diagnóstica acerca da presença do HH, a sequência T2 *Fast Spin Echo* (FSE) com cortes finos da região hipotalâmica, a qual não é feita de rotina, pode ser adicionado ao estudo, potencializando a detecção da lesão (Amstutz *et al.*, 2006).

3.7.2 Tomografia computadorizada (TC)

O HH é visto como uma massa isodensa em relação ao parênquima cerebral nas cisternas interpeduncular e supresselar, sem captação de contraste, podendo causar obliteração cisternal ou da porção anterior do terceiro ventrículo (Mori *et al.* 1981). De forma rara, o HH pode apresentar calcificações ou algum componente cístico visualizado na tomografia computadorizada (Yamaguchi *et al.*, 2010; Dorfer *et al.*, 2011).

A tomografia computadorizada não é adequada para se detectar lesões pequenas, além de expor o paciente aos raios-x. Na experiência clínica, não é raro que o diagnóstico de hamartoma deixe de ser feito em uma tomografia de crânio de rotina.

3.7.3 Eletroencefalograma

É um exame realizado de forma rotineira em pacientes com a presença de crises epiléticas ou com suspeita das mesmas, sendo de grande utilidade na detecção e caracterização das mesmas (Harvey e Freeman, 2007). Apesar disso, o EEG pode se mostrar normal, particularmente em crianças mais jovens, principalmente quando apenas as crises gelásticas estão presentes por dois motivos principais. O EEG de rotina em geral tem tempo curto de exame, sendo assim, eventualmente não se nota eventos ictais ou mesmo ocorrem, mas sem a observação contínua de um observador experiente deixam de ser detectados (Troester *et al.*, 2011). Também pode ocorrer devido ao fato das crises se originarem no HH, ou seja, localizado em uma região profunda do cérebro longe dos eletrodos posicionados no escalpo, eventualmente podendo levar a um diagnóstico errado (Sher e Brown, 1976; Castro *et al.*, 2007). Levando-se tal fato em consideração vídeo-EEG pode auxiliar na identificação das crises gelásticas ao permitir a visualização e caracterização das mesmas (Harvey e Freeman, 2007; Troester *et al.*, 2011).

Os estudos eletroencefalográficos podem mostrar resultados e traçados anormais em pacientes que tenham outras crises associadas em

sua evolução, como crises focais, parciais simples ou complexas e tônico-clônico generalizadas. Tais achados podem indicar a evolução das crises não controladas com o surgimento de focos epileptogênicos secundários (Freeman *et al.*, 2003a; Kerrigan *et al.*, 2005).

3.7.4 Neuropsicologia

Os pacientes com HH e epilepsia podem apresentar em sua evolução clínica declínio cognitivo e alterações comportamentais, geralmente associados às crises epiléticas não controladas de forma adequada. Dessa forma, a avaliação neuropsicológica pode ajudar no diagnóstico e no seguimento através da definição do padrão de funcionamento das habilidades cerebrais superiores, como memória, linguagem e resolução de problemas específicos (Prigatano, 2007; Wagner *et al.*, 2017). Além disso, a avaliação neuropsicológica pode ajudar a definir uma base para uma comparação acerca da melhora ou piora do paciente em sua evolução clínica (Wagner *et al.*, 2017).

3.8 Tratamento (Clínico e Cirúrgico)

3.8.1 Tratamento clínico da epilepsia

As crises gelásticas associadas com o HH são em sua maioria refratárias ao tratamento medicamentoso e de difícil controle (Berkovic *et al.*, 1988; Arita *et al.*, 1998; Parrent, 1999). Embora se especule que a refratariedade aos medicamentos antiepiléticos decorre de penetração

insuficiente dos medicamentos no HH, estudos sobre a epileptogênese sugerem que o seu modo de ação dos medicamentos convencionalmente utilizados pode ser irrelevante na lesão hamartomatosa (Helen Cross e Spoudeas, 2017).

Em estudo realizado em tecido de HH *in vitro*, foi observado que os receptores do ácido gama-aminobutírico medeiam a ativação dos canais de cálcio do tipo L (canal de cálcio dependente de voltagem), induzindo excitação neuronal (Kim *et al.*, 2008), enquanto que a utilização de nifedipina (bloqueador de canal de cálcio) modula as oscilações epileptogênicas de alta frequência (Simeone *et al.*, 2011).

Outra modalidade terapêutica, a dieta cetogênica (com menor quantidade de carboidratos e proteínas e maior de gorduras) tem sido utilizada como tratamento de crises refratárias, porém sem controle adequado das crises (Neal *et al.*, 2008; Chapman *et al.*, 2011). Inicialmente são utilizados medicamentos antiepilépticos para tratamento para crises focais, além da possibilidade da dieta cetogênica, porém mais estudos são necessários para validar a utilização dos bloqueadores dos canais de cálcio (Helen Cross e Spoudeas, 2017).

3.8.2 Tratamento clínico da puberdade precoce central

Os principais objetivos do tratamento são o de se evitar a baixa estatura na idade adulta em longo prazo e a progressão das características sexuais antes da puberdade normal em curto prazo (Starceski *et al.*, 1990). O tratamento clínico é feito com o uso de agonistas do GnRH, com a supressão

efetiva da função gonadal da hipófise na maioria dos pacientes; deste modo, o potencial de crescimento em estatura pode ser alcançado na fase adulta, com a manutenção do funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (Feuillan *et al.*, 2000). Apesar do uso de agonistas do GnRH apresentar boa eficácia clínica com poucos efeitos adversos, a combinação da somatotropina pode ser utilizada em pacientes que não consigam melhorar a velocidade de crescimento (Antoniazzi e Zamboni, 2004).

Caso a PPC não seja tratada irá continuar com as mudanças físicas associadas com a puberdade normal, com mudanças na pele e nos pelos, com aumento da tendência à acne e o hirsutismo, aumento a massa muscular e da massa óssea, aumento dos genitais e alterações comportamentais. Embora a altura seja elevada no momento da PPC, a altura final da fase adulta ficará diminuída devido ao fechamento precoce das placas ósseas de crescimento (Latronico *et al.*, 2016). Os resultados a longo prazo de pacientes tratados com GnRH tendem a ser favoráveis (Feuillan *et al.*, 1999, 2000).

3.8.3 Tratamento das alterações cognitivas e comportamentais

Não existem algoritmos de tratamentos específicos para os sintomas comportamentais, cognitivos e psiquiátricos para os pacientes com hamartoma hipotalâmico (Veendrick-Meekes *et al.*, 2007; Errichiello *et al.*, 2014). As alterações comportamentais podem ser abordadas por meio do treinamento em gerenciamento de pais (PMT), método no qual são ensinados aos mesmos estratégias para aumentarem as habilidades sociais e diminuírem os

comportamentos inadequados nos pacientes. Tal abordagem tem ajudado no tratamento de sintomas de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e comportamentos disfuncionais em crianças com hamartomas parahipotalâmicos (Fein *et al.*, 2019). O controle das convulsões pode ajudar a controlar o comportamento agressivo dos pacientes (Azhar e Molla, 2020) além de melhora no comportamento e na cognição (Palmini *et al.*, 2002).

3.8.4 Histórico do Tratamento Cirúrgico

Inicialmente, devido à localização profunda do HH aliada à incerteza quanto a natureza neoplásica e quanto sua associação direta com a epilepsia existia certa relutância em se optar pelo tratamento cirúrgico. A possibilidade de lesão hipotalâmica e de complicações associadas à cirurgia poderia ter grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com HH (Wait *et al.*, 2011).

O primeiro relato de tratamento cirúrgico para o HH foi descrito em 1967, com dois pacientes com PPC que foram submetidos a um acesso subfrontal, com uma das lesões conectada ao *tuber cinereum* (Northfield e Russell, 1967) tendo sido utilizada a pneumoencefalografia para o diagnóstico.

Em 1969, outro estudo descreveu o caso de um paciente com 1 ano e 2 meses de idade com HH, visualizado com auxílio da pneumoencefalografia, e epilepsia associada, tendo sido submetido à dois procedimentos cirúrgicos: um primeiro acesso transsilviano e um acesso subsequente subtemporal (Paillas *et al.*, 1969).

Outros estudos se seguiram, porém com casuísticas pequenas e seguimento limitado deixando o tratamento cirúrgico sem uma base sólida de evidência de sua efetividade. Além disso, apresentavam pouca eficácia em comparação com tratamento cirúrgico para outros tipos de epilepsias (Likavec *et al.*, 2000; Rosenfeld *et al.*, 2004).

Apesar disso, algumas mudanças propiciaram um novo interesse no tratamento cirúrgico dos HH:

- Melhora da definição das sequências nas ponderações da RNM, o qual possibilitou uma melhor visualização do HH e de suas relações com as diversas estruturas anatômicas em contato (Freeman *et al.*, 2004).
- O entendimento de que o HH não é um elemento estrutural intrínseco do hipotálamo, porém uma lesão ligada a este último, a qual poderia ser desconectada em vários pacientes (Addas *et al.*, 2008).
- O refinamento das técnicas microcirúrgicas e o uso da estereotaxia intraoperatória possibilitaram diminuição da morbidade associada (Freeman *et al.*, 2004; Homma *et al.*, 2007; Buckley *et al.*, 2016).

Além disso, foi evidenciado com o tempo que o HH atuava como foco epileptogênico, com as crises se disseminando rapidamente em direção ao córtex (Berkovic *et al.*, 2003), através do corpos mamilares, trato mamilotalâmico e tálamo anterior (Freeman *et al.*, 2003a; Harvey e Freeman, 2007). Tais crises, refratárias ao tratamento medicamentoso em sua natureza, podem evoluir para uma epilepsia secundária e uma encefalopatia epiléptica, com declínio cognitivo e alteração comportamental (Kerrigan *et al.*, 2005). A encefalopatia epiléptica tende a apresentar melhora com a ressecção ou desconexão do HH dos corpos mamilares (Kerrigan *et al.*, 2005).

Assim, foi proposto que o tratamento cirúrgico no hamartoma hipotalâmico ocorra em menos de 10 anos após o início da epilepsia, a fim de evitar o aparecimento de focos epileptogênicos secundários de difícil tratamento (Scholly *et al.*, 2017).

O tratamento cirúrgico tende a ter um melhor resultado quando realizado antes que as crises primárias não controladas produzam uma epilepsia secundária. A ressecção ou desconexão do HH podem não apresentar melhora com das crises não gelásticas devido ao fato de terem origem em focos secundários no córtex (Rosenfeld, 2011).

3.8.5 Acesso endoscópico

A ressecção endoscópica foi inicialmente descrita em conjunto com outros acessos cirúrgicos, sendo que o objetivo é o de se criar um caminho retilíneo para, através do forame de Monro se ter acesso ao HH. Dessa forma, é realizada uma incisão na pele 3 cm anterior à sutura coronal e 2 cm lateral à linha média; a trepanação é realizada num ponto 1 cm anterior à sutura coronal e 3 cm lateral à sutura sagital (Rekate *et al.*, 2006). Dessa forma, o endoscópio é introduzido no ventrículo lateral, passando pelo forame de Monro até se identificar a lesão hamartomatosa (Ng *et al.*, 2008).

A capacidade de acessar o HH através do forame de Monro, sem manipular as colunas do fórnix é visto como uma grande vantagem em comparação ao acesso transcaloso interforniceal (Rosenfeld, 2011). O tempo de recuperação pós-operatória é menor pelo fato do acesso cirúrgico ser menor além do prognóstico no controle das crises ser equivalente ao

acesso transcaloso (Ng *et al.*, 2008). Entre as complicações foi descrita déficit da memória de curto-prazo relacionada a pequenos infartos no tálamo (Ng *et al.* 2008). Somente 50% dos pacientes alcançam uma melhora após a desconexão endoscópica (Schwartz, 2007).

3.8.6 Acesso transcaloso anterior interforniceal

Configura-se num acesso no qual é realizada uma craniotomia anterior à sutura coronal, uma pequena calosotomia anterior e dissecação das colunas do fórnix, tendo como limite anterior a comissura anterior e o forame de Monro como limite posterior permitindo visualização do HH no terceiro ventrículo (Siwanuwatn *et al.*, 2005).

Permite separação limitada das colunas do fórnix, sem manipulação de grandes veias e uma visualização adequada do hipotálamo, recesso infundibular e corpos mamilares (Siwanuwatn *et al.*, 2005).

As desvantagens do acesso são relacionadas ao relativamente pequeno corredor cirúrgico anteroposterior, o que requer manipulação das colunas do fórnix e risco de lesão do mesmo. Além disso, não se mostra adequado para pacientes com HH que se estendem abaixo do assoalho do terceiro ventrículo ou lateralmente abaixo do *tuber cinereum* ou para lesões grandes que distorcem o terceiro ventrículo (Siwanuwatn *et al.*, 2005).

A limitação do acesso é o risco de lesão de ambas as colunas do fórnix durante o processo de dissecação assim como o relativamente pequeno corredor de acesso ao assoalho do terceiro ventrículo (Türe *et al.*, 1997).

O completo controle das crises ocorre de 52% a 54% dos pacientes (Harvey *et al.*, 2003; Ng *et al.*, 2006).

3.8.7 Acesso pterional orbitozigomático

É utilizado para ressecção de HH localizados abaixo do assoalho do terceiro ventrículo, na qual é realizada uma craniotomia fronto-temporo-parietal e uma osteotomia orbitozigomática, com subsequente durotomia e dissecação da fissura sylviana (Gonzalez *et al.*, 2002).

Apresenta risco considerável de lesão cerebrovascular ou de nervos cranianos (Palmini *et al.*, 2002), podendo ocorrer déficit visual, lesão da capsula interna com hemiparesia entre outros.

O completo controle das crises é similar aos acessos transcalosos e transventricular porém apresenta maior morbidade na sua realização (Gonzalez *et al.*, 2002; Palmini *et al.*, 2002).

3.8.8 Radiocirurgia estereotática

Configura-se num procedimento no qual feixes ionizantes são direcionados de forma estereotática em um ponto de conversão para induzir necrose no tecido selecionado, sendo o HH neste caso, porém com pequena irradiação dos tecidos circunjacentes (Régis *et al.*, 2007).

O uso da *Gamma Knife* tem sido usado para tratamento dos HH com volume pequeno, preferencialmente em pacientes com pouco declínio cognitivo (Abla *et al.*, 2011), sendo equivalente em eficácia ao tratamento microcirúrgico (Régis *et al.*, 2007).

Entre as desvantagens o efeito terapêutico ocorre de forma tardia, vários meses após a realização do tratamento, intervalo de tempo no qual pode ocorrer a deterioração do quadro clínico, o que pode diminuir a

possibilidade de melhora (Régis *et al.*, 2007). Estruturas muito radiosensíveis, como os nervos ópticos e o quiasma óptico podem ser danificadas no processo (Abla *et al.*, 2011), além do risco de lesões neoplásicas ainda não estar totalmente definido no tratamento radiocirúrgico em crianças. Os tumores com tamanho maior do que 3 cm, devido ao risco de edema local com efeito de massa e aumento da pressão intracraniana, em geral não são irradiados (Abla *et al.*, 2011). Cerca de 40% dos pacientes apresentam controle completo das crises em até 3 anos e 20% continuam apresentando crises, porém não debilitantes (Régis *et al.*, 2007).

3.8.9 Radiocirurgia intersticial (braquiterapia)

A radiocirurgia intersticial foi desenvolvida para a destruição de lesões intracranianas que sejam radiosensíveis, sem dano significativo concomitante para as estruturas cerebrais adjacentes (Schulze-Bonhage e Ostertag, 2007). Tal tratamento é realizado com a implantação de uma ou várias sementes radioativas de iodo 125 com emissão de radiação gama com alta dose mas baixa taxa de dose no local do hamartoma hipotalâmico (Schulze-Bonhage *et al.*, 2004).

A energia liberada pela semente radioativa leva à uma necrose coagulativa do alvo, sendo o tecido necrótico removido pela atividade dos macrófagos (Kreth *et al.*, 1997). Embora ocorra um menor efeito da radiação fora do alvo, mudanças temporárias na permeabilidade capilar podem ocorrer, as quais podem gerar edema e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (Schulze-Bonhage e Ostertag, 2007). Estas alterações temporárias

dependem do volume do alvo e da região do cérebro circunjacente (Kreth *et al.*, 1997). Ademais, a aplicação de radiação no sistema nervoso pelo método braquiterápico, com baixa taxa de dose se adequa melhor ao tipo de lesão hamartomatosa que apresenta baixo índice de proliferação celular e recebe o tratamento por vários dias ou semanas continuamente conforme o protocolo de braquiterapia utilizado (Kreth *et al.*, 1997).

3.8.10 Ablação estereotáctica por laser

A ablação realizada com laser utiliza uma cânula de pequeno diâmetro para gerar uma lesão por calor em estruturas profundas. Esta técnica necessita de ressonância magnética intraoperatória com termografia para programação e monitoramento da área a ser lesada (Prince *et al.*, 2017). Embora apresente bons resultados no tratamento da epilepsia do lobo temporal associada à esclerose mesial hipocampal, ainda apresenta pequena casuística com relação ao HH, necessitando maiores estudos para comprovação da eficácia e segurança (Buckley *et al.*, 2016).

3.8.11 Ablação estereotáctica por radiofrequência

A ablação por radiofrequência baseia-se na utilização da corrente elétrica com a alta frequência, mais especificamente entre 400-500 kHz e com comprimento de onda é maior que 100 metros (Finelli *et al.*, 2003). A energia carregada pelas ondas eletromagnéticas é transferida ao tecido adjacente a ponta exposta do eletrodo de RF e transformada em energia

térmica pela agitação principalmente das moléculas de água no tecido cerebral (Okhai e Smith, 2013; Weiner, 2019).

Na técnica de ablação por radiofrequência é realizado geralmente pelo posicionamento de um eletrodo monopolar dentro da região alvo por meio do método estereotático de alta precisão; uma placa de aterramento é colocada na superfície da pele do paciente distante do alvo para completar o circuito elétrico do gerador de radiofrequência (Finelli *et al.*, 2003). O gerador fornece uma corrente alternada a qual é transmitida ao tecido pelo eletrodo levando ao aumento da temperatura local (Okhai e Smith, 2013), o qual depende da impedância elétrica do tecido (resistência ao fluxo de corrente de radiofrequência) (Finelli *et al.*, 2003). Durante a ablação são monitorados a corrente elétrica e a voltagem, além da impedância e da temperatura na ponta do eletrodo (Tasker *et al.*, 2009). Desde que a impedância elétrica do tecido permaneça baixa, uma esfera de lesão térmica do tecido em expansão dinâmica é criada em torno do eletrodo. A tensão gerada pela corrente elétrica na ponta do eletrodo cria um campo elétrico o qual oscila de acordo com a frequência da radiofrequência criada no gerador (Tasker *et al.*, 2009).

O campo elétrico gerado produz excitação de íons celulares o que leva ao aumento da temperatura e gera citotoxicidade térmica e necrose coagulativa tecidual (Okhai e Smith, 2013). O campo elétrico é mais forte na ponta do eletrodo, o que leva esse local a ter maior oscilação iônica e maior densidade de corrente elétrica; desse modo, a transferência de energia e as temperaturas do tecido são mais altas próximas à ponta do eletrodo (Tasker

et al., 2009) e conseqüentemente se reduz com o afastamento da ponta exposta do eletrodo. O aquecimento tecidual continua até a impedância elétrica se tornar muito alta e resistir ao fluxo da corrente elétrica (Finelli *et al.*, 2003); tal aumento na impedância pode ser relacionado à necrose coagulativa ou até carbonização do tecido lesionado caso altas temperaturas sejam atingidas (Finelli *et al.*, 2003). Normalmente, o tecido vivo é lesado permanentemente com temperaturas acima de 44°C pela desnaturação irreversível das proteínas estruturais dos elementos celulares. A radiofrequência aplicada continuamente por pelo menos 60 segundos, momento em que atinge o platô de temperatura entre 50°C e 90°C promove diversos ovoides isotérmicos que deve ser sustentado pelo período mínimo supracitado ocasiona a lesão terapêutica (Eick, 2002). Temperaturas de 50-60°C por 4 a 6 minutos causam danos irreversíveis às células e temperaturas de 60° a 100°C causam coagulação do tecido; temperaturas acima de 100°C podem levar a carbonização dos tecidos (Finelli *et al.*, 2003). Na ablação é utilizado um eletrodo com ponta ativa com diâmetro de 1,1 mm e comprimento de 3 mm a 5 mm e temperaturas de ponta de 65°C a 75°C, o qual gera lesões ovoides de aproximadamente 3 mm de diâmetro e 4 mm a 7 mm de comprimento (Tasker *et al.*, 2009). No hamartoma hipotalâmico a ablação se inicia com lesão temporária administrada a 45°C e, em seguida, a temperatura é aumentada em incrementos de 15°C para produzir uma lesão final administrada a 80°C por 60 segundos (Homma *et al.*, 2007). Apesar da zona de ablação ativa estar localizada próxima ao eletrodo, ocorre um volume maior na zona de ablação final devido à

condução térmica (difusão passiva) nas áreas periféricas ao redor do eletrodo conforme as isotermas nas regiões que atingem temperaturas acima de 44°C (Finelli *et al.*, 2003). A temperatura na ponta do eletrodo depende da temperatura do tecido, mas também do resfriamento convectivo pelo fluxo sanguíneo circundante nos vasos e do contato do eletrodo de ablação com o parênquima adjacente (Eick, 2002). O tecido cicatricial termina por substituir gradualmente a área necrótica nos meses subsequentes ao tratamento (Finelli *et al.*, 2003).

A ablação por radiofrequência produz calor através de uma corrente alternada de média frequência, ocasionando uma lesão térmica e necrose do tecido alvo (Eick, 2002) (Figura 4).

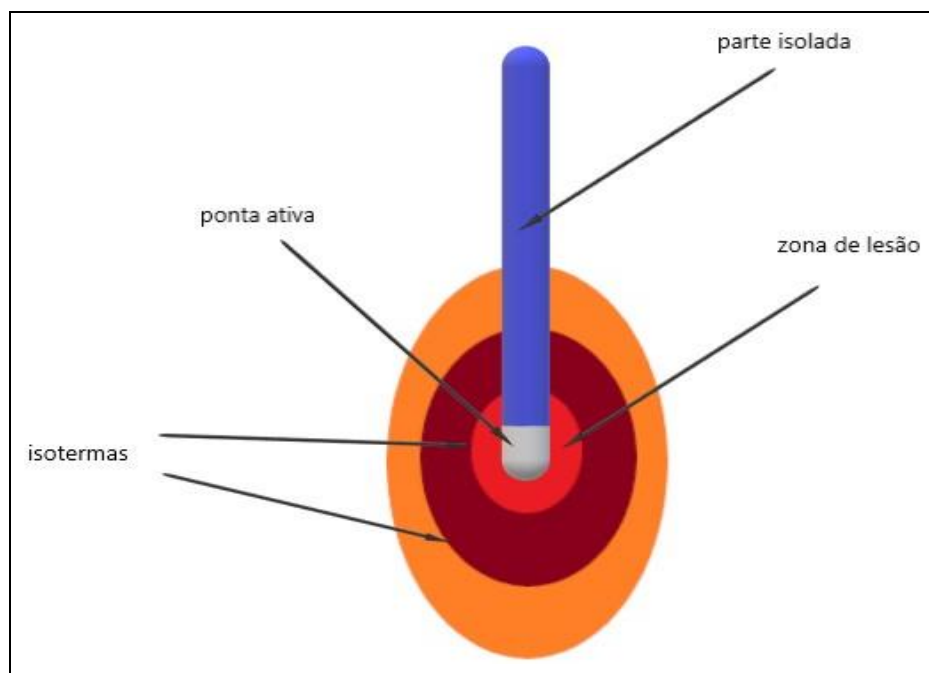


Figura 4 - Na ablação por radiofrequência a zona de lesão ativa localiza-se adjacente a ponta ativa do eletrodo; devido à difusão passiva do calor ocorrem áreas periféricas de lesão delimitadas pelas isotermas e com diminuição periférica da temperatura

O hipotálamo apresenta múltiplas conexões com o tálamo, córtex e sistema límbico, porém julga-se que a lesão por radiofrequência tem por objetivo a lesão irreversível do parênquima hamartomatoso e mais importante a desconexão dos planos relacionados com os corpos mamilares e fascículos adjacentes, as quais podem funcionar na propagação das crises epiléticas (Harvey e Freeman, 2007). Entre essas vias, destaca-se o trato mamilotalâmico além do *fasciculus princeps* e do trato mamilotegmental (Harvey e Freeman, 2007).

O objetivo cirúrgico é o de realizar uma termocoagulação suficiente na interface entre o HH e o hipotálamo normal (Shirozu *et al.*, 2016), com o alvo estrategicamente localizado no próprio hamartoma porção inferior do componente posterolateral do HH, na margem do hipotálamo (Harvey e Freeman, 2007).

Embora inicialmente desenvolvida para o tratamento de HH pequenos, a ablação por radiofrequência também pode ser utilizada em volumes maiores. Com relação ao hamartomas gigantes, múltiplas lesões podem ser programadas através de trajetórias múltiplas. Devido ao fato destes hamartomas apresentarem um grande volume e interface complexa com as estruturas circunjacentes, preconiza-se que o alvo de lesão deve ser localizado próximo a maior área de implantação do HH no hipotálamo (Shirozu *et al.*, 2016).

Esta técnica tem por objetivo a desconexão do HH através da termocoagulação por radiofrequência guiada por estereotaxia. O procedimento é realizado sob sedação e anestesia local, após uma pequena

incisão na pele na região frontal seguida de uma trepanação no osso frontal é introduzido um eletrodo até o alvo definido com base em estudo estereotático após fusão de imagens de RNM e estereotomografia (Parrent, 1999; de Almeida *et al.*, 2008; Kameyama *et al.*, 2009). O adequado posicionamento é verificado com o auxílio da eletrofisiologia na qual são observados a presença de descargas epiléticas e o limite do HH (Kameyama *et al.* 2009). Após a realização de uma lesão, o processo é repetido para se criar lesões adicionais com a utilização da mesma trajetória a não ser que uma única lesão tenha sido programada previamente (Shirozu *et al.*, 2016).

A cirurgia estereotática apresenta risco de hemorragia intracraniana no perioperatório, e modificações na saciedade e no apetite, comportamento agressivo como efeito da termocoagulação e possíveis alterações na memória devido à possível disfunção hipotalâmica no pós-operatório (Kameyama *et al.*, 2009).

Apesar disso, esta técnica apresenta pequena invasividade e riscos menores em comparação com outros procedimentos cirúrgicos além de eficácia no controle das crises originadas no HH além da possibilidade de melhora das crises secundárias (Kameyama *et al.*, 2009). A redução de anormalidades no EEG interictal e das crises secundárias pode refletir uma melhora da epilepsia secundária após a ablação (Freeman *et al.*, 2003a). Além disso, o distúrbio de comportamento e o declínio cognitivo associados à encefalopatia epilética tendem a melhorar com o adequado controle das crises (Berkovic *et al.*, 2003). Dessa forma, a realização precoce da ablação

por radiofrequência no início das crises gelásticas na infância possibilita um melhor prognóstico para o paciente (Kameyama *et al.*, 2009). As características positivas do método de ablação por radiofrequência incluem a capacidade de realizar lesões bem delimitadas, com controle da temperatura, sem carbonização ou ebulição, com boa determinação da área alvo com auxílio da monitorização eletrofisiológica através da estimulação e acompanhamento da impedância além de poder ser adaptado aos aparelhos estereotáticos (Tasker *et al.*, 2009).

3.9 Estudos Comparativos

Como pode ser observado no Quadro 1 tem ocorrido uma evolução com relação a uma menor invasividade e com o objetivo de diminuir o risco de comorbidades para o paciente. Com exceção de um estudo (Kameyama *et al.*, 2016) com pacientes avaliados de 1997 a 2013, a casuística tende a ser limitada pelo fato da ocorrência do hamartoma hipotalâmico ser uma afecção rara. Os estudos com utilização da técnica estereotática mostram uma melhor eficácia no controle das crises gelásticas, porém com índices de déficit de memória similares ou até maiores do qual as técnicas mais invasivas.

Quadro 1 - Comparação entre estudos abordando as diferentes técnicas cirúrgicas

Volume médio do HH	Palmini <i>et al.</i> (2002) (Multicêntrico)	Ng <i>et al.</i> (2006) Phoenix, EUA	Ng <i>et al.</i> (2008) Phoenix EUA	Régis <i>et al.</i> (2007) Marseille França	Schulze- Bonhage <i>et al.</i> (2008) Freiberg	Kameyama <i>et al.</i> (2016) Akazawa Japão	Xu <i>et al.</i> (2018) Nakaji EUA
Tipo de cirurgia	Pterional	Transcaloso	Endoscópico	Gamma Knife	Braquiterapia	Termoablação estereotáctica por radiofrequência	Termoablação estereotáctica por laser
Número de pacientes	13	26	37	27	15	100	18
Eficácia							
100% livre de crises	15%	54%	49%	37%	40%	71%	80%
90% de melhora	46%	35%	22%	22%	13%	86%	88%
Déficit de memória	Sem descrição	8%	8%	0%	0%	8,60%	11,11%
Idade média durante o tratamento	8,4 anos	10 anos	11,8 anos	17,9 anos	13,9 anos	10 anos	21 anos
Volume médio do HH	Sem descrição	4,0 cm ³	1,0 cm ³	0,7 cm ³	1,1 cm ³	Sem descrição	Sem descrição

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo clínico retrospectivo o qual incluiu sequencialmente pacientes com diagnóstico de hamartoma hipotalâmico que foram submetidos à ablação por radiofrequência.

A coleta de dados foi realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) após a aprovação pelo Comitê de Ética em para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (CAAE: 47341915.6.0000.0068) (Anexo A).

4.2 Casuística

Foram selecionados sete pacientes, acompanhados no ambulatório de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas FMUSP, com idade inferior a 60 anos, com presença de hamartoma hipotalâmico identificado em RNM e com relativa preservação das demais funções cognitivas.

4.2.1 Captação de dados

Os dados obtidos no segmento retrospectivo do presente trabalho foram coletados nos prontuários do HC-FMUSP. A coleta das informações dos prontuários inclui dados demográficos, perfil das crises, aspectos clínicos, exames de imagem, abordagem terapêutica e acompanhamento de cada caso.

4.2.2 Critérios de inclusão

- a) Idade de 13 a 60 anos
- b) Presença de hamartoma hipotalâmico identificado em RNM
- c) Presença de crises gelásticas refratárias ao tratamento medicamentoso.

4.2.3 Critérios de exclusão

- a) Abuso de Álcool, medicamentos, ou dependência de substâncias ilícitas.
- b) Lesões clinicamente relevantes (outros tumores que não o hamartoma hipotalâmico, por exemplo) em imagem de ressonância magnética pré-operatória.
- c) Pacientes em uso de quimioterapia para o tratamento de tumores malignos ou que necessitem de tratamento crônico por via oral ou intravenosa com imunossupressores ou esteroides.
- d) Infecção crônica.
- e) Ter algum implante metálico na região do cérebro.

Foram selecionados os prontuários dos pacientes do ambulatório do Neurocirurgia Funcional do Instituto de psiquiatria do Hospital das Clínicas FMUSP acompanhados até o primeiro semestre de 2013.

4.3 Avaliação Clínica e Neurológica

Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários:

- História clínica completa e presença de distúrbio cognitivo.
- Presença de crises gelásticas as quais caracterizam-se pela presença do riso característico, sem conteúdo emocional ou interação social, recorrência estereotipada, concomitância com outras manifestações epilépticas, ausência de sinais neurológicos de condições que sabidamente levam a riso patológico como por exemplo a paralisia pseudobulbar, a arteriosclerose cerebral generalizada e a esclerose lateral amiotrófica.
- Presença de crises não-gelásticas, sendo todas aquelas que não apresentam o riso epiléptico, como crises de ausência, crises focais, crises atônicas e tônico-clônica generalizadas.
- Dados de exame físico e neurológico incluindo informações de escala de comprometimento pela doença (escala de Engel) (Apêndice A) e escala da ILAE (Apêndice B) e melhora global mensurada pela avaliação da Impressão Clínica Global (Apêndice C) referentes ao período pré e pós-operatório de 54 meses.
- Dados endocrinológicos, incluindo perfil hormonal, referentes ao período pré e pós-operatório de 54 meses.

- Dados de exames de imagem avaliação volumétrica e morfológica que foram classificados baseando-se na classificação proposta por Delalande e Fohlen, (2003) (Apêndice D) através de Ressonância Magnética de crânio.

4.4 Imagens de Ressonância Magnética

As imagens de ressonância magnética foram obtidas em magneto de 1.5 Tesla, (*Siemens espre*), com bobina de cabeça de quadratura. Primeiramente foram adquiridos cortes sagitais para planejamento da aquisição das imagens estereotáticas no plano axial oblíquo seguindo a inclinação da linha que une as comissuras anterior e posterior. As imagens ponderadas em T2 com espessura de 1,7 mm, cobrindo uma área de interesse (FOV) de 26 cm foram adquiridas com a técnica spin-eco rápido ("*fast spin echo*") com um comprimento de trem de ecos ("*echo train length*") de 28. As imagens foram gravadas em discos de armazenamento de dados (CD) ou passadas via rede de transferências de dados em formato DICOM para fusão com as imagens de tomografia computadorizada. O desenho deste protocolo está de acordo com as normas internacionais de sistemas de imagens como guia para estereotaxia (F 1719 - 96 revisada em 2002).

4.5 Ética

Este estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do HC-FMUSP em acordo com a legislação vigente no Brasil para as pesquisas em seres humanos (Resolução CONEP 196/96) e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

Antes de participar do estudo, o paciente foi informado sobre a natureza da pesquisa e lhe foram fornecidas informações pertinentes sobre o objetivo, benefícios, e possíveis eventos adversos do procedimento. A cada etapa foi realizada detalhada explanação sobre o ensaio clínico para que compreendessem o termo de consentimento após informação (Anexo B), o que foi documentado com a assinatura datada do paciente e do investigador. Os pacientes foram convidados a participar do estudo, durante atendimento ambulatorial no ambulatório de Neurocirurgia Funcional do IPq do HC-FMUSP.

4.6 Análise Estatística

Os dados estão representados em média \pm desvio padrão da média. Os dados das escalas de Engel e ILAE foram analisados utilizando-se o teste *t* de Student. Os dados referentes às crises gelásticas e não-gelásticas foram analisados com o teste de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas com o pós-teste de Duncan. A correlação entre os dados foi feita utilizando-se o teste de correlação de Spearman, considerando-se correlação baixa ($r^2 < 0,5$), moderada $r^2 (0,75 < r^2 > 0,5)$, alta $r^2 (> 0,75)$.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Gerais

O fluxograma do estudo se encontra na Figura 5. Inicialmente, foram selecionados dados referentes a oito pacientes com diagnóstico de HH e epilepsia. Destes pacientes, um paciente não foi operado e por isso foi excluído do estudo. Ao final, foram incluídos sete pacientes com hamartoma hipotalâmico e epilepsia os quais foram submetidos à ablação estereotática por radiofrequência. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados entre agosto de 2008 e março de 2013. O número de pacientes avaliados nos desfechos imagem, crises gelásticas, crises não gelásticas, qualidade de vida, avaliação hormonal encontra-se no fluxograma.

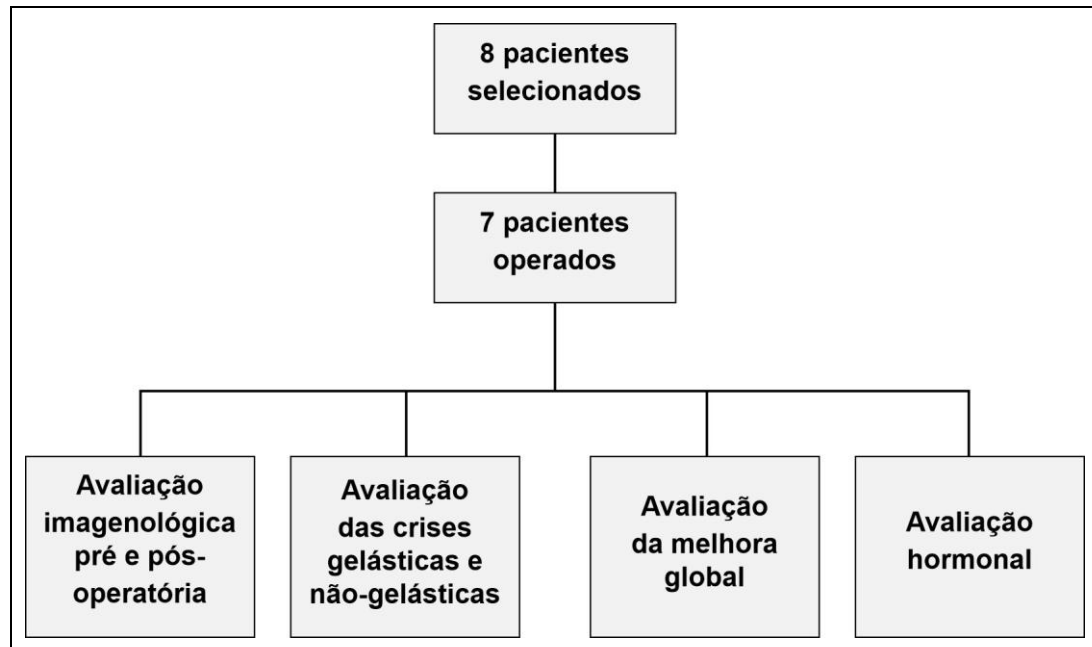


Figura 5 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

5.2 Dados Demográficos

Conforme mostrado na Quadro 2, o estudo englobou três pacientes do sexo masculino e quatro pacientes do sexo feminino. Os pacientes apresentavam idade média de $33,14 \pm 16,72$ anos e escolaridade média de $8,57 \pm 4,15$ anos. O número médio de crises por mês foi de $286,28 \pm 559,69$ para as crises gelásticas e de $273,57 \pm 673,30$ para as crises não gelásticas. Destes, cinco pacientes apresentavam comportamento agressivo e quatro pacientes tinham distúrbio cognitivo. Ainda, seis pacientes apresentaram puberdade precoce, um paciente teve *diabetes mellitus* e um paciente apresentava hipotireoidismo.

Quadro 2 - Características basais dos pacientes

Pacientes	Gênero	Data de nascimento	Escolaridade	Diagnóstico Primário	Comportamento	Crises Gelásticas	Crises Não Gelásticas	Avaliação qualitativa cognição	Histórico endocrinológico
1	Feminino	12/06/1990	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Comportamento agressivo	4 x/mês	15 x/mês	Sem distúrbio cognitivo	Puberdade precoce aos 06 anos e menarca aos 10 anos
2	Masculino	05/01/1965	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Comportamento agressivo (auto e hetero-agressão)	20 x/mês	28 x/mês	Distúrbio cognitivo leve	DM, Puberdade precoce
3	Masculino	28/04/2002	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Comportamento agressivo (auto e hetero-agressão)	450 x/mês	Não	Distúrbio cognitivo leve	Puberdade precoce
4	Feminino	10/02/1994	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Comportamento agressivo	14 x/mês	52 x/mês	Distúrbio cognitivo leve	Puberdade precoce aos 7 anos
5	Masculino	07/10/1971	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Sem agressividade	8 x/mês	8 x/mês	Déficit cognitivo (estudou até 6º ano ensino médio)	Puberdade precoce aos 05 anos, hipotireoidismo
6	Feminino	07/07/1961	Superior incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Sem agressividade	8 x/mês	12 x/mês	Sem distúrbio cognitivo	Sem puberdade precoce
7	Feminino	11/03/1997	1º grau incompleto	Epilepsia e hamartoma hipotalâmico	Comportamento agressivo	1500 x/mês	1800 x/mês	Distúrbio cognitivo leve	Obesidade

5.3 Evolução Clínica

De acordo com os dados exibidos na Tabela 1, foram realizadas um total de 19 cirurgias com um número médio de $2,71 \pm 1,11$ procedimentos por paciente. Como morbidade dois pacientes apresentaram Diabetes Insipidus transitório, um paciente apresentou hipocortisolismo transitório e um paciente evoluiu com pneumonia tendo sido tratada com antibioticoterapia. Dois pacientes apresentaram déficit de memória de curto prazo. Com relação à classificação de Delalande e Fohlen, quatro pacientes apresentaram o tipo III, dois pacientes o tipo I e um paciente o tipo IV.

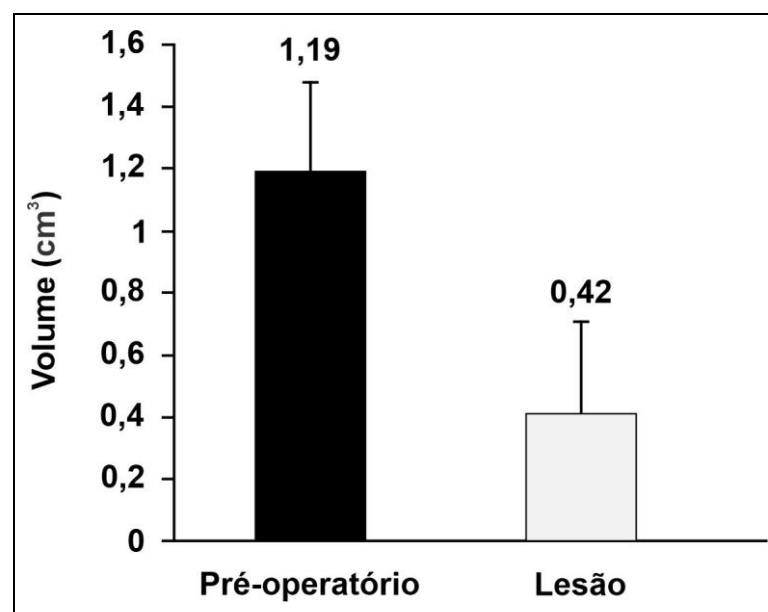
Tabela 1 - Dados da evolução clínica durante o seguimento perioperatório

Pacientes	Número de procedimentos	Morbidade	Alteração de memória	Classificação de Delalande e Fohlen
1	4	Nenhuma	Nenhuma	Tipo III
2	2	Diabetes Insipidus transitório	Nenhuma	Tipo I
3	3	Diabetes Insipidus transitório	Nenhuma	Tipo III
4	3	Hipocortisolismo	Déficit de memória de curto prazo transitória	Tipo III
5	2	Nenhuma	Nenhuma	Tipo IV
6	1	Nenhuma	Nenhuma	Tipo III
7	4	Pneumonia em pós-operatório	Déficit de memória de curto prazo transitória	Tipo I

5.4 Volume Médio do Hamartoma Hipotalâmico

Como visto no Gráfico 1, os sete pacientes apresentaram um volume médio do hamartoma hipotalâmico de 1,19 cm³, com uma área média de lesão de 0,42 cm³ após o procedimento cirúrgico; não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o volume pré e o volume da lesão ($t(1,5)=1,34$, $p=0,24$).

Gráfico 1 - Volume médio em cm³ do hamartoma hipotalâmico (N=7) e volume lesado após o procedimento de ablação cirúrgica (N=6). Valores em média ± erro padrão da média



5.5 Volume Individual

Em seguida foi realizada uma avaliação individual dos pacientes. A Figura 6, mostra imagens ilustrativas do paciente 1 que possuía um HH com volume pré-operatório de 1,041 cm³ e pós-operatório de 0,785 cm³, de modo que a ablação cirúrgica levou a uma redução volumétrica de 24,5%. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo III.

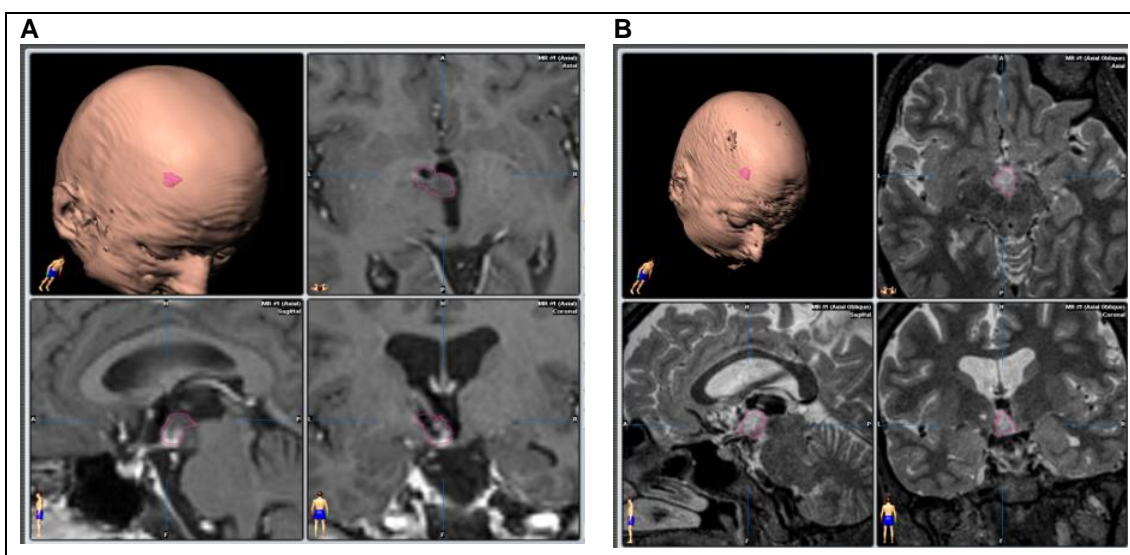


Figura 6 - Paciente 1 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 7, mostra imagens ilustrativas do paciente 2 que possuía um HH com volume pré-operatório de 0,646 cm³ sem exame de controle até o momento. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo I.

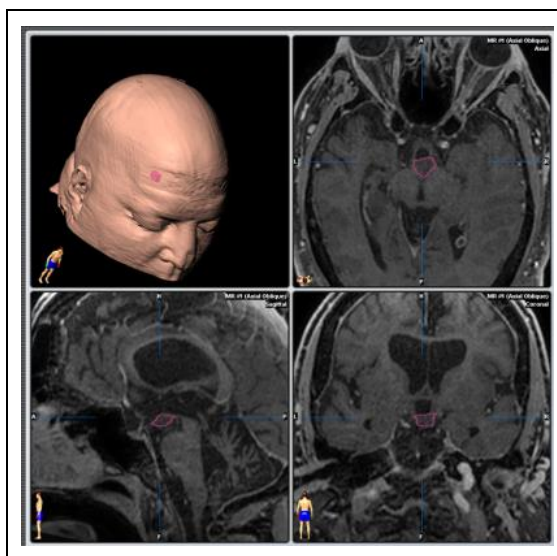


Figura 7 - Paciente 2 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes do procedimento cirúrgico, dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 8, mostra imagens ilustrativas do paciente 3 que possuía um HH com volume pré-operatório de 0,738 cm³ e pós-operatório de 0,738 cm³, sem redução volumétrica. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo III.

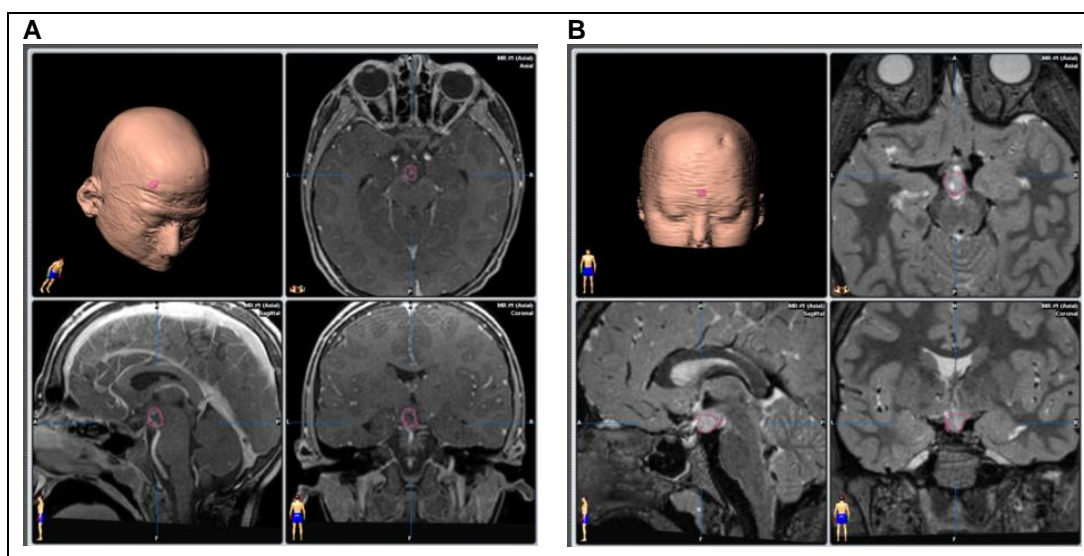


Figura 8 - Paciente 3 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 9, mostra imagens ilustrativas do paciente 4 que possuía um HH com volume pré-operatório de 0,705 cm³ e pós-operatório de 0,178 cm³, de modo que a ablação cirúrgica levou a uma redução volumétrica de 74%. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo III.

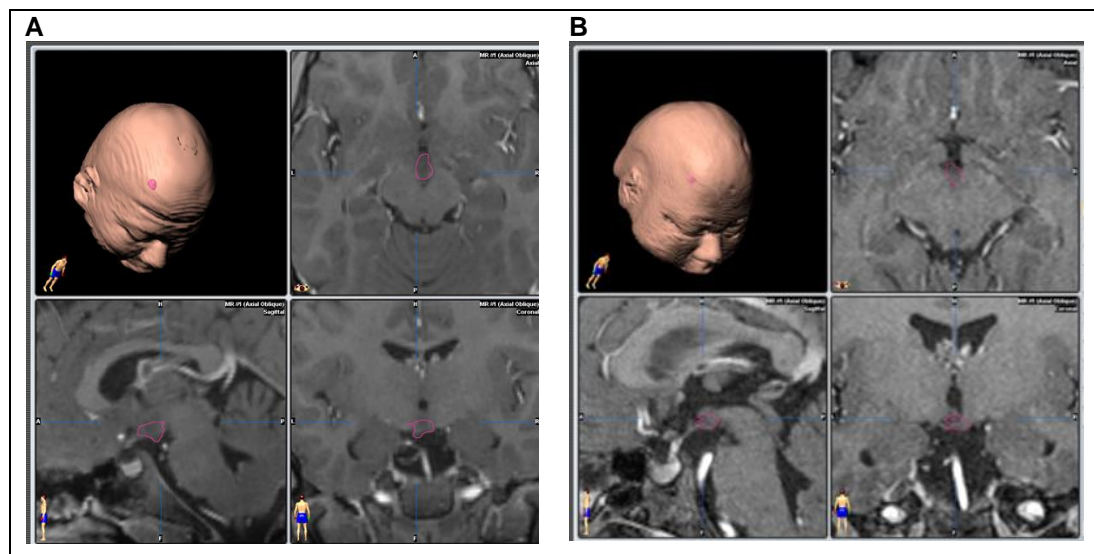


Figura 9 - Paciente 4 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 10, mostra imagens ilustrativas do paciente 5 que possuía um HH com volume pré-operatório de 4,189 cm³ e pós-operatório de 2,195 cm³, de modo que a ablação cirúrgica levou a uma redução volumétrica de 28,5%. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo III.

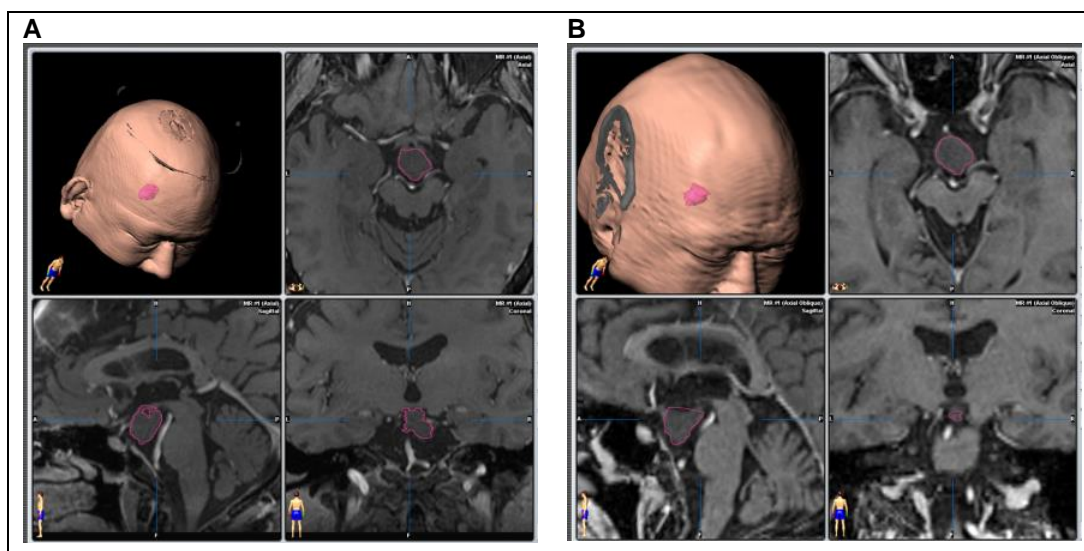


Figura 10 - Paciente 5 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 11, mostra imagens ilustrativas do paciente 6 que possuía um HH com volume pré-operatório de $0,177 \text{ cm}^3$ e pós-operatório de $0,049 \text{ cm}^3$, de modo que a ablação cirúrgica levou a uma redução volumétrica de 72%. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo III.

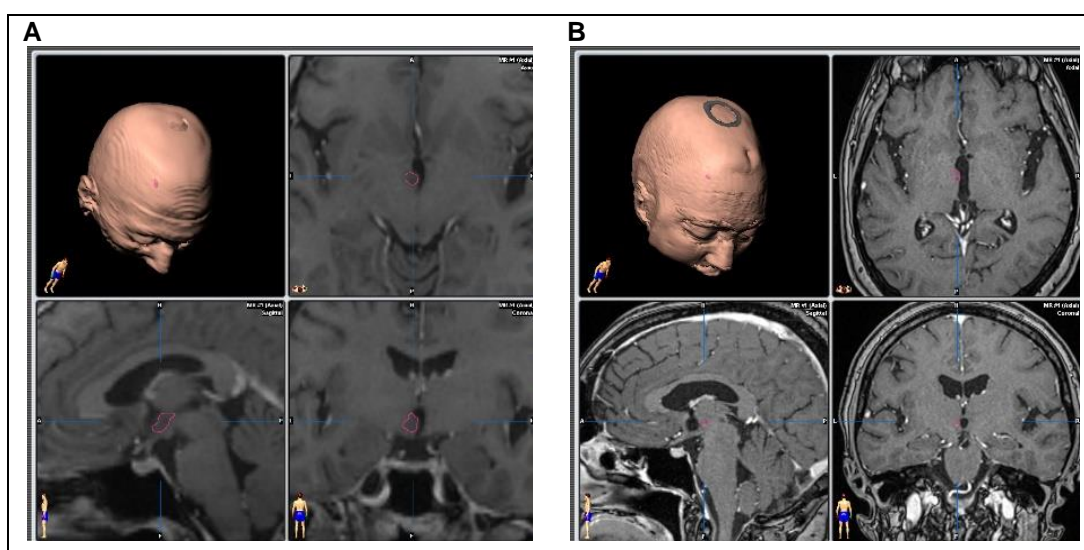


Figura 11 - Paciente 6 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

A Figura 12, mostra as imagens ilustrativas do paciente 7 que possuía um HH com volume pré-operatório de 0,830 cm³ e pós-operatório de 0,422 cm³, de modo que a ablação cirúrgica levou a uma redução volumétrica de 49%. Baseado na classificação de Delalande e Fohlen, o hamartoma foi classificado como sendo do tipo I.

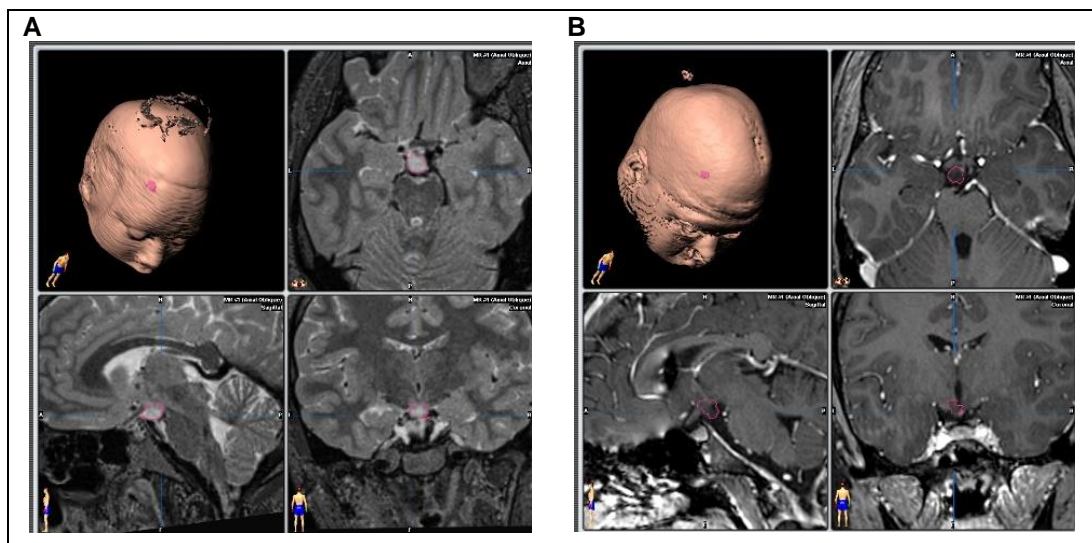


Figura 12 - Paciente 7 com imagens ilustrativas de ressonância magnética da presença do HH antes (A) e após o procedimento cirúrgico (B), dispostas no sentido horário com as aquisições 3D, axial, coronal e sagital

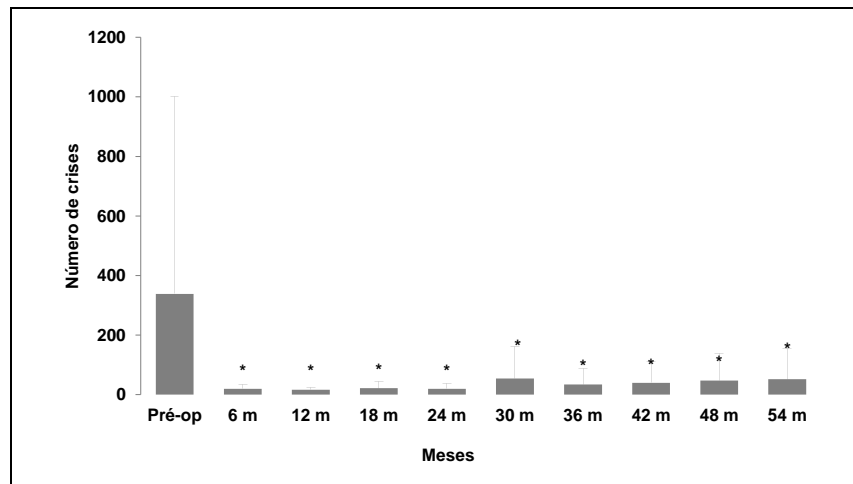
5.6 Resultados Funcionais

5.6.1 Crises não-gelásticas

Os dados referentes às crises não-gelásticas foram analisados com o ANOVA com medidas repetidas. O teste post-hoc de Duncan mostrou uma redução estatisticamente significativa do número de crises não gelásticas após o procedimento cirúrgico ($F_{(2,65)}=130,0$; $p=0,0000$) a partir dos 6 meses até os 54 meses, como mostrado na Gráfico 2. Adicionalmente, o teste post-hoc de Duncan mostrou que o procedimento cirúrgico foi responsável por melhorar as crises não gelásticas a partir dos 6 meses até os 54 meses

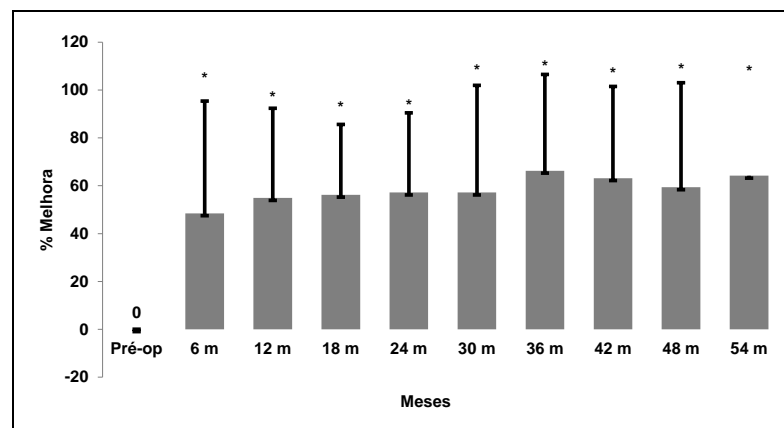
(($F_{(2,65)}=158,6$; $p=0,0000$)), conforme visto na Gráfico 3. Ainda pode-se observar os dados individuais dos pacientes quanto ao número de crises não gelásticas (Gráfico 4) e quanto ao padrão de melhora (Gráfico 5) considerando-se antes e após 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 54 meses do procedimento cirúrgico.

Gráfico 2 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas do número de crises não gelásticas por meses



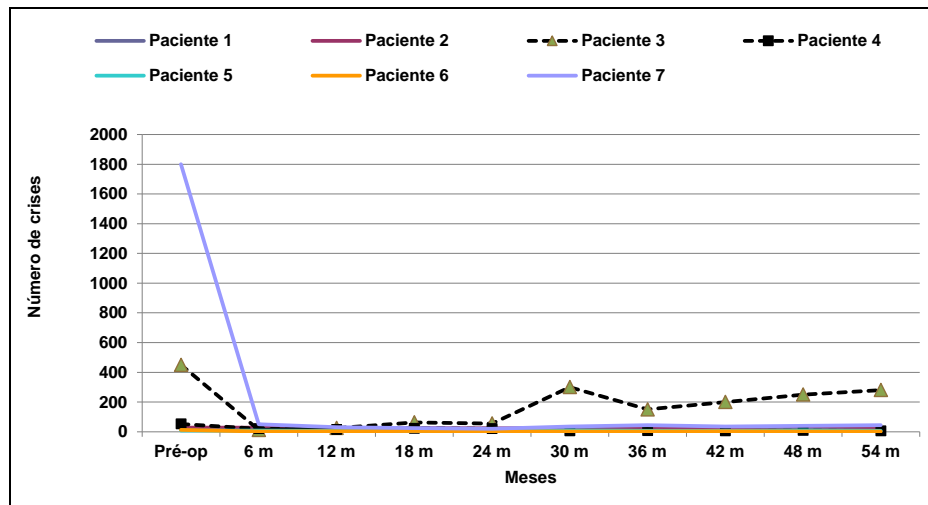
* $p<0,05$ em comparação com pré-operatório.

Gráfico 3 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas da porcentagem de melhora das crises não gelásticas por meses



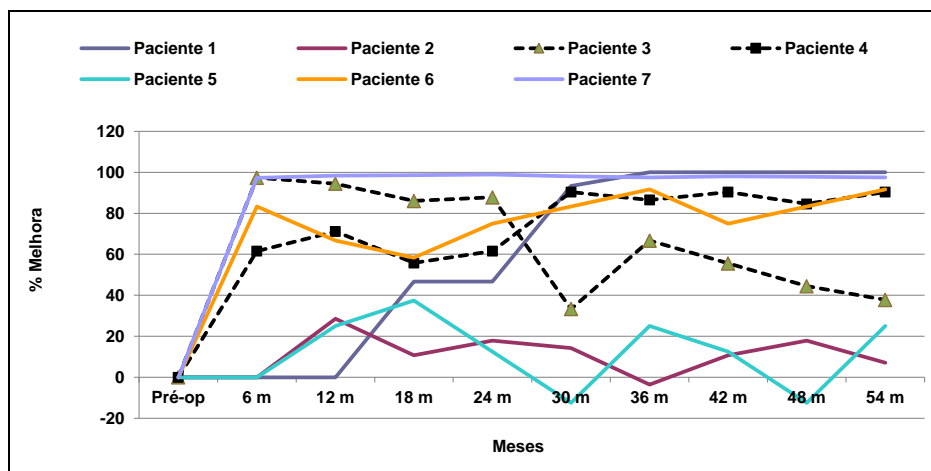
* $p<0,05$ em comparação com pré-operatório.

Gráfico 4 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas do número de crises não gelásticas por meses



*p<0,05 em comparação com pré-operatório.

Gráfico 5 - Resultados funcionais das crises não-gelásticas da porcentagem de melhora das crises não gelásticas por meses



*p<0,05 em comparação com pré-operatório.

Considerando o perfil das crises, houve uma diminuição na frequência das crises não-gelásticas, evidenciada pela queda na média no seguimento pós-operatório; tal fato também foi observado nos percentis 25% e 75%, como visualizado na Tabela 2. Também foi vista a resolução das crises não-gelásticas em vários pacientes nos meses 36, 42, 48 e 54.

Tabela 2 - Perfil das crises não-gelásticas

	Pré-operatório	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses
Mínimo	8	2	4	5	3	1	0	0	0	0
Percentil 25%	12	8	6	5	7	2	1	3	2	1
Mediana	28	15	15	23	20	9	7	7	9	6
Percentil 75%	450	28	25	25	23	35	45	35	40	45
Máximo	1800	50	30	63	55	300	150	200	250	280
Média	337,9	19,29	16,43	22	19,43	53,71	34	39,29	47,43	51,86
Desvio Padrão	664,3	15,9	9,467	20,31	17,48	109,3	53,79	72,03	90,4	101,9
Erro Padrão	251,1	6,011	3,578	7,675	6,608	41,32	20,33	27,22	34,17	38,53

5.6.2 Crises gelásticas

Os dados referentes às crises gelásticas foram analisados com o ANOVA com medidas repetidas. O teste post-hoc de Duncan mostrou uma redução estatisticamente significativa do número crises gelásticas após o procedimento cirúrgico ($F_{(2,65)}=130,1$; $p=0,0000$) a partir dos 6 meses até os 54 meses, como mostrado na Gráfico 6. Adicionalmente, o teste post-hoc de Duncan mostrou que o procedimento cirúrgico foi responsável por melhorar as crises gelásticas a partir dos 6 meses até os 54 meses ($(F_{(2,65)}=360,9$; $p=0,0000)$), conforme visto na Gráfico 7. Ainda podem-se observar os dados individuais dos pacientes quanto ao número de crises gelásticas (Gráfico 8) e quanto ao padrão de melhora (Gráfico 9) considerando-se antes e após 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 54 meses do procedimento cirúrgico.

Gráfico 6 - Resultados funcionais das crises gelásticas do número de crises gelásticas por meses

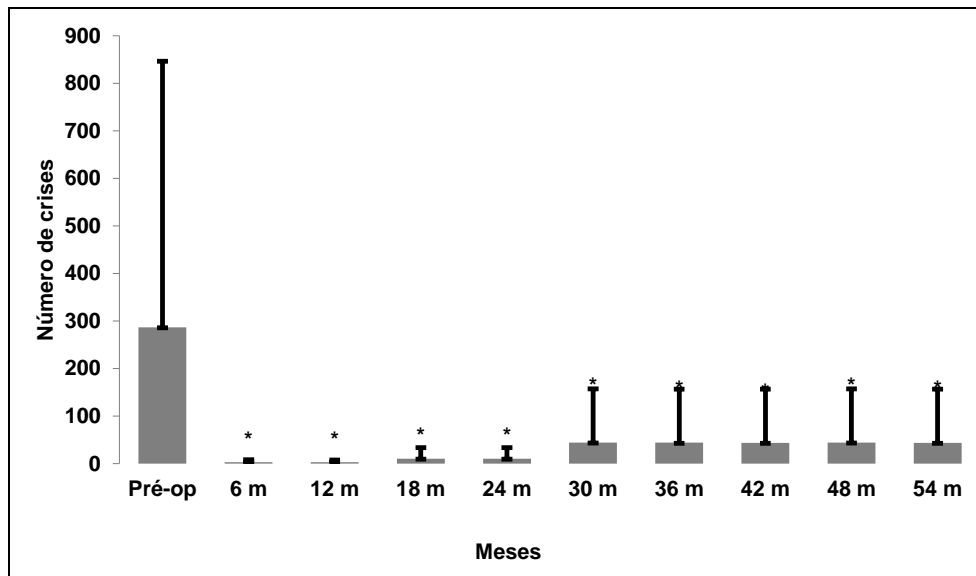


Gráfico 7 - Resultados funcionais das crises gelásticas da percentagem de melhora das crises gelásticas por meses

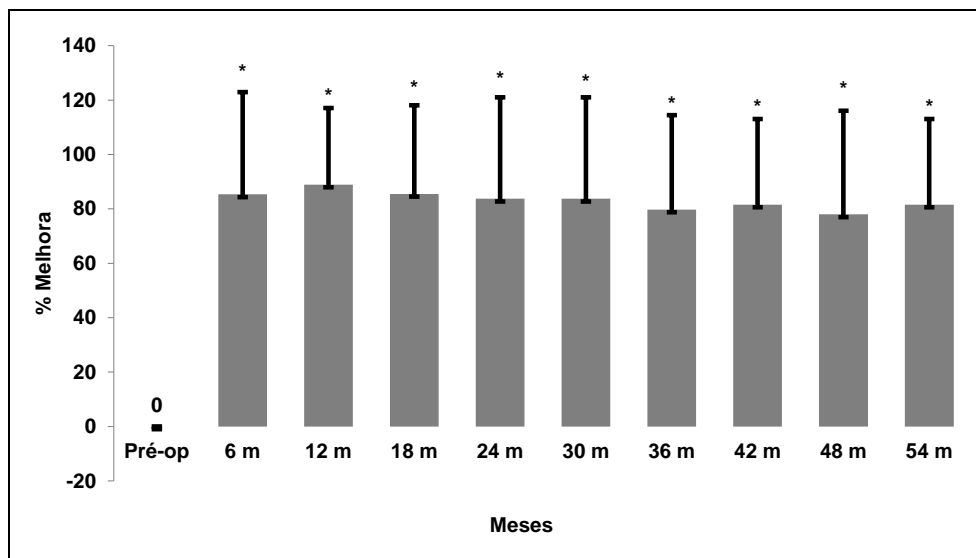


Gráfico 8 - Resultados funcionais das crises gelásticas do número de crises gelásticas por meses

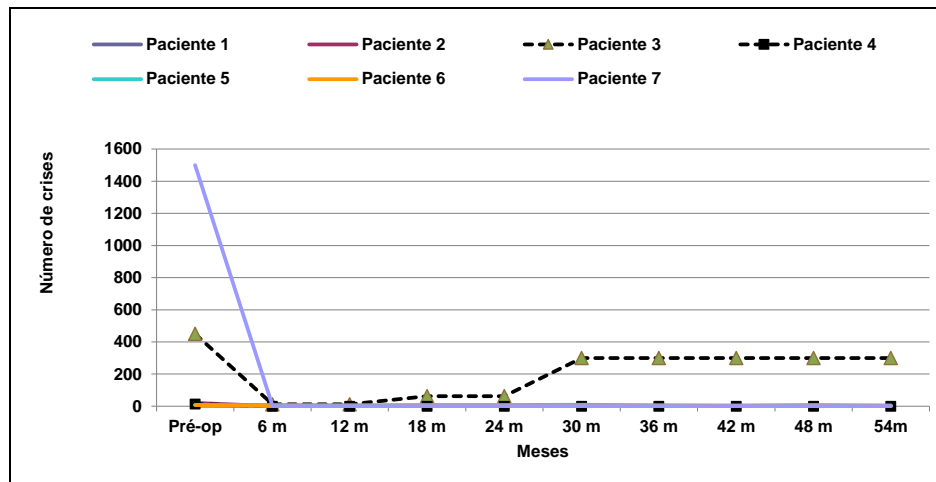
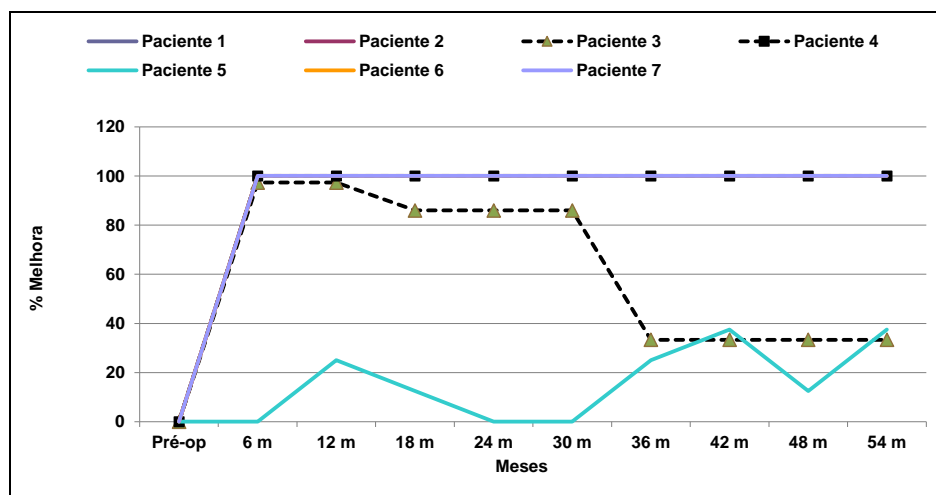


Gráfico 9 - Resultados funcionais das crises gelásticas da porcentagem de melhora das crises gelásticas por meses



Considerando o perfil das crises, houve uma diminuição na frequência das crises gelásticas, evidenciada pela queda na média no seguimento pós-operatório; tal fato também foi observado nos percentis 25% e 75%, como visualizado na Tabela 3. Também foi vista a resolução das crises gelásticas em vários pacientes em nos meses 36, 42, 48 e 54.

Tabela 3 - Perfil das crises gelásticas

	Pré-operatório	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses
Mínimo	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Percentil 25%	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediana	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Percentil 75%	450	8	6	7	8	9	6	5	7	5
Máximo	1500	12	12	63	63	300	300	300	300	300
Média	286,3	2,857	2,571	10	10,14	44,14	43,71	43,57	43,86	43,57
Desvio Padrão	559,7	5,014	4,721	23,52	23,5	112,9	113	113,1	113	113,1
Erro Padrão	211,5	1,895	1,784	8,888	8,881	42,66	42,72	42,74	42,7	42,74

5.7 Escalas Funcionais de Epilepsia

O perfil epiléptico dos pacientes foi avaliado através dos dados das escalas de Engel e ILAE, como mostrado na Tabela 6. Com relação à escala de Engel, dois pacientes (28,57%) classificaram-se em IVA (redução do número de crises), dois pacientes (28,57%) em IIC (mais do que raras crises incapacitantes depois da cirurgia, mas raras crise nos últimos dois anos), um paciente (14,28%) em IA (completamente livre de crises desde a cirurgia), um paciente (14,28%) em IVB (sem mudanças apreciável em relação ao pré-operatório) e um paciente (14,28%) em IIIA (redução significativa das crises).

Com relação à escala da ILAE, três pacientes (42,85%) classificaram-se com valor 4 (de quatro crises por ano até 50% de redução na linha de base das crises; presença ou não de auras), dois pacientes (28,57%) com valor 5 (menos de 50% de redução na linha de base das crises; presença ou não de auras), um paciente (14,28%) com valor 1 (livre de crises; sem auras)

e um paciente (14,28%) com valor 6 (mais de 100% de aumento na linha de base das crises; presença ou não de auras) de acordo com a Quadro 3.

Quadro 3 - Classificação dos pacientes de acordo com as escalas funcionais de epilepsia

Paciente	Escala de Engel	Escala ILAE
1	IA	1
2	IVA	5
3	IVA	5
4	IIC	4
5	IVB	6
6	IIC	4
7	IIIA	4

5.8 Impressão Clínica Global

O Quadro 4 apresenta os dados referentes à parte relacionada à melhora global da escala de Impressão Clínica Global. Como observado, quatro pacientes (57,14%) obtiveram o valor 1 (grande melhora), dois pacientes (28,57%) o valor 3 (melhora mínima) e um paciente (14,28%) o valor 4 (sem melhora).

Com relação à agressividade, dentre os cinco pacientes que apresentavam quadro de episódios agressivos, houve melhora do comportamento em 3 pacientes (60%); ocorreu melhora da cognição em seis (85,71%).

Com relação à medicação, foi possível diminuir a quantidade de medicamentos antiepilépticos em cinco pacientes (71,42%) e, em 2 foi mantida a quantidade de medicamentos (28,57%).

Quadro 4 - Classificação dos pacientes de acordo com a melhora global

Pacientes	Impressão Clínica Global	Agressividade	Medicação
1	1 (grande melhora)	Comportamento agressivo com melhora após a 1ª cirurgia	Diminuição da medicação
2	3 (melhora mínima)	Comportamento agressivo (auto e hetero-agressão)	Diminuição da medicação
3	3 (melhora mínima)	Comportamento agressivo (auto e hetero-agressão)	Manutenção da medicação
4	1 (grande melhora)	Comportamento agressivo com melhora após a 1ª cirurgia	Diminuição da medicação
5	4 (sem melhora)	Sem agressividade	Manutenção da medicação
6	1 (grande melhora)	Sem agressividade	Diminuição da medicação
7	1 (grande melhora)	Comportamento agressivo com melhora após a 1ª cirurgia	Diminuição da medicação

5.9 Perfil Endocrinológico

A Tabela 4 apresenta o perfil endocrinológico dos pacientes com uma média dos valores laboratoriais coletados no pré-operatório e no pós-operatório aos 6 meses de seguimento. Não foram encontradas anormalidades nos valores à longo prazo, sendo as mesmas transitórias e restritas ao pós-operatório imediato.

Tabela 4 - Perfil hormonal dos pacientes (valor médio)

Exame	Cirurgia	Pacientes	
		Pré-operatório	Pós-operatório
TSH (mIU/L) - ref 0,27 a 4,20		1,596667	1,9525
T4 livre (ng/dL) - ref 0,93 a 1,70		1,11	1,1525
T3 (mg/dL) - ref 80 a 200		124	83
LH (IU/L) - ref 1,7 a 8,6		6,733333	6,966667
FSH (IU/L) - ref 1,7 a 7,7		6,5	5,766667
Prolactina (mg/dL) - ref 3,4 a 24,2		21,66667	22,5
Testosterona total (ng/mL) - ref até 48		349	430
ACTH (pg/mL) - ref 7,2 a 63,30		38,1	10,5
Cortisol (mg/dL) - ref 6,7 - 22,6		10,46667	7,245
IGF-1 (ng/mL) - ref 144,7 a 243,0		178,667	144,5
Sódio (mEq/L) - ref 135 a 145		137,6	137,8333
Glicose (mg/dL) - ref 70 a 99		78	81,25
Hemoglobina glicada(g/dL) - ref 4,1 a 6,0		5,00%	5,30%
Colesterol total (mg/dL) - ref inferior a 130		122	120,25
Triglicérides (mg/dL) - ref inferior a 150		96,66667	107,5
HDL colesterol (mg/dL) - ref superior a 60		62	49,75
LDL colesterol (mg/dL) - ref inferior a 100		102,3333	99,25
VLDL colesterol (mg/dL) - ref inferior a 40		19,66667	21

5.10 Correlações

5.10.1 Crises e volume do hamartoma hipotalâmico (pré-cirúrgico)

Foram realizados teste de correlação de Spearman a fim de avaliar se o número de crises estava correlacionado com o volume do hamartoma, como mostrado na Tabela 9. Não houve correlação entre o número de crises gelásticas pré-cirúrgicas e o volume pré-cirúrgico do hamartoma hipotalâmico. Ainda, também não foi observada correlação entre o número de crises não gelásticas pré-cirúrgicas e o volume pré-cirúrgico do hamartoma hipotalâmico, + como explicitado pelo valor R^2 visto na Tabela 5.

Tabela 5 - Correlação estatística entre as crises e o volume do hamartoma hipotalâmico (pré-cirúrgico)

Correlação de Spearman	Valor R ²	Tipo de correlação
Número de crises gelásticas pré-operatório <i>versus</i> volume do hamartoma no pré-operatório	0,0339	Correlação baixa
Número de crises não gelásticas no pré-operatório <i>versus</i> volume do hamartoma no pré-operatório	0,0356	Correlação baixa

5.10.2 Crises e volume do hamartoma hipotalâmico (pós-cirúrgico)

Foram realizados testes de correlação de Spearman comparando-se o número de crises pós-cirúrgicas aos 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 54 meses com o volume do hamartoma hipotalâmico pós-cirúrgico conforme a Tabela 10. Houve correlação baixa entre o número de crises gelásticas e o volume pós-operatório do hamartoma hipotalâmico e entre o número de crises não gelásticas e o volume pós-operatório do hamartoma hipotalâmico, como explicitado pelo valor R² visto na Tabela 6.

Tabela 6 - Correlação estatística entre as crises e o volume do hamartoma hipotalâmico (pós-cirúrgico)

Correlação de Spearman	Valor R ²	Tipo de correlação
Número de crises gelásticas pós-operatório <i>versus</i> volume do hamartoma no pós-operatório	0,0623	Correlação baixa
Número de crises não gelásticas no pós-operatório <i>versus</i> volume do hamartoma no pós-operatório	0,0428	Correlação baixa

5.10.3 Volume da lesão e crises não-gelásticas

Os dados referentes ao número de crises não-gelásticas foram correlacionados com o volume da lesão, como ilustrado na Tabela 7. Houve uma correlação baixa nos meses 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 54 como explicitado pelo valor R^2 visto na Tabela 7.

Tabela 7 - Correlação estatística entre o volume da lesão e as crises não gelásticas

Correlação de Spearman	Valor R^2	Tipo de correlação
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 6 meses	0,01	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 12 meses	0,1217	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 18 meses	0,2771	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 24 meses	0,3297	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 30 meses	0,4832	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 36 meses	0,4378	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 42 meses	0,4682	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 48 meses	0,4701	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises não gelásticas em 54 meses	0,4727	Correlação baixa

Os dados referentes ao número de crises não-gelásticas foram correlacionados com a porcentagem da lesão, como ilustrado na Tabela 8. Houve uma correlação moderada nos meses 30, 42, 48 e 54, e uma correlação baixa nos meses 6, 12, 18, 24 e 36, como explicitado pelo valor R^2 visto na Tabela 8.

Tabela 8 - Tabela 12. Correlação estatística entre o número de crises não-gelásticas no pós-operatório e a porcentagem da lesão hipotalâmica

Correlação de Spearman	Valor R ²	P
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 6 meses	0,0107	Correlação baixa
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 12 meses	0,1262	Correlação baixa
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 18 meses	0,2964	Correlação baixa
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 24 meses	0,35	Correlação baixa
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 30 meses	0,5069	Correlação moderada
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 36 meses	0,4597	Correlação baixa
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 42 meses	0,4914	Correlação Moderada
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 48 meses	0,4935	Correlação Moderada
Porcentagem da lesão versus crises não gelásticas em 54 meses	0,496	Correlação Moderada

5.10.4 Volume da lesão e crises gelásticas

Os dados referentes ao número de crises gelásticas no pós-operatório foram correlacionados com o volume da lesão hipotalâmica, como ilustrado na Tabela 9. Houve uma correlação moderada nos meses 6, 12, 18 e 24, uma correlação baixa nos meses 30, 36, 42, 48 e 54, como explicitado pelo valor R² visto na Tabela 9.

Tabela 9 - Correlação estatística entre o volume da lesão e as crises gelásticas

Correlação de Spearman	Valor R ²	Tipo de correlação
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 6 meses	0,5996	Correlação moderada
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 12 meses	0,6156	Correlação moderada
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 18 meses	0,5343	Correlação moderada
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 24 meses	0,5409	Correlação moderada
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 30 meses	0,4975	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 36 meses	0,4927	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 42 meses	0,4911	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 48 meses	0,4943	Correlação baixa
Volume da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 54 meses	0,4911	Correlação baixa

Os dados referentes ao número de crises gelásticas no pós-operatório foram correlacionados com a porcentagem da lesão hipotalâmica, como ilustrado na Tabela 10. Houve uma correlação moderada nos meses 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 54, como explicitado pelo valor R² visto na Tabela 10.

Tabela 10 - Correlação estatística entre o número de crises gelásticas no pós-operatório e a percentagem da lesão hipotalâmica

Correlação	Porcentagem da lesão e crises gelásticas	Valor R ²	Tipo de correlação
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 6 meses	0,6128	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 12 meses	0,6328	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 18 meses	0,5578	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 24 meses	0,5643	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 30 meses	0,5214	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 36 meses	0,5166	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 42 meses	0,5149	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 48 meses	0,5182	Correlação moderada
	Porcentagem da lesão <i>versus</i> crises gelásticas em 54 meses	0,5149	Correlação moderada

5.10.5 Número de cirurgias e número de crises

Finalmente, o número total de procedimentos cirúrgicos de ablação estereotáctica foi correlacionado com o número de crises observado após 60 meses do procedimento cirúrgico. Pode-se observar que houve uma correlação baixa entre o número de cirurgias e número de crises, como explicitado pelo valor R² visto na Tabela 11.

Tabela 11 - Correlação estatística entre o número de cirurgias e o número de crises

Correlação de Spearman	Valor R ²	Tipo de correlação
Escala ILAE	0,2959	Correlação baixa
Crises gelásticas	0,2847	Correlação baixa
Crises Não gelásticas	0,2937	Correlação baixa

6 DISCUSSÃO

A casuística deste estudo compõe-se de pacientes acompanhados em ambulatório de neurocirurgia funcional e encaminhados de outros serviços devido ao fato de apresentarem o hamartoma hipotalâmico associada a epilepsia refratária. O diagnóstico correlaciona a presença do hamartoma hipotalâmico identificado em ressonância magnética de encéfalo associado às crises gelásticas e não-gelásticas visualizadas no vídeo-EEG. Trata-se de entidade clínica rara o que dificulta estudos de grande amplitude.

Nas consultas é verificado o histórico das crises, as respostas às medicações anticonvulsivantes e alterações endocrinológicas, comportamentais e cognitivas associadas.

O procedimento cirúrgico é indicado nos pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento clínico das crises gelásticas identificado pela farmacoresistência como a falta de resposta ao primeiro e ao segundo fármacos utilizados de forma adequada.

Com exceção de um paciente todos os demais tiveram o início dos sintomas na infância na fase pré-escolar correlacionando-se com dados da literatura (Harrison *et al.*, 2017) cinco pacientes (71,42%) apresentaram puberdade precoce associada, o que é observado em 45% dos casos em dados (Freeman *et al.*, 2003b; Ng *et al.*, 2006).

6.1 Morfologia

Com relação à classificação de Delalande e Fohlen, a literatura apresenta uma variação de 2,27% a 24% com o tipo I (parahipotálâmico), 25% a 75,7% com o tipo II (intra-hipotálâmico), 13,5% a 44% com o tipo III (componentes para e intra-hipotálâmico) e 5,55% a 15% com o tipo IV (componentes para e intra-hipotálâmico com lesão maior do que 30 mm) (Harvey *et al.*, 2003; Ng *et al.*, 2008; Kameyama *et al.*, 2009, 2016; Shirozu *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2018).

Em nosso estudo ocorreu uma predominância do tipo III com 57,14% (quatro pacientes) um valor acima do encontrado na literatura; ocorreram 28,57% (dois pacientes) com o tipo I e um paciente (14,28%) com o tipo IV, valores que se enquadram nos outros estudos.

6.2 Crises Gelásticas

Os estudos com braquiterapia relatam entre 37,5% e 28,5% dos pacientes como livres de crises (Engel Class I e ILAE 1), entre 28,5% e 16,6% com melhora significativa (Engel Class III e ILAE 2 a 3) e entre 29,16% e 14,28% com pouca ou nenhuma melhora (Engel Class IV e ILAE 5) (Schulze-Bonhage *et al.*, 2004, 2008).

Com relação aos procedimentos com radiocirurgia 37% dos pacientes ficaram livres de crises, entre 50% e 22% com melhora significativa (Engel Class III) e 25% com pouca melhora (Engel Class IV).

Na técnica com craniotomia (acesso pterional orbitozigomático e acesso transcaloso anterior interforniceal) os dados da literatura mostram

entre 54% e 15,38% de pacientes livres de crises, entre 35% e 24,13% com melhora significativa e 10,34% com pouca melhora (Palmini *et al.*, 2002; Harvey *et al.*, 2003; Ng *et al.*, 2006).

Com relação ao procedimento endoscópico os mesmos relatam entre 48,6% e 9,54% (Engel Class I) de pacientes livres de crises, 70,3% com melhora significativa e 90% com pouca melhora (Rekate *et al.*, 2006; Ng *et al.*, 2008).

Os estudos com ablação por radiofrequência apresentam entre 92% e 81,3% de pacientes livres de crises (Engel Class I); um estudo com hamartoma gigante (diâmetro máximo > 30mm; média de 38,5mm) com 13 pacientes refere 81,3% sem crises porém sem especificar as escalas usadas como padrão de melhora (Shirozu *et al.*, 2016).

Na técnica de ablação por laser os estudos mostram de 50 a 80% de pacientes livres de crises (Engel Class I), 25% com melhora significativa (Engel Class II) e 50 % com algum tipo de melhora das crises (Engel Class III e ILAE Class 4).

Em nossa série de casos 42,85% dos pacientes encontraram-se livres de crises (Engel Class I e ILAE 1), um valor superior aos estudos com braquiterapia e radioterapia; a técnica com craniotomia apresenta grande variação na porcentagem dos pacientes livres de crises e não especificam as escalas usadas para a avaliação. A técnica endoscópica também mostra grande variação nos pacientes livres de crises, mas a mesma limita-se a lesões intraventriculares. Outros estudos com radiofrequência mostram uma porcentagem maior no número de pacientes livres de crises, porém apresentam casuísticas bem maiores assim como os estudo com ablação por laser.

Também observamos em nosso estudo que 42,85% apresentaram melhora significativa (Engel Class III e ILAE 4 e 5), valor acima das técnicas com braquiterapia, craniotomia e ablação por laser; os estudos com radiocirurgia apresentam grande variação e a técnica endoscópica mostra uma boa taxa de melhora significativa embora limitando-se às lesões intraventriculares; os outros estudos com radiofrequência não fazem a referência.

14,28% dos pacientes em nosso estudo tiveram pouca melhora (Engel Class IV e ILAE 5), valor similar reportado nos estudos com braquiterapia e craniotomia e inferior à radiocirurgia e endoscopia evidenciado a boa evolução com a técnica por ablação por radiofrequência.

6.3 Crises Não-Gelásticas

A literatura sobre as técnicas com braquiterapia, endoscopia e radioterapia não fazem referência às crises não-gelásticas (Unger *et al.*, 2000; Schulze-Bonhage *et al.*, 2004 e 2008; Mathieu *et al.*, 2006; Rekate *et al.*, 2006; Régis *et al.*, 2007; Ng *et al.*, 2008).

Com relação à ablação com laser somente um estudo faz referência às crises não-gelásticas apresentado uma porcentagem de 56% (ILAE 1) de pacientes livres de crises (Xu *et al.*, 2018).

Com relação à técnica com craniotomia também somente um estudo faz alusão às crise não-gelásticas referindo melhora em 84,61% dos pacientes (11 pacientes com convulsões reduzidas em mais de 90%) (Palmini *et al.*, 2002).

Os estudos com radiofrequência apontam entre 86,36% e 58,3% de pacientes livres de crises, com somente um estudo utilizando uma escala para avaliação (Kameyama *et al.*, 2016).

Em nossa série de casos 57,14% dos pacientes encontraram-se livres de crises (Engel Class I e ILAE 1 a 4), similar à melhora obtida nos estudos com a ablação por laser; já os outros estudos com radiofrequência referem valores de pacientes livres de crises parecidos ou um pouco superiores, reforçando a melhora também das crises não-gelásticas com esta técnica.

Também observamos melhora significativa (Engel Class III e ILAE 4) em 14,28% dos nossos pacientes com relação às crises não-gelásticas e pouca melhora em 28,57% (Engel Class IV e ILAE 5), porém se mais dados na literatura para comparação; de toda forma, a somatória dos pacientes livres de crises com os que obtiveram melhora significativa (71,42%) evidencia uma boa evolução com relação às crises não-gelásticas com o uso da técnica por ablação por radiofrequência.

6.4 Impressão Clínica Global

Com relação à melhora global da escala de Impressão Clínica Global quatro pacientes (57,14%) obtiveram o valor 1 (grande melhora), dois pacientes (28,57%) o valor 3 (melhora mínima) e um paciente (14,28%) o valor 4 (sem melhora), mas não encontramos estudos com a mesma escala ou similar para comparação.

Com relação às alterações comportamentais encontramos descrições em poucos trabalhos; um estudo com 26 pacientes no qual foi utilizado a

técnica da craniotomia foi observada a melhora do comportamento em 88% e em 65% a melhora da cognição porém sem maiores especificações acerca dos distúrbios (Ng *et al.*, 2006). Encontramos dois trabalhos com a ablação por radiofrequência, sendo que um com 25 pacientes refere transtorno de comportamento em 40,0% dos pacientes, déficit cognitivo em 56,0% dos mesmos e 40% de melhora da desordem de comportamento no pós-operatório (Kameyama *et al.*, 2009); outro estudo com 100 pacientes observou transtorno de comportamento em 49,0% da casuística, déficit cognitivo em 50,0%, sendo observado que a ausência de crises no pós-operatório levou ao desaparecimento de distúrbios comportamentais e intelectuais (Kameyama *et al.*, 2016).

Em nossa casuística, dentre os cinco pacientes que apresentavam quadro de episódios agressivos, houve melhora do comportamento agressivo em três pacientes (60%) e da cognição em seis (85,71%), relacionados com a melhora das crises em similaridade com os outros estudos citados.

6.5 Medicções Antiepilépticas

Somente um estudo com sete pacientes utilizando a braquiterapia faz menção à medicação pós-procedimento referindo diminuição em 71,42% e manutenção em 28,5% (Schulze-Bonhage *et al.*, 2004).

Na técnica com radiocirurgia também encontramos somente um estudo com dados acerca da medicação antiepiléptica no qual dos dois pacientes descritos um apresentou diminuição (Unger *et al.*, 2000).

Na ablação por radiofrequência dois estudos mostram dados com relação à medicação antiepiléptica: um estudo com dezesseis pacientes com HH gigantes (diâmetro máximo > 30mm; média de 38,5mm) evidenciou que 43,75% dos mesmos apresentaram diminuição enquanto que 12,5% puderam ficar sem a medicação (Shirozu *et al.*, 2016). Outro estudo mostra que em 18% foi possível a retirada da medicação (Kameyama *et al.*, 2016).

Na técnica de ablação por laser somente um estudo com dois pacientes refere diminuição das medicações em todos após o procedimento (Xu *et al.*, 2018).

Em nosso estudo observamos uma diminuição nas dosagens e número dos remédios utilizados em 71,42% dos pacientes e a manutenção da medicação em 28,57%, dados similares à um estudo com braquiterapia também utilizando sete pacientes (Schulze-Bonhage *et al.*, 2004). Os estudos que também utilizam a técnica de ablação por radiofrequência, com casuísticas maiores, mostraram uma porcentagem menor de pacientes com retirada da medicação, porém com uma pequena porcentagem de pacientes livres da mesma; o que mostra uma melhora deste aspecto desta técnica com relação às outras.

6.6 Complicações

Na técnica com braquiterapia um estudo com 24 pacientes mostrou que 16,16% (quatro pacientes) evoluíram com ganho de peso e 8,33% (dois pacientes) com piora da memória episódica (Schulze-Bonhage *et al.*, 2008).

De acordo com a literatura acerca da técnica radiocirúrgica um estudo com 31 pacientes e outro com quatro pacientes referem não terem tido complicações (Mathieu *et al.*, 2006; Régis *et al.*, 2007); outro estudo não faz referência (Unger *et al.*, 2000).

Na técnica endoscópica um estudo com 44 pacientes mostrou que 6,81% (três pacientes) tiveram déficit de memória de curto prazo e 2,27% (um paciente) apresentou aumento de peso (Rekate *et al.*, 2006). Outro estudo com 33 pacientes mostrou que 8,10% (três pacientes) evoluíram com déficit de memória de curto prazo e 29,72% (11 pacientes) apresentaram infarto talâmico (Ng *et al.*, 2008).

Com relação à técnica microcirúrgica um estudo com 33 pacientes no qual foi realizado o acesso pterional orbitozigomático 23,07% (três pacientes) evoluíram com déficit de memória de curto prazo (Palmini *et al.*, 2002). Outro estudo com 26 pacientes no qual foi realizado o acesso transcaloso anterior interforniceal 8% (dois pacientes) apresentaram déficit de memória de curto prazo e 8% (dois pacientes) com distúrbios endócrinos (um com diabetes insipidus e 1 hipotireoidismo) (Ng *et al.*, 2006).

Na ablação por radiofrequência um estudo com 16 pacientes com HH gigantes relatou complicações agudas sendo hipertermia em 43,75%, hiperfagia em 18,75%, hiponatremia em 37,5%, alteração do nível de

consciência em 6,25% e hematoma epidural em 6,25% (Shirozu *et al.*, 2016). Outro estudo com 25 pacientes mostrou complicações agudas com hipertermia em 16%, hiperfagia em 8%, hiponatremia em 16%, Síndrome de Horner em 12%, hematoma epidural em 4% e déficit de memória de curto prazo em 8% (Kameyama *et al.*, 2009). Um estudo com 100 pacientes evidenciou complicações agudas sendo 60% com Síndrome de Horner, 27,9% com hiperfagia, 22,1% com hipertermia, 22,1% com hiponatremia, 8,6% com déficit de memória de curto prazo, 4% com hemorragia intracraniana, 9% ganho de peso e 2% com disfunção pituitária (Kameyama *et al.*, 2016).

Nos estudos com ablação por laser um estudo com dezoito pacientes mostra que 39% apresentaram déficits neurológicos agudos e 22% persistentes; o hipotireoidismo ocorreu em 11% dos pacientes, o ganho de peso em 22% e perda de memória em 22% dos mesmos (Xu *et al.*, 2018). Outro estudo com dois pacientes evidencia que 50% dos mesmos apresentaram ganho de peso e hiponatremia no pós-operatório (Burrows *et al.*, 2016); um estudo com 36 pacientes conta que um paciente apresentou hematoma epidural no pós-operatório.

Em nosso estudo um paciente (14,28%) apresentou hiponatremia e hiperfagia em curto prazo; a hiponatremia foi tratada com reposição de sódio e corticoide endovenoso e a hiperfagia melhorou de forma espontânea. A maioria das complicações associam-se às disfunções endócrinas e hipotalâmicas no pós-operatório recente com característica transitória, as quais em nosso estudo foram identificadas com o hipocortisolismo; a reposição de corticoide e sódio ajudou a resolver tal problema.

6.7 Volumetria

A literatura mostra dois estudos, ambos relacionados com a ablação por radiofrequência, na qual um estudo com 25 pacientes faz referência ao diâmetro máximo dos HHs mostrando uma variação de 8 mm a 30 mm (média, 15,3 mm) (Kameyama *et al.*, 2009); o outro estudo com 100 pacientes mostra que o diâmetro máximo dos HHs variou de 5 mm a 80 mm (mediana 15 mm), sendo que 15 dos tumores eram HHs gigantes com um diâmetro de 30 mm ou mais (Kameyama *et al.*, 2016).

Em nosso estudo realizamos a volumetria a partir das imagens de ressonância magnética dos HH com variações de 0,18 cm³ a 4,19 cm³ (média de 1,19 cm³).

Apesar da diferença marcante quanto a redução volumétrica da lesão, não foi atingida uma diferença estatística pelo número reduzido de pacientes e a variabilidade interindividual.

6.8 Número de Lesões

A literatura mostra relatos do número de lesões em dois estudos; um com 25 pacientes no qual foram realizadas uma a 18 lesões por paciente (média, 7,2 lesões) mas sem especificar se o maior ou menor número foi benéfico (Kameyama *et al.*, 2009).

Outro estudo com 100 pacientes relata uma média de 6 lesões por paciente com o número de lesões variando de um a 36 no qual refere que as cirurgias repetidas não foram eficazes para as crises não-gelásticas (Kameyama *et al.*, 2016).

Em nosso estudo realizamos 19 lesões no total variando de uma a quatro por paciente (média de 2,71/paciente), não observando uma melhora no aumento do lesões.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos do presente estudo concluímos que:

a) Ocorreu redução significativa do número crises gelásticas e das não gelásticas a partir dos 6 meses após a cirurgia mantida até os 54 meses do seguimento; a ablação por radiofrequência proporciona uma melhora não somente das crises gelásticas, mas também das não-gelásticas.

b) Além disso, a ablação por radiofrequência proporcionou uma diminuição dos medicamentos antiepilépticos e melhora na impressão clínica global dos pacientes.

c) Desse modo, nossos resultados demonstram que a ablação estereotáctica por radiofrequência é um instrumento que pode ser oferecido como opção terapêutica para auxílio no controle das crises epiléticas gelásticas e não gelásticas com baixa morbidade associada.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do protocolo de pesquisa na CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ABLAÇÃO ESTEREOTÁCTICA DE HAMARTOMAS HIPOTALÂMICOS PARA TRATAMENTO DE CRISES EPILÉPTICAS
Pesquisador Responsável: Erich Talamoni Fonoff / Manoel Jacobsen Teixeira **Versão:** 3
Pesquisador Executante: Miguel Ernesto San Martín Sepulveda **CAAE:** 47341915.6.0000.0068
Coautores: Manoel Jacobsen Teixeira Nina Musolino Jessie Navarro
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Erich Talamoni Fonoff
Instituição: HCFMUSP
Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13595

Número do Parecer: 1.348.928

Data da Relatoria: 02/12/15

Apresentação do Projeto: O estudo é proposta de projeto de Doutorado de Miguel Ernesto San Martín Sepúlveda sob orientação do Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff. O projeto tem natureza retrospectiva, mas estabelece a aplicação de questionários, realização de exames laboratoriais e de imagem em tempos definidos de três, seis e doze meses após a intervenção cirúrgica.

Objetivo da Pesquisa: Analisar os resultados do tratamento de hamartomas hipotalâmicos através de ablação estereotáctica para tratamento das crises epiléticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos inerentes à pesquisa são mínimos, pois haverá aplicação de questionário validado e não há interferência no cuidado regular dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa com interesse clínico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados, pendências resolvidas.

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Recomendações: Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Pendências esclarecidas.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 07 de Dezembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....
BAIRRO.....CIDADE..... CEP:.....TELEFONE: (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
3. NÍVEL DE PARENTESCO.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....
BAIRRO.....CIDADE..... CEP:.....TELEFONE: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Correlação anátomo-clínica de alvos estereotácticos dos Campos de Forel no tratamento da distonia de hemicorpo.**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Erich T. Fonoff
2. **CARGO/FUNÇÃO:** Neurocirurgião - Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia e Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. **AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**
RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR (X)
4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 2 anos
 - 1 - Estou sendo convidado a participar de um estudo realizado no Hospital das Clínicas-FMUSP, para a avaliação de tratamento cirúrgico de distúrbios do movimento (movimentos anormais) e casos refratários de transtornos psiquiátricos. O objetivo deste estudo é avaliar a resposta ao tratamento neurocirúrgico funcional, o qual consistirá em lesão cerebral profunda ou implante de eletrodos cerebrais, dependendo da indicação e tipo de doença.
 - 2 - Somente serão aceitos para a cirurgia os pacientes portadores de movimentos anormais graves e pacientes com transtornos psiquiátricos graves, que anteriormente tenham utilizado vários medicamentos para o controle deste problema, durante longos períodos e nas doses máximas, além de terem se submetido a terapia comportamental, por tempo suficiente, sem melhoras significativas de seus sintomas. Para tanto você

passará por dois exames: ressonância magnética do crânio e uma tomografia pré-operatória com halo fixado na cabeça, através de anestesia local, realizada no mesmo dia da cirurgia.

- 3 - A ressonância magnética é um exame que mostrará imagens muito detalhadas do seu cérebro e servirá para “mapearmos” o alvo para realizar a cirurgia. Será realizado também no pós-operatório em data marcada para retornar a este serviço para podermos avaliar o resultado da cirurgia. Para fazer a ressonância magnética, o senhor vai precisar ficar deitado por algumas horas em uma máquina que parece um tubo. Caso o senhor (a) tenha medo de ficar em um lugar fechado por algum tempo, sem se mexer, pode ser necessária a realização de sedação leve, ou seja, dar um remédio para dormir.
- 4 - Você também será submetido à entrevista clínica estruturada para avaliação dos sintomas apresentados. Caso seja necessário, também será realizado testes neuropsicológicos para avaliação pré-operatória.
- 5 - **Desconfortos e riscos comuns a qualquer cirurgia de implante de estimuladores cerebrais:**
 - Possibilidade (cerca de 4,5 a 7% dos casos) de infecção de couro cabeludo ou pele nos locais de manipulação cirúrgica e das membranas de envolvem o cérebro (meningites não contagiosas – risco menor que 1%), que devem ser tratadas com antibiótico e podem prolongar a internação.
 - Riscos de hemorragia cerebral (1,8 a 2,5%) com possível indução de prejuízo parcial ou total de funções cerebrais como movimentação do corpo, fala e movimento dos olhos.
 - Disfunções neurológicas temporárias não relacionadas à hemorragia, como perda de força em um lado do corpo, alterações da fala, confusão mental e desorientação no tempo e espaço, no período após a cirurgia, e que podem ocorrer em cerca de 10% dos casos.
 - Inchaço temporário na face ou na frente, relacionados à fixação do aparelho estereotáctico, ocorrendo em 90% dos casos.
 - Desconforto temporário relacionado à fixação dos pinos (sob anestesia local) do aparelho de localização de regiões-alvo do cérebro (aparelho estereotáctico) à cabeça.
 - Desconforto relacionado à permanência na mesa cirúrgica durante os procedimentos cirúrgicos
 - Retirada parcial (ou total se for preferido pelo paciente) do cabelo nos locais de incisão cirúrgica.
 - Picada para anestesia local do couro cabeludo nos locais das incisões cirúrgicas.
 - Possibilidade de complicação durante a anestesia local ou geral, relacionadas a alergias não conhecidas ou reações imprevisíveis aos anestésicos de uso rotineiro e possível falta de ar temporária
 - O risco de morte relacionado a procedimentos similares é de 0,5 a 1% das operações.

Estas complicações são raras e sempre haverá uma equipe médica especializada acompanhando-o.

- 6 - Para compreender melhor os mecanismos moleculares envolvidos no risco de desenvolver a doença, e o que acontece quando ocorre a melhora dos sintomas, será coletada uma pequena amostra de células do córtex cerebral no local da cirurgia e uma coleta de sangue do antebraço, visando possíveis análises bioquímicas. É importante ressaltar que não será retirado nenhum material biológico além do próprio acesso cirúrgico e, portanto, não ocasionando nenhuma nova lesão tecidual.

7 - BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Vários estudos indicam melhora dos sintomas de uma grande parcela de pacientes com distúrbios de movimentos graves e transtornos psiquiátricos graves, após as cirurgias de lesão cerebral profunda ou implante de eletrodos cerebrais com as mais avançadas técnicas de cirurgia disponível no mundo. Os benefícios da cirurgia podem demorar semanas a meses para serem observados.

Além do benefício pessoal, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes com sintomas graves, além de trazer possibilidade de maior conhecimento do funcionamento do cérebro, o que pode ajudar a tratar estas doenças.

- 8 - Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Erich T. Fonoff, que pode ser encontrada no IPQ- Instituto de Psiquiatria, 2o. Andar, ambulatório de Neurocirurgia Funcional, as sextas-feiras. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, contate o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar; Tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e-mail:cappesq.adm@hc.fm.usp.br
- 9 - É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 10 - Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; PORÉM estou ciente de que poderão ser utilizados as imagens e dados de pesquisa na divulgação no meio científico.
- 11 - Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 12 - Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 13 - Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamento proposto neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 14 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo este estudo.

Eu discuti com Dr. Erich T. Fonoff sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável

Data / /

9 REFERÊNCIAS

Abla AA, Rekate HL, Wilson DA, Wait SD, Uschold TD, Prenger E, Ng YT, Nakaji P, Kerrigan JF. Orbitozygomatic resection for hypothalamic hamartoma and epilepsy: patient selection and outcome. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(2):265-77.

Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):128-36.

Addas B, Sherman EMS, Hader WJ. Surgical management of hypothalamic hamartomas in patients with gelastic epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2008;25(3):E8.

Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions: Hippocampal-thalamic pathways for memory. *Eur J Neurosci.* 2010;31(12):2292-307.

Albright AL, Lee PA. Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *J Neurosurg.* 1993;78(1):77-82.

Al-Salem AH, Abdel-Aziz SH. Mckusick-kaufman syndrome: diagnosis and management. *J Neonatal Surg.* 2014;3(1):13.

Alves C, Barbosa V, Machado M. Giant hypothalamic hamartoma: case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(3):513-6.

Amstutz DR, Coons SW, Kerrigan JF, Rekate HL, Heiserman JE. Hypothalamic hamartomas: Correlation of MR imaging and spectroscopic findings with tumor glial content. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(4):794-8.

Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6(4):211-31.

Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Harada K, Uozumi T, Monden S, Yoshida J, Nishi Y. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg.* 1999;91(2):212-20.

Arita K, Kurisu K, Iida K, Hanaya R, Akimitsu T, Hibino S, Hibino S, Pant B, Hamasaki M, Shinagawa S. Subsidence of seizure induced by stereotactic radiation in a patient with a hypothalamic hamartoma: case report. *J Neurosurg.* 1998;89(4):645-8.

Arroyo S, Lesser RP, Gordon B, Uematsu S, Hart J, Schwerdt P, Andreasson K, Fisher RS. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain J Neurol.* 1993;116 (Pt 4):757-80.

Azhar Y, Molla M. Aggression In hypothalamic hamartoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 13 jun 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545233/>.

Bellinger LL, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation. *Physiol Behav.* 2002;76(3):431-42.

Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1988;23(5):429-39. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmini A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2003;44(7):969-73.

Berkovic SF, Kuzniecky RI, Andermann F. Human Epileptogenesis and Hypothalamic Hamartomas: New Lessons from an Experiment of Nature. *Epilepsia.* 1997;38(1):1-3.

Bernard S, Gonze D, Čajavec B, Herzog H, Kramer A. Synchronization-Induced Rhythmicity of Circadian Oscillators in the Suprachiasmatic Nucleus. Friston KJ, organizador. *PLoS Comput Biol.* 2007;3(4):e68.

Berne RM, Levy MN, Stanton BA, Koeppe BM. *Fisiologia [de] Berne & Levy.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Bonnavion P, Mickelsen LE, Fujita A, de Lecea L, Jackson AC. Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour: LHA cell types and circuits. *J Physiol.* 2016;594(22):6443-62.

Boudreau EA, Liow K, Frattali CM, Wiggs E, Turner JT, Feuillan P, Sato S, Patsalides A, Patronas N, Biesecker LG, Theodore WH. Hypothalamic hamartomas and seizures: distinct natural history of isolated and Pallister-Hall syndrome cases. *Epilepsia*. 2005;46(1):42-7.

Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72.

Buckley RT, Wang AC, Miller JW, Novotny EJ, Ojemann JG. Stereotactic laser ablation for hypothalamic and deep intraventricular lesions. *Neurosurg Focus*. 2016;41(4):E10.

Burbach JPH, Luckman SM, Murphy D, Gainer H. Gene Regulation in the Magnocellular Hypothalamo-Neurohypophysial System. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1197-267.

Burbridge S, Stewart I, Placzek M. Development of the neuroendocrine hypothalamus. In: Terjung R, organizador. *Comprehensive physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016 [citado 1 nov 2018]. p. 623-43. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c150023>

Burdakov D, Karnani MM, Gonzalez A. Lateral hypothalamus as a sensor-regulator in respiratory and metabolic control. *Physiol Behav*. 2013;121:117-24.

Burrows AM, Marsh WR, Worrell G, Woodrum DA, Pollock BE, Gorny KR, Felmlee JP, Watson RE, Kaufmann TJ, Goerss S, Van Gompel JJ. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for previously treated hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus*. 2016;41(4):E8.

Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry Edgmont*. 2007;4(7):28-37.

Caron A, Richard D. Neuronal systems and circuits involved in the control of food intake and adaptive thermogenesis: Neural control of energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):35-53.

Castro LH, Ferreira LK, Teles LR, Jorge CL, Arantes PR, Ono CR, Adda CC, Valerio RF. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartomas. *Seizure*. 2007;16(1):50-8.

Cerullo A, Tinuper P, Provini F, Contin M, Rosati A, Marini C, Cortelli P. Autonomic and hormonal ictal changes in gelastic seizures from hypothalamic hamartomas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(5):317-22.

Chan Y-M, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng Y, Johnsonbaugh RE, Coons SW, Prenger EC, Kerrigan JF Jr, Seminara SB. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGF α , or KISS1. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):312-9.

Chapman KE, Kim D-Y, Rho JM, Ng Y-T, Kerrigan JF. Ketogenic diet in the treatment of seizures associated with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res.* 2011;94(3):218-21.

Clark DL, Boutros NN, Mendez MF. *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy* [Internet]. 3^a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010 [citado 2 nov 2018]. Disponível em: <http://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9780511776915>.

Clarke IJ. Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol.* 2015;5(1):217-53.

Cleverley K, Szatmari P, Vaillancourt T, Boyle M, Lipman E. Developmental trajectories of physical and indirect aggression from late childhood to adolescence: sex differences and outcomes in emerging adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(10):1037-51.

Coons SW, Rekate HL, Prenger EC, Wang N, Drees C, Ng Y, Chung SS, Kerrigan JF. The Histopathology of Hypothalamic Hamartomas: Study of 57 Cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66(2):131-41.

Corso T, Grignol G, Kulesza R, Merchenthaler I, Dudas B. Accessory mammillary bodies formed by the enlarged lateral mammillary nuclei: cytoarchitecture. *Brain Struct Funct.* 2019;224(5):1971-4.

Cowan WM, Guillery RW, Powell TP. The origin of the mammillary peduncle and other hypothalamic connexions from the midbrain. *J Anat.* 1964;98:345-63.

Crompton MR. Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain J Neurol*. 1963;86:301-14.

Culler FL, James HE, Simon ML, Jones KL. Identification of gonadotropin-releasing hormone in neurons of a hypothalamic hamartoma in a boy with precocious puberty. *Neurosurgery*. 1985;17(3):408-12.

Daly DD, Mulder DW. Gelastic epilepsy. *Neurology*. 1957;7(3):189-92.

de Almeida AN, Fonoff ET, Ballester G, Teixeira MJ, Marino R. Stereotactic disconnection of hypothalamic hamartoma to control seizure and behavior disturbance: case report and literature review. *Neurosurg Rev*. 2008;31(3):343-9.

Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43(2):61-8.

Deonna T, Ziegler AL. Hypothalamic hamartoma, precocious puberty and gelastic seizures: a special model of "epileptic" developmental disorder. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2000;2(1):33-7.

Dillingham CM, Frizzati A, Nelson AJD, Vann SD. How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;54:108-19

Dorfer C, Kasprian G, Mühlebner A, Czech T. Giant solid-cystic hypothalamic hamartoma: case report. *Neurosurg Focus*. 2011;30(2):E7.

Eick OJ. Temperature controlled radiofrequency ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2002;2(3):66-73.

Elson AE, Simerly RB. Developmental specification of metabolic circuitry. *Front Neuroendocrinol.* 2015;39:38-51.

Engel J, organizador. *Surgical treatment of the epilepsies.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1993.

Errichiello L, Striano P, Galletta D, Striano S. Psychiatric features in gelastic epilepsy and hypothalamic hamartoma: long-term psychodiagnostic observations. *Neurol Sci.* 2014;35(3):469-71.

Fayed I, Sacino MF, Gaillard WD, Keating RF, Oluigbo CO. MR-Guided Laser interstitial thermal therapy for medically refractory lesional epilepsy in pediatric patients: experience and outcomes. *Pediatr Neurosurg.* 2018;53(5):322-9.

Fein RH, Banks GG, Gragert MN, Axelrad ME. Brief behavioral intervention for disruptive behavior in a child with a hypothalamic hamartoma: a case report. *J Clin Psychol Med Settings.* 2019;26(4):507-15.

Fenoglio KA, Wu J, Kim DY, Simeone TA, Coons SW, ReKate H, Rho JM, Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma: basic mechanisms of intrinsic epileptogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(2):51-9.

Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(6):717-27.

Ferrari LL, Park D, Zhu L, Palmer MR, Broadhurst RY, Arrigoni E. Regulation of lateral hypothalamic orexin activity by local gabaergic neurons. *J Neurosci.* 2018;38(6):1588-99.

Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):44-9.

Feuillan PP, Jones JV, Barnes KM, Oerter-Klein K, Cutler GB. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4036-8.

Finelli A, Rewcastle JC, Jewett MAS. Cryotherapy and radiofrequency ablation: pathophysiologic basis and laboratory studies. *Curr Opin Urol.* 2003;13(3):187-91.

Frattali CM, Liow K, Craig GH, Korenman LM, Makhoulouf F, Sato S, Biesecker LG, Theodore WH. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology.* 2001a;57(1):43-6.

Frazier JL, Goodwin CR, Ahn ES, Jallo GI. A review on the management of epilepsy associated with hypothalamic hamartomas. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(4):423-32.

Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, Kean MJ, Rosenfeld JV, Jackson GD, Berkovic SF, Harvey AS. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):450-62.

Freeman JL, Harvey AS, Rosenfeld JV, Wrennall JA, Bailey CA, Berkovic SF. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003a;60(5):762-7.

Freeman JL, Zacharin M, Rosenfeld JV, Harvey AS. The endocrinology of hypothalamic hamartoma surgery for intractable epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2003b;5(4):239-47.

Fujita A, Bonnavion P, Wilson MH, Mickelsen LE, Bloit J, de Lecea L, Jackson AC. Hypothalamic tuberomammillary nucleus neurons: electrophysiological diversity and essential role in arousal stability. *J Neurosci*. 2017;37(39):9574-92.

Gonzalez LF, Crawford NR, Horgan MA, Deshmukh P, Zabramski JM, Spetzler RF. Working area and angle of attack in three cranial base approaches: pterional, orbitozygomatic, and maxillary extension of the orbitozygomatic approach. *Neurosurgery*. 2002;50(3):550-5.

Gooley JJ, Schomer A, Saper CB. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat Neurosci*. 2006;9(3):398-407.

Grattan DR. 60 Years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T101-22.

Gu GB, Simerly RB. Projections of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. *J Comp Neurol.* 1997;384(1):142-64.

Haines DE. *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections, and systems.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Hall JG, Pallister PD, Clarren SK, Beckwith JB, Wiglesworth FW, Fraser FC, Cho S, Benke PJ, Reed SD. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly—a new syndrome? Part I: Clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet.* 1980;7(1):47-74.

Harrison VS, Oatman O, Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity. *Epilepsia.* 2017;58:50-9.

Harvey AS, Freeman JL, Berkovic SF, Rosenfeld JV. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2003;5(4):257-65.

Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14(2):60-4.

Heiss JE, Yamanaka A, Kilduff TS. Parallel arousal pathways in the lateral hypothalamus. *eNeuro.* 2018;5(4):ENEURO.0228-18.2018.

Helen Cross J, Spoudeas H. Medical management and antiepileptic drugs in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2017;58(Suppl 2):16-21.

Herbison AE. The gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Endocrinology*. 2018;159(11):3723-36.

Herrera CG, Ponomarenko A, Korotkova T, Burdakov D, Adamantidis A. Sleep & metabolism: The multitasking ability of lateral hypothalamic inhibitory circuitries. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:27-34.

Herzog ED, Hermansteyne T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(1):a027706.

Homma J, Kameyama S, Masuda H, Ueno T, Fujimoto A, Oishi M, Fukuda M. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures. *Epilepsy Res*. 2007;76(1):15-21.

Horst GJT, Luiten PGM. The projections of the dorsomedial hypothalamic nucleus in the rat. *Brain Res Bull*. 1986;16(2):231-48.

Huhtaniemi I, Martini L. Encyclopedia of endocrine diseases. 2nd ed. EUA: Elsevier, 2018.

Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery*. 2009;65(3):438-49.

Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Akazawa K. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1503-12.

Kerrigan JF, Ng Y, Chung S, Rekate HL. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12(2):119-31.

Kerrigan JF, Parsons A, Tsang C, Simeone K, Coons S, Wu J. Hypothalamic hamartoma: neuropathology and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2017;58(Suppl 2):22-31.

Khan S, Wright I, Javed S, Sharples P, Jardine P, Carter M, Gill SS. High frequency stimulation of the mamillothalamic tract for the treatment of resistant seizures associated with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2009;50(6):1608-11.

Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet-Biedl syndrome, an updates. *Clin Genet.* 2016;90(1):3-15.

Kiernan JA, Barr ML. *Barr's the human nervous system: an anatomical viewpoint.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Killeen Z, Bunch R, Kerrigan JF. Psychiatric comorbidity with hypothalamic hamartoma: systematic review for predictive clinical features. *Epilepsy Behav.* 2017;73:126-30.

Kim DY, Fenoglio KA, Simeone TA, Coons SW, Wu J, Chang Y, Kerrigan JF, Rho JM. GABAA receptor-mediated activation of L-type calcium channels induces neuronal excitation in surgically resected human hypothalamic hamartomas. *Epilepsia*. 2008;49(5):861-71.

Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1997;43(3):253-60.

Kuzniecky R, Guthrie B, Mountz J, Bebin M, Faught E, Gilliam F, Liu HG. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol*. 1997;42(1):60-7.

Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):265-74.

Lechan RM, Toni R. Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., organizadores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 11 out 2018]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279126/>.

Leng G, Pineda R, Sabatier N, Ludwig M. 60 years of neuroendocrinology: the posterior pituitary, from Geoffrey Harris to our present understanding. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T173-85.

Likavec AM, Dickerman RD, Heiss JD, Liow K. Retrospective analysis of surgical treatment outcomes for gelastic seizures: a review of the literature. *Seizure*. 2000;9(3):204-7.

Lueth ET, Wood KE. McKusick Kaufman syndrome, complications arising at puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(6):e125-126.

Machado ÂBM. *Neuroanatomia funcional*. São Paulo: Atheneu; 2009.

Manjila S, Vogel TW, Chen Y, Rodgers MS, Cohen AR. Hypothalamic hamartoma simulating a suprasellar arachnoid cyst: resolution of precocious puberty following microsurgical lesion resection: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(1):101-7.

Markakis EA. Development of the neuroendocrine hypothalamus. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(3):257-91.

Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for refractory epilepsy caused by hypothalamic hamartomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(2-3):82-7.

McCormick D, Chong H, Hobbs C, Datta C, Hall PA. Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology*. 1993;22(4):355-60.

Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs. *Science*. 1984;226(4670):72-4.

Miyakubo H, Yamamoto K, Hatakenaka S, Hayashi Y, Tanaka J. Drinking decreases the noradrenaline release in the median preoptic area caused by hypovolemia in the rat. *Behav Brain Res*. 2003;145(1-2):1-5.

Mori K, Handa H, Takeuchi J, Hanakita J, Nakano Y. Hypothalamic hamartoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1981;5(4):519-21.

Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol.* 1985;42(4):318-35.

Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol.* 1989;6(3):227-75.

Morrison SF. Central neural control of thermoregulation and brown adipose tissue. *Auton Neurosci.* 2016;196:14-24.

Mullatti N, Selway R, Nashef L, Elwes R, Honavar M, Chandler C, Morris R, Jarosz J, Buchanan C, Polkey C. The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2003;44(10):1310-9.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-6.

Newton VE. Clinical features of the Waardenburg syndromes. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;61:201-8.

Ng Y, Rekate HL, Prenger EC, Chung SS, Feiz-Erfan I, Wang NC, Varland MR, Kerrigan JF. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(7):1192-202.

Ng Y-T, Rekate HL, Prenger EC, Wang NC, Chung SS, Feiz-Erfan I, Johnsonbaugh RE, Varland MR, Kerrigan JF. Endoscopic resection of hypothalamic hamartomas for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology.* 2008;70(17):1543-8.

Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. Oxytocin in the ventromedial hypothalamic nucleus reduces feeding and acutely increases energy expenditure. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(6):R737-45.

Northfield DW, Russell DS. Pubertas praecox due to hypothalamic hamartoma: report of two cases surviving surgical removal of the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30(2):166-73.

Okhai TA, Smith CJ. Principles and application of RF system for hyperthermia therapy. Londres: IntechOpen, 2013.

Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res*. 2017;118:74-81.

Paillas JE, Roger J, Toga M, Soulayrol R, Salamon G, Dravet C, Bureau M. Hamartoma of the hypothalamus. Clinical, radiological and histological study. Results of excision. *Rev Neurol (Paris)*. 1969;120(3):177-94.

Palmini A, Chandler C, Andermann F, Costa Da Costa J, Paglioli-Neto E, Polkey C, Rosenblatt B, Montes J, Martínez JV, Farmer JP, Sinclair B, Aronyk K, Paglioli E, Coutinho L, Raupp S, Portuguez M. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology*. 2002;58(9):1338-47.

Parrent AG. Stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of gelastic seizures associated with hypothalamic hamartoma: case report. *J Neurosurg*. 1999;91(5):881-4.

Parvizi J, Le S, Foster BL, Bourgeois B, Riviello JJ, Prenger E, Saper C, Kerrigan JF. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain*. 2011;134(10):2960-8.

Prigatano GP, Wethe JV, Gray JA, Wang N, Chung S, Ng Y-T, Prenger E, Kerrigan JF. Intellectual functioning in presurgical patients with hypothalamic hamartoma and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):149-55.

Prigatano GP. Cognitive and behavioral dysfunction in children with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(2):65-72.

Prince E, Hakimian S, Ko AL, Ojemann JG, Kim MS, Miller JW. Laser interstitial thermal therapy for epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):63.

Qin C, Li J, Tang K. The Paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function, and human diseases. *Endocrinology*. 2018;159(9):3458-72.

Quiske A, Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Schulze-Bonhage A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2006;47(1):153-8.

Rahmouni K. Cardiovascular regulation by the arcuate nucleus of the hypothalamus: neurocircuitry and signaling systems. *Hypertension*. 2016;67(6):1064-71.

Régis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, Dafonseca D, Chauvel P. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(8):881-95.

Régis J, Scavarda D, Tamura M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, Brue T, Morange I, Dafonseca D, Chauvel P. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14(2):73-9.

Rekate HL, Feiz-Erfan I, Ng Y-T, Gonzalez LF, Kerrigan JF. Endoscopic surgery for hypothalamic hamartomas causing medically refractory gelastic epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(8):874-80.

Renaud LP. A neurophysiological approach to the identification, connections and pharmacology of the hypothalamic tuberoinfundibular system. *Neuroendocrinology.* 1981;33(3):186-91.

Rhoton AL. The cerebrum. *Neurosurgery.* 2007;61(suppl_1):SHC-37-SHC-119.

Romanelli P. CyberKnife® radiosurgery as first-line treatment for catastrophic epilepsy caused by hypothalamic hamartoma. Cureus [Internet]. 12 de julho de 2018 [citado 23 out 2018]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/10628-cyberknife-radiosurgery-as-first-line-treatment-for-catastrophic-epilepsy-caused-by-hypothalamic-hamartoma>.

Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* 2015;20(3):254-79.

Rosenfeld JV, Freeman JL, Harvey AS. Operative technique: The anterior transcallosal transseptal interforniceal approach to the third ventricle and resection of hypothalamic hamartomas. *J Clin Neurosci*. 2004;11(7):738-44.

Rosenfeld JV. The evolution of treatment for hypothalamic hamartoma: a personal odyssey. *Neurosurg Focus*. 2011;30(2):E1.

Saper CB, Lowell BB. The hypothalamus. *Curr Biol CB*. 2014;24(23):R1111-6.

Savard G, Bhanji NH, Dubeau F, Andermann F, Sadikot A. Psychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2003;5(4):229-34.

Scholly J, Staack AM, Kahane P, Scavarda D, Régis J, Hirsch E, Bartolomei F. Hypothalamic hamartoma: epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia*. 2017;58:32-40.

Schulze-Bonhage A, Homberg V, Trippel M, Keimer R, Elger CE, Warnke PC, Ostertag C. Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Neurology*. 2004;62(4):644-7.

Schulze-Bonhage A, Ostertag C. Treatment options for gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma: interstitial radiosurgery. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(2):80-7.

Schulze-Bonhage A, Trippel M, Wagner K, Bast T, Deimling FV, Ebner A, Elger C, Mayer T, Keimer R, Steinhoff BJ, Spreer J, Fauser S, Ostertag C. Outcome and predictors of interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy. *Neurology*. 2008;71(4):277-82.

Schünke M. *Thieme atlas of anatomy*. Stuttgart; New York: Thieme; 2010.

Schwartz TH. Treatment options for hypothalamic hamartomas - No laughing matter. *Epilepsy Curr*. 2007;7(3):72-4.

Sener RN. Cranial MR imaging findings in Waardenburg syndrome: anophthalmia, and hypothalamic hamartoma. *Comput Med Imaging Graph*. 1998;22(5):409-11.

Sher PK, Brown SB. Gelastic Epilepsy. Onset in neonatal period. *Am J Dis Child*. 1960. 1976;130(10):1126-31.

Shim KW, Park EK, Kim D-S. Endoscopic treatment of hypothalamic hamartomas. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(3):294-300.

Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Kameyama S. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for giant hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg*. 2016;125(4):812-21.

Simeone KA, Sabesan S, Kim DY, Kerrigan JF, Rho JM, Simeone TA. L-Type calcium channel blockade reduces network activity in human epileptic hypothalamic hamartoma tissue. *Epilepsia*. 2011;52(3):531-40.

Siwanuwatn R, Deshmukh P, Feiz-Erfan I, Rekate HL, Zabramski JM, Spetzler RF, Rosenfeld JV. Microsurgical anatomy of the transcallosal anterior interforniceal approach to the third ventricle. *Oper Neurosurg*. 2005;56:390-6.

Starceski PJ, Lee PA, Albright AL, Migeon CJ. Hypothalamic hamartomas and sexual precocity. Evaluation of treatment options. *Am J Dis Child*. 1960. 1990;144(2):225-8.

Striano S, Meo R, Bilo L, Cirillo S, Nocerino C, Ruosi P, Striano P, Estraneo A. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. *Epilepsia*. 1999;40(3):294-302.

Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: Facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012;24(1):7-13.

Striano S, Striano P, Coppola A, Romanelli P. The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: Severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia*. 2009;50:62-5.

Striano S, Striano P, Sarappa C, Boccella P. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure*. 2005;14(4):232-9.

Sturm JW, Andermann F, Berkovic SF. "Pressure to laugh": an unusual epileptic symptom associated with small hypothalamic hamartomas. *Neurology*. 2000;54(4):971-3.

Suspitsin EN, Imyanitov EN. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*. 2016;7(2):62-71.

Swaab DF. Sexual orientation and its basis in brain structure and function. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(30):10273-4.

Swaab DF. *The human hypothalamus: basic and clinical aspects.* Amsterdam ; Boston: Elsevier; 2003..

Swanson LW, Cowan WM. The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *J Comp Neurol.* 1975;160(1):1-12.

Szymusiak R. Thermoregulation during sleep and sleep deprivation. In: *Encyclopedia of neuroscience* [Internet]. Elsevier; 2009 [citado 5 jun 2020]. p. 971-5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080450469000693>

Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Montes J, Rosenblatt B, Andermann F, Arnold D. Hypothalamic hamartomas and gelastic epilepsy: a spectroscopic study. *Neurology.* 1998;51(4):1046-50.

Tasker RR, Gildenberg PL, Lozano AM. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery* [Internet]. Berlin: Springer; 2009 [citado 9 jun 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69960-6>.

ten Donkelaar HJ, Hori A. The hypothalamus and hypothalamohypophysial systems. In: *Clinical neuroanatomy* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [citado 29 nov 2018]. p. 603-31. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-19134-3_13.

Troester M, Haine-Schlagel R, Ng Y, Chapman K, Chung S, Drees C, Prenger E, Rekate H, Kerrigan JF. EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1137-43.

Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O. The transcallosal—transforaminal approach to the third ventricle with regard to the venous variations in this region. *J Neurosurg*. 1997;87(5):706-15.

Unger F, Schröttner O, Haselsberger K, Körner E, Ploier R, Pendl G. Gamma knife radiosurgery for hypothalamic hamartomas in patients with medically intractable epilepsy and precocious puberty. Report of two cases. *J Neurosurg*. 2000;92(4):726-31.

Valdés JL, Sánchez C, Riveros ME, Blandina P, Contreras M, Farías P, Torrealba F. The histaminergic tuberomammillary nucleus is critical for motivated arousal: Histamine and motivated arousal. *Eur J Neurosci*. 2010;31(11):2073-85.

Van Der Sar A, Moffie D. Precocious puberty due to a hypothalamic tumour (hamartoma) in a Negroid boy. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35(3):345-57.

van Swieten MMH, Pandit R, Adan RAH, van der Plasse G. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus. *J Chem Neuroanat*. 2014;61-62:207-20.

Vann SD, Nelson AJD. The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. *Prog Brain Res*. 2015;219:163-85.

Vann SD. Re-evaluating the role of the mammillary bodies in memory. *Neuropsychologia*. 2010;48(8):2316-27.

Veendrick-Meekes MJB, Verhoeven WMA, van Erp MG, van Blarikom W, Tuinier S. Neuropsychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Behav*. 2007;11(2):218-21.

Vertes RP, Crane AM. Descending projections of the posterior nucleus of the hypothalamus: phaseolus vulgaris leucoagglutinin analysis in the rat. *J Comp Neurol*. 1996;374(4):607-31.

Wagner K, Wethe JV, Schulze-Bonhage A, Trippel M, ReKate H, Prigatano GP, Kerrigan JF. Cognition in epilepsy patients with hypothalamic hamartomas. *Epilepsia*. 2017;58(Suppl 2):85-93.

Wait SD, Abla AA, Killory BD, Nakaji P, ReKate HL. Surgical approaches to hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus*. 2011;30(2):E2.

Walter A, van der Spek L, Hardy E, Bemelmans AP, Rouach N, Rancillac A. Structural and functional connections between the median and the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain Struct Funct*. 2019;224(9):3045-57.

Ward HL, Small CJ, Murphy KG, Kennedy AR, Ghatei MA, Bloom SR. The actions of tuberoinfundibular peptide on the hypothalamo-pituitary axes. *Endocrinology*. 2001;142(8):3451-6.

Waxman SG. *Clinical neuroanatomy*. 27nd edition. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2013.

Weiner SF. Radiofrequency microneedling. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2019;27(3):291-303.

Weissenberger AA, Dell ML, Liow K, Theodore W, Frattali CM, Hernandez D, Zametkin AJ. Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):696-703.

Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*. 2010;72(1):551-77.

Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282-6.

Wilfong AA, Curry DJ. Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia*. 2013;54:109-14.

Wu J, Xu L, Kim DY, Rho JM, John PA, Lue L-F, Coons S, Ellsworth K, Nowak L, Johnson E, ReKate H, Kerrigan JF. Electrophysiological properties of human hypothalamic hamartomas. *Ann Neurol*. 2005;58(3):371-82.

Xu DS, Chen T, Hlubek RJ, Bristol RE, Smith KA, Ponce FA, Kerrigan JF, Nakaji P. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of hypothalamic hamartomas: a retrospective review. *Neurosurgery*. 2018;83(6):1183-92.

Yamaguchi S, Suzuki SO, Matsuo Y, Uesaka T, Matsukado K, Masui K, Iwaki T. Large hypothalamic hamartoma with calcification and cystic components in an adult--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(6):495-8.

Yamanaka K, Gouraud SS, Takagishi M, Kohsaka A, Maeda M, Waki H. Evidence for a histaminergic input from the ventral tuberomammillary nucleus to the solitary tract nucleus involved in arterial pressure regulation. *Physiol Rep*. 2017;5(5):e13095.

APÊNDICES

Apêndice A - Escala de Engel (Engel, 1993)

Classe I - Livre de crises incapacitantes

- A. Completamente livre de crises desde a cirurgia.
- B. Somente crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia.
- C. Algumas crises incapacitantes depois da cirurgia, mais livre de crises incapacitantes nos últimos 2 anos.
- D. Crises convulsivas generalizadas somente com a retirada dos medicamentos antiepilépticos.

Classe II - Raras crises incapacitantes ("quase" livre de crises)

- A. Inicialmente livre de crises incapacitantes, mas agora com raras crises.
- B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia.
- C. Mais do que raras crises incapacitantes depois da cirurgia, mas raras crises nos últimos 2 anos.
- D. Somente crises noturnas.

Classe III - Melhora significativa

- A. Redução significativa das crises.
- B. Intervalo prolongado livre de crises, maior que 50% do período de seguimento, mas inferior a 2 anos.

Classe IV - Sem melhora significativa

- A. Com redução do número de crises.
- B. Sem mudança apreciável em relação ao pré-operatório.
- C. Piora das crises após a cirurgia.

**Apêndice B - Escala da *International League Against Epilepsy* (ILAE)
(Wieser et al. 2001)**

Valores atribuídos:

- 1 - Livre de crises; sem auras
- 2 - Somente auras; sem crises
- 3 - De uma a três crises por ano; presença ou não de auras
- 4 - De quatro crises por ano até 50% de redução na linha de base das crises; presença ou não de auras
- 5 - Menos de 50% de redução na linha de base das crises; presença ou não de auras
- 6 - Mais de 100% de aumento na linha de base das crises; presença ou não de auras

Apêndice C - Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impressions*) (Busner e Targum, 2007)

(Índice de melhora global e eficácia, severidade da doença)

Utilizada a escala de melhora global:

0 - Não avaliado

1 - Melhora muito grande

2 - Melhora grande

3 - Melhora pequena

4 - Sem alterações

5 - Pequena piora

6 - Piora grande

7 - Piora muito grande

Clinical Global Impression (CGI)

1. Severity of Illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

- | | |
|-----------------------------|---|
| 0 = Not assessed | 4 = Moderately ill |
| 1 = Normal, not at all ill | 5 = Markedly ill |
| 2 = Borderline mentally ill | 6 = Severely ill |
| 3 = Mildly ill | 7 = Among the most extremely ill patients |

2. Global Improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 0 = Not assessed | 4 = No change |
| 1 = Very much improved | 5 = Minimally worse |
| 2 = Much improved | 6 = Much worse |
| 3 = Minimally improved | 7 = Very much worse |

3. Efficacy Index: Rate this item on the basis of drug effect only.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms	01	02	03	04
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

Reproduced from Guy W, editor: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare

Apêndice D - Classificação anatômica de Delalande e Fohlen (Delalande e Fohlen, 2003)

- Tipo I: origem no assoalho do III ventrículo, com plano horizontal de ligação (parahipotálâmico)
- Tipo II: interior do III ventrículo, com plano vertical de ligação (intrahipotalâmico)
- Tipo III: acima e abaixo do III ventrículo, com planos horizontal e vertical de ligação (componentes para e intrahipotalâmicos)
- Tipo IV: acima e abaixo do III ventrículo, com planos horizontal e vertical de ligação, representando lesões gigantes que em geral distorcem o III ventrículo (componentes para e intrahipotalâmicos)