

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM NEUROCIÊNCIAS

FERNANDA ALMEIDA BASTOS

**ANÁLISE PROSPECTIVA DE PRÓDROMOS DE
CRISES EPILÉPTICAS EM PACIENTES COM
EPILEPSIAS REFRATÁRIAS**

Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini
Orientador

Porto Alegre
2012

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM NEUROCIÊNCIAS

**ANÁLISE PROSPECTIVA DE PRÓDROMOS DE CRISES
EPILEPTICAS EM PACIENTES COM EPILEPSIAS REFRATÁRIAS**

FERNANDA ALMEIDA BASTOS

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Helena Itaquí Lopes

Porto Alegre

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

B327a Bastos, Fernanda Almeida

Análise prospectiva de pródomos em crises epilépticas em pacientes com epilepsias refratárias / Fernanda Almeida Bastos. - Porto Alegre: PUCRS, 2012.

102 f.: gráf. il. tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Helena Itaqui Lopes.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

1. EPILEPSIAS PARCIAIS/epidemiologia. 2. EPILEPSIA/prevenção & controle. 3. SINAIS E SINTOMAS. 4. MANIFESTAÇÕES NEUROCOMPORAMENTAIS. 5. VALOR PREDITIVO DOS TESTES. 6. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE. 7. ELETROENCEFALOGRAFIA. 8. GRAVAÇÃO EM VIDEO. 9. HUMANOS. 10. ADULTO. 11. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 12. ESTUDOS DE COORTES. I. Palmini, André Luis Fernandes. II. Lopes, Maria Helena Itaqui. III. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.U. 616.853:616.89-008.6(043.2)

N.L.M. WL 385

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Iván Izquierdo, homem brilhante e sensível, que acreditou nas minhas idéias e capacidade de trabalho, oportunizando a minha inserção no mundo da ciência e da pesquisa;

À Prof. Dr. Maria Helena Itaqui Lopes, pelo apoio desde o início do curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde;

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Palmi, pela confiança, pela orientação e por ter me proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento do meu trabalho como pesquisadora;

À Prof. Dr. Mirna Portuguez, pela atenção e suporte nos momentos difíceis;

Ao médico neurocirurgião Dr. Eliseu Paglioli e as neurologistas Dra. Carolina Torres e Dra. Marta Hemb agradeço a atenção, os ensinamentos e a oportunidade de poder ter acompanhado o trabalho, da equipe do PCE, com os pacientes com epilepsia. Isto foi fundamental para o meu aprendizado e para a realização desta pesquisa;

Aos colegas Vitor Hugo Machado, Kleber Santos, Ana Lúcia Aradziuk, Rosana Rotert e Carina Rossoni, pela amizade, companheirismo e apoio durante o curso de Pós-graduação;

À querida amiga Rosária Maria Lúcia Prena Geremia agradeço o carinho, a atenção e a ajuda durante o período do curso;

À Márcia Rollsing, Maria Dal Pozzo e Yuri Magalhaes, profissionais maravilhosos, que me receberam com carinho no ambulatório de epilepsia e no PCE. Agradeço o auxílio, que foi essencial para a realização desta pesquisa, além é claro, da amizade que desenvolvemos nestes cinco anos de convivência;

Aos médicos residentes da neurocirurgia e da neurologia Luis Carlos Marrone, Sheila Trentin, Renata Scalco, Michele Fighera, Carlo Manenti e Romulo França, agradeço a acolhida e o auxílio na realização deste estudo;

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo durante o curso;

À Ceres Oliveira, estatística, pela consultoria prestada nesta pesquisa;

A todos os funcionários do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas e das secretarias da Faculdade de Medicina e do Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, particularmente a Vanessa Santos e Ernesto Amaral da Silva, agradeço a atenção e a ajuda nos momentos difíceis da vida acadêmica;

A minha família, e as minhas amigas Magaly Ferrari, Adriana Tyburski e Luciane Gasperim, pelo amor, pela dedicação, pelo estímulo, pelo apoio incondicional e pela amizade necessários e fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional;

Ao meu querido e amado Eduardo, companheiro incansável, de todas as horas, agradeço a paciência, o apoio, a parceria, o carinho e os momentos de lazer e descontração, que foram essenciais para que eu conseguisse terminar este trabalho e vencer mais uma etapa importante em minha vida.

Crê nos que buscam a verdade.

Duvida dos que a encontraram.

André Gide

RESUMO

Introdução: A antecipação de crises epiléticas pode permitir intervenções agudas para reduzir danos físicos e psicológicos associados à ocorrência de crises inesperadas. Dados recentes sugerem que anormalidades elétricas desenvolvem-se durante muitas horas antes de uma crise, podendo ser clinicamente identificadas como pródromos de crises epiléticas. **Objetivos:** Nosso estudo se propôs a determinar, de forma objetiva e verificável, os tipos, a prevalência, a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo dos pródromos em pacientes com epilepsia parciais refratárias, assim como estudar os correlatos clínicos e psiquiátricos destes sintomas premonitórios. **Métodos:** Foram estudados 55 pacientes adultos, com pelo menos uma crise parcial gravada por monitoração por vídeo-EEG. Os pacientes observaram diversos sintomas que foram associados às crises iminentes, e estas informações foram registradas diariamente e complementadas pelos dados do registro da ocorrência real de crise epilética, de acordo com o vídeo-EEG. Dados clínicos e psiquiátricos detalhados foram correlacionados com as ocorrências de pródromos. **Resultados:** Trinta e seis pacientes (65%) relataram sintomas de pródromos, ocorrendo em uma mediana de 12 horas antes das crises epiléticas. Metade destes sintomas foram relacionados à alteração de humor. Sexo feminino, frequência de crises alta e história de transtorno depressivo grave, foram correlacionados, de modo independente, com a ocorrência dos pródromos. A especificidade média e o VPP ficaram um pouco acima de 80%, contrastando com a sensibilidade, e o VPN, um pouco abaixo de 60%. **Conclusão:** Pródromos, em um contexto de avaliação pré-cirúrgica, são comuns em pacientes com crises refratárias à medicação, devendo os mesmos ser discutidos com os pacientes, como um meio de antecipar as crises epiléticas e, assim, minimizar os danos ocasionados por

estas. O desenvolvimento de intervenções agudas, para prevenir as crises no momento em que os pródromos ocorrem, torna-se uma possibilidade interessante.

Palavras-chave: Crises epiléticas. Pródromos de crises epiléticas. Video-EEG utilizado em epilepsia. Transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

Background: Anticipation of epileptic seizures may allow acute interventions to reduce physical and psychosocial harm associated with unexpected attacks. Recent data suggest that electrical abnormalities evolve during many hours before a seizure and these may potentially be clinically identified as seizure prodromes.

Objectives: We aimed to determine, in an objective and verifiable fashion, the types, prevalence, sensitivity, specificity and predictive value of seizure prodromes in patients with refractory partial epilepsies, as well to study the clinical and psychiatric correlates of these premonitory symptoms. **Methods:** We studied 55 adult patients who had at least one focal seizure recorded during of video-EEG monitoring. Patients noted any symptoms they associated with impending seizures and that information was complemented daily by entering actual seizure occurrence according to video-EEG. Detailed clinical and psychiatric data were then correlated with the occurrence of prodromes. **Results:** Thirty-six patients (65%) reported prodromal symptoms, a median of 12 hours before seizures. Half were related to mood changes. Female sex, higher baseline seizure frequency and a history of more severe depressive disorders independently correlated with the occurrence of prodromes. Mean specificity and PPV slightly above 80% contrasted with sensitivity and NPV slightly below 60%. **Conclusion:** Seizure prodromes in the context of presurgical evaluation are common in adult patients with medically refractory seizures and should be discussed with patients as a means to anticipate seizures and thus minimize harm. Development of acute interventions to prevent seizures at the time of prodromes is an attractive possibility.

Key-words: Seizures. Seizure prodromes. Video-EEG use in epilepsy. Psychiatric Disorders.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de crises epilépticas	20
Figura 2 - “Ciclos da epilepsia”	25
Figura 3 - Esquema de disposição de eletrodos intracraniais, implantados diretamente no foco cerebral que origina as crises epilépticas.....	28
Figura 4 - Imagem do registro das descargas epilépticas pré-ictais e ictais, através da técnica de monitorização por vídeo-EEG, com eletrodos intra-craniais	29
Figura 5 - Exemplo da técnica de análise por vídeo-EEG das descargas epilépticas pré-ictais e ictais, com disposição de eletrodos de escalpe e intracraniais	30
Figura 6 - Sistema límbico.....	42
Figura 7 - Avaliação diagnóstica do pródomo em relação à crise em cada dia de internação do paciente.....	61
Figura 8 - Avaliação do tempo em que a crise ocorre após o pródomo, conforme o transtorno psiquiátrico associado à doença	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação internacional das epilepsias e síndrome epilépticas e condições relacionadas	17,18
Tabela 2 - Classificação internacional das crises epilépticas.....	20
Tabela 3 - Descritores das crises focais, de acordo com o grau de comprometimento durante a crise	21
Tabela 4 - Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias	23,24
Tabela 5 - Tipos e frequências de sintomas de pródromos.....	33
Tabela 6 - Tipos de sintomas de pródromos	36
Tabela 7 - Sintomas disfóricos pré-ictais ocorrendo em uma população de pacientes com epilepsias refratárias	38
Tabela 8 - Caracterização da população estudada	58
Tabela 9 - Caracterização da população em relação à epilepsia	59
Tabela 10 - Distribuição da amostra quanto aos pródromos	60
Tabela 11 - Relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos	62
Tabela 12 - Análise de Regressão de Poisson para avaliar fatores independentemente associados com a presença de pródomo	63
Tabela 13 - Associação das variáveis em estudo com o pródromo	64
Tabela 14 - Associação entre as descargas e a localização da lesão com o pródomo.....	65

LISTA DE SIGLAS

5HT - Serotonina

BAI - Inventário de Beck para Ansiedade

BDI - Inventário de Beck para Depressão

DA - Dopamina

DAE - Drogas Antiepilépticas

EEG - Eletroencefalograma

EET - Epilepsia Extra-Temporal

ELT - Epilepsia do Lobo Temporal

ELT/EH - Epilepsia do Lobo Temporal com Esclerose Hipocampal

EMLT - Epilepsia Mesial do Lobo Temporal

GABA - Ácido-Gama-Amino-Butírico

IDD - *Interictal Dysphoric Disorder*

ILAE - *International League Against Epilepsy*

MINI-Plus- *Mini International Neuropsychiatric Interview*, versão Plus

NE - Norepinefrina

PCE - Programa da Cirurgia da Epilepsia

PDS - *Periictal Dysphoric Symptoms*

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RMf - Ressonância Magnética Funcional

SP - Síndrome do Pânico

SPECT - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

TA - Transtorno de Ansiedade

TH - Transtorno do Humor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 EPILEPSIA	15
1.1.1 Terminologia e conceitos para classificar as crises epiléticas e a epilepsia	15
1.1.1.1 Nova classificação das crises epiléticas.....	19
1.1.1.2 Nova Classificação Internacional das Epilepsias conforme a Etiologia	21
1.1.1.3 Nova Classificação em relação ao Tipo de Epilepsia	22
1.2 EPILEPSIA E ASPECTOS GERAIS.....	24
1.2.1 Pródromos	26
1.2.1.1 Estudos de base elétrica	27
1.2.1.2 Estudos de base fenomenológica	31
1.2.3 Epilepsia e transtornos psiquiátricos	38
1.2.4 Tratamento cirúrgico da epilepsia	43
1.2.4.1 Avaliação pré-cirúrgica da epilepsia	45
1.3 ESCALAS E ENTREVISTA DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS E TRANSTORNO PSIQUIÁTRICOS	46
1.3.1 Inventários de Beck para Depressão (Beck Depression Inventory - BDI) .	46
1.3.2 Inventários de Beck para Ansiedade (Beck Anxiety Inventory - BAI)	47
1.3.3 Mini International Neuropsychiatric Interview, versão plus, 5.0 (MINI-Plus, versão	48
2 OBJETIVOS	50
2.1 OBJETIVO GERAL	50
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
3 POPULAÇÃO E MÉTODOS	51
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	51

3.2 POPULAÇÃO	51
3.2.1 Sujeitos recrutados	51
3.3 MÉTODOS	53
3.3.1 Coleta de dados	53
3.3.1.1 Instrumentos.....	53
3.3.2 Procedimentos	53
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
4 RESULTADOS.....	57
4.1 TIPOS DE PRÓDOMOS	59
4.2 PRÓDOMOS, OCORRÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS, SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALOR PREDITIVO (VP)	60
4.3 EPILEPSIA, PRÓDOMOS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	61
4.4 PRÓDOMOS E A ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	63
5 DISCUSSÃO	66
6 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS.....	75
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	80
ANEXO B - Protocolo - Pródromos em Epilepsia.....	82
ANEXO C - Tabela de Crises Epilépticas e Pródromos.....	87
ANEXO D - Carta de Submissão do Artigo.....	88
ANEXO E - Artigo.....	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma condição neurológica crônica, em que ocorrem crises epiléticas recorrentes, não provocadas e de forma inesperada. Isto porque a atividade elétrica neuronal, subitamente, torna-se excessiva e hiper-sincrônica, gerando descargas epileptiformes interictais ou crises epiléticas. Em razão disto, manifestações clínicas e comportamentais ocorrem, e o paciente pode apresentar um quadro com sintomas clínicos específicos, tais como: movimentos involuntários ou cessação dos mesmos, experiências sensoriais e psíquicas, distúrbios autonômicos, alteração da consciência, entre outros. No geral, há uma combinação destes sinais e sintomas. O diagnóstico é definido eletroclinicamente, a partir do tipo de crise epilética e do eletroencefalograma (EEG) (ENGEL, 2005).

1.1.1 Terminologia e conceitos para classificar as crises epiléticas e a epilepsia

A Comissão para a Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia da ILAE, até recentemente, classificava a epilepsia através de conceitos baseados nos conhecimentos adquiridos antes do advento dos estudos em neurociência e dos modernos aparelhos de exames de neuroimagem. A primeira publicação oficial da Comissão foi realizada em 1960 e reatualizada em 1981, e contemplava informações sobre a classificação das crises epiléticas. Os conceitos referentes à doença “epilepsia” foram publicados em 1989.

No entanto, a ILAE propôs, recentemente, uma nova classificação e terminologia para a epilepsia com o intuito de atualizar, documentar e uniformizar os novos conhecimentos sobre o cérebro, adquiridos nos últimos tempos. As novas informações, adquiridas por meio da biologia molecular, da engenharia genética e dos sofisticados exames de imagem, ampliaram e aprofundaram os conhecimentos sobre a estrutura cerebral e seu funcionamento. As novas tecnologias de imagem estrutural e funcional, por exemplo, como exames de ressonância magnética (RM), ressonância magnética funcional (RMf), de perfusão cerebral, metabolismo cortical por tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) e

tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitiram uma melhor identificação das alterações estruturais e funcionais na região do córtex epileptogênico e a distância (PALMINI et al., 1998).

Na área da neurofisiologia, a introdução de novos métodos computadorizados de vídeo-EEG, com a aplicação de eletrodos intracraniais, que analisam, de modo linear e não linear, as alterações da atividade elétrica cerebral, ajudaram a quantificar e avaliar melhor as descargas epiléticas em todas as suas fases: pré-ictais, ictais, interictais e pós-ictais (HAUT e LIPTON, 2009). Somado a isto, a maior experiência clínica dos especialistas em epilepsia possibilitou que o entendimento desta desordem neurológica ficasse mais consistente, e o seu diagnóstico mais acurado.

Seguindo este panorama e com objetivo didático, este trabalho irá expor as duas classificações propostas pela ILAE sobre epilepsia. Contudo, será utilizada como referência, para a descrição dos dados desta pesquisa, a primeira classificação e terminologia, visto que a mesma ainda encontra-se em vigor, sendo a mais conhecida e utilizada na prática clínica por médicos e especialistas em epilepsia.

Nesta primeira publicação (ENGEL, 1998), as diferentes epilepsias e síndromes epiléticas são classificadas a partir de três características fundamentais: tipo de crise epilética, etiologia, e idade de início das crises.

Em relação ao tipo de crise epilética, as mesmas podem ser parciais ou generalizadas. Nas crises parciais, a ativação neuronal ocorre em uma região específica (foco epilético), e dependendo da área cerebral envolvida, diferentes manifestações clínicas podem ocorrer, tais como alterações sensoriais, motoras, autonômicas, psíquicas, bem como comprometimento ou não da consciência. Quando a crise não envolve comprometimento da consciência, ela é denominada de crise parcial simples (CPS). Por outro lado, quando há comprometimento parcial ou total da consciência e o paciente torna-se irresponsivo, desconectando-se do ambiente, a crise é denominada de crise parcial complexa (CPC) (ENGEL, 1998).

As crises parciais podem sofrer um processo de generalização secundária, ou seja, a atividade epilética propaga-se para as demais regiões do encéfalo, gerando

fenômenos tônicos e clônicos, observados nas crises generalizadas tônico-clônicas. Sendo assim, este tipo de crise é denominado de crise parcial com generalização tônico-clônica secundária. Já a crise epiléptica generalizada é a crise na qual a primeira manifestação clínica ou eletrográfica envolve a ativação simultânea dos dois hemisférios cerebrais. Este tipo de crise é dividida em tônica, clônica, tônico-clônica, mioclônica, atônica, e de ausência (típica ou atípica) (TORRES, 2010).

Em relação à etiologia da doença, a epilepsia pode ser idiopática ou primária, na qual não há uma causa definida, pressupondo-se uma transmissão genética; ou secundária, na qual a epilepsia é apenas um sintoma de outra doença (infecção, traumatismo craniano, anormalidades do desenvolvimento cortical, tumor, esclerose hipocampal). Nos casos em que parece haver uma causa estrutural subjacente, mas que não pode ser identificada com métodos diagnósticos vigentes, a epilepsia é chamada de epilepsia criptogênica (TORRES, 2010).

Por fim, as diferentes síndromes epiléticas podem ser classificadas em relação à idade de início das crises, conforme mostra a Tabela 1, referente a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas e Condições Relacionadas (BECKER, 2005).

Tabela 1 – Classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas e condições relacionadas

1. Síndromes e Epilepsias Localizadas (locais, focais e parciais)

1.1 Idiopática (com início relacionado à idade)

Epilepsia benigna da infância com espícula centro-temporal
Epilepsia da infância com paroxismos occipitais
Epilepsia primária da leitura

1.2 Sintomática

Epilepsia parcial contínua progressiva crônica
Síndromes com quadros específicos de manifestação

- Epilepsia lobo temporal
- Epilepsia lobo frontal
- Epilepsia lobo parietal
- Epilepsia lobo occipital

1.3 Criptogênica

2. Síndromes e Epilepsias Generalizadas

2.1 Idiopática (com início relacionado à idade)

Convulsão familiar neonatal benigna
Convulsão neonatal benigna
Epilepsia mioclônica benigna do lactente

Epilepsia ausência da infância
 Epilepsia ausência juvenil
 Epilepsia mioclônica juvenil
 Epilepsia com crises tônico-clônicas ao despertar
 Outras epilepsias idiopáticas generalizadas
 Epilepsia desencadeadas por modos específicos de ativação

2.2 Criptogênica ou Sintomática

Síndrome de West
 Síndrome de Lennox-Gastaut
 Epilepsia mioclônica-astática
 Epilepsia com ausências mioclônicas

2.2.1 Sintomática

Etiologia inespecífica

Encefalopatia mioclônica precoce
 Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão
 Outras epilepsias generalizadas sintomáticas

2.3.2 Síndromes específicas

Crises epilépticas complicando outras doenças

3. Síndromes e Epilepsias Indeterminadas se Focais ou Generalizadas

3.1 Com Crises Focais e Generalizadas Crises neonatais

Epilepsia mioclônica grave do lactente
 Epilepsia com espícula-onda lenta contínua durante o sono lento
 Afasia epiléptica adquirida
 Outras epilepsias indeterminadas

3.2 Sem Inequivocas Características Focais ou Generalizadas

4. Síndromes Especiais

4.1 Crises Circunstanciais

Convulsões febris
 Crises isoladas ou estado de mal isolado
 Crises que ocorrem somente em evento tóxico metabólico

Já a nova classificação proposta pela ILAE (BERG et al., 2010), publicada no ano de 2010, redefine e simplifica os conceitos sobre epilepsia. Em relação às crises epilépticas, tanto a sua classificação quanto a sua definição foram alteradas por Fisher et al. (*in* BERG et al., 2010), que passaram a conceituar as crises epilépticas como “sinais e sintomas transitórios que ocorrem devido a uma atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica, do cérebro” (*in* BERG, 2010, p. 678).

A nova classificação elimina os termos “crise parcial simples”, “parcial complexa” e “parcial secundariamente generalizada”, utilizados desde 1981, por terem sido, muitas vezes, mal utilizados e mal interpretados. A distinção, realizada com base na alteração da consciência, para designar crises que ocorrem com ou

sem desconexão com o ambiente, por ser impossível de ser feita com exatidão, também foi suprimida. Embora esta caracterização não seja precisa, deve ser levada em consideração na avaliação diagnóstica, juntamente com as alterações cognitivas, a localização e a progressão da crise epiléptica. Isto porque, todos estes elementos são primordiais para um correto diagnóstico e consequente abordagem terapêutica.

1.1.1.1 Nova classificação das crises epiléticas (ILAE, 2005-2009)

a) Crises epiléticas generalizadas: A origem das descargas ocorre em um determinado ponto, generalizando-se rápida e bilateralmente através das redes neuronais de estruturas corticais e subcorticais, podendo não atingir todo o córtex cerebral. Ainda que, em alguns casos individuais, o início das crises possa aparecer de modo localizado, a localização e a lateralização podem não ser fatores tão relevantes para a ocorrência de diferentes crises. As crises generalizadas podem ser assimétricas.

b) Crises epiléticas focais: A origem da ativação neuronal ocorre em uma área específica, limitada a um hemisfério cerebral. Elas podem estar localizadas de maneira discreta ou distribuídas de uma forma mais abrangente. As crises focais podem ser originadas em estruturas subcorticais e, para este tipo de crise, o início do período ictal é relevante, considerando-se cada tipo de crise, com um modelo de propagação preferencial que pode envolver o hemisfério contralateral. Em alguns casos, entretanto, há mais que uma rede neuronal envolvida e mais que um tipo de crise, mas cada tipo de crise tem um local para o seu início. As crises focais não fazem parte de nenhum conjunto reconhecido de classes naturais, baseado no conhecimento atual dos mecanismos envolvidos.

A Figura 1, a seguir, exemplifica a ocorrência destes dois tipos crises, parcial e generalizada:

Figura 1 - Tipos de crises epiléticas



Fonte: Epilepsia: causas, sintomas, procedimentos e tratamento. Mediclick; 2011.

Abaixo, na Tabela 2, mostra-se a Classificação Internacional das Crises Epiléticas (ILAE, 2005-2009).

Tabela 2 - Classificação internacional das crises epiléticas (ILAE, 2005-2009)

Classificação das crises epiléticas
I- Crises generalizadas
1) Tônico-clônica (diversas combinações)
2) Ausência
Típica
Atípica
Ausência com características especiais
Ausência mioclônica
3) Mioclonia facial
Mioclônicas:
Mioclônica
Mioclônica atônica
Mioclônica tônica
4) Clônica
5) Tônica
6) Atônica
II- Crises focais
III- Crises não identificadas
IV- Espasmos epiléticos

Fonte: Berg et al., 2010.

Na Tabela 3, apresentam-se os descritores das crises focais, conforme o grau de comprometimento durante a crise.

Tabela 3 - Descritores das crises focais, de acordo com o grau de comprometimento durante a crise (ILAE, 2005-2009)

Descritores de crises focais
<p>1) Crises com ausência de comprometimento da consciência e da percepção (com observação de componentes motores ou autonômicos. Corresponde, aproximadamente, ao conceito de crise parcial simples):</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Crise focal motora” e “autonômica” (são termos que podem transmitir este conceito).
<p>2) Crises que envolvem somente fenômenos subjetivos sensoriais e psíquicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aura (corresponde a este conceito, endossado no glossário de 2001).
<p>3) Crises que envolvem comprometimento da consciência e da percepção (corresponde, aproximadamente, ao conceito de crise parcial complexa):</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Dyscognitive” é o termo que tem sido proposto para este conceito (Blumer et al., 2001).
<p>4) Crises convulsivas bilaterais (envolvendo componentes tônicos, clônicos ou tônico-clônicos). Esta expressão substitui o termo crise secundariamente generalizada.</p>

Fonte: Berg et al., 2010.

Dando seguimento à pesquisa, é apresentada a nova Nova Classificação Internacional das Epilepsias.

1.1.1.2 Nova Classificação Internacional das Epilepsias, conforme a Etiologia (ILAE, 2005-2009)

- a) Genética:** Presume-se que este tipo de epilepsia origina-se de um defeito genético, a partir do qual as crises epiléticas seriam o sintoma central. Esta designação não exclui a possibilidade de fatores ambientais, que podem contribuir para a manifestação da doença.
- b) Estrutural/metabólica:** A origem da desordem está relacionada às lesões estruturais, adquiridas por traumas, acidente vascular cerebral ou infecções. Igualmente, pode ter origem genética, devido a malformações corticais, como, por exemplo, a esclerose tuberosa.

- c) **Etiologias desconhecidas:** É um conceito neutro que serve para mostrar que a natureza da causa subjacente à epilepsia é desconhecida. A causa pode ser um defeito genético ou a consequência de um distúrbio ainda não reconhecido.

1.1.1.3 Nova Classificação em relação ao Tipo de Epilepsia (ILAE, 2005-2009)

Os termos “síndrome” e “doença” não são discriminados pela ILAE quanto à epilepsia, mesmo que haja razões para que isto ocorra. Contudo, dependendo do contexto, tais termos ainda são e continuarão sendo utilizados como sinônimos ao se referirem à epilepsia. Sendo assim, a ILAE propõe uma nova lista de entidades, para classificar as distintas formas de epilepsia. São elas:

- I) **Síndromes Eletroclínicas:** A palavra “síndrome” passa a ser utilizada de modo restrito para o grupo de entidades que podem ser identificadas, de modo confiável, por um conjunto de características e manifestações eletroclínicas.
- II) **Constelações:** Entidades clínicas distintas, organizadas com base nos tipos de lesões específicas e outras causas, que não componentes genéticos ou do desenvolvimento. Inclui-se aqui a Epilepsia Mesial do Lobo Temporal com esclerose hipocampal (EMLT/EH), Harmatoma Hipotalâmico, com Crises Gelastic, Epilepsia com Hemicônvolução e Hemiplegia, bem como Síndrome de Rasmussen.
- III) **Epilepsias Estruturais/Metabólicas:** Neste grupo, são incluídas as epilepsias específicas secundárias a lesões estruturais e as condições metabólicas.
- IV) **Epilepsias com Etiologias Desconhecidas:** Conhecidas anteriormente como “epilepsias criptogênicas” e agora, classificadas como aquelas que se originam em função de causas desconhecidas, ou seja, ainda não identificadas.

A seguir, são demonstradas, na Tabela 4, as Síndromes Eletroclínicas e outras Epilepsias.

Tabela 4 - Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias**I- Síndromes Eletroclínicas com início relacionado à idade:****a) Período Neonatal**

Epilepsia neonatal benigna familiar (ENBF)
 Encefalopatia mioclônica precoce (EMP)
 Síndrome Ohtahara

b) Primeira infância

Epilepsia da infância com migração de crises focais
 Síndrome de West
 Epilepsia mioclônica da infância (EMI)
 Epilepsia benigna infantil
 Epilepsia familiar benigna infantil
 Síndrome de Drave
 Desordens não progressivas na encefalopatia mioclônica

c) Infância

Crises febris plus (CF+) (com início na infância)
 Síndrome Panayiotopoulos
 Epilepsia com crises mioclônicas atônicas (denominadas antes de astáticas)
 Epilepsia benigna com espículas centrotemporais (EBECT)
 Epilepsia autossômica-dominante noturna do lobo frontal (EADNLT)
 Epilepsia occipital com início tardio na infância (tipo Gastaut)
 Epilepsia sem mioclonia
 Síndrome Lennox-Gastaut
 Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono (CSWS)
 Síndrome Landau-Kleffner (SLK)
 Epilepsia ausência da infância (EAI)

d) Adolescência-Adulto

Epilepsia ausência juvenil (EAJ)
 Epilepsia mioclônica juvenil (EMJ)
 Epilepsia com crises generalizadas tônico-clônicas
 Epilepsia mioclônica progressiva (EMP)
 Epilepsia autossômica dominante com características auditivas (EADA)
 Outras epilepsias do lobo temporal conhecidas

e) Relação menos específica quanto à idade

Epilepsia familiar focal, com focos variáveis (infância e vida adulta)
 Epilepsias reflexas

II- Constelações distintas

Epilepsia mesial do lobo temporal, com esclerose hipocampal (EMLT-EH)
 Síndrome de Rasmussen
 Crises gelastic com hamartoma hipotalâmico
 Epilepsia-hemiconvulsiva-hemiplégica

Epilepsias que não se enquadram em nenhuma destas categorias diagnósticas e podem ser, primeiramente, distinguidas com base na presença ou ausência de condições estruturais e metabólicas conhecidas (causa presumida) e com base nas características primeiras do início da crise (generalizada vs. focal).

III- Epilepsias organizadas e atribuídas às causas metabólicas-estruturais

Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heteretopias, etc.)

IV- Síndromes Eletroclínicas e outras Epilepsias:

Síndromes neurocutâneas (Esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc.)

Tumor

Infecção

Trauma

V- Angiomas

Insultos perinatais

Acidente Vascular Cerebral

Etc.

VI- Epilepsias que ocorrem devido a fatores desconhecidas**VII- Condições de crises epiléticas que tradicionalmente não são diagnosticadas como formas de epilepsia *per se*:**

Crises benignas neonatais (CBN)

Crises febris (CF)

Fonte: ILAE, 2005-2009 (in: Berg, et al, 2010).

1.2 EPILEPSIA E ASPECTOS GERAIS

Sendo a prevalência da epilepsia de 1% na população mundial (ENGEL, 2005), estima-se que 1% dos gastos em saúde, no mundo, possa ser com a doença, principalmente, em países em desenvolvimento (WORLD, 2005). Destaca-se que 40% das pessoas que têm epilepsia apresentam crises refratárias à medicação, isto é, não conseguem ter uma vida normal, sendo impedidas de realizar atividades corriqueiras do dia a dia, tais como: nadar, dirigir um automóvel e atravessar uma rua. Esta situação aumenta ainda mais o nível de estresse e o temor de se ter uma crise abruptamente, afetando, então, a qualidade de vida destas pessoas (HAUT e LIPTON, 2009).

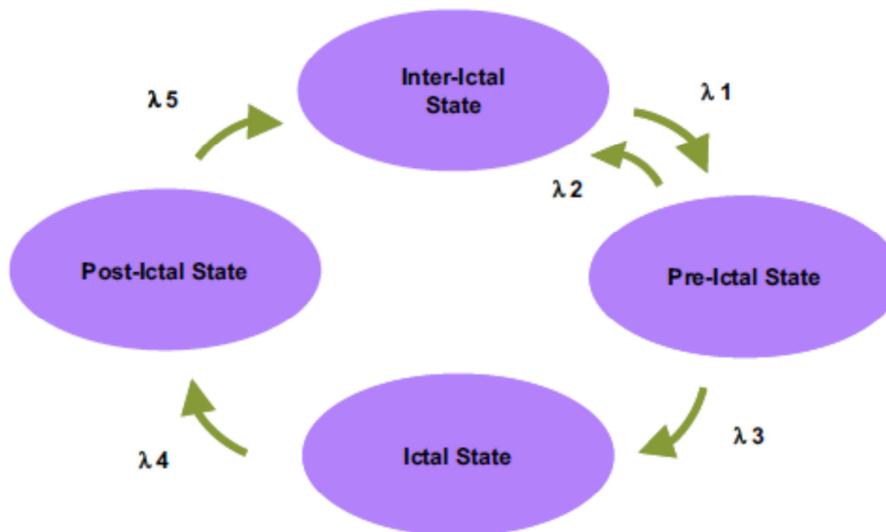
Nestes casos, o tratamento cirúrgico passa a ser uma possibilidade de intervenção terapêutica para o controle da doença (PALMINI et al., 1998) No entanto, alguns pacientes conseguem prever as suas crises e, desta forma, podem tomar medidas preventivas, para tentar impedir a ocorrência das mesmas (HAUT e LIPTON, 2009). Isto porque alterações subjetivas ocorrem minutos ou horas antes

do início da crise. Denominados “pródromos”, estes sintomas definiriam um período “pré-ictal”.

Neste sentido, é importante definir em relação à epilepsia, os termos “ictal”, “pós-ictal”, “interictal” e “pré-ictal”, visto que estão temporalmente ligados às crises epiléticas em pacientes com epilepsia. A crise, em si, é chamada de “período ictal” (de *ictus*, crise). Manifestações que se seguem ao final da crise são denominadas “pós-ictais” e, geralmente, envolvem períodos de confusão mental ou modificações de comportamento. Todo o tempo que decorre entre as crises epiléticas é conhecido como período “interictal”. Naturalmente, na maior parte do tempo, um paciente com epilepsia está no período interictal, quando apresenta o seu funcionamento habitual, sem crises. (ENGEL, 2005) (WORLD, 2005) (HAUT, 2009). A caracterização do período pré-ictal não está bem definida, e os estudos sobre o tema ainda estão em seu início.

Haut e Lipton (2009) denominam estes períodos de “ciclo da epilepsia” e os exemplifica através da Figura 2:

Figura 2 - “Ciclos da epilepsia”



Fonte: HAUT e LIPTON, 2009, p. 927.

A seguir, o foco desta pesquisa estará nos pródromos de crises epiléticas.

1.2.1 Pródromos

Segundo o Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa (1986), o conceito de “pródromo” vem do latim, *prodromu*, e refere-se a um fenômeno clínico que revela o início de uma doença, propatia.

Na epilepsia, a palavra “pródromos” designa os sintomas clínicos subjetivos, que poderiam, em tese, anunciar ao paciente e aos seus familiares a iminência de uma crise epiléptica minutos ou horas antes do início de sua ocorrência (HUGHES, 1993; LITT et al., 2002; SCHULZE-BONHAGE et al., 2006).

Maiwald et al. (2011) afirmam que aproximadamente 29% dos pacientes com epilepsia apresentam sintomas de pródromos até 30 minutos antes do início da crise epiléptica, e Schulze-Bonnhage et al. (2006) referem os sintomas de cefaléia e disforia, como as manifestações mais prevalentes de pródromos nos pacientes.

Entretanto, há uma dificuldade natural em definir o que são e quais são os pródromos, devido ao aspecto subjetivo dos mesmos. Além disto, é preciso diferenciar as manifestações prodrômicas das auras (PETITMENGIN et al., 2006), que não correspondem a um evento pré-ictal, mas representam a manifestação inicial de uma crise epiléptica parcial simples, envolvendo somente fenômenos subjetivos sensoriais e psíquicos, com ausência de comprometimento da consciência e da percepção. As auras ocorrem de modo súbito e intermitente, e sua caracterização já está estabelecidas conceitualmente (ENGEL, 2005; BERG et al., 2010).

O estudo de pródromos está no seu início, e a dificuldade em caracterizar e definir este período decorre também das diferentes metodologias e das análises estatísticas utilizadas pelos autores, não havendo um consenso entre os mesmos, para determinar o período de ocorrência em relação à crise ou, até mesmo, quanto à nomenclatura, podendo ser chamada de “sintoma pré-ictal”, “sintoma premonitório” ou “pródromo” (HAUT et al, 2009; HUGHES, 1993; LITT e ECHAUZ, 2002; SCHULZE-BONHAGE et al., 2006; PETITMENGIN et al., 2006).

No entanto, observam-se duas linhas de pesquisa acerca do tema: as de base elétrica e as de base fenomenológica. Os estudos de base elétrica partem da

análise quantitativa de Vídeo-EEG, com utilização de eletrodos intracraniais, posicionados diretamente no foco cerebral gerador da atividade elétrica. O objetivo é identificar alterações na variação da energia e da frequência das descargas epiléticas (LITT e ECHAUZ, 2002; LITT et al., 2001; NAVARRO et al., 2002; NAVARRO et al., 2011; MORMANN et al., 2006; ZIJLMANS et al., 2010; FELDWISCH-DRENTROP et al. 2011). Estes estudos são muito invasivos, realizados com número pequeno de pacientes internados e com diferentes modelos matemáticos para a análise dos dados.

Por outro lado, as pesquisas de base fenomenológica são qualitativas, não invasivas, com maior número de pacientes e, geralmente, realizadas em ambulatórios dos grandes centros de epilepsia do mundo. Elas visam identificar manifestações clínicas ou pródomos, por meio de entrevistas clínicas, diários de crises e/ou questionários de pródomos. Estes estudos baseiam-se nas descrições dos dados relatados e registrados pelos próprios pacientes (HAUT e LIPTON, 2009; HUGHES et al., 1993; SCHULZE-BONHAGE et al., 2006; PETITMENGIN, 2006; HAUT et al., 2007; HALL et al., 2009; SCARAMELLI et al., 2009; MULA et al., 2010).

1.2.1.1 Estudos de base elétrica

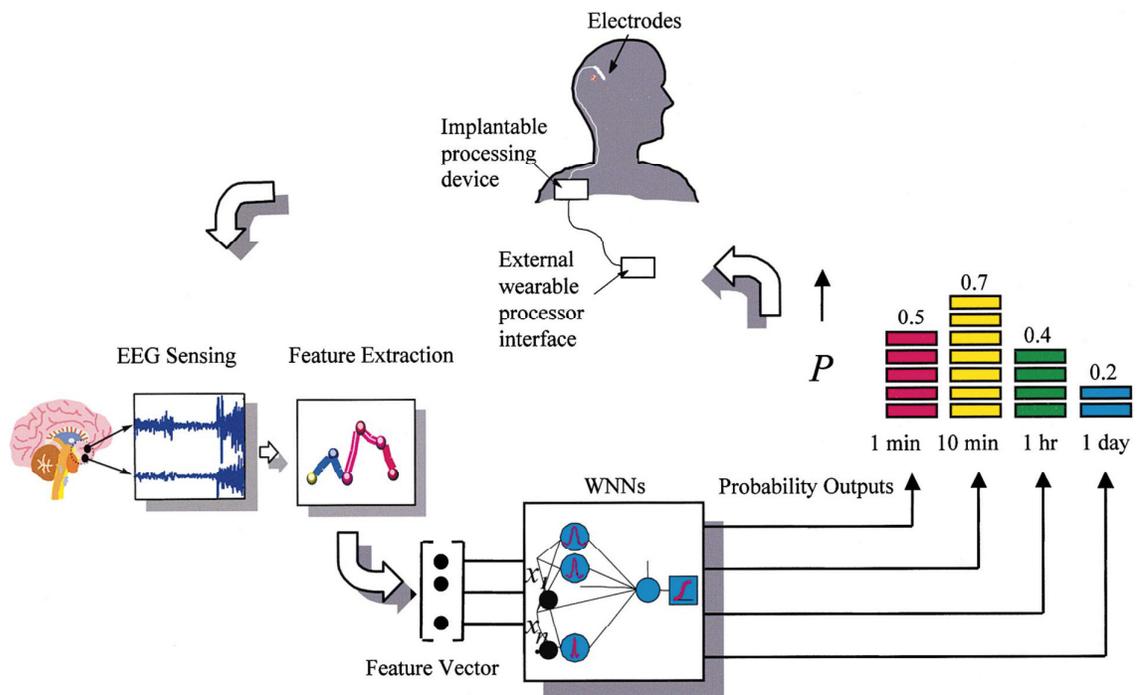
Nos estudos de base elétrica, a ênfase está na análise dos pródromos a partir da alteração da energia das descargas epiléticas, já identificada nos últimos anos. Estudos, cuja motivação não está diretamente centrada em uma “explicação biológica” do pródromo, de qualquer maneira, têm fornecido um suporte importante para esta base biológica. São estudos denominados ‘Análise não linear dos sinais do eletroencefalograma’, que permitem uma quantificação e evolução temporo-espacial da frequência e intensidade da atividade elétrica – epilética e não epilética – ao EEG (LITT e ECHAUZ, 2002; LITT et al., 2001).

Litt e Echauz (2002), pesquisadores que seguem esta linha, explicam que uma frequência aumentada de descargas epileptiformes (*spikes*) pode ocorrer em aproximadamente 20 minutos antes de crises parciais complexas do lobo temporal, e um aumento global e progressivo da “energia elétrica”, manifestada por “*bursts*” de descargas neuronais, pode acontecer e iniciar horas antes das crises epiléticas (LITT e ECHAUZ, 2002; LITT et al., 2001). Embora, não claramente especificadas, é

muito provável que estas modificações elétricas que ocorrem minutos ou horas antes de uma crise epiléptica sejam acompanhadas de manifestações clínicas, as quais são chamadas, nesta pesquisa, de “pródromos”.

Nas Figuras 3, 4 e 5 observam-se os exemplos do tipo de técnica e de análise realizadas nestes estudos, através da técnica de monitorização por vídeo-EEG. As descargas epilépticas são registradas por meio de eletrodos de escalpe ou intracraniais.

Figura 3 - Esquema de disposição de eletrodos intracraniais, implantados diretamente no foco cerebral que origina as crises epilépticas



Fonte: Litt et al., 2001, p. 61.

Figura 4 - - Imagem do registro das descargas epilépticas pré-ictais e ictais, através da técnica de monitorização por vídeo-EEG, com eletrodos intra-craniais

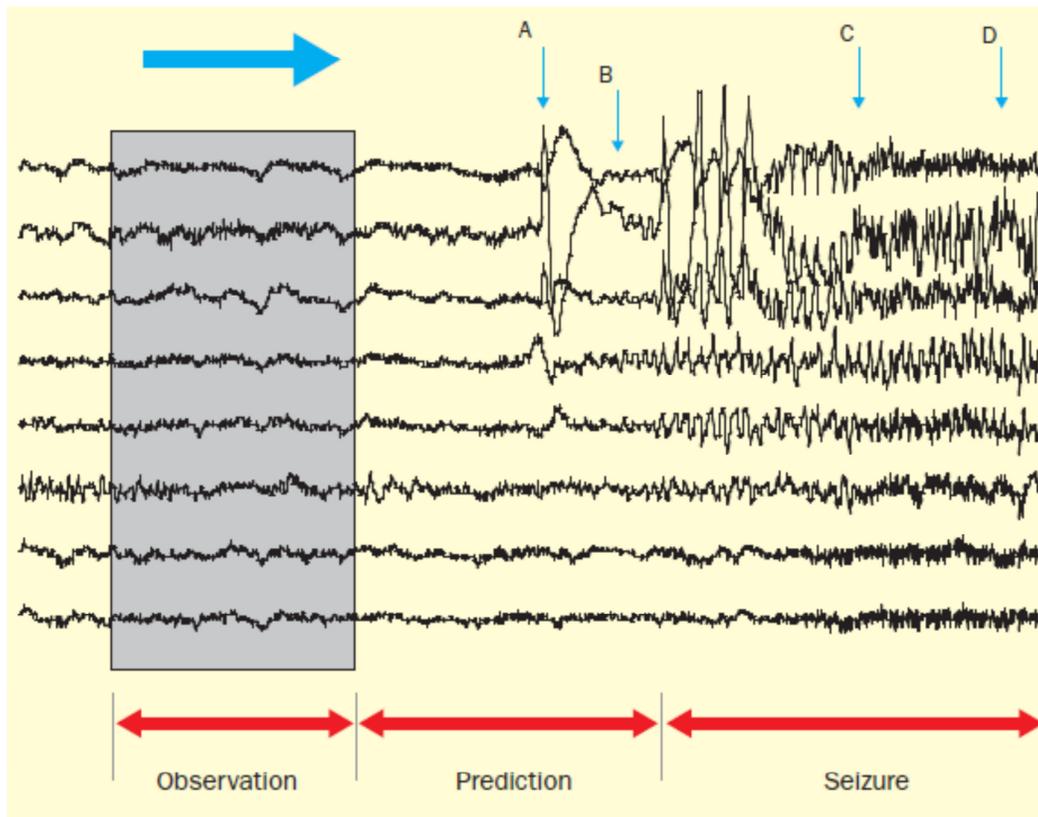


Figure 1. Times of importance to seizure prediction. A 10 s epoch of intracranial EEG from a patient implanted with hippocampal depth electrodes is shown. A is the time of earliest EEG change (EEC) associated with the seizure, compared with the patient's baseline background activity; it is found by moving backward in time from the unequivocal seizure onset until the earliest change from previous background activity is identified. B is the unequivocal EEG onset (UEO) of seizure activity and is the point when a seizure is clearly under way, even without knowledge that a clinical seizure follows. C is the time of earliest clinical change (ECC) from baseline behaviour. D is the time of unequivocal clinical seizure onset (UCO). The observation window is that segment of EEG being analysed. The prediction horizon is the time left from the processing window to the unequivocal EEG onset of the seizure.

Fonte: Litt e Echauz, 2002, p. 27.

Figura 5 Exemplo da técnica de análise por vídeo-EEG das descargas epilépticas pré-ictais e ictais, com disposição de eletrodos de escalpe e intracraniais

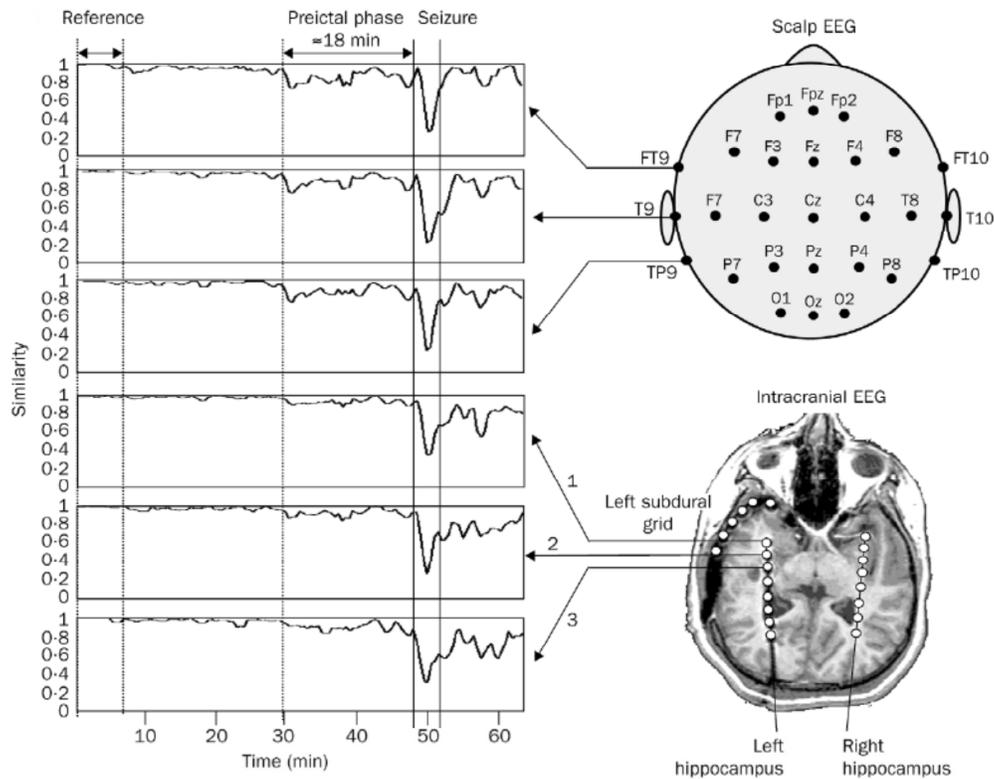


Figure 6. Spatial and temporal changes in similarity index, also including the EEG reference segment used for this running calculation, in a patient with temporal-lobe epilepsy. A diagram of the intracranial electrodes from which the intracranial EEG is recorded is included. Reproduced with permission of The Lancet Publishing Group.³¹

Fonte: Litt e Echauz, 2002, p. 23.

Através deste tipo de técnica, Litt et al. (2001) realizaram um estudo com 5 pacientes com epilepsia mesial do lobo temporal (EMLT), submetidos à avaliação pré-cirúrgica da epilepsia. A análise por vídeo-EEG, com eletrodos intracraniais, confirmou a ocorrência de “bursts” de energia, identificando um acúmulo desta, com um complexo de descargas epilépticas, formando-se horas antes da ocorrência da crise. Este complexo tornava-se mais prevalente 7 horas antes do início da crise e muito maior 50 minutos antes. Somado a isto, uma atividade elétrica subclínica, semelhante a uma crise epiléptica, ocorria de modo mais frequente 2 horas antes do início da crise. Os autores sugeriram, por conseguinte, que as crises epilépticas podem iniciar como uma cascata de eventos eletrofisiológicos muitas horas antes destas ocorrerem, e que medidas quantitativas da atividade elétrica pré-crise podem

ser empregadas para predizer as crises muito antes de suas manifestações clínicas ocorrerem.

1.2.1.2 Estudos de base fenomenológica

Os estudos de base fenomenológica, como já fora comentado, têm sua base na análise dos sintomas clínicos da doença epilepsia, principalmente dos sintomas subjetivos que ocorrem no período pré-ictal. Sendo assim, estas pesquisas utilizam, para a coleta destes dados, metodologias baseadas em longas entrevistas do tipo fenomenológicas, ou clínicas, com aplicação de questionários de pródromos e diários de crises e pródromos.

Petitmengin et al. (2006) utilizaram, em sua pesquisa, a entrevista fenomenológica, com duração de 90 minutos, para avaliar os sinais e sintomas de pródromos de crises epiléticas. O estudo retrospectivo incluiu nove pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de epilepsias parciais refratárias à medicação. Estes pacientes apresentavam crises parciais simples, do tipo aura, e parciais complexas. Os sintomas de pródromos foram definidos como os que ocorriam horas antes do início da crise epilética ($\leq 24h$), sendo diferenciados dos sintomas subjetivos sensoriais e psíquicos característicos das auras, que ocorriam poucos segundos ou minutos antes da crise. A metodologia utilizada, aplicada pelo neurologista com o paciente, estimulava a verbalização concreta de todos os sinais e os sintomas sobre ou relacionados a um tipo específico de crise focal, mais prevalente na vida deste paciente. Os resultados obtidos foram: aura em todos os pacientes ($n=9$) e sintomas de pródromos em mais de a metade da população ($n=6$), sendo os tipos de sintomas de pródromos mais prevalentes: cansaço, falta de energia ou fragilidade emocional ($n=4$); sensação de angústia, de hostilidade e de fracasso ($n=3$); e de mal-estar ($n=1$). Tais sintomas estavam associados à baixa concentração e dificuldade para falar, bem como à dor de cabeça, falta de coordenação, hipersensibilidade à luz e ao barulho. O período de ocorrência do pródromo, em relação à crise epilética, foi de 1h e 30 minutos (taxa média).

Scaramelli et al. (2009) ressaltam a importância de se caracterizar o tipo de pródromo e o momento em que o mesmo ocorre em relação ao início da crise, para poder distingui-lo da aura. Os autores encontraram, em seu estudo, sintomas de

pródromos, tais como: mudanças de comportamento, distúrbios cognitivos, alterações de humor, fadiga, distúrbios do sono e da fala, sintomas gastrointestinais, cefaléia, alterações no apetite, parestesias, distermia, sintomas álgicos, entre outros.

É o intervalo entre o aparecimento dos sintomas prodrômicos e a crise epiléptica que fazem com que o estudo destes fatores seja bastante relevante, pois o caráter imprevisível das crises torna a vida dos pacientes epilépticos tensa, insegura, já que nunca sabem em que momento ocorrerá uma crise, se em casa, dormindo ou na direção de um veículo em movimento, atravessando uma rua ou praticando um esporte aquático. O risco será maior, dependendo do tipo da crise e do local onde se encontra o paciente.

Apesar da potencial importância prática do estudo dos pródromos, este ainda está no seu início. Sendo assim, são discutidos os intervalos entre a ocorrência do pródromo e o início das crises – de 5 a 30 minutos a, no máximo, 24 horas (LITT e ECHAUZ, 2002; MAIWALD et al., 2011; SCHULZE-BONHAGE, 2006; PETITMENGIN et al., 2006; SACARAMELLI et al., 2009). Além disto, não está estabelecido se pródromos são mais frequentes antes das crises focais ou generalizadas, nem se os tipos específicos de pródromos guardam alguma relação com o tipo específico de crise subsequente (HUGES et al., 1993).

Scaramelli et al. (2009), buscando caracterizar esta fase pré-ictal, realizaram um estudo randomizado simples, com 100 pacientes (60 mulheres e 40 homens, entre 14 e 32 anos). Destes, 77 foram diagnosticados com epilepsia parcial (35 sintomática e 42 criptogênica) e 23, com epilepsia generalizada (18 idiopática, 4 criptogênicas e 1 sintomática). Sintomas de pródromos foram relatados por 39% dos pacientes da amostra, os quais ocorreram, mais frequentemente, naqueles que apresentavam epilepsias parciais (42%) em comparação com os que apresentavam epilepsias idiopáticas generalizadas (26%). Em 1/3 dos pacientes, os pródromos ocorriam até 6 horas antes do início da crise. Alterações no comportamento, distúrbios cognitivos e ansiedade/mudanças no humor foram as manifestações prodrômicas predominantes. Os sintomas que acontecem nestas três categorias foram caracterizados pelos autores da seguinte forma: a) **Alterações no comportamento:** irritabilidade e baixa tolerância; b) **Distúrbios cognitivos:** bradipsiquismo, aumento da latência para respostas verbais e motoras, falta de

coordenação, distúrbios na memória de curta duração e na atenção; c) **Ansiedade/mudanças de humor**: tensão, mal-estar, sujeito à tristeza, apatia e indiferença.

Na Tabela 5, abaixo, observam-se estes e outros tipos de pródromos encontrados nessa pesquisa, acima mencionada, e as suas respectivas frequências.

Tabela 5 - Tipos e frequências de sintomas de pródromos

Tipos de sintomas de pródromos	N
Alterações no comportamento	13
Distúrbios cognitivos	11
Ansiedade e alteração do humor	9
Fadiga	7
Distúrbios do sono	7
Distermia	6
Distúrbios da fala	4
Alterações na micção	4
Sintomas gastrointestinais	3
Dor de cabeça	2
Alterações no apetite	2
Parestesias	1
Dor	1
Outros	5
Total	75

Legenda: N = número de pacientes que reportaram pródromo

Fonte: Scaramelli et al., 2009, p. 248.

A natureza subjetiva dos pródromos dificulta a sua caracterização, por isto estes autores investigaram, de modo detalhado, os sintomas de pródromos através de entrevistas clínicas individuais, as quais um protocolo semiestruturado, com questionário de crises e pródromos, era preenchido pelo paciente junto com o

médico. O protocolo iniciava com a seguinte questão: “Ocorre algo, em um período de 24h, que anuncie que você terá uma crise?”. Respondia-se sim/não e, em caso de resposta afirmativa, o paciente deveria explicar e especificar o que ocorria com ele neste período, partindo de uma lista com 14 características, conforme, a Tabela 5, apresentada anteriormente.

Apesar disto, foram encontradas limitações que dificultaram a precisão da investigação, e os autores sugeriram que um estudo prospectivo iria permitir uma avaliação mais precisa do valor preditivo positivo dos pródromos.

Haut et al. (2007) comentam, em relação aos pródromos em epilepsia, que os estudos neurofisiológicos que incluem vídeo-EEG estão melhor documentados do que os estudos clínicos. Todavia, os autores realizaram um estudo clínico, em uma coorte de 155 sujeitos com epilepsia parcial e generalizada, em num um centro de atendimento terciário para epilepsia, nos Estados Unidos. Dos sujeitos recrutados, somente 134 preenchiam os critérios de inclusão – tais como idade igual ou maior que 18 anos, pelo menos uma crise epiléptica nos últimos doze meses e capacidade para registrar as suas crises em um diário – e foram incluídos na pesquisa. Estes pacientes foram treinados, para preencher diariamente, em casa e à noite, um diário de crises epilépticas que apresentava a seguinte questão: “Você acha que terá uma crise epiléptica nas próximas 24hs?”. A resposta era classificada em uma escala de 1 a 4, sendo: (1) extremamente provável, (2) um tanto provável, (3) um tanto improvável e (4) extremamente improvável. Outras informações, tais como a ocorrência ou não de crises epilépticas, o horário e as características do tipo de crise, também foram preenchidas. O diário era enviado à equipe de estudo por correio, todos os meses, e revisto individualmente, quando o paciente retornava para a avaliação mensal.

No período de segmento do estudo (novembro de 2002 a setembro de 2004), 71 pacientes retornaram com seus diários devidamente preenchidos para avaliação mensal. Assinala-se que 21% dos pacientes que tiveram crises conseguiram predizê-las, (OR 3.14 especificidade, 90%; sensibilidade, 37%). Além disto, alguns pacientes claramente tinham maior capacidade de predizer as suas crises, e isto se correlacionou com menor idade e maior frequência de crises, além de duplo aumento do risco de ocorrência de crises. Os pacientes que apresentavam epilepsia

parcial, refratária à medicação, foram capazes de predizer, com mais acurácia, as suas crises (85%), aumentando para 3.2 o risco de ocorrência de crise no dia seguinte à predição, além de apresentarem especificidade muito mais alta dentro do grupo preditor de crises epilépticas. Os autores propõem que a capacidade de prever crises pode estar relacionada tanto às características dos sintomas premonitórios quanto à capacidade do paciente em conhecer o perfil de suas crises.

Em outro estudo, Hall et al. (2009) aproveitaram os dados obtidos nesta coorte e realizaram outro tipo de análise, com enfoque na metodologia estatística, com o objetivo de avaliar a confiabilidade da predição das crises epilépticas. Para tanto, os autores desenvolveram três modelos de análise estatística, a partir dos dados obtidos pelo diário de crises epilépticas no período de 30 dias. Dessa forma, os seguintes modelos foram criados: 1) modelo grupo: cálculo sobre a análise de todos os dados obtidos de todos os pacientes avaliados; 2) modelo individual: cálculo sobre a análise somente das histórias individuais dos pacientes, ignorando a análise dos diários de crises dos demais participantes; 3) modelo combinado: combinação dos dois modelos anteriores. Os resultados levaram à conclusão de que o modelo combinado é o mais confiável, para a predição de crises epilépticas, resultando em 72% de sensibilidade e 80%, de especificidade, com 0.83 para curva de ROC.

Schulze-Bonhage et al. (2006) avaliaram 500 pacientes (251 homens e 249 mulheres), idade média de 38 anos, com epilepsia generalizada e parcial, em um estudo de coorte realizado em três centros de atendimento terciário, na Alemanha. O objetivo era avaliar sintomas de pródromos, levando-se em consideração a sua prevalência, o seu tipo e o período de ocorrência em relação à crise. A metodologia utilizada foi um questionário, aplicado e preenchido pelo paciente durante uma entrevista. Os resultados obtidos indicaram que 7% (35/500) dos pacientes apresentavam pródromos de crises epilépticas, sendo 30 destes, ou seja, a maioria, com diagnóstico de epilepsia parcial. O período médio de ocorrência dos pródromos em relação ao início da crise epiléptica foi de 90 minutos (30 min. - 24h), sendo os tipos mais comuns apresentados na Tabela 6:

Tabela 6 - Tipos de sintomas de pródromos

Tipos de sintomas de pródromos	Nº de pacientes que reportaram os sintomas
Agitação	10
Dor de cabeça	6
Mal estar	5
Náusea	2
Falha na concentração	2
Vertigem	2
Fadiga	2

Fonte: Estudo de Schulze-Bonhage et al., 2006, p. 85.

Sonolência e outros sintomas psíquicos, como sentimento de apreensão, tensão, irritabilidade, nervosismo e alteração na percepção, foram relatados individualmente.

Observa-se que tais sintomas psíquicos podem ocorrer em forma de crise epiléptica no período ictal; como sintomas de pródromo, no período pré-ictal; ou ainda, nos períodos interictais e pós-ictais, como sintomas relacionados à epilepsia.

Kraepelin, em 1923, foi pioneiro no estudo desta relação, seguido por Bleuler, em 1949 (*in* BLUMER, 2000; MULA et al., 2008, 2010). Estes autores foram os primeiros que mostraram que determinados pacientes com epilepsia apresentavam padrões de sintomas variados (pleomórficos), tais como irritabilidade, intercalada com humor eufórico, medo, ansiedade, dor, falta de energia e insônia. Blumer (2000) retomou e aprofundou o tema, demonstrando que pacientes hospitalizados com epilepsia crônica desenvolviam este e outros sintomas, em uma espécie de síndrome afetiva. Denominou tal síndrome “Interictal dysphoric disorder” (IDD) (Distúrbio disfórico interictal), caracterizando-a pela apresentação de oito sintomas afetivos-físicos, que ocorrem de modo intermitente, causando certo grau de desconforto ao paciente.

Tais sintomas foram organizados em 3 categorias: **1) sintomas depressivos transitórios:** humor deprimido, falta de energia, dor e insônia; **2) sintomas afetivos transitórios:** sintomas similares ao pânico e ansiedade; **3) sintomas específicos:** irritabilidade repentina e humor eufórico instável. Sintomas psicóticos, como

alucinação, paranoia e ilusão, podem ocorrer simultaneamente em alguns pacientes. O critério para diagnosticar a síndrome IDD seria a ocorrência de pelo menos três dos oito sintomas, ocorrendo em intensidade moderada ou severa, sendo a avaliação realizada através do *Interictal Dysphoric Disorder Inventory* (IDDI). Este instrumento, criado exclusivamente para avaliar a síndrome IDD, consiste em um questionário autoaplicativo, com 38 itens relacionados aos oito sintomas principais presente na síndrome. Os itens levam em consideração a presença ou não dos sintomas, sua frequência, sua severidade e comprometimento global. (MULA et al., 2008).

Mula e colaboradores (2010) identificaram que tais sintomas afetivos poderiam igualmente ocorrer em determinados pacientes, horas ou dias antes (menos de uma semana) da ocorrência da crise epiléptica, no período pré-ictal, como sintomas de pródromos. Tais sintomas foram denominados de *periictal dysphoric symptom* (PDS). A partir disto e com o objetivo de estudar melhor os sintomas PDS e a síndrome IDD e sua relação com as crises epilépticas, os autores decidiram realizar um estudo multicêntrico entre dois países, Itália e Alemanha. O estudo avaliou uma população de 142 pacientes, ambulatoriais, adultos (60 masculinos e 82 femininos) e com diagnóstico de epilepsia refratária (102 com epilepsia parcial, sendo 65 destes, com ELT; e 40, com epilepsia generalizada). A idade média destes pacientes foi de 42 anos ($\pm 14,4$) e a idade média de início da doença compreendeu um período de 23.0 anos ($\pm 18,1$). Os resultados identificaram a presença de sintomas como síndrome IDD, ocorrendo em 31 pacientes (21,8%). Destes, apenas 14 (9,8%) apresentavam os sintomas de forma “pura”, e 17 (11,9%) como sintomas ocorrendo simultaneamente como pródromos e como sintomas psiquiátricos. Os sintomas do tipo pródromos (PDS) foram descritos por 58,8% destes pacientes, ocorrendo horas ou dias antes do início da crise epiléptica; e relatados acontecendo em níveis de intensidade distintos: de modo crônico em 21,4%, e de modo infatigável em 35,7%.

Os autores salientaram que os sintomas IDD, que ocorreram no período que antecedia a crise epiléptica, como sintomas PDS, eram mais prevalentes do que os que ocorriam na fase pós-ictal. Os dados, dispostos na Tabela 7 abaixo, mostram este resultado.

Tabela 7 - Sintomas disfóricos pré-ictais ocorrendo em uma população de pacientes com epilepsias refratárias

IDD sintomas	Relação com as crises	N (%)
Sintomas depressivos transitórios: humor deprimido, falta de energia, dor e insônia	Antes	19 (13.3)
	Depois	17 (12)
	Durante	11 (7.7)
	Fora das crises	7 (4.9)
Sintomas afetivos transitórios: ansiedade e sintomas semelhantes ao pânico	Antes	16 (11.2)
	Depois	12 (8.4)
	Durante	9 (6.3)
	Fora das crises	5 (3.5)
Sintomas específicos: irritabilidade repentina e humor eufórico instável	Antes	19 (13.3)
	Depois	8 (5.6)
	Durante	10 (7)
	Fora das crises	7 (4.9)

Legenda: N (%) = número de pacientes da amostra estudada

Fonte: Mulla et al., 2010, p. 4.

1.2.3 Epilepsia e transtornos psiquiátricos

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica que afeta as funções cognitivas, as emoções, o comportamento e a vida social, causando grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Alguns estudos investigativos sobre o tema usam o termo “psicopatologia”, referindo-se à epilepsia, visto que estes pacientes podem desenvolver vários tipos de problemas, tais como doenças psiquiátricas, desordens emocionais mal adaptativas, dificuldades de ajustamento psicossocial, características específicas de comportamento e de personalidade (MULA et al., 2010; WINKELS et al., 2005; VAALER, 2009).

Palmini (s/d) explica que não faltam razões para que as pessoas com epilepsia apresentem baixa qualidade de vida, já que estes pacientes convivem com o que se denomina “learned helplessness”, que significa “aprender” a esperar pelo pior ou, no caso, pela crise epiléptica, ou seja, passam a maior parte do tempo em estado de apreensão. Somado a isto, as drogas antiepilépticas geralmente desencadeiam efeitos colaterais também nas esferas da cognição, do comportamento, da motricidade e em funções fisiológicas, como o controle do peso corporal e da atividade hormonal. No entanto, a alta prevalência de transtorno do

humor (TH) nestes pacientes seria o principal determinante da qualidade de vida em níveis baixos.

Bragatti et al. (2010) destacam uma taxa de prevalência de comorbidades psiquiátricas nestes pacientes, em torno de 20 a 40%, podendo este valor dobrar, dependendo da população estudada.

Kanner (2007, 2009, 2009) cita o transtorno de humor como a comorbidade psiquiátrica mais prevalente na população de doentes com epilepsia, com uma taxa entre 20 e 50%, especialmente nas pessoas que têm baixo controle de suas crises. O autor explica a associação entre doenças psiquiátricas e epilepsia e a alta prevalência dos transtornos de humor nesta população pelo fato de estas desordens ocorrem em áreas cerebrais comuns, que compartilhem de condições e mecanismos neurológicos patogênicos afins. O hipocampo e a amígdala seriam as principais zonas comprometidas, bem como os sistemas de neurotransmissores serotonina (5HT), norepinefrina (NE), dopamina (DA), glutamato e ácido-gama-amino-butírico (GABA). A deficiência no circuito de transmissão do 5HT, particularmente no processo de recapitação, levaria a uma diminuição dos seus níveis de concentração no cérebro, no plasma e nas plaquetas. Esta situação possibilita a ocorrência da depressão, seguida de suicídio, caso o transtorno psiquiátrico não seja tratado. O autor salienta ainda que estudos *postmortem* de cérebros de pacientes epiléticos revelam falhas na transmissão serotoninérgica, que estariam associadas a defeitos no núcleo dorsal da rafe em pacientes com depressão maior e que cometeram suicídio.

A questão é ampla, tanto que diversos estudos investigam a associação entre transtornos psiquiátricos e epilepsia. Nestas pesquisas o foco está em diferentes aspectos, tais como os neuroquímicos, os biológicos e os comportamentais. Nos estudos com ênfase nas epilepsias focais, a epilepsia do lobo temporal (ELT) é a melhor compreendida. Isto porque esta síndrome é a mais prevalente entre os pacientes com epilepsia, especialmente naqueles com crises refratárias à medicação. Nestes casos, a cirurgia para a retirada da zona cerebral epileptogênica passa a ser uma técnica que possibilita a cura e/ou o controle da doença, além de esclarecer de modo consistente a forma como o cérebro funciona. A análise do tecido cerebral, ressecado e estudado pelos especialistas da área, permite tal conhecimento (PALMINI et al, 1998; PAGLIOLI et al, 2004; BECKER, 2005).

Complementando o assunto, Becker (2005) enfatiza que as síndromes epilépticas do lobo temporal são as mais prevalentes na população adulta. Este tipo de síndrome envolve as estruturas temporais, englobando áreas neocorticais (giros temporais inferior, médio e superior), límbicas (giro denteado, corno de Ammon e *subiculum* do hipocampo). E “as crises advindas das estruturas temporais mesiais límbicas são responsáveis por 60 a 75% dos casos de epilepsia parcial” (BECKER, 2005, p. 7). As crises epilépticas que envolvem a região amígdala-hipocampo são caracterizadas, dentre outros sintomas, por desconforto epigástrico ascendente, náuseas, sinais autonômicos e outros sintomas, como medo, pânico, alucinações olfativo-gustativas, borborigmos, eructações, palidez, sensação de entumescimento e rubor facial.

Alguns destes sintomas também ocorrem na Síndrome do Pânico (SP), que é um tipo, dentre outros, que se enquadra no diagnóstico de Transtorno de Ansiedade (TA), segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV, 1995, p. 375), a SP é caracterizada:

por um período distinto no qual há um início súbito de intensa apreensão, temor ou terror, frequentemente associados com sentimentos de catástrofe iminente. Durante estes ataques, estão presentes sintomas, tais como falta de ar, palpitações, dor ou desconforto torácico, sensação de sufocamento e medo de “ficar louco” ou perda do controle.

Tompson et al. (2000) explicam a semelhança dos sintomas encontrados na Síndrome do Pânico (SP) e nas crises epilépticas focais (parciais), pois os pacientes com epilepsia podem ter sintomas de pródromos, tais como tensão, ansiedade e depressão. E as crises epilépticas que ocorrem no lobo temporal, geralmente, incluem sintomas afetivos, de medo e sintomas autonômicos, que incluem alterações na cor da pele, na pressão sanguínea e nos batimentos cardíacos. Há certa dificuldade em discriminar tais sintomas e identificar a qual entidade pertence, assim como em saber se são somente sintomas psiquiátricos, somente sintomas neurológicos da doença epilepsia ou a sobreposição de ambos. Contudo, os autores lembram que o diagnóstico correto para a Síndrome do Pânico inclui, pelo menos, quatro sintomas de uma lista de 13, segundo os critérios do DSM-IV, organizados da seguinte forma: **sintomas físicos**, tais como: palpitação, sudorese, tremor, falta de ar, dor no peito, sensação de sufocamento, náusea, fraqueza, arrepios, rubor e

parestesia; e **sintomas afetivos**, tais como: medo de perder o controle e de morrer, desrealização e despersonalização. Os autores destacam o tempo de duração dos sintomas para a compreensão e discriminação diagnóstica. Nas crises epiléticas, os sintomas ocorreriam de modo breve, em segundos, ou poucos minutos, correspondendo a própria crise; na SP, os sintomas persistiriam por mais tempo, variando entre muitos minutos a horas.

Através da patologia cerebral que acomete os pacientes com epilepsia, explica-se o motivo pelo qual há a sobreposição entre os sintomas neurológicos e os psiquiátricos. O cérebro doente tem o seu funcionamento comprometido, e isto pode influenciar na expressão de sintomas psiquiátricos, como os encontrados na depressão, especialmente em pessoas que apresentam ELT refratária à medicação. Nestes pacientes é comum encontrar a presença de algumas formas de alteração de humor com apresentação idêntica à encontrada em pacientes que não têm epilepsia. Entretanto, os tipos e o número de sintomas que ocorrem não são suficientes para a realização do diagnóstico de Depressão e/ou Transtorno do Humor Bipolar, mas para a síndrome IDD (MULA et al., 2010).

A questão é ampla e diversos autores discutem a relação entre transtornos psiquiátricos e epilepsia. Todavia, considerando as epilepsias focais, a epilepsia mesial do lobo temporal (EMLT), com lesão do tipo esclerose, é a mais comum entre os doentes, além de ser a que apresenta mais baixa resposta às medicações antiepiléticas. A EMLT envolve estruturas cerebrais específicas, como o sistema límbico, por isto ela também pode ser denominada “epilepsia límbica” (OLIVEIRA et al., 2010).

A Figura 6 exemplifica esta questão, ilustrando as áreas cerebrais que envolvem o sistema límbico e as estruturas associadas (PURVES, p. 633, 2005):

Figura 6 - Sistema límbico

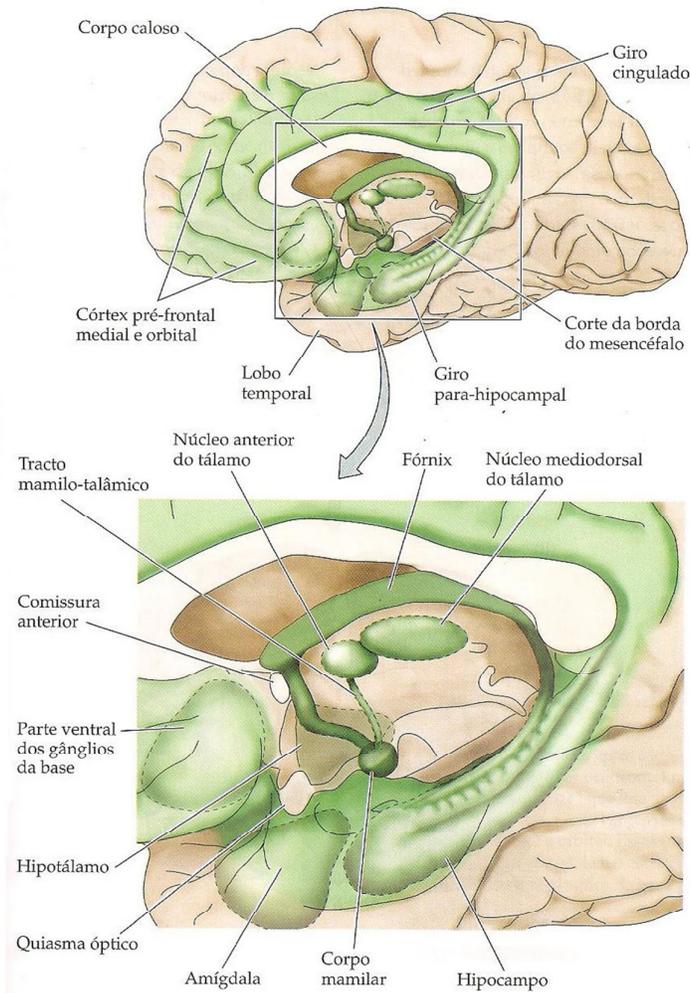


Figura 29.4 Conceção moderna do sistema límbico. Dois componentes especialmente importantes do sistema límbico inicialmente não enfatizados em considerações anatômicas do circuito límbico são o córtex pré-frontal orbital-medial e a amígdala. Embora alguns investigadores considerem ser o conceito do sistema límbico algo fora de moda, nenhuma nova idéia emergiu para substituí-lo.

Oliveira et al. (2010) investigaram a frequência e a intensidade de desordens psiquiátricas em pacientes com diagnóstico de ELT, em um estudo transversal, com 73 pacientes ambulatoriais, realizado no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, no Brasil. Este serviço é reconhecido, no país, como referência no tratamento de pacientes com epilepsia refratária à medicação. No estudo, foram utilizados instrumentos neuropsiquiátricos, tais como: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Entrevista Psiquiátrica Clínica (MINI-PLUS), Escala Hamilton para Ansiedade (HAM-A) e Depressão (HAM-D) e Escala para Avaliar Sintomas Psiquiátricos de Modo Breve (BPRS). Os resultados

obtidos demonstraram uma taxa de ocorrência de transtornos psiquiátricos de 70%, sendo os TH a desordem mais frequente nestes pacientes (49,3%).

Bragatti et al. (2010) realizaram outro estudo sobre o mesmo tema, porém, em uma coorte com 98 pacientes adultos, com diagnóstico de ELT, pertencentes ao ambulatório do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), região sul do Brasil. O objetivo foi investigar sintomas neuropsiquiátricos por meio da aplicação do instrumento Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica. Os resultados encontrados pelos autores revelaram uma alta prevalência de transtornos psiquiátricos nestes pacientes, com taxa de 54%, sendo o TH a desordem psiquiátrica também mais frequente, com taxa de 18,4%.

1.2.4 Tratamento cirúrgico da epilepsia

Na epilepsia, cerca de 30-40% dos pacientes não conseguem controlar as suas crises completamente mediante o uso de drogas antiepilépticas (DAE), sendo que 15 a 20% destes pacientes possuem crises refratárias ao tratamento medicamentoso. Neste sentido, a cirurgia da epilepsia passa a ser uma indicação terapêutica (BECKER, 2005).

Para a indicação cirúrgica são levados em consideração diversos fatores, tais como: a eficácia e os efeitos adversos das drogas antiepilépticas (DAE); os tipos e as frequências das crises; e o tipo (ou tipos) e a localização da lesão (ou das lesões); bem como o tipo de síndrome epiléptica.

Nas situações em que envolve a utilização de DAE, a indicação cirúrgica ocorre: 1) para pacientes que recebem tratamento farmacológico adequado, com poucos ou sem efeitos colaterais, mas persistem com crises que afetam o seu funcionamento global; 2) para pacientes que fazem uso de DAE, no entanto as mesmas não surtem efeito no controle das crises, além de acarretarem efeitos colaterais importantes; 3) para os pacientes que conseguem um controle adequado das crises, todavia as doses ou as combinações das DAE os incapacitam para uma vida normal.

No que concerne às crises, aos seus tipos e às frequências, a cirurgia é indicada para os pacientes que apresentam crises que levam à perda da

consciência, podendo causar danos físicos pela queda, ou para as crises que são acompanhadas de comportamentos estigmatizantes (como, por exemplo, os obscenos), ou de auras desagradáveis ou danosas, ou ainda apresentarem uma frequência mínima de uma crise imprevisível a cada um ou dois meses e não responderem ao esquema adequado de 3 DAE. Contudo, os pacientes que apresentam crises do tipo parciais complexas e/ou parciais secundariamente generalizadas (tônico-clônicas), são frequentemente mais encaminhados para avaliação da cirurgia da epilepsia (BECKER, 2005).

Em relação à lesão epilética, Duncan et al. (*in* BECKER, 2005, p. 24) sugerem que:

as crises secundárias a gliomas de baixo grau e crescimento indolente, seguido por pequenos angiomas cavernosos e epilepsias temporais associadas à esclerose mesial temporal, têm prognóstico positivo de controle das crises após a cirurgia.

Os autores ressaltam que níveis de melhora, após a cirurgia, são observados em até 70% dos casos. Ao contrário, as cicatrizes causadas por lesões pós-traumáticas e displasias corticais extensas apresentam um diagnóstico mais reservado.

Já as lesões, características da síndrome epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), que acontecem nas estruturas temporais límbicas, como a amígdala e o hipocampo, representam 50 a 70% dos casos cirúrgicos, realizados nos grandes centros (BECKER, 2005).

Paglioli et al. (2004) referem-se à epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal unilateral (ELT/EH) como a síndrome que apresenta melhores resultados com o tratamento cirúrgico, pois o paciente consegue ficar livre de suas crises e manter-se assim por muitos anos.

Becker (2005) comenta que, embora a epilepsia não limite totalmente a vida da pessoa, é imprescindível que o doente acredite que a sua vida seria melhor sem as crises, ou seja, tenha confiança no tratamento cirúrgico. Também, é importante um entendimento adequado pelo paciente e seus familiares sobre as possíveis complicações pós-operatórias, sobre o real significado de um tratamento deste

porte, sendo os procedimentos a serem realizados e seus riscos esclarecidos detalhadamente, assim como o prognóstico de controle das crises após a cirurgia.

1.2.4.1 Avaliação pré-cirúrgica da epilepsia

A avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia de difícil controle tem por finalidade identificar as “zonas” de disfunção ou a “zona epileptogênica”. Esta é definida como a porção do córtex cerebral cuja ressecção é necessária e suficiente para controlar as crises habituais do paciente (PALMINI et al. 1998).

Para a investigação pré-operatória é necessário o trabalho de uma equipe multidisciplinar, especializada no tratamento da epilepsia – com neurologistas, neurocirurgiões, neuropsicólogos, médicos especialistas em análise de exames de imagens e técnicos em monitoramento de vídeo-EEG – e a aplicação de diversos instrumentos.

O primeiro instrumento é a entrevista de anamnese, que coleta a história clínica detalhada do paciente, podendo fornecer informações importantes sobre a localização da lesão, a provável etiologia da alteração cortical subjacente e o impacto funcional das crises na vida do paciente. O exame físico neurológico é o segundo passo. O objetivo é determinar a existência e a severidade de alterações motoras ou visuais importantes, com a finalidade de identificar e localizar a região cortical, associada à alteração neurológica.

A terceira etapa é a avaliação neurofisiológica. A técnica utilizada é o monitoramento prolongado por telemetria, com registro simultâneo do EEG e das crises do paciente. Eletrodos de escalpo captam a atividade elétrica das descargas epilépticas ictais e interictais e das crises eletrográficas, e o comportamento do paciente é gravado simultaneamente em um vídeo, para posterior correlação dos dados, possibilitando, assim, uma análise mais precisa das regiões corticais afetadas (PALMINI et al., 1998). Porém, em alguns casos, nos quais a zona epileptogênica não pode ser identificada de modo conclusivo, eletrodos intracraniais, em formas de tiras ou de placas, são dispostos diretamente sobre o córtex cerebral ou então em forma de agulha, em profundidade, com o objetivo de detectar o início do foco da atividade epiléptica (BECKER, 2005).

A avaliação por neuroimagem, tanto estrutural quanto funcional, é outro recurso utilizado. A Ressonância Magnética (RM) é o exame que possibilita a melhor identificação das alterações estruturais, definindo a existência, a localização e a extensão das lesões epileptogênicas. E, no caso das lesões no lobo temporal, são fundamentais para o delineamento das estratégias cirúrgicas mais apropriadas (PALMINI et al., 1998). Outras técnicas, como Testes de Perfusão (SPECT) e do Metabolismo Cerebral (PET e RM Funcional), igualmente são empregadas.

Por fim, testes neuropsicológicos são realizados, com o intuito de avaliar as funções cognitivas do paciente. A memória (verbal e não verbal), a capacidade visuoespacial, a construcional e as funções executivas são verificadas através de uma bateria de testes neuropsicológicos, fornecendo, desta forma, indícios adicionais de disfunções em regiões corticais específicas (PALMINI et al., 1998).

A partir disto, os dados levantados, por meio das técnicas apresentadas, apontam evidências localizatórias de natureza e relevância distintas. Palmmini et al. (1998, p. 866) comenta que “uma avaliação pré-operatória bem feita consiste de uma judiciosa integração de todos os achados localizatórios, sintetizados no delineamento, o mais aproximado possível da ‘zona epileptogênica’”.

1.3 ESCALAS E ENTREVISTA DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Para a realização deste estudo foram utilizados instrumentos que avaliam sinais e sintomas psiquiátricos e diagnosticam transtornos psiquiátricos, com base nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3ª (DSM III) e 4ª edições (DSM IV) e CID-10.

1.3.1 Inventários de Beck para Depressão (*Beck Depression Inventory – BDI*)

O BDI é um inventário, autoaplicativo, que avalia sintomas e intensidade de depressão, baseados nos critérios diagnósticos do DSM III, discriminando indivíduos normais de deprimidos ou ansiosos. Ele foi criado por Beck e outros pesquisadores em 1961 e traduzido para o português em 1982, sendo validado por Gorestein e Andrade (in Maluf, 2002). Mostrou ser um instrumento com alta

confiabilidade (0,86) e boa validade, quando comparado ao diagnóstico realizado por profissionais, como o *Stait-Trait Anxiet Inventory* (STAI) e com a escala de Hamilton (MALUF, 2002).

O instrumento está estruturado em 21 categorias de sintomas e atitudes, que descrevem manifestações comportamentais, cognitivas, afetivas e somáticas da depressão, como: humor; pessimismo; sentimentos de fracasso; insatisfação; sentimentos de culpa, de punição, de autodepreciação, de autoacusação; desejo de autopunição; crises de choro; irritabilidade; isolamento social; indecisão; inibição no trabalho; distúrbios do sono; fadigabilidade; perda de apetite, de peso e de libido; e preocupação somática (MALUF, 2002).

Cada categoria contém quatro ou cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos. A pontuação para cada tipo varia de zero a três, sendo zero a ausência de sintomas depressivos e três, a presença dos sintomas mais intensos. O diagnóstico é realizado a partir dos escores que são: 0-9, ausência de depressão ou presença de sintomas depressivos mínimos; 10-18, depressão leve à moderada; 19-29, depressão moderada à grave; e 30-63, depressão grave.

O ponto de corte, proposto por Beck e Beamesderfer (1974) para o diagnóstico de depressão clinicamente significativa, é de 21 pontos ou mais, sendo a utilização de um ponto de corte mais alto, implicando maior especificidade no diagnóstico. Maluf (2002) comenta que alguns autores acreditam que o BDI tem a capacidade de fazer a distinção entre pacientes com depressão maior e distímicos dos não deprimidos, e o escore 23 é sugerido como ponto de corte para depressão maior.

1.3.2 Inventário de Beck para Ansiedade (Beck Anxiety Inventory – BAI)

O inventário BAI foi cuidadosamente desenvolvido, com o escopo de avaliar o rigor dos sintomas de ansiedade em pacientes deprimidos, diferenciando-os dos que apresentam sintomas de depressão. A escala possui 21 itens, que descrevem sintomas comuns em quadros de ansiedade, variando em uma escala de 4 pontos, em que 0 significa ausência de sintoma e 3, o escore para sintomas de ansiedade,

em grau severo. A soma de todos os itens resulta em um escore total que pode variar de 0 a 63 pontos (MALUF, 2002).

A escala apresentou boa consistência interna ($\alpha = 0,92$), por isto a validade de sustentação dos dados é conveniente, para ser usada em populações psiquiátricas, como um critério e um resultado de medida seguro e confiável, para avaliar sintomas de ansiedade (MALUF, 2002).

1.3.3 *Mini International Neuropsychiatric Interview, versão Plus, 5.0 (MINI-Plus, versão 5.0)*

O MINI é uma entrevista diagnóstica, padronizada e breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10 e destinada à prática clínica e à pesquisa em atenção primária e em psiquiatria, podendo ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido (de 1 a 3 horas) (AMORIM, 2002).

De acordo com Amorim (2002), o instrumento é organizado por módulos de diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sua sensibilidade, a despeito de um possível aumento de falso-positivos. Para permitir a redução da duração da entrevista, são utilizadas as seguintes estratégias:

- a) A prioridade é a exploração dos transtornos atuais, de forma a guiar o clínico na escolha da terapêutica mais adaptada;
- b) A cotação das questões é dicotômica (Sim/Não);
- c) Para todas as seções de diagnóstico (exceto a seção “transtornos psicóticos”), uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas;
- d) A disfunção, induzida pelos transtornos, e a exclusão de causas somáticas e/ou tóxicas dos sintomas não são sistematicamente exploradas;
- e) Os algoritmos são integrados à estrutura do questionário, permitindo, assim, estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista.

Segundo a autora, a versão Plus do MINI mais detalhada gera diagnósticos positivos referentes aos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV, bem como é destinada à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, na clínica e na pesquisa em psiquiatria. O MINI Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV, incluindo os Transtornos Psicóticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta pesquisa foi estudar os pródromos de crises epiléticas nos pacientes avaliados no Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a ocorrência, os tipos e o poder preditivo de pródromos em uma amostra de pacientes com epilepsias parciais, refratárias ao tratamento medicamentoso, submetidos à avaliação pré-cirúrgica da epilepsia;
- b) Identificar os principais tipos de pródromos e as suas frequências;
- c) Analisar em que momento ocorreram os pródromos antes das crises epiléticas;
- d) Verificar se existe associação entre as seguintes variáveis:
 - Tipo de pródromo e localização da crise epilética;
 - Tipo de pródromo e síndrome epilética;
 - Momento de ocorrência de pródromo e tipo de pródromo;
 - Transtorno de Ansiedade e ocorrência de pródromos;
 - Transtorno de Humor e ocorrência de pródromos.
- e) Definir comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia e pródromos de crises epiléticas.

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte, com coleta de dados prospectivos.

3.2 POPULAÇÃO

3.2.1 Sujeitos recrutados

Os sujeitos recrutados pertenciam ao Programa de Cirurgia da Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, situado em Porto Alegre, RS, Brasil. Eles estavam internados para avaliação pré-cirúrgica da epilepsia, por apresentarem crises refratárias à medicação. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Pesquisa e de Ética desta Universidade, e todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento (ANEXO A).

Os sujeitos incluídos eram pacientes que tinham idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de epilepsia parcial refratária à medicação, e apresentavam, pelo menos, uma crise nos últimos seis meses. Pacientes não epiléticos ou epiléticos, incapazes de descrever as suas crises, com alguma comorbidade que impedia a sua comunicação, e/ou com QI < 80 foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes foram acompanhados e avaliados, individualmente, pela equipe do PCE, composta de médicos neurologistas, neurocirurgiões, residentes de medicina e especialista em análise de imagens, além de neuropsicólogas e técnica em encefalografia. O processo de avaliação e investigação pré-cirúrgica da epilepsia iniciava com a entrevista neurológica clínica, seguida pelo monitoramento por vídeo-EEG (realizado em um período mínimo de 24h), pela realização do exame de imagem (RMN) e pela aplicação de testes neuropsicológicos – com aplicação do teste WAIS-R (estimado) para o escore de QI e demais testes para funções de memória.

Dados sobre a doença foram definidos, tais como a localização e o tipo de epilepsia: epilepsia do lobo temporal, epilepsia extratemporal e epilepsia

generalizada. Pacientes com história de crises parciais com EEG normal ou descargas não localizadas e RMN normal foram classificados com epilepsia, mas, com localização não sabida.

Para a investigação dos pródromos foi necessário diferenciar os diversos tipos de sintomas encontrados, distinguindo cada um conforme o momento de sua ocorrência, sua duração e sua frequência, levando-se em consideração os períodos do ciclo da epilepsia (Haut e Lipton, 2009): pré-ictal, ictal, pós-ictal e interictal.

Sendo assim, sintomas de pródromo foram definidos como aqueles que iniciam no período mínimo de 10 minutos e máximo de 24h antes do início da crise epiléptica. Eles persistem em sua duração até a ocorrência da crise, quando se extinguem, sendo característico do período pré-ictal. Para fins estatísticos, os intervalos de tempo de ocorrência do pródromo, antes do início da crise, foram determinados, arbitrariamente, da seguinte forma: 10 – 15min; 15 – 30min; 30min – 1h; 1h – 3h; 3h – 6h; 6h – 12h e 12h – 24h.

Os sintomas sensoriais e psíquicos, que ocorrem 5min antes da crise, de forma súbita, intermitente e com duração breve foram definidos como aura, ou crise parcial simples, característicos do período ictal. Já o sintoma que ocorre após a cessação da crise epiléptica, ou seja, relacionado ao evento ictal, com duração de segundos, minutos ou algumas horas, foi definido como sintomas pós-ictal, característico do período pós-ictal do ciclo da epilepsia.

Os sintomas que ocorrem e persistem em sua duração e frequência após o evento ictal, tornando-se marcantes no período interictal, ou seja, no período de ausência de crise epiléptica, foram caracterizados como sintomas psiquiátricos, relacionados a transtornos psiquiátricos.

A partir disto, 63 pacientes adultos, internados no PCE, foram avaliados e acompanhados diariamente, em um período mínimo de 5 dias (podendo se estender a um período máximo de 10 dias, conforme a necessidade de tempo para que o diagnóstico neurológico fosse estabelecido). Dos 63 pacientes avaliados, 60 receberam o diagnóstico de epilepsia e 3, de crises não epilépticas psicogênicas (CNPS). Dos 60 pacientes com epilepsia, 1 apresentou epilepsia generalizada e 4 possuíam $QI < 80$, sendo excluídos da análise deste estudo, restando 55 pacientes

que preencheram os critérios de inclusão da pesquisa e foram incluídos na análise estatística. Dos 55 pacientes, 15 (27,2%) apresentaram diagnóstico de Epilepsia Extra-Temporal (EET) e 40 (72,7%), de Epilepsia do Lobo Temporal (ELT).

Todos os pacientes foram avaliados por meio de um protocolo, criado com base nos estudos fenomenológicos já existentes para avaliação de pródromos (HAUT e LIPTON, 2009; HUGHES et al., 1993; SCHULZE-BONHAGE et al., 2006; PETITMENGIN, 2006; HAUT et al., 2007; HALL et al., 2009; SCARAMELLI et al., 2009; MULA et al., 2010).

O período de avaliação e acompanhamento ocorreu entre setembro de 2009 e outubro de 2010.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Coleta de dados

3.3.1.1 Instrumentos

1) Entrevista de anamnese, para a avaliação da epilepsia; 2) Questionário de pródromos, para a investigação de pródromos; 3) Tabela/diário de crises e pródromos, para anotação da ocorrência de crises epilépticas e pródromos; 4) Inventários de Beck, BDI e BAI, para avaliação de sintomas de depressão e ansiedade respectivamente; 5) Entrevista semiestruturada, para reavaliação de pródromos e da tabela/diário de crises e pródromos; 6) Questionário MINI-Plus, para investigação de transtornos psiquiátricos.

3.3.2 Procedimentos

O acompanhamento e a avaliação dos sujeitos ocorreram de modo individual e diário, de acordo com os dias de internação de cada paciente, seguindo as seguintes etapas:

1ª etapa. Realizada no 1º ou 2º dia de internação, conforme o horário em que o paciente internava no PCE; pacientes que se internavam à noite só seriam avaliados no dia seguinte, pela manhã. No primeiro contato com o paciente, a

pesquisadora realizava uma entrevista, com duração de 90 minutos, para a aplicação do protocolo (ANEXOS B e C). O mesmo era estruturado em:

1) *Entrevista de anamnese* (ANEXO B): Realizada com o paciente junto com o seu familiar, no leito, com o objetivo de investigar dados demográficos e da doença epilepsia. Registrava-se: idade; sexo; estado civil; escolaridade; ocupação; perfil social (utilização de benefício ou aposentadoria, em caso de impossibilidade para o trabalho); história da doença (passada e atual); ocorrência de crise epiléptica (tipo, frequência, duração e período de ocorrência da mesma); diagnóstico de epilepsia (complementados com os dados dos exames de vídeo-EEG e de MRI), tipo de síndrome epiléptica e tempo de duração desta; história de doença psiquiátrica; uso de medicação, seu tipo e sua dose.

2) *Questionário de pródromos* (ANEXO B): Utilizado para avaliar a presença ou não de pródromos antes das crises epiléticas, levando-se em consideração o tipo, a frequência e o tempo de ocorrência em relação à crise. Iniciava com a seguinte questão: “Você tem alguma sensação até 10 min. antes da crise, como se fosse um aviso de que vai ter uma crise epiléptica?”. Em caso de resposta positiva, as sensações eram caracterizadas como pródromos e classificadas, segundo o seu tipo.

3) *Tabela/diário de crises e pródromos* (ANEXO C): esta era apresentada ao paciente e ao seu familiar após a entrevista de anamnese, bem como o questionário de pródromos, para que fossem registrados, diariamente e a qualquer momento do dia e da noite, os dados referentes às crises epiléticas e aos pródromos. Os dados referiam-se à ocorrência, tipo, duração e hora de ocorrência das crises epiléticas; tipo e dose da medicação utilizada; ocorrência, tipo, duração e hora da ocorrência dos pródromos em relação à crise. A tabela/diário permanecia no leito do paciente, sendo reavaliada e também preenchida pela pesquisadora em sua visita diária ao paciente. Esta ocorria de segunda à sexta, no início, meio e final da manhã, e nas segundas, quartas e sextas-feiras, no início, meio e final da tarde.

Ressalta-se que os dados, referentes às doses das medicações, foram coletados juntamente com os médicos neurologistas da equipe do PCE e anotados na tabela diariamente, visto que as mesmas eram reduzidas de modo gradual e

diário, conforme o seguinte protocolo: 100% da dose da medicação no momento da internação; 75% da dose no segundo dia; 50% no terceiro dia; 25% no quarto dia; e retirada total da medicação no quinto dia de internação hospitalar, nos casos indicados para tal procedimento.

2ª etapa. Realizada no segundo (ou terceiro) dia de internação do paciente. Eram entregues ao paciente e seu familiar os *Inventários de Beck*, autoaplicáveis, para depressão (BDI) e ansiedade (BAI). Os pacientes preenchiam os mesmos, entregando-os à pesquisadora no dia seguinte ao recebimento.

3ª etapa. Ocorria no terceiro (ou quarto) dia de internação. A pesquisadora reavaliava, no leito, junto com o paciente e familiar, os dados obtidos nos *Inventários BDI, BAI*. O objetivo era investigar sinais e sintomas de depressão e ansiedade discriminando-os dos sintomas de pródromos. Ressalta-se que, nesta etapa, outros inventários (Affect, HCL-32, SCL-90) que investigam diversos sintomas psiquiátricos e orgânicos foram aplicados, pela pesquisadora. O objetivo era auxiliar na discriminação dos sintomas relacionados ao ciclo da epilepsia, já citados anteriormente. Todavia, os escores destes inventários não foram levados em consideração na avaliação final deste estudo.

4ª etapa. No quarto (ou quinto) dia de internação, realizava-se a *entrevista semiestruturada* para reavaliação dos sintomas de pródromos e análise da tabela/diário de crises e pródromos. O objetivo era discriminar sintomas relacionados aos pródromos e às crises epiléticas.

5ª etapa. No quinto (ou sexto) dia da internação, a pesquisadora revia todos os dados dos inventários e aplicava o *questionário MINI-Plus*, versão 5.0, em uma entrevista com o paciente e seu familiar. A mesma tinha por objetivo explorar sinais e sintomas psiquiátricos e diagnosticar (ou não) a síndrome IDD e outros 26 tipos de transtornos psiquiátricos de acordo com DSM-IV. O tempo de duração desta entrevista era de 90 minutos.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados referentes aos pacientes pesquisados foram organizados sob a forma de um banco de dados no programa *Microsoft Excel®* (Microsoft), sendo,

posteriormente, exportados para análise estatística no *SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 16.0.

As prevalências foram calculadas com respectivos intervalos de confiança de 95%. As variáveis quantitativas, com distribuição simétrica, foram descritas através da média e do desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa. Para a associação entre variáveis, foram utilizados os testes *Qui-Quadrado (χ^2)*, para duas variáveis categóricas, e a *Correlação Linear de Pearson*, para duas variáveis quantitativas, com distribuição normal; *Teste t*, para uma variável dicotômica e uma variável quantitativa, com distribuição normal; *ANOVA*, para uma variável categórica politômica e uma variável quantitativa com distribuição normal, com *post-hoc* de Tukey; *Mann Whitney*, para uma variável dicotômica e uma variável quantitativa, sem distribuição normal; *Kruskal-Wallis*, para uma variável politômica e uma variável quantitativa, sem distribuição normal; *Correlação de Spearman*, para duas variáveis quantitativas, sem distribuição normal; e, para avaliar fatores independentemente associados com a presença de pródromos, utilizou-se a *Análise de Regressão de Poisson*.

4 RESULTADOS

Dos 55 pacientes com epilepsias parciais, avaliados no PCE do Hospital São Lucas da PUCRS, 40 (72,7%) apresentaram diagnóstico de epilepsia do lobo temporal (ELT) e 36 (65,5%), pródromos seguidos de crises epiléticas. Destes, 23 (65,7%) eram do sexo feminino. O tipo de pródromo mais frequente foi o de alteração de humor ocorrendo em 28 (50,9%) pacientes; o tempo de ocorrência do pródromo em relação à crise epilética foi de 12h (Mediana (P25 – P75) 12 (4 – 24); a média de idade dos pacientes foi de 33,8 anos. As características da população estudada encontram-se nas Tabelas 8 e 9, e dos pródromos de crises epiléticas na Tabela 10.

Os resultados mostraram ainda que não houve diferenças em relação ao estado civil dos pacientes, sendo 24 (43,6%) solteiros e 25 (45,5%) casados. Quanto à lateralidade, a grande maioria é destra, 48 (87,3%). A escolaridade média, em anos, foi de $9,9 \pm 3,5$, sendo que 48 (87,3%) pacientes exerciam uma atividade profissional. Todavia, 25 (45,5%) necessitaram afastar-se de suas funções, recorrendo à ajuda financeira governamental, devido à incapacidade gerada pela doença. Dessa forma, 17 (30%) pacientes lançaram mão do benefício auxílio doença e 10 (18,2), de aposentadoria por invalidez.

Os dados referentes às crises epiléticas (cálculo para valores em Mediana (P25 – P75)) revelaram que a idade de início das crises ocorreu aos 11 (4 – 17) anos, e do início do tratamento para a epilepsia, aos 12 (8 – 19). Os tipos de crise epiléticas encontrados foram: crises parciais simples, em 37 (67,3%) pacientes, sendo o tipo aura ocorrendo em 34 (61,8%) destes; crises parciais complexas, em 42 (76,4%); e crises parciais secundariamente generalizadas, em 40 (72,2%). Em relação à gravidade das crises, 43 (78,2%) pacientes apresentaram frequência de crises, ocorrendo > 1semana, e 12 (21,8%), em \leq 1mês. Os dados referentes ao diagnóstico de epilepsia apontaram 40 (72,7%) pacientes com ELT e 15 (27,3%) com EET, sendo o tratamento cirúrgico da epilepsia realizado em 32 (58,2%) pacientes.

Tabela 8 - Caracterização da população estudada

Variáveis	n=55
Idade (anos) – Média ± DP	33,8 ± 10,5
Sexo masculino – n (%)	27 (49,1)
Sexo feminino – n (%)	28 (50,9)
Lateralidade – n (%)	
Destro	48 (87,3)
Canhoto	6 (10,9)
Ambidestro	1 (1,8)
Estado civil – n (%)	
Solteiro	24 (43,6)
Casado	25 (45,5)
Separado	5 (9,1)
Viúvo	1 (1,8)
Com ocupação – n (%)	49 (89,1)
Com ocupação atual – n (%)	25 (45,5)
Estudante – n (%)	7 (12,7)
Auxílio-doença – n (%)	17 (30,9)
Aposentado por invalidez – n (%)	10 (18,2)
Escolaridade (anos) – Média ± DP	9,9 ± 3,5

Legenda: n de pacientes (%)

Tabela 9 - Caracterização da população em relação à epilepsia

Variáveis	n = 55
Idade início crises (anos) – Mediana (P25 - P75)	11 (4 – 17)
Idade início trat. (anos) – Mediana (P25 – P75)	12 (8 – 19)
Tempo de doença (anos) – Mediana (P25 – P75)	23 (10 – 32)
Nº medicações epiléticas – Média ± DP	2,6 ± 0,9
Gravidade da crise – n (%)	
> 1semana	43 (78,2)
≤ 1mês	12 (21,8)
Tipo de crise – n (%)	
Aura	34 (61,08)
Parcial simples	37 (67,3)
Parcial complexa	42 (76,4)
Parcial secundariamente generalizada	40 (72,7)
Tipo de epilepsia – n (%)	
EET	15 (27,3)
ELT	40 (72,7)
Cirurgia – n (%)	32 (58,2)

Legenda: n de pacientes (%)

4.1 TIPOS DE PRÓDROMOS

Os resultados obtidos e já referidos anteriormente demonstraram que o tipo mais prevalente de pródromo é o de alteração do humor, ocorrendo em 28 (50,9%) pacientes. Dentre este tipo, o sintoma de ansiedade é o mais frequente, ocorrendo em 20 (36,4%) pacientes, seguido pelos sintomas de euforia, 11 (20%); de irritabilidade, 10 (18,2%); de tristeza, 9 (16,4%); e introversão, 6 (10,9%). Outros tipos de pródromos que ocorreram de modo mais frequente foram cefaleia, em 9 (16,4%) pacientes, seguidos por sintomas autonômicos, em 6 (10,9) casos. A taxa de porcentagem (Média ± DP) em que o pródromo seguido por crises epiléticas ocorreu foi de 81,3 ± 20,2.

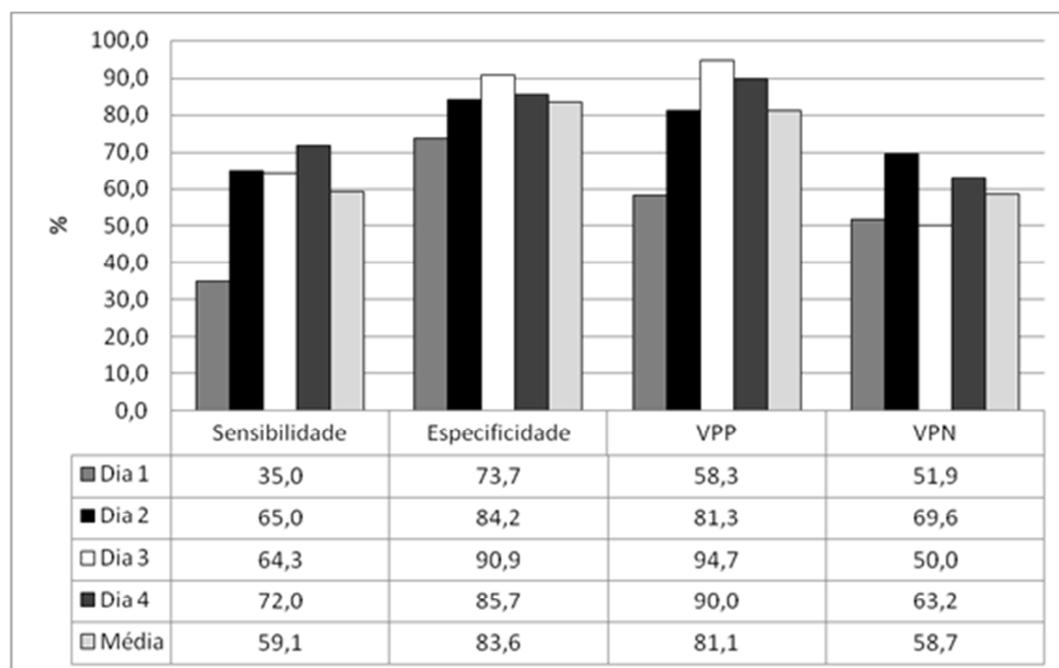
Tabela 10 - Distribuição da amostra quanto aos pródromos de crises epiléticas

Variáveis	n=55
Pacientes com pródromos – n (%)	36 (65,5)
Intervalo entre o início do pródromo antes do início da crise (horas) – Mediana (P25 – P75)	12 (4 – 24)
Pródromo em relação às crises (%) – Média ± DP	81,3 ± 20,2
Principais tipos de pródromos – n (%)	
Cefaléia	9 (16,4)
Alteração do apetite	2 (3,6)
Alteração no sono	3 (5,5)
Alteração no humor:	28 (50,9)
Tristeza	9 (16,4)
Irritabilidade	10 (18,2)
Ansiedade/agitação	20 (36,4)
Angústia	2 (3,6)
Introversão	6 (10,9)
Euforia/felicidade	11 (20,0)
Fadiga	1 (1,8)
Dores	3 (5,5)
Autônômicos	6 (10,9)

Legenda: n de pacientes (%)

4.2 PRÓDROMOS, OCORRÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS, SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALOR PREDITIVO (VP)

Os resultados mostraram uma relação entre ocorrência de pródromos de crises epiléticas, frequência de crises alta (>1semana) e dias de internação hospitalar. Os valores referentes à sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP) foram calculados a partir da tabela/diário de crises e pródromos e dos dias de internação de cada paciente, considerando a população inteira estudada e os valores ajustados. Após, foram calculados a média referente aos quatro primeiros dias de internação. Os dados obtidos estão registrados na Figura 7:

Figura 7 - Avaliação diagnóstica do pródomo em relação à crise em cada dia de internação do paciente

Observa-se que as estatísticas de diagnóstico são bem mais baixas no primeiro dia de internação, quando comparados aos dias subsequentes: 1º dia – S=35,5, E=73,7, VPP=58,3 e VPN=51,9; 2º dia – S=65,0, E=84,2, VPP=81,3, VPN=69,6; 3º dia – S=64,3, E=90,9, VPP=94,7, VPN=50,0; e 4º dia – S=72,0, E=85,7, VPP=81,1, VPN=58,7.

4.3 EPILEPSIA, PRÓDROMOS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Em relação aos transtornos psiquiátricos, todos os pacientes que apresentavam pródromos foram diagnosticados com algum tipo de transtorno. Para fins de análise estatística, os transtornos psiquiátricos foram agrupados em duas categorias: I) Transtornos de Ansiedade (TA) e/ou Transtornos de Humor (TH); II) síndrome IDD e IDD plus (IDD associado à categoria I). Os dados obtidos encontram-se na Tabela 11.

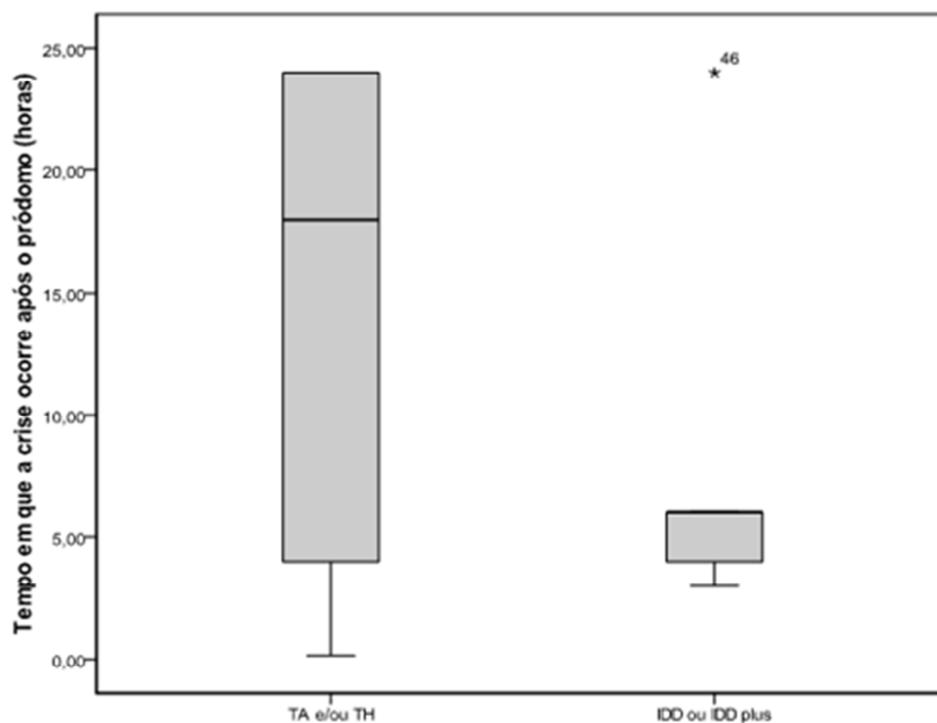
Tabela 11 – Relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos

Epilepsia e Transtornos Psiquiátricos	n = 55
Tipo de epilepsia – n (%)	
EET	15 (27)
ELT	40 (72)
Transtornos psiquiátricos associados à doença – n(%)	
TA e/ou TH	36 (65)
IDD ou IDD plus	11 (20)
Inventários – Mediana (P25 – P75)	
BAI	14 (6 – 24)
BDI	18 (2 – 17)
Uso de medicações psiquiátricas – n (%)	5 (9)

Legenda: n de pacientes (%)

Verificou-se que pacientes com TA e/ou TH apresentaram mediana de tempo de ocorrência da crise após o pródomo (md=18) maior do que a de outros transtornos psiquiátricos (md=6), porém, sem significância estatística ($p=0,307$), conforme apresenta a Figura 8.

Figura 8 - Avaliação do tempo em que a crise ocorre após o pródomo, conforme o transtorno psiquiátrico associado à doença.



5.4 PRÓDROMOS E A ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS EM ESTUDO

Os dados apontaram que existe uma associação entre a presença de pródromos e três fatores (valores para RR e IC 95%), conforme Tabela 12: sexo, frequência de crises e escore do BDI. Mulheres apresentam 78% maior risco de ter pródromos, quando comparadas aos homens (1,78 (1,22 – 2,59), $p=0,003$), independentemente do escore de depressão e da frequência de crises apresentado. Pacientes com frequência de crises > 1 semana têm 85% maior risco de ter pródromos (1,85 (1,06 – 3,23), $p=0,031$), independentemente do escore de depressão e do sexo do paciente. Pacientes com um ponto a mais no escore de BDI, ou seja, diagnóstico de depressão moderada, possuem um risco de 2% maior para ter pródromos (1,02 (1,00 – 1,04), $p=0,041$), independentemente do sexo e da frequência de crises.

Tabela 12 - Análise de Regressão de Poisson para avaliar fatores independentemente associados com a presença de pródomo

Variáveis	RR (IC 95%)	P
Sexo feminino	1,78 (1,22 – 2,59)	0,003
Crises > 1 semana	1,85 (1,06 – 3,23)	0,031
Escore BDI	1,02 (1,00 – 1,04)	0,041

RR = Risco relativo; IC95% = Intervalo com 95% de confiança.

As demais variáveis não mostraram associação com os pródromos, conforme os dados das Tabelas 13 e 14. Não houve associação entre tipos de pródromos e localização da crise epiléptica, bem como tipos de pródromos e tipos de síndromes epiléticas. Da mesma forma, não houve associação entre a ocorrência de pródomo e o Transtorno de Ansiedade.

O número de medicações para a epilepsia, utilizado pelos pacientes, não interferiu na presença ou ausência de pródromos, sendo equivalente entre os dois grupos (dados obtidos pela Média \pm DP): pacientes com pródromos fizeram uso de $2,6 \pm 1,0$ medicações ($p=0,594$); e pacientes sem pródromos, $2,5 \pm 0,6$, ($p=0,594$). Porém, um maior número de pacientes (n%), que fazia uso de medicações psiquiátricas, pertencia ao grupo de pacientes com pródromos, 4 (11%), contra 1 (5,3%) sem pródromos ($p=0,649$).

Tabela 13 - Associação das variáveis em estudo com o pródromo

Variáveis	Com pródromo (n=36)	Sem pródromo (n=19)	P
Idade (anos) – Média ± DP	34,8 ± 10,3	32,0 ± 10,9	0,339
Sexo masculino – n(%)	13 (36)	14 (73)	
Sexo feminino – n(%)	23 (65)	5 (26)	0,018
Lateralidade – n(%)			
Destro	32 (88)	16 (84)	0,551
Canhoto	3 (8)	3 (15)	
Ambidestro	1 (2)	0 (0)	
Estado civil – n(%)			
Solteiro	13 (36)	11 (57)	
Casado	19 (52)	6 (31)	0,365
Separado	3 (8)	2 (10)	
Viúvo	1 (2)	0 (0)	
Com ocupação – n(%)	34 (94)	15 (78)	0,167
Com ocupação atual – n(%)	15 (41)	10 (52)	0,623
Estudante – n(%)	3 (8)	4 (21)	0,219
Auxílio-doença – n(%)	11 (30)	6 (31)	0,764
Aposentado por invalidez – n(%)	8 (22)	2 (10)	0,465
Escolaridade (anos) – Média ± DP	9,5 ± 3,3	10,7 ± 3,9	0,232
Em relação à epilepsia			
Idade de início das crises (anos) – Mediana (P25 – P75)	12 (1 – 19)	10 (5 – 16)	0,958
Idade de início do tratamento (anos) – Mediana (P25-P75)	12,5 (8 – 23)	12 (8 – 18)	0,500
Tempo de doença (anos) – Mediana (P25 – P75)	25 (11 – 34)	17 (8 – 31)	0,501
Nº de medicações epiléticas – Média ± DP	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,6	0,594
Tipo de crise – n(%)			
Aura	21 (66)	13 (61)	0,852
Parcial simples	24 (68)	13 (61)	1,000
Parcial complexa	29 (80)	13 (61)	0,336
Parcial secundária – generalizada	26 (72)	14 (63)	1,000
Gravidade da crise – n(%)			
> 1 semana	31 (86)	12 (63)	0,084
≤ 1 mês	5 (13)	7 (36)	
Tipo de epilepsia – n(%)			
EET	10 (27)	5 (26)	
ELT	26 (72)	14 (73)	1,000
Cirurgia – n(%)	22 (61)	10 (52)	0,750
Transtornos psiquiátricos associados à doença – n(%)			
TA e/ou TH	30 (83)	14 (73)	0,514
IDD ou IDD plus	6 (16)	5 (26)	0,485
BAI – Mediana (P25 – P75)	16 (7 – 25)	11,5 (5 – 18)	0,215
BDI – Mediana (P25 – P75)	11,5 (4 – 17)	3 (0 – 11)	0,019
Nº de medicações psiquiátricas – n(%)	4 (11)	1 (5)	0,649

Tabela 14 - Associação entre as descargas e localização da lesão com o pródomos

Variáveis	Com pródomo	Sem pródomo	P
	(n=36)	(n=19)	
	n (%)	n (%)	
Descarga Temporal			
Não tem	7 (19,4)	5 (26,3)	0,717
Direita	15 (41,7)	5 (26,3)	
Esquerda	10 (27,8)	6 (31,6)	
Bilateral	4 (11,1)	3 (15,8)	
Descarga Frontal			
Não tem	24 (68,6)	10 (52,6)	0,668
Direita	3 (8,6)	2 (10,5)	
Esquerda	5 (14,3)	5 (26,3)	
Bilateral	3 (8,6)	2 (10,5)	
Descarga Parietal			
Não tem	32 (91,4)	16 (84,2)	0,653
Esquerda	3 (8,6)	3 (15,8)	
Descarga Occipital			
Não tem	35 (100)	19 (100)	-
Lesão Lobo-temporal			
Não tem	13 (37,1)	7 (36,8)	0,419
Direita	13 (37,1)	6 (31,6)	
Esquerda	9 (25,7)	4 (21,1)	
Bilateral	0 (0,0)	1 (5,3)	
Lesão Lobo-frontal			
Não tem	30 (85,7)	13 (68,4)	0,285
Direita	2 (5,7)	1 (5,3)	
Esquerda	3 (8,6)	4 (21,1)	
Lesão Lobo-parietal			
Não tem	30 (85,7)	16 (84,2)	1,000
Esquerda	5 (14,3)	2 (10,5)	
Lesão Lobo-occipital			
Não tem	34 (97,1)	18 (100)	1,000
Esquerda	1 (2,9)	0 (0,0)	

5 DISCUSSÃO

Os dados encontrados neste estudo demonstram que pacientes adultos com epilepsia parcial refratária à medicação, internados e submetidos à avaliação pré-cirúrgica da epilepsia, apresentaram pródromos, seguidos de crises epiléticas em 65% das vezes (n=55). Estes dados superam os encontrados por Schulze-Bonhage et al. (2006), de 7%; por Scaramelli et al. (2009), de 39%; e por Mula et al. (2010), de 12%.

Acredita-se que a diferença entre os resultados possa ter ocorrido em função do tipo de delineamento dos estudos, apesar dos mesmos relatarem o diagnóstico de epilepsia parcial como sendo o mais prevalente, bem como a presença de pródromos de crises epiléticas, que ocorria com maior frequência em pacientes com crises parciais. No trabalho de Schulze-Bonhage et al. (2006), por exemplo, 500 pacientes foram avaliados em uma coorte, sendo 415 (86%), com diagnóstico de epilepsia parcial e 82 (%), de epilepsia generalizada. Os sintomas de pródromos, presentes em 35 destes indivíduos, eram mais prevalentes nos pacientes com diagnóstico de epilepsia parcial (30) do que com epilepsia generalizada (5).

Scaramelli et al. (2009), em seu estudo randomizado, com amostra sistemática simples de 100 pacientes e segmento de 4 meses, verificaram a presença de pródromos ocorrendo mais na população que apresentava epilepsias parciais (42%). Haut et al, (2007) encontraram pródromos de crises epiléticas, ocorrendo em 21% dos pacientes (n=71), sendo os que apresentavam epilepsia parcial refratária à medicação mais capazes de prever as suas crises (85%). Mula et al. (2010) indicaram uma prevalência maior de sintomas de pródromos em pacientes com diagnóstico de ELT, (64,7%).

Nesses estudos, assim como nesta pesquisa, eram levados em consideração diversos fatores, tais como: diagnóstico de epilepsia, baseado na história clínica; semiologia das crises epiléticas; análise das descargas epiléticas através de vídeo-EEG; e achados dos exames de imagem. Entretanto, observa-se que estas pesquisas foram realizadas em grandes centros de atendimento para epilepsia, de modo ambulatorial, com uma população maior, e com diferentes diagnósticos de epilepsia (parcial e generalizada). A reavaliação era, geralmente, mensal, e os

dados registrados somente pelo paciente, sem acompanhamento do pesquisador. Quando o pesquisador registrava os dados, os mesmos eram avaliados de modo retrospectivo e/ou através de longas entrevistas, as quais o pesquisador ajudava o paciente a lembrar-se da ocorrência de suas crises e sintomas de pródromos (PETITMENGIN et al., 2006). Ou seja, tais dados podem ser pouco precisos, visto que os mesmos foram registrados exclusivamente pelos pacientes – muitas vezes, dependendo apenas da memória destes – não sendo verificados pelo pesquisador e muito menos no momento de suas ocorrências.

Em contrapartida, o presente estudo foi realizado com uma população mais homogênea, muito específica e em menor número. Os pacientes eram de internação, pertencentes ao PCE e submetidos à avaliação pré-cirúrgica da epilepsia. A avaliação e o acompanhamento ocorreram de modo individual, diário e em tempo real, sendo apenas os pacientes com diagnóstico de epilepsia parcial, refratária à medicação, incluídos na pesquisa.

Supõe-se que a metodologia utilizada, a visita diária e o registro dos dados tanto na tabela/diário de crises e pródromos, quanto na monitoração por vídeo-EEG influenciaram nos resultados deste trabalho, sendo outro diferencial do nosso estudo. O acompanhamento diário com o paciente e o seu familiar auxiliou no registro dos dados das crises epiléticas e dos pródromos no momento exato das suas ocorrências, ou seja, em tempo real. A pesquisadora pôde, então, presenciar a manifestação clínica dos mesmos, o que possibilitou a discriminação e a correta caracterização destes sintomas como sintomas de pródromos, sintomas de doenças psiquiátricas ou de crises epiléticas. Quando a pesquisadora estava ausente, os dados eram registrados pelo paciente e pelo familiar e discutidos minutos ou horas seguintes ou no dia seguinte à ocorrência dos mesmos, sendo ainda conferidos e confirmados pelas gravações das crises epiléticas, efetuadas diariamente durante o monitoramento por vídeo-EEG.

Em relação aos tipos de pródromos, os resultados revelaram que pródromos de alteração de humor foram os mais prevalentes, ocorrendo em 28 (50,9%) pacientes. Dentre estes, os sintomas mais frequentes foram: ansiedade 20 (36,4%), euforia/felicidade 11 (20%), irritabilidade 10 (18,2%) e tristeza 9 (16,4%), conforme Tabela 10. Tais dados confirmam os achados de outros estudos e, para

comparação, são citados os seguintes trabalhos: Schulze-Bonhage et al. (2006) encontraram pródromos de agitação/ansiedade, ocorrendo em 10 (2%); Scaramelli et al. (2009) observaram sintomas de irritabilidade em 13 (13%) e ansiedade e tristeza em 9 (9%). Mula et al. (2010) encontraram sintomas e prevalências de pródromos dos seguintes tipos: depressivo transitório (humor deprimido, falta de energia, etc.), ocorrendo em 19 (13,3%) sujeitos; afetivos transitórios (ansiedade, etc.), em 16 (11,2%); e sintomas específicos (irritabilidade e humor eufórico), em 19 (13,3%).

Os dados referentes ao período de ocorrência de pródromos revelaram, em nosso estudo, a média de 12h para o início destes sintomas antes do início da crise epiléptica (dados calculados e reajustados). Um paciente relatou um período superior à 24h antes do início da crise, e 3 pacientes referiram o início do pródromo 15m antes do início da crise. Outros estudos demonstram diferentes dados: Litt et al. (2001) referem a ocorrência de “bursts” (descargas) de energia 7h, com um acúmulo maior de energia 50m antes do início da crise. Petitmengin et al. (2006) perceberam que o início da ocorrência do pródromo pode ser até 24h antes do início da crise; Schulze-Bonhage et al. (2006) comentam uma média de tempo de 90m; Scaramelli et al. (2009) falam de um período de 6h; e Maiwald et al. (2011), de um período de 30 min antes do início da crise. Sugere-se que as diferentes metodologias, utilizadas nestas pesquisas, podem ter influenciado os resultados finais, visto que algumas são da linha de bases elétricas (LITT e MAIWALD (2011) e os outros, de base fenomenológica ((Schulze-Bonhage et al. (2006). Scaramelli et al. (2009))

Através dos valores para sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), constata-se uma relação entre ocorrência de pródromos de crises epilépticas, frequência de crises alta (> 1 semana) e dias de internação hospitalar. Os resultados (Figura 7) apontam para uma ocorrência de crises epilépticas maior no terceiro e quarto dias de internação do que nos dias anteriores, sendo a estatística diagnóstica bem mais baixa no primeiro dia de internação, conforme mostram os dados a seguir: 1º dia – S=35,5, E=73,7, VPP=58,3 e VPN=51,9; 2º dia – S=65,0, E=84, VPP=81,3%, VPN=69,6 para o; 3º dia – S=64,3, E=90,9, VPP=94,7, VPN=50,0 para o; e 4º dia – S=72,0, E=85,7, VPP=81,1, VPN=58,7.

Podemos entender estas diferenças estatísticas devido à influência da dose das DAE, reduzida gradualmente em cada dia de internação. Tal fato interferiu no aumento da frequência das crises epiléticas e no aumento da expressão dos sintomas a elas relacionados, gerando, ainda, um fator confundidor na avaliação dos dados sobre pródromos. Isto porque, a redução da dose promoveu a ocorrência de outros sintomas, que mimetizavam o sintoma de pródromo, mas, na verdade, eram efeitos adversos da baixa dose da medicação. Dessa forma, ressaltamos como valores estatísticos aqueles encontrados no primeiro dia de internação, quando a dose da medicação estava em 100%, sendo $S=35,5\%$; $E=73,7\%$; $VPP=58,3\%$ e $VPN=51,9\%$.

Apesar disto, observa-se que o pródromo apresenta uma especificidade mais alta e valor preditivo positivo do que sensibilidade e valor preditivo negativo, indicando que a presença de pródromo é um bom preditor de crises epiléticas, mas a ausência do pródromo não é um bom indicador da ausência de crise, como é a presença do sinal.

Ainda em relação a estes dados, sobre ocorrência de crises epiléticas e de pródromos de crises epiléticas, seus valores possuem acurácia significativa, já que foram relatados e registrados, em tempo real, pelos pacientes e familiares e verificados pela pesquisadora. Além de serem confirmados pelos dados das gravações do vídeo-EEG, assim como reavaliados e discutidos nas reuniões semanais da equipe do PCE. Este tipo de metodologia, com presença constante da pesquisadora junto ao paciente, possibilitou um aprendizado maior e mais aprofundado sobre a doença, pois à medida que os dias de internação transcorriam, o paciente inferia, com mais precisão, a ocorrência, ou não, de sua crise epilética. Por isto, as seguintes taxas (valores médios e ajustados) foram encontradas: sensibilidade= $64,3\%$, da especificidade= $90,9\%$, do $VPP=90,0\%$ e do $VPN=63,2\%$.

Haut et al. (2007) revalidam esta questão ao comentarem que a capacidade de prever crises pode estar relacionada tanto às características dos sintomas premonitórios quanto à capacidade de o paciente em conhecer o perfil de suas crises. Os autores confirmam, por meio de seu estudo, que pacientes com epilepsia parcial refratária à medicação predizem melhor as suas crises, apresentando OR 3.2. Em termos de valores gerais, os pesquisadores encontraram OR 3.14;

especificidade, 90%; e sensibilidade, 37%; e Hall et al. (2009) obtiveram valores de 72%, para a sensibilidade e 80%, para a especificidade.

Observa-se que todos os autores estudados referiram que os pródromos de crises epiléticas são mais frequentes em pacientes que apresentam crises parciais, especialmente crises refratárias à medicação, o que confirma os dados do nosso estudo.

No que tange à menor frequência de crises epiléticas, que ocorreu em nossos pacientes, no primeiro dia de internação, considera-se também a possibilidade da influência dos níveis de estresse e ansiedade. De acordo com os relatos dos pacientes, os mesmos se sentiam muito mais seguros e muito menos estressados no período em que se encontravam hospitalizados, especialmente no primeiro dia de internação. Isto porque a internação possibilitava que eles fossem avaliados, acompanhados e monitorados por uma equipe multidisciplinar 24h por dia. Sentindo-se extremamente “cuidados”, os níveis de estresse baixaram e, conseqüentemente, a ocorrência e a frequência das crises epiléticas, também.

Outro possível fator associado, ressaltado pelos pacientes, era a “felicidade” de poder participar do PCE e submeter-se à avaliação pré-cirúrgica da epilepsia. O simples fato de pertencerem ao programa gerava a crença na cura da doença através da cirurgia da epilepsia. Esta questão era exaustivamente discutida, no período de avaliação, por toda a equipe, com o paciente e os seus familiares, pois tais expectativas poderiam não se cumprir. Isto porque, nos casos em que a zona epileptogênica não era identificada, a cirurgia não seria o tratamento indicado, mas sim o ajuste das DAE como terapêutica para o controle das crises.

Os excelentes resultados obtidos com o tratamento cirúrgico da epilepsia, especialmente na ELT (PAGLIOLI et al., 2004) somados aos desejo destes pacientes em melhorar sua qualidade de vida, muito baixa devido à alta frequência de suas crises epiléticas, parecem ser os fatores relacionados a esta crença de cura. Neste sentido, percebe-se que o processo de avaliação pré-cirúrgica da epilepsia – realizado no PCE, no Hospital São Lucas da PUCRS – teve um papel altamente positivo e significativo no tratamento destes pacientes. O sentimento de segurança, despertado pela atenção recebida pela equipe multidisciplinar, e

consequente vínculo afetivo positivo estabelecido, parece ter alterado o perfil das crises epilépticas destes pacientes. Tal hipótese pôde ser levantada em função das informações coletadas durante o processo de avaliação, por meio da aplicação da entrevista clínica semiestruturada e do acompanhamento diário ao paciente.

A incapacidade gerada pela epilepsia, afetando a qualidade de vida destes pacientes, pôde ser verificada neste estudo pela análise da capacidade produtiva destas pessoas. Conforme os dados da Tabela 8, 49 (89%) pacientes com epilepsia refratária à medicação conseguiram se inserir no mercado de trabalho e exercer uma atividade técnica ou adquirir uma profissão por meio de curso superior. Contudo, 25 (45,5%) destes necessitaram afastar-se de suas funções laborais, precisando recorrer à ajuda governamental, sendo que 17 (30%) obtiveram auxílio doença, e 10 (18,2%) pacientes, aposentadoria por invalidez. Os demais, que se mantiveram no mercado de trabalho, referiram um aumento no nível de estresse, com a presença de diversos sintomas psiquiátricos, devido à preocupação com a ocorrência das crises epilépticas não controladas.

Esta questão vem ao encontro do que Palmini (s/data) denomina “learned helplessness”, ou seja, “aprender” a esperar pelo pior, ou no caso, pela crise epiléptica que, dependendo do seu tipo, pode causar sérios danos ao paciente. Por isto, os doentes passam a maior parte do tempo de suas vidas em estado de apreensão, especialmente os que têm epilepsia refratária à medicação que, geralmente, não sabem quando a sua crise ocorrerá. A insegurança destas pessoas, no seu dia a dia, passa a ser elevada, gerando, assim, estresse e ansiedade intensa e, conseqüentemente, maior ocorrência de crises epilépticas.

A presença de sintomas de ansiedade e estresse pôde ser confirmada durante o processo de avaliação. A metodologia utilizada para a coleta de dados, deste estudo, possibilitou, por meio da aplicação da entrevista de anamnese e dos diversos instrumentos psiquiátricos, a investigação e a discriminação dos diversos sintomas experimentados pelos doentes. Os instrumentos, como BAI, BDI e MINI-Plus, permitiram a caracterização dos sintomas psiquiátricos em seu grau de intensidade, de frequência e de duração, bem como a realização dos diferentes diagnósticos psiquiátricos de Eixo I.

Ainda, no que se refere aos sintomas de ansiedade, a sua ocorrência foi maior e em alto grau no primeiro dia de internação. Tais dados foram coletados por meio da aplicação do protocolo de pesquisa, com a entrevista de anamnese, a qual os pacientes verbalizaram estes sintomas, tais como: “estou muito nervosa”, “estou atacada dos nervos”, “estou com os nervos à flor da pele, que chego a tremer”. No segundo dia de internação, tais sintomas foram relatados verbalmente à pesquisadora, mas em grau de intensidade menor, sendo registrados, por escrito, no protocolo de pesquisa e depois no inventário BAI. Os dados levantados, através deste instrumento, demonstraram alteração na intensidade dos sintomas de ansiedade, com escores variando do grau leve ao moderado. Tal mudança foi discutida na reavaliação do BAI no terceiro dia de internação, sendo, igualmente, confirmada pela entrevista, na aplicação do questionário MINI-Plus, no quarto dia de internação. A explicação dada pelos pacientes sobre tal fato, e anteriormente referida, foi a de que o PCE lhes dava segurança, deixando-os mais tranquilos. O mesmo não ocorreu com os sintomas referentes à depressão, que mantiveram o mesmo grau de intensidade em todo o período de avaliação do estudo. Tais dados foram registrados do mesmo modo, porém foram confirmados pelo inventário BDI.

A partir destes inventários, assim como com a aplicação do MINI-Plus, os diagnósticos psiquiátricos de Eixo I puderam ser realizados. Desta forma, os dados obtidos nesta pesquisa, conforme Tabela 11, mostraram que dos 55 pacientes avaliados, 47 (85%) obtiveram diagnóstico de transtorno psiquiátrico (TP), além de apresentarem pródromos seguidos de crises epiléticas. Os transtornos de ansiedade (TA) e de humor (TH) foram os mais prevalentes, ocorrendo em 65% destes pacientes. Estes dados são levemente superiores aos apresentados em outros estudos brasileiros, como, por exemplo, o de Oliveira et al. (2010), que revelaram uma taxa de prevalência de transtorno psiquiátrico de 70%, sendo o TH o mais frequente, 54%; e Bragatti et al. (2010), com 54% para TP, e 18,4%, para o TH. Acredita-se que a diferença nos dados se deve ao fato, já citado anteriormente, ao tipo de design do presente trabalho, diferente do tipo utilizado nas demais pesquisas, que avaliaram somente pacientes ambulatoriais. Todavia, a maior parte da nossa população em estudo também apresentou uma prevalência maior de ELT, com 72,7%, conforme os estudos acima citados.

Esta alta prevalência de TH em doentes com epilepsia, especialmente naqueles que têm baixo controle de suas crises, é bem explicada por Kanner (2007), que refere taxas de TP em torno de 20 a 50% nestes pacientes. Palmira (s/d) acrescenta que a alta prevalência de TH seria o principal determinante da baixa qualidade de vida nestes pacientes, conforme mostram os dados de nossa pesquisa que foram mencionados anteriormente. Seguindo esta linha de presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia, nossos resultados confirmam a presença da síndrome IDD, ocorrendo em 20% da população, mas superam os dados encontrados por Mula e colaboradores (2010), que identificaram IDD em apenas 9,8% dos 142 pacientes estudados.

Outro dado relevante deste estudo sobre pródromos de crises epilépticas refere-se à associação encontrada entre algumas variáveis. Verificou-se a associação entre a presença de pródromos e três fatores (valores para RR e IC 95%): sexo, frequência de crises e escore do BDI. Mulheres têm 78% maior risco de ter pródromos, quando comparadas aos homens (1,78 (1,22 – 2,59), $p=0,003$), independentemente do escore de depressão e da frequência de crises apresentado. Pacientes com frequência de crises > 1semana têm 85% maior risco de ter pródromos (1,85 (1,06 – 3,23), $p=0,031$), independentemente do escore de depressão e do sexo do paciente. Pacientes com um ponto a mais no escore de BDI têm um risco 2% maior de ter pródromos (1,02 (1,00 – 1,04), $p=0,041$), independentemente do sexo e da frequência de crises.

6 CONCLUSÃO

Nesta pesquisa, investigou-se a presença de pródromos de crises epiléticas em pacientes adultos com epilepsia refratária à medicação. A metodologia utilizada segue a linha dos estudos de base fenomenológica. E os dados obtidos confirmaram a prevalência de pródromos, ocorrendo em 65% desta população, bem como identificaram quais os principais tipos de pródromos, as suas frequências e o seu momento de ocorrência antes das crises epiléticas. Sendo assim, os resultados sugerem que estes pacientes são capazes de predizer as suas crises em uma dimensão temporal em torno de 24h.

Ressalta-se que o presente trabalho conta com algumas limitações, tais como: baixo número de pacientes estudados; registro dos dados da tabela/diário de crises e pródromos em papel ao invés de registro eletrônico; a ausência do estudo quantitativo da atividade elétrica cerebral do período pré-ictal, para avaliar a alteração da energia e da frequência das descargas epiléticas e correlacionar estes dados com os sintomas clínicos de pródromos. Apesar disto, ressalta-se que o estudo sobre pródromos ainda está em seu início, e por isto, salienta-se a importância de aprofundar os conhecimentos neste tema para um melhor entendimento sobre as manifestações clínicas de pródromos em epilepsia.

Finalmente, a partir deste trabalho, acredita-se que pródromos são relevantes como indicadores da ocorrência de crises epiléticas, em uma dimensão temporal, podendo vir a ser um marcador, simples e confiável, para a identificação de aproximação de uma crise. Desta forma, intervir terapêuticamente, prevenindo o início das crises e, com isto, proporcionando ao paciente uma melhor qualidade de vida, passa a ser uma estratégia atraente e possível dentro do tratamento da epilepsia.

REFERÊNCIAS

- Amorim P. International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:106-15.
- Beck A. Inventário Beck para depressão (BDI) e ansiedade (BAI). Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A.. Tradução e adaptação brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
- Becker J. Geradores e supressão do potencial evocado auditivo P50 em pacientes portadores de epilepsia e esquizofrenia [tese]. Porto Alegre (RS): PUCRS; 2005.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51:676-85.
- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 2000;8:8-17.
- Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Assmann JB, Fontana V, Martin KC, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord.* 2010;12:283-91.
- Engel, J. Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsy,* 1998;39:1014-1017.
- Engel J Jr, Birbeck GL, Diop AG, Jain S, Palmieri A. *Epilepsy: global issues for the practicing neurologist.* New York: Demos; 2005. v.2.

Epilepsia: causas, sintomas, procedimentos e tratamento. Curitiba (PR): Mediclick; c2011. [citado 2011 dez 28]. Disponível em: <http://www.medclick.com.br/saude-mental/epilepsia.html>

Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, Quyen Mle V, Teixeira C, Dourado A, Timmer J, et al. Anticipating the unobserved: prediction of subclinical seizures. *Epilepsy Behav.* 2011;22(suppl 1):s119-26.

Ferreira ABH. Novo dicionário Aurélio da Língua Portuguesa. 2^a.ed. rev. aum.. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1986. Pródomo; p.1397.

Hall C, Lipton RB, Tennen H, Haut SR. Early follow-up data from seizure diaries can be used to predict subsequent seizures in same cohort by borrowing strength across participants. *Epilepsy Behav.* 2009;14:472-5.

Haut R, Hall C, Aaron J, Lipton R. Can patients with epilepsy predict their seizures? *Neurology.* 2007;68:262-6.

Haut SR, Lipton RB. Predicting seizures: a behavioral approach. *Neurol Clin.* 2009;27:925-40.

Hughes J, Devinski O, Feldmann E, Bromfield E. Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure.* 1993;2:201-3.

Kanner AM. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin.* 2009;27:865-80.

Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007;48:20-2.

Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;15:83-7.

Litt B, Esteller R, Echaz J, D'Alessandro M, Shor R, Henry T, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron.* 2001;30:51-64.

Litt B; Echauz J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol.* 2002;1:22-30.

Maiwald T, Blumberg J, Timmer J, Schulze-Bonhage A. Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. *Epilepsy Behav.* 2011;21:184-8.

Maluf TPG. Avaliação de sintomas de depressão e ansiedade em uma amostra de familiares de usuários de drogas, que frequentaram grupos de orientação familiar em um serviço assistencial para dependentes químicos. [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2002.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-IV). 4ª. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.

Mormann F, Elger CE, Lehnertz K. Seizure anticipation: from algorithms to clinical practice. *Curr Opin Neurol.* 2006;19:187-93.

Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49:650-6.

Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:1139-45.

Mula M, Trimble MR. What we know about mood disorders in epilepsy. In: Kanner AM, Schachter S, editors. *Psychiatric controversies in epilepsy.* New York: Elsevier; 2008. p.49-66.

Navarro V, Le Van Quyen M, Clemenceau S, Adam C, Petitmengin C, Dubeau F, et al. Prediction des crises d'épilepsie: du mythe a la réalité. *Rev Neurol. (Paris).* 2011;167:205-15.

Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, et al. Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain.* 2002; 125:640-55.

Oliveira GN, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure*. 2010;19:479-84.

Paglioli E, Palmi A, Paglioli E, Costa JC, Portuguez M, Martinez JV, et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45:1383-91.

Palmi A. Avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia parcial refratária. In: Costa JC, Palmi A, Yacubian MT, Cavalheiro E., editores. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo: Lemos; 1998. p.857-78.

Palmi A. Comorbidade entre epilepsia e transtornos de humor: onde o neurologista entra nesta história. [s.l.]: [s.c.p.]; [s.d.].

Palmi A. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal: conceitos, estratégias e resultados. In: Costa JC, Palmi A, Yacubian MT, Cavalheiro E, editores. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo: Lemos; 1998. p.1113-39.

Petitmengin C, Baulac M, Navarro V. Seizure anticipation: are neurophenomenological approaches able to detect pre-ictal symptoms? *Epilepsy Behav*. 2006;9:298-306.

Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia A, McNamara J, Williams S. *Neurociências*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

Scaramelli A, Braga P, Avellanal A, Bogacz A, Camejo C, Rega I, et al. Symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure*. 2009;18:246-50.

Schulze-Bonnage A, Kurt C, Carius A, Steinhoff BJ, Mayer T. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res*. 2006;70:83-8.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview Plus 5.0.0 (M.I.N.I. PLUS), Brazilian Version 5.0.0.

Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7:37-50.

Torres, Carolina Machado. Fatores de risco para transtornos de ansiedade na epilepsia do lobo temporal [dissertação]. Porto Alegre (RS): UFRGS; 2010.

Thompson SA, Duncan JS, Smith SJ. Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ.* 2000;321:1002-3.

Vaaler A, Morken G, Linaker O, Sand T, Kvistad KA, Brathen G. Symptoms of epilepsy and organic brain dysfunctions in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department. *BMC Psychiatry.* [Internet]. 2009 Sept 30; [citado 2011 dez 20];9:63 [6 p.]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760550/pdf/1471-244X-9-63.pdf>
DOI: 0.1186/1471-244X-9-63

World Health Organization. International League Against Epilepsy. Atlas: epilepsy care in the world 2005. Geneva: WHO; 2005. 96 p. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf

Zijlmans M, Jacobs J, Kahn YU, Zelmann R, Dubeau F, Gotman J. Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:664-71.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Análise prospectiva de pródromos de crises epiléticas em pacientes com epilepsias refratárias

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um projeto de pesquisa que tem a intenção de avaliar se, antes ter uma crise epilética, você sente algo que pareça ser um aviso de que a crise ocorrerá após alguns minutos ou horas. O nome deste aviso é chamado de “Pródromo”.

Por isso, o nome desta pesquisa, a qual você participará chama-se *Análise prospectiva de pródromos de crises epiléticas em pacientes com epilepsias refratárias*. A investigação ocorrerá, enquanto você estiver internado e vinculado ao Programa da Cirurgia da Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da PUCRS. A equipe deste programa irá avaliar a sua doença neurológica, fazendo o diagnóstico e prescrevendo o tipo de tratamento necessário, que pode ser cirúrgico ou não. A psicóloga, pesquisadora deste estudo, estará junto com a equipe, para poder lhe avaliar, diariamente, e saber mais sobre a sua doença epilepsia, as suas crises epiléticas e se você vem apresentando alguma sensação antes de ter uma crise. Ela também irá conversar com seus familiares e o ajudará a preencher alguns questionários para saber, com mais precisão, como estão as suas emoções e o seu comportamento.

Esta pesquisa faz parte do projeto de pesquisa da doutoranda Fernanda Almeida Bastos, que é o mesmo citado anteriormente. Como já falado, o objetivo desse estudo é investigar se pacientes com diferentes tipos de Epilepsia têm alguma sensação minutos ou horas antes de ter a crise epilética e, caso tenham, que tipo de sensação e com que frequência ela ocorre.

Você não terá benefícios diretos decorrentes de sua participação neste projeto de pesquisa. Também não terá nenhuma forma de compensação financeira decorrente de sua participação neste estudo. No entanto, os resultados possibilitarão uma melhor compreensão da doença Epilepsia e, desta forma, a possibilidade de aprimorar os tratamentos já existentes para haver um melhor

controle das crises epilépticas. Os procedimentos éticos em pesquisa com seres humanos serão integralmente respeitados, assegurando sigilo e confidencialidade dos dados obtidos com você. O material de coleta de dados será armazenado no Grupo de Pesquisa em Epilepsias Graves, no Programa de Pós-Graduação em Medicina da PUCRS, por um prazo de cinco anos, e disponibilizados aos participantes em forma de avaliação. Maiores informações poderão ser obtidas diretamente com a doutoranda: Fernanda Almeida Bastos, por telefone (51) 9918.4088 ou e-mail: fernandabastospsi@gmail.com, e os telefones 3320.3200, Prof. Dr. André Palmirini (orientador) e 3320.3345, CEP-PUC.

Eu fui devidamente informado sobre os objetivos e os procedimentos desta pesquisa de forma clara. Sei que poderei obter novas informações durante o estudo e que terei a liberdade de retirar o consentimento de participação na pesquisa, a qualquer momento. Ao assinar esse termo, dou o meu consentimento, concordando em participar deste projeto de pesquisa.

Assinatura do participante

Assinatura da Pesquisadora – Fernanda Almeida Bastos

ANEXO B - Protocolo - Pródromos em Epilepsia

Protocolo - Pródromos em Epilepsia

Dados de identificação **Nº IP:** _____

Nome: _____

Reg: _____ Data internação: ___/___/___ Data Aval: ___/___/___

Data Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Sexo: M () F ()

Lateralidade: () Destro () Sinistro () Ambidestro

Estado Civil: () Solteiro () Casado () Separado () Viúvo

Religião: _____ Acompanhante: _____

Ocupação: () c/ ocup. () c/ocup. atual () estudante

() aux. doença () aposente. inval. () aposentadoria

Tipo de ocupação: _____

Cidade: _____

2. ESCOLARIDADE

() Analfabeto () Ensino fundamental () Ensino fundamental completo

() Ensino médio incompleto () Ensino médio completo

() Nível técnico () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo

Quantos anos de estudo completo: _____

3. HISTÓRIA DA DOENÇA E DESCRIÇÃO DO TIPO DE CRISE:

4. IDADE DE INÍCIO DAS CRISES: _____

5. IDADE DE INÍCIO DE TRATAMENTO: _____

6. ETIOLOGIA:

- A** () Complicações gestacionais
- B** () Parto traumático
- C** () Convulsão febril
- D** () Meningite/Encefalite
- E** () TCE
- F** () Epilepsia na família

A. 1. Sangramento	4. Eclâmpsia	B. 1. Ficou no hospital
2. Ameaça de abortamento	5. Diabete gestacional	sem a mãe
3. Prematuridade		2. Anóxia
E. TCE c/perda de cs		
F. 1. Pais	3. Avós	5. Outros
2. Irmãos	4. Tios	

7. DNPM:

- 1) Firmou a cabeça:
- 2) Sentou:
- 3) Engatinhou:
- 4) Caminhou:
- 5) Falou:
- 6) Sono:
- 7) Controle esfinteriano:

8. TIPO de CRISE

- () Crise Parcial Simples
- () Crise Parcial Complexa
- () Crise Parcial Secundariamente Generalizada
- () Crise Generalizada

9. AURA: () sim () não**Tipo:**

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Epigástrica | <input type="checkbox"/> Calor ascendente | <input type="checkbox"/> Visualização |
| <input type="checkbox"/> Dejá Vú/Jamais Vú | <input type="checkbox"/> Odor estranho | <input type="checkbox"/> Luzes piscando |
| <input type="checkbox"/> Piloereção | <input type="checkbox"/> Dor | <input type="checkbox"/> Medo |
| <input type="checkbox"/> Automatismos | <input type="checkbox"/> Aluc. visual | <input type="checkbox"/> Ilusão |
| <input type="checkbox"/> <i>Speech arrest</i> | <input type="checkbox"/> Aluc. Audit. | <input type="checkbox"/> Prazer |

10. DIAGNÓSTICO:**11. TRATAMENTO ATUAL:**

12. FREQUÊNCIA DO Nº DE CRISES NOS ÚLTIMOS 6 MESES:

- baixa** (1 crise) **média** (1-2 crises) **elevada** (3 ou mais crises)

13. PRÓDROMOS (10min – 24horas):

- sim** **não**

Tipo:

1) **Cefaléia** () não () sim Tipo: _____

2) **Alteração de Appetite** () não () sim Tipo: _____

3) **Distúrbios do Sono** () não () sim Tipo: _____

4) **ALTERAÇÃO DE HUMOR** () não () sim Tipo:

() tristeza () irritabilidade () ansiedade/agitação () angústia

() medo () introversão () euforia/felicidade

5) **Sintomas Gastrointestinais** () não () sim Tipo: _____

6) **Fadiga** () não () sim Tipo: _____

7) **Bradipsiquismo** () não () sim Tipo: _____

8) **Outras dores não cefaléia** () não () sim Tipo: _____

9) **Sintomas Autonômicos** () não () sim Tipo: _____

10) **Outros** () não () sim Tipo: _____

Tempo em horas (em que o pródrómo precede a crise): _____

Todo pródrómo resulta em crise: () sim () não

14. EXAMES

***EEG:**

Local das descargas:

() Descargas Temporais () dir. () esq. () bilateral

() Descargas Frontais () dir. () esq. () bilateral

() Descargas Parietais () dir. () esq. () bilateral

() Descargas Occipitais () dir. () esq. () bilateral

() Descargas Generalizadas

RMN:*Local da lesão:**

- Lobo Temporal dir. esq. bilateral
 Lobo Frontal dir. esq. bilateral
 Lobo Parietal dir. esq. bilateral
 Lobo Occipital dir. esq. bilateral
 Sem lesão

14. TIPO DE LESÃO:

- EH – Esclerose hipocampal
 TU – Tumor
 DC – Displasia Cortical
 H - Heterotopia
 MVA – Malformação arteriovenosa
 Gliose
 Outros

15. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA:**1) Inventários de Beck****BDI:****BAI:****2) MINI-Plus:****3) WAIS-III**

QI estimado:

ANEXO D – Carta de Submissão do Artigo

NEUROLOGY Manuscript Submission

Entrada X

Journal@neurology.org21:44 (17 horas
atrás)

para Andre, mim, Andre, Eliseu, Mirna

NEUROLOGY MS ID#: NEUROLOGY/[2012/442483](#)

MS TITLE: Objective verification of seizure prodromes during prolonged video-EEG monitoring

Dear Dr. Palmini:

The above mentioned manuscript has been submitted to NEUROLOGY by the Corresponding Author. If you did not approve the submission, please contact the Editorial Office immediately at journal@neurology.org.

Please use the assigned manuscript number in all further correspondence. We will contact you once the review process has been completed.

Be sure to visit <http://submit.neurology.org> and log in to your Author Area. Once logged in, you may check on the status of your manuscript.

If you have any questions or concerns about your paper, do not hesitate to contact us by e-mail: journal@neurology.org or by phone: [651-695-2782](tel:651-695-2782).

Thank you for giving NEUROLOGY this opportunity to consider your work.

Sincerely,

NEUROLOGY Editorial Office

Neurology® | 1080 Montreal Avenue | St. Paul, MN 55116
tel. [\(651\) 695-2782](tel:651-695-2782) | fax [\(651\) 332-8608](tel:651-332-8608)

ANEXO E – Artigo

Bastos et al, Objective verification of seizure prodromes 1

Objective verification of seizure prodromes during prolonged video-EEG monitoring

Fernanda Almeida Bastos, MD, MSc^{3,4}, André Palmmini, MD, PhD^{1,3,4,6}, Eliseu Paglioli, MD, PhD^{2,3,5}, Míma Portoguez, MD, PhD^{1,3,4,6}.

Neurology¹ and Neurosurgery² Services, Porto Alegre Epilepsy Surgery Program³, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Departments of Internal Medicine⁴ and Surgery⁵, Faculty of Medicine, PUCRS; and The Brain Institute (InsCer)⁶, PUCRS, Porto Alegre, Brazil

Running title: Seizure prodromes in epileptic patients during presurgical evaluation

Search terms: Seizures; seizure prodromes; video-EEG use in epilepsy; psychiatric disorders

Details of the manuscript:

Number of words in the abstract: 246

Number of words in the text: 1,219

Number of references: 10

Number of tables: 1

Number of figures: 1

Number of supplementary material: 0

Dr. Ceres Oliveira, MD, PhD, a consultant in statistics, performed the statistical analyses.

Corresponding author:

Andre Palmmini, MD, PhD

Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas da PUCRS

Avenida Ipiranga 6690

90610-000 - Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/ FAX: +55 51 3339 4936 / Email: apalmini@uol.com.br

Autorship:

Fernanda Almeida Bastos, MD, MSc participated in the design of the study and analysis of the data

André Palmimi, MD, PhD conceptualized the study and drafted the manuscript

Eliseu Paglioli, MD, PhD participated in the design and conceptualization of the study

Mirna Portuquez, MD, PhD participated in the design and conceptualization of the study

Disclosures:

Dr. Bastos reports no disclosures.

Dr. Palmimi received honoraria for serving on the scientific advisory board and speaker's bureau of the following pharmaceutical companies: Janssen-Cilag, Novartis, Eli Lilly and Abbott. He has also received travel grants from Janssen-Cilag, Novartis and Abbott.

Dr. Paglioli reports no disclosures.

Dr. Portuquez reports no disclosures.

Funding:

This study was self-funded and performed in the context of the Graduate Courses in Health Sciences of PUCRS as part of Dr. Bastos's doctoral degree.

Abstract

Background: Anticipation of epileptic seizures may allow acute interventions to reduce physical and psychosocial harm associated with unexpected attacks. Recent data suggest that electrical abnormalities evolve during many hours before a seizure and these may potentially be clinically identified as seizure prodromes. **Objectives:** We aimed to determine, in an objective and verifiable fashion, the types, prevalence, sensitivity, specificity and predictive value of seizure prodromes in patients with refractory partial epilepsies, as well to study the clinical and psychiatric correlates of these premonitory symptoms. **Methods:** We studied 55 adult patients who had at least one focal seizure recorded during 4 consecutive days of video-EEG monitoring. Patients noted any symptoms they associated with impending seizures and that information was complemented daily by entering actual seizure occurrence according to video-EEG. Detailed clinical and psychiatric data were then correlated with the occurrence of prodromes. **Results:** Thirty-six patients (65%) reported prodromal symptoms, a median of 12 hours before seizures. Half were related to mood changes. Female sex, higher baseline seizure frequency and a history of more severe depressive disorders independently correlated with the occurrence of prodromes. Mean specificity and PPV slightly above 80% contrasted with sensitivity and NPV slightly below 60%. **Conclusion:** Seizure prodromes in the context of presurgical evaluation are common in adult patients with medically refractory seizures and should be discussed with patients as a means to anticipate seizures and thus minimize harm. Development of acute interventions to prevent seizures at the time of prodromes is an attractive possibility.

Because epileptic seizures are largely unpredictable, patients are at risk for physical and psychosocial harm. Thus, strategies to anticipate seizures could reduce morbidity in epilepsy. Nonlinear analyses of EEG signals have shown that electrical changes begin and progress for many hours before seizure eclosion¹ and the possibility that such progressive changes translate into detectable symptoms is rekindling interest in the study of seizure prodromes. The latter are the subjective counterpart behind the notion that patients *'know'* that a seizure will occur in a given day. However, in contrast to epileptic auras², prodromes are largely nonspecific and frequently not recognized as such. Here, we report the first study of objectively verified seizure prodromes during video-EEG monitoring in patients with partial refractory epilepsies. We hypothesized that a verifiable approach would shed light on the nature of prodromes and provide a more reliable account of their role in predicting seizures.

Patients and methods

Sixty-three consecutive adult patients undergoing a comprehensive presurgical evaluation protocol for refractory seizures were included. All had at least one attack recorded during a 4-day video-EEG monitoring. Prodromes were defined as protracted constitutional symptoms or changes in affective state from 24 hours to 10 minutes preceding attacks. Following detailed explanation of the concept of prodromal sensations, patients were given a list of putative prodromal symptoms and instructed to enter any occurrence into a diary. These entries were assessed daily and details were added concerning seizure occurrence, following thorough review of the recordings. When seizures occurred, only entries preceding the attacks were taken into account. In separate interviews, Beck's depression (BDI) and anxiety (BAI) inventories, the

Interictal Dysphoric Disorder (IDD) Inventory³ and the MINI - PLUS were applied. Eight patients were later excluded: 3 had only psychogenic nonepileptic seizures, 1 had primary generalized epilepsy and 4 had mental retardation, as defined by IQ < 80. Of the remaining 55 patients, 40 (73%) had temporal and 15 (27%) extratemporal lobe epilepsy and 28 were female. Table 1 describes clinical and demographic data. For statistical purposes, patients with psychiatric disorders were subdivided into those with depression and/or anxiety but *without* IDD and those *with* IDD, with or without concomitant depression or anxiety. Descriptive statistics were used for quantitative and categorical variables. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated for each of the 4 consecutive days of video-EEG monitoring. Contingency tables, t-test, ANOVA, Pearson's linear correlation, Spearman's correlation, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis statistics were used according to specific comparisons. Poisson's regression analysis tested for relevant demographical, clinical, EEG, imaging and psychiatric variables independently associated with occurrence of prodromes. Statistical significance was set at $p < 0.05$. This work was approved by the Ethics Committee of our Institution, in accordance to federal laws governing research studies with humans in Brazil. All patients gave written informed consent before inclusion.

Results

Thirty-six patients (65%) reported prodromal symptoms anticipating at least one seizure, a median of 12 hours later. Two thirds (23/36) were women and half the prodromes were related to mood changes, particularly irritability, feeling tense or agitated or euphoria (Table 2). Forty-seven patients had a mood, anxiety and/or IDD,

the latter being diagnosed in 20% of the sample. The figure shows sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values (NPV) of prodromes to anticipate seizures in each of the 4 days of video-EEG monitoring. Mean specificity and PPV above 80% contrasted with sensitivity and NPV below 60%. Female sex (RR 1.78; CI 95% 1.22 – 2.59; p=0.003), an average frequency of more than 1 complex partial seizure per week in the preceding year (RR 1.85; CI 95% 1.06 – 3.23; p=0.03) and higher BDI scores (RR 1.02; CI 95% 1.00 – 1.04; p=0.041), independently correlated with occurrence of prodromes anticipating epileptic seizures. No other clinical, electrographic, imaging or psychiatric variables correlated with the occurrence of prodromes. Particularly, although auras were reported by 62% of patients, there was no correlation between presence or type of auras and occurrence of prodromes.

Discussion

High technology is no substitute for clinical skills and a pre-requisite to the latter is to pay close attention to what patients say. Here, we show in a prospective, verifiable fashion that two-thirds of patients with partial refractory epilepsies have prodromal symptoms many hours before a seizure. Epileptologists tend to dismiss such information because it is often phrased in nonspecific terminology and its relation to seizure occurrence is not as clear as epileptic auras². Nevertheless, educating patients and relatives on the putative value of prodromes may allow preventive measures to be taken to avoid harm from seizures⁴, particularly because the majority of prodromes have an affective quality, notably irritability, agitation or euphoria. The latter is also in line with the frequent comorbidity between epilepsy and psychiatric disorders⁵ and the

independent correlation we found between the occurrence of prodromes and a history of more severe depressive disorders.

The fact that mean sensitivity and NPV were around 60% suggests that more refined semiological skills are needed to uncover potential clinical symptoms related to the progressive electrical changes which evolve during many hours before a seizure¹. However, one is tempted to correlate those well described electrical changes with prodromal symptoms, because they have a similar time-scale - ie, progress during the 24 hours before seizure onset – and are likely to account for the high specificity and PPV of prodromes in anticipating seizures, which have been independently confirmed⁶. The latter makes a strong case for taking advantage of prodromes in preventing harm from seizures.

A recent review⁴, stresses the need for prospective studies to answer more objectively questions such as the proportion of persons with epilepsy who can predict their seizures and how accurate is such prediction. Retrospective studies of subjective phenomena suffer from recall biases and studies in which the temporal relation between prodromes and seizures were not objectively verified may also prevent sound conclusions on the value of prodromes⁷⁻⁹. We tried to circumvent these caveats by assessing prodromes during inpatient video-EEG and included only those sensations noted before the independent confirmation that seizures indeed occurred. That methodological aspects are of key relevance in studies of seizure prodromes is shown by the variable figures reported for prevalence, sensitivity and specificity⁶⁻¹⁰. The more rigid methodology we used led to a prevalence of 66% and confirmed a positive correlation with high baseline seizure frequency⁴. This prevalence is higher than that found in previous reports, even in those studies assessing prodromes retrospectively⁸.

We believe the increased figures we obtained in the setting of presurgical evaluation, in which patients discussed their symptoms daily with the investigator, suggest there may be a major role for patient education in the correct valuation of premonitory symptoms.

A recent study questioned the usefulness of seizure prodromes, as seizure prediction had a performance which did not differ from chance¹⁰. The series included only 11 patients and exactly what sensations were considered as prodromes was not clarified. These discordant results call for a cross-educational approach between patients and physicians, in a way that the relevance of more or less subtle changes in affect could be adequately valued individually in regard to seizure prediction. This would be a reasonable start for a more refined epileptology of prodromes which may, in the future, base acute interventions according to reliable premonitory symptoms.

References

1. Litt B, Esteller R, Echaz J, D'Alessandro M, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 2001; 30: 51-64.
2. Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992; 42(4): 801-8.
3. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:650–656.
4. Haut SR, Lipton RB. Predicting seizures: A behavioral approach. *Neurol Clin* 2009; 27: 925–940.
5. LaFrance WC, Kanner A, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Rev Neurobiology* 2008; 347 – 383.
6. Haut R, Hall C, Aaron J, Lipton R. Can patients with epilepsy predict their seizures? *Neurology*, 2007; 68: 262 – 266.
7. Hughes J, Devinski O, Feldmann E, Bromfield E. Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*, 1993; 2: 201-203.
8. Scaramelli A, Braga P, Avellanal A, Bogacz A, Camejo C, Rega I, Messano T, Arciere B. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure*, 2009; 18: 246-250.

9. Schulze-Bonhage A, Kurt C, Carius A, Steinhoff Bj, Mayer T. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res*, 2006; 70:83-88.
10. Maiwald T, Blumberg J, Timmer J, Schulze-Bonhage A. Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. *Epilepsy Behav* 2011; 21:184-188.

Table 1 – Characterization of the study population

Variables	n = 55
Age (years) – Mean ± DP	33,8 ± 10,5
Female – n (%)	28 (51)
Seizure frequency – n (%)	
>1/ week	43 (78)
≤ 1/ week	12 (22)
Presence of aura – n (%)	34 (62)
Type of epilepsy – n (%)	
ETE	15 (27)
TLE	40 (72)
Surgical treatment – n (%)	32 (58)
Psychiatric disorders associated to the disease – n (%)	
AD and/or MD	36 (65)
IDD or IDD plus	11 (20)
BAI – Median (P25 – P75)	14 (6 – 24)
BDI – Median (P25 – P75)	8 (2 – 17)

Legend to table 1: AD = Anxiety disorder; BAI = Beck anxiety inventory; BDI = Beck depression inventory; ETE = Extratemporal epilepsy; IDD = Interictal dysphoric disorder; MD = Mood disorder; TLE= Temporal lobe epilepsy

Table 2: Details of prodromes

Patients with verified prodromes - n (%)	36 (65,5)
Interval between prodrome and seizure - (hours) - Median (P25 – P75)	12 (4 – 24)
Main types of prodrome – n of patients (%)	
Headaches	9 (16,4)
Appetite change	2 (3,6)
Sleep disorder	3 (5,5)
Mood changes	28 (50,9)
Sadness	9 (16,4)
Irritability	10 (18,2)
Anxiety/agitation	20 (36,4)
Anguish	2 (3,6)
Introversion	6 (10,9)
Euphoria/happiness	11 (20,0)
Fatigue	1 (1,8)
Pains	3 (5,5)
Autonomic	6 (10,9)

Figure – Sensitivity, specificity and predictive values of prodromes during video-EEG monitoring

