

JOSÉ GALLUCCI NETO

**O SPECT no diagnóstico diferencial entre
crise epiléptica e crise não epiléptica psicogênica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Renato Luiz Marchetti

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gallucci Neto, José

O SPECT no diagnóstico diferencial entre crise epiléptica e crise não epiléptica psicogênica / José Gallucci Neto. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Renato Luiz Marchetti.

Descritores: 1.Epilepsia 2.Crise não epiléptica psicogênica 3.Diagnóstico diferencial 4.Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/métodos 5.Hipnose 6.Transtorno conversivo 7.Histeria

USP/FM/DBD-290/10

DEDICATÓRIA

A meus pais, José e Maria Regina, sempre presentes em minha vida, minha eterna gratidão.

A Pedro, a quem sou grato pelas conversas e ensinamentos, meu irmão querido.

A meus avós (“in memoriam”) José, Myriam, Hélio e Maria Luiza, por terem sempre acreditado e apoiado minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. Renato Luiz Marchetti, mestre e amigo, pela retidão de caráter e generosidade em transmitir conhecimentos. Orgulho-me de ter o privilégio de sua amizade e do convívio profissional, meu verdadeiro professor de propedêutica psiquiátrica.

AGRADECIMENTOS

Aos membros da família PROJEPSI, Mary Ann Von Bismark, Daniela Kurcgant, Inah Carolina Galatro Faria Proença, Danilo Totarelli Borelli e Liliana Beccaro Marchetti, pelo apoio diário em todas as fases deste trabalho, colaboração ampla e inestimável.

À Dra. Lia Arno Fiore, neurologista do Laboratório de Neurofisiologia do IPq-HCFMUSP, pela dedicação na avaliação neurológica dos casos e pelo trabalho cooperativo nestes últimos 5 anos.

À Prof. Dra. Carla Rachel Ono, radiologista do Laboratório de Neuroimagem do INRAD- HCFMUSP, pela inestimável paciência e disponibilidade na recuperação e análise das imagens deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro, neurologista do Serviço de Vídeo-EEG do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP, pela colaboração nos últimos 2 anos do estudo.

Aos amigos Fábio Augusto Rodrigues Carvalheiro e André Kuwana pelo constante incentivo a meus estudos.

A Emanuela Izzo, minha companheira de todas as horas, com sua paciência e dedicação esteve sempre a meu lado.

A todos os pacientes e voluntários que, gentilmente, aceitaram participar deste estudo. Minha eterna gratidão. Esta obra só existe em função deles.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Símbolos	
Lista de Ilustrações	
Lista de Tabelas	
Resumo	
<i>Summary</i>	

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Definição de crise não epiléptica psicogênica	6
2.2 Fatores de risco	7
2.3 O diagnóstico diferencial entre CE e CNEP	8
2.4 A Comorbidade entre CE e CNEP	10
2.5 O “padrão ouro” para o diagnóstico de CNEP	11
2.6 O SPECT no diagnóstico de crises epilépticas	12
2.7 O SPECT no diagnóstico diferencial entre CE e CNEP	16
3 OBJETIVOS	20
4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA	22
4.1 Aspectos éticos	23
4.2 População do estudo	23
4.2.1 Grupo CNEP (grupo caso)	23
4.2.2 Grupo Epilepsia (controle 1)	24
4.2.3 Grupo de sujeitos saudáveis (controle normal)	24
4.3 Critérios de inclusão	25
4.3.1 Para crises não epilépticas psicogênicas	25
4.3.2 Para crises epilépticas	26
4.4 Critérios de exclusão	26
4.5 Desenho experimental	27
4.6 Etapas e procedimentos realizados	27
4.6.1 Primeira etapa	27
4.6.2 Segunda etapa	28
4.6.3 Terceira etapa	28
4.6.4 Quarta etapa	29
4.6.5 Quinta etapa	29
4.7 Instrumentos de avaliação	31
4.8 Indução de crises não epilépticas psicogênicas	31
4.9 Administração do radiofármaco nos pacientes do grupo CNEP e grupo controle epilepsia durante o período ictal	31
4.10 Administração do radiofármaco no grupo de sujeitos saudáveis	32
4.11 Aquisição de imagens pelo SPECT	32
4.12 Análise visual do SPECT	33
4.13 Processamento pelo método “Statistical Parametric Mapping” - SPM	36
4.14 Análise pelo método “Statistical Parametric Mapping” - SPM	40
4.15 Análise estatística	43
4.16 Teste de hipóteses	44

5 RESULTADOS	45
5.1 Características demográficas	46
5.2 Análise visual dos SPECTs ictais	54
5.3 Análise dos SPECTS pelo “Statistical Parametric Mapping” - SPM	56
5.3.1 Comparação do grupo epilepsia <i>versus</i> grupo controle normal	56
5.3.2 Comparação do grupo CNEP <i>versus</i> grupo epilepsia.....	59
5.3.3 Comparação do grupo CNEP <i>versus</i> grupo controle normal	62
5.4 Sumário dos resultados	65
6 DISCUSSÃO	67
6.1 Análise visual do SPECT	68
6.2 Análise quantitativa pelo SPM	73
6.3 Limitações do estudo	81
7 CONCLUSÕES	83
8 ANEXOS	86
9 REFERÊNCIAS	104

LISTAS

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AB	ÁREA DE BRODMANN
AMTS	“ABREVIATE MENTAL TEST SCORE”
CE	CRISE EPILÉPTICA
CID-X	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS DÉCIMA REVISÃO
CNEF	CRISE NÃO EPILÉPTICA FISIOGÊNICA
CNEP	CRISE NÃO EPILÉPTICA PSICOGÊNICA
CPC	CRISE PARCIAL COMPLEXA
CPCLF	CRISE PARCIAL COMPLEXA DE LOBO FRONTAL
CRIPTO	CRIPTOGÊNICA
D	DIREITO
DAE	DROGA ANTI-EPILÉPTICA
E	ESQUERDO
ECD	DÍMERO DE ETIL CISTEINATO
EEG	ELETROENCEFALOGRAMA
ELT	EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL
EMT	ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL
EPI	EPILEPSIA
F	FRONTAL
HIP	HIPNOTIC INDUTION PROFILE
IPEN	INTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS NUCLEARES
MBq	MEGABEQUEREL
mCi	MILICURIE
MHZ	MEGAHERTZ
MNI	MONTREAL NEUROLOGIC INSTITUTE
O	OCCIPITAL
P	PARIETAL
PET	POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY
PROJEPSI	PROJETO DE EPILEPSIA E PSIQUIATRIA DO IPq-HCFMUSP
RM	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
SPECT	SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY

SPM	“STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING”
SQR-20	“SELF REPORT QUESTIONNAIRE - 20”
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
TEMP	TEMPORAL
VEEG	VÍDEO ELETROENCEFALOGRAMA
↑	AUMENTO DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL
↓	DIMINUIÇÃO DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

Lista de Ilustrações

Figura 1 -	Etapas e procedimento realizados no estudo.....	30
Figura 2 -	Exemplo de SPECT cerebral, realizado durante o período ictal, demonstrando hiperfluxo sanguíneo cerebral regional em região temporal esquerda.....	35
Figura 3 -	Imagens de SPECT nos três planos no formato Analyse visualizados no programa SPM, na convenção neurológica	38
Figura 4 -	Imagem do modelo de SPECT (“template”) do SPM	38
Figura 5 -	Imagem normalizada de acordo com o “template” do SPM	39
Figura 6 -	Exemplo de uma página de resultado do SPM: na parte superior observa-se o cérebro de “vidro” com as áreas de alteração de fluxo demarcadas, e na porção inferior a tabela com os detalhes dos dados do resultado da inferência estatística.....	40
Figura 7 -	Atlas estereotáxico de Tailarach e Tournoux mostrando os possíveis valores de x, y e z nos planos x-y; x-z e y-z, respectivamente	41
Figura 8 -	Exemplo de localização de voxel na RNM através do programa BrainTutor disponível gratuitamente no site www.brainvoyager.com	43
Figura 9 -	Fluxograma da seleção de pacientes do grupo caso	47
Figura 10 -	Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo epilepsia em comparação com o grupo controle normal.....	58
Figura 11 -	Áreas de diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no grupo epilepsia em comparação com o grupo controle normal.....	58
Figura 12 -	Aumento de perfusão cerebral no lobo temporal esquerdo na comparação entre o grupo epilepsia e o grupo controle normal.....	58
Figura 13 -	Diminuição de perfusão cerebral no lobo frontal esquerdo na comparação entre o grupo epilepsia e o grupo controle normal.....	59
Figura 14 -	Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia	60
Figura 15 -	Áreas de diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia	60

Figura 16 -	Aumento de perfusão cerebral na região do giro do cíngulo no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia.....	61
Figura 17 -	Aumento de perfusão cerebral na região do precuneus (lobo parietal) no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia.....	61
Figura 18 -	Redução de perfusão cerebral na região da amígdala (lobo temporal) no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia.....	62
Figura 19 -	Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal	63
Figura 20 -	Aumento de perfusão cerebral na região do núcleo caudado esquerdo no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal.....	64
Figura 21 -	Aumento de perfusão cerebral na região do giro pré-central esquerdo (lobo frontal) no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal	64
Figura 22 -	Aumento de perfusão cerebral na região do tálamo direito no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal.....	65
Figura 23 -	Circuito estriatotalamocortical e suas conexões.....	79

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Estudos de sensibilidade e especificidade do SPECT em pacientes com CNEP e epilepsia	19
Tabela 2 -	Exemplo de tabela fornecida pelo SPM com os dados do mapa estatístico resultante da inferência estatística	42
Tabela 3 -	Resultados dos pacientes do grupo CNEP no VEEG	50
Tabela 4 -	Resultados dos pacientes do grupo Epilepsia no VEEG	52
Tabela 5 -	Distribuição do sexo nos grupos CNEP e epilepsia	53
Tabela 6 -	Distribuição de idade nos grupos CNEP e epilepsia	53
Tabela 7 -	Distribuição de idade para sub-grupos do grupo CNEP e epilepsia	53
Tabela 8 -	Distribuição do sexo nos grupos CNEP, epilepsia e controle normal	54
Tabela 9 -	Distribuição de idade nos grupos CNEP, epilepsia e controle normal	54
Tabela 10 -	Resultado da análise visual do SPECT ictal dos grupos CNEP e epilepsia	56
Tabela 11 -	Análise visual do SPECT ictal intra-grupo CNEP	56
Tabela 12 -	Localização e resultados estatísticos das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo epilepsia e de controle normal	57
Tabela 13 -	Localização e resultados estatísticos das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo CNEP e do grupo epilepsia	60
Tabela 14 -	Localização e resultados estatísticos das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo CNEP e do grupo controle normal	63
Tabela 15 -	Principais estudos de neuroimagem que avaliaram aspectos neurofuncionais de sintomas conversivos	77

RESUMO

Gallucci Neto J. *O SPECT no diagnóstico diferencial entre crise epiléptica e crise não epiléptica psicogênica* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 118p.

O presente estudo comparou o fluxo sanguíneo cerebral regional avaliado através da tomografia por emissão de fóton simples (SPECT) de pacientes com crises epilépticas temporais com pacientes com crises não epilépticas psicogênicas (CNEP). Todos os SPECT foram realizados no período ictal, tendo as CNEP sido induzidas por métodos sugestivos e de hipnose. Os grupos de pacientes com epilepsia e CNEP foram ainda comparados com um terceiro grupo, denominado grupo de sujeitos saudáveis. As comparações dos SPECT foram feitas através da análise visual (radiologista cego ao estudo) e semiquantitativa pelo programa Statistical Parametric Mapping (SPM). Os objetivos do estudo foram: (1) estabelecer a sensibilidade e a especificidade do SPECT ictal para o diagnóstico diferencial entre CNEP e crises epilépticas parciais complexas em pacientes com epilepsia do lobo temporal, em comparação com o VEEG associado a técnicas de hipnose; (2) avaliar através da análise quantitativa voxel a voxel do SPECT as alterações de perfusão cerebral dos pacientes com CNEP em relação aos pacientes com epilepsia, dos pacientes com CNEP em relação a um grupo controle de sujeitos normais e dos pacientes com epilepsia em relação a um grupo controle de sujeitos saudáveis. Foram estudados 30 pacientes no grupo com CNEP, 22 pacientes no grupo com epilepsia e 29 sujeitos saudáveis. Os resultados mostram que os SPECT ictais dos pacientes do grupo CNEP foram diferentes dos SPECT ictais dos pacientes com epilepsia. Na análise visual o SPECT ictal apresentou sensibilidade de 50% e especificidade de 91% para o diagnóstico de CNEP. Na análise comparativa voxel a voxel entre os grupos os resultados revelaram que: (a) houve aumento de perfusão cerebral em lobo temporal esquerdo e tronco cerebral nos pacientes do grupo epilepsia em relação ao grupo controle normal; (b) houve diminuição de perfusão cerebral no lobo frontal esquerdo e córtex anterior do cíngulo nos pacientes do grupo epilepsia em relação ao grupo controle normal; (c) houve aumento de perfusão cerebral no giro do cíngulo e precuneus à direita nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo epilepsia; (d) houve diminuição de perfusão cerebral em amígdala direita nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo epilepsia; (e) houve aumento de perfusão cerebral na cauda do núcleo caudado esquerdo, giro pré-central esquerdo e tálamo direito nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo controle normal. Desta forma, após a análise estatística dos resultados concluímos que na análise visual, um SPECT ictal positivo em um paciente com suspeita de CNEP não confirma nem afasta tal suspeita, já que a sensibilidade do método foi baixa (50%). Na análise visual, um SPECT ictal negativo em um paciente com suspeita de CNEP afasta a possibilidade de epilepsia do lobo temporal com 91% de acerto (especificidade do método). O resultado da análise visual do SPECT ictal de CNEP revelou valor de sensibilidade abaixo do encontrado na literatura, e valor de especificidade superior ao encontrado na literatura. A análise quantitativa dos SPECT de crise epiléptica em comparação com os de sujeitos saudáveis em repouso, mostrou concordância com a análise visual em relação à lateralidade. Tal comparação revelou ainda ativação de áreas compatíveis com o que se encontra na literatura. A análise quantitativa dos SPECT ictais do grupo CNEP em comparação com os do grupo epilepsia revelou ativação de estruturas cerebrais posteriores (precuneus e giro cíngulo), não havendo comparação semelhante na literatura. A análise quantitativa dos SPECT ictais do grupo CNEP em comparação com os de sujeitos saudáveis em repouso, mostrou ativação do sistema estriatotalamocortical, achado em concordância com a literatura. A ativação do sistema estriatotalamocortical nos pacientes com CNEP mostrou ser um correlato neuroanatômico clinicamente relevante, com forte associação estatística.

Descritores: Epilepsia; Crise não epiléptica psicogênica; Diagnóstico diferencial; Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/métodos; Hipnose; Transtorno conversivo; Histeria.

SUMMARY

Gallucci Neto J. *The SPECT in the differential diagnosis between epileptic and nonepileptic seizures* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 118p.

The study compared regional cerebral blood flow assessed by positron emission tomography single photon (SPECT) in patients with temporal lobe epilepsy and patients with psychogenic nonepileptic seizures (PNES). All SPECT were performed in the ictal period, PNES having been induced by and suggestive methods of hypnosis. The groups of patients with epilepsy and PNES were compared with a third group, called group of healthy subjects. SPECT comparisons were made by visual analysis (radiologist blinded to the study) and semiquantitative analysis by Statistical Parametric Mapping (SPM). The study objectives were: (1) to establish the sensitivity and specificity of ictal SPECT for the differential diagnosis between PNES and complex partial seizures in patients with temporal lobe epilepsy, compared with VEEG associated with hypnosis techniques, (2) to assess by quantitative analysis of SPECT voxel to voxel changes in cerebral perfusion of patients with PNES compared to patients with epilepsy, patients with PNES compared to a control group of normal subjects and patients with epilepsy compared to a control group of healthy subjects. We studied 30 patients in the PNES group, 22 patients in the group with epilepsy and 29 healthy subjects. The results show that ictal SPECT of patients in the PNES group were different from the ictal SPECT of patients with epilepsy. The visual analysis of ictal SPECT had a sensitivity of 50% and specificity of 91% for the diagnosis of PNES. In the voxel voxel comparative analysis between the groups the results showed that: (a) increased cerebral perfusion in the left temporal lobe and brain stem in patients of epilepsy group compared to normal control group, (b) a decrease in cerebral perfusion in the left frontal lobe and anterior cingulate cortex in patients of epilepsy group compared to normal control group, (c) increased cerebral perfusion in the cingulate gyrus and precuneus in the right group of PNES patients compared to epilepsy group, (d) decreased cerebral perfusion in the right amygdala in patients PNES group compared to the epilepsy group, (e) increased cerebral perfusion in the left tail of the caudate nucleus, left pre-central gyrus and right thalamus in patients in the PNES group compared to group normal control. Therefore, after statistical analysis of the results we conclude that in visual analysis, a positive ictal SPECT in a patient with suspected PNES neither confirms nor removes the suspicion, since the sensitivity was low (50%). In visual analysis, a negative ictal SPECT in a patient with suspected PNES rules out the possibility of temporal lobe epilepsy with 91% accuracy (specificity of the method). The result of visual analysis of ictal SPECT of PNES revealed sensitivity value below that found in the literature and specificity value higher than that found in the literature. The quantitative analysis of SPECT of seizures compared with those of healthy subjects at rest, showed agreement with visual analysis in relation to laterality. This comparison also revealed activation in areas consistent with that found in the literature. The quantitative analysis of SPECT ictal PNES group compared with the epilepsy group showed activation of posterior brain structures (cingulate gyrus and precuneus), with no similar comparison in the literature. The quantitative analysis of SPECT ictal PNES group compared to healthy subjects at rest, showed activation of the estriatotalamocortical, a finding in agreement with the literature. The activation of the estriatotalamocortical circuit in patients with PNES proved to be a neuroanatomical correlate clinically relevant, with strong statistical association.

Descriptors: Epilepsy; Psychogenic nonepileptic seizures; Differential diagnosis; Computed tomography single photon emission / methods; Hypnosis, Conversion disorder; Hysteria.

1 INTRODUÇÃO

O vídeo-EEG (VEEG) corresponde ao atual “padrão-ouro” para o diagnóstico diferencial entre crise epiléptica (CE) e crise não epiléptica psicogênica (CNEP). No entanto, existem limitações para a aplicação dessa técnica, destacando-se entre as principais o excesso de artefato muscular, o que, frequentemente, inviabiliza a interpretação do traçado. Ademais, em algumas ocasiões, um foco epiléptico profundo não se expressa no EEG ictal de superfície, em particular durante as crises do lobo frontal (Kanner et al.; 1990). Sendo as crises parciais complexas as de mais difícil diferenciação das CNEP, exigem métodos com índices elevados de sensibilidade e especificidade para o seu diagnóstico.

Alguns autores vêm defendendo que as limitações do VEEG para o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP podem ser contornadas com o auxílio do SPECT ictal. No entanto, os estudos sobre o assunto são bastante limitados, havendo na literatura apenas um estudo controlado utilizando SPECT ictal (Ettinger et al., 1998) e algumas séries de relatos de casos clínicos (Blend et al., 1997; De León et al., 1997; Biraben et al., 1999). A investigação com a maior amostra, de Spanaki et al. (1999), utilizou apenas 11 pacientes para avaliar a análise por subtração (técnica quantitativa) entre as imagens do SPECT ictal e interictal para o diagnóstico diferencial entre CE e CNE (Spanaki et al., 1999). Este estudo apresenta problemas que dificultam a análise de seus achados. Os autores incluíram entre os pacientes com diagnóstico de CNE, aqueles que apresentavam crises fisiogênicas (pacientes 4 e 11), não só as de origem psicogênica. Além disso, empregaram como padrão para o diagnóstico de CNE somente a não ocorrência de descargas epilépticas no EEG ictal,

sem o auxílio de técnicas de sugestão, que aumentam significativamente a acuidade diagnóstica do vídeo-EEG. Observou-se também que, em três pacientes, o EEG ictal não pôde ser interpretado pela ocorrência de artefatos (pacientes 4, 6 e 7). Em lugar de excluírem os pacientes do estudo, fizeram o diagnóstico de CNE nesses casos, considerando que o registro com artefatos significa registro normal, o que se sabe não corresponder à verdade. Desta forma, embora o SPECT ictal represente uma alternativa nova para a potencialização do diagnóstico diferencial entre CE e CNEP pelo vídeo-EEG, os estudos, além de escassos, não conseguiram estabelecer sua validade para tal propósito, em razão de limitações metodológicas.

A importância da diferenciação entre CE e CNEP está na chance de se diminuir os impactos do diagnóstico errado. Os pacientes com CNEP não identificadas podem ficar expostos a diferentes procedimentos iatrogênicos, como internações desnecessárias, investigações onerosas repetidas, intervenções medicamentosas agressivas com uso de drogas antiepilépticas (DAE), frequentemente em altas doses e regime de politerapia, havendo a possibilidade de aumento da frequência de CNEP em função de neurotoxicidade. Pode também ocorrer indicação de procedimentos cirúrgicos para o controle de crises. As CNEP repetidas podem ser confundidas com *status epilepticus*, o que leva a procedimentos de medicina de urgência ou intensiva como “hidantalização” rápida, intubação endotraqueal e coma barbitúrico (Lesley et al., 1996).

Além disso, o diagnóstico incorreto de CNEP em pacientes epiléticos também leva a consequências desastrosas, como o relato de caso em que um paciente diagnosticado como portador de CNEP foi deixado sem DAE e faleceu após uma crise epilética (Wyler et al., 1993). Algumas crises consideradas psicogênicas já

foram demonstradas, em razão do quadro clínico atípico corresponder a tipos específicos de crise epiléptica, e as crises parciais complexas do lobo frontal são o exemplo mais comum.

Desse modo, deve-se ressaltar que em razão das altas taxas de comorbidade entre CE e CNEP, é fundamental não só realizar o diagnóstico diferencial, mas também determinar em que frequência cada um dos tipos de crise está presente em cada paciente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição de crise não epiléptica psicogênica

O termo pseudocrise ou crise pseudoepiléptica foi introduzido por Liske e Forster, em 1964, para nomear qualquer evento de caráter paroxístico clinicamente semelhante a uma crise epiléptica, porém não acompanhada das alterações eletrofisiopatológicas encontradas na epilepsia. Na literatura recente, esse quadro é chamado de crise não epiléptica (Blumer, 1993; Alper, 1994; Devinsky e Thacker, 1995; Berkoff et al., 1998; Devinsky, 1998). A crise não epiléptica pode ter origem fisiogênica (CNEF) ou psicogênica (CNEP) (Gates et al., 1993). Existem várias condições médicas que podem se apresentar como CNEF, sendo a síncope a mais comum. As intoxicações agudas por cocaína, os transtornos metabólicos, do movimento (mioclonia familiar) e do sono, os episódios isquêmicos transitórios e os transtornos migranosos também são possibilidades diagnósticas (Gates et al., 1985).

As CNEP são mais frequentes do que as CNEF (Thomson, 1998), com prevalência estimada em 5% da população atendida em ambulatórios de epilepsia (Scott, 1982) e em 20% a 40% nos centros de epilepsia de difícil controle (Gates et al., 1985). Vários problemas psiquiátricos podem se apresentar sob a forma de CNEP (Gates et al., 1993), sendo mais comuns as crises que se apresentam com sintomas dissociativos/conversivos que ocorrem nos transtornos mentais classificados atualmente dentro da categoria F44 da CID-10 de transtornos dissociativos ou conversivos (WHO, 1993), F45 de transtornos somatoformes e F43 no transtorno de estresse pós-traumático, ocorrendo em até 87.5% dos casos de CNEP (Kuregant et al., 2000).

As crises dissociativas não se encontram sob o controle consciente, diferente do que ocorre nos transtornos factício e de simulação. No transtorno factício esta produção tem uma característica compulsiva, com a necessidade psicológica de se assumir o papel de “doente”, visto que não existem incentivos externos para a manutenção do quadro, normalmente crônico e incapacitante. No caso de simulação, a produção intencional de sintomas envolve incentivos externos claramente identificáveis quando as circunstâncias ambientais são conhecidas.

As CNEP levam a problemas sociais e psicológicos, ocorrendo em indivíduos jovens que se tornam incapazes de trabalhar ou estudar. Os pacientes e suas famílias sentem-se rejeitados e ignorados após o diagnóstico de CNEP, e os primeiros podem ser diagnosticados e tratados como portadores de epilepsia, passando a enfrentar os mesmos problemas com que se deparam as pessoas com epilepsia: estigma, incapacitação no trabalho e acadêmica, dificuldades nos relacionamentos familiares e exclusão social (Betts e Duffy, 1993; Wyler et al., 1993; Lesley et al., 1996).

2.2 Fatores de risco

A maioria dos pacientes compõe-se de mulheres jovens, com menos de 40 anos, podendo constituir até 80% dos casos em alguns estudos (Griffith, 1997), exceto quando as CNEP estão associadas à epilepsia (Kurcgant et al., 2000). No estudo populacional de Sigurdardottir e Olafsson (1998), a incidência média anual de CNEP em pessoas com mais de 15 anos de idade mostrou-se de 1,4 em 100.000. A incidência foi mais alta entre as idades de 15 e 24 anos, de 3,4 em 100.000. O estudo indicou que menos de 5% de todos os pacientes e mais de 10% dos pacientes do sexo

feminino com suspeita de epilepsia nessa faixa etária tinham CNEP (Sigurdardottir e Olafsson, 1998).

A prevalência elevada de abuso sexual ou físico na história dos pacientes que apresentam CNEP é conhecida. Bowman (1993) encontrou história de trauma em 88% de pacientes com CNEP, sendo que abuso sexual foi relatado por 59% dos casos (Bowman, 1993). Além disso, é comum a comorbidade psiquiátrica nessa população, em particular os transtornos de personalidade dependente, histriônico e emocionalmente instável, os transtornos somatomorfes, sobretudo hipocondria, o abuso de drogas ou álcool, o transtorno de estresse pós-traumático, os transtornos de ansiedade, os transtornos afetivos e os outros transtornos dissociativos (Griffith, 1997; Thomson, 1998).

Já foi comprovada a alta prevalência de transtornos depressivos nos pacientes portadores de CNEP (Roy; Barris, 1993; Kurcgant et al., 2000). É importante lembrar que, embora a ausência de uma história com agravos neurológicos possa ser considerada como um dos fatores que reforçam a evidência de CNEP, alguns estudos sugerem que pacientes portadores de CNEP, como um grupo, apresentam maior risco para desenvolverem algum tipo de disfunção cerebral de ordem neurológica (Blumer, 1993).

2.3 O diagnóstico diferencial entre CE e CNEP

O diagnóstico diferencial precoce das CNEP diminui seu impacto psicossocial e melhora o prognóstico (Wyllie et al., 1991). É antigo o esforço de investigadores do campo da neurologia para definir padrões de diferenciação entre

crises epilépticas e crises “histéricas”. O diagnóstico diferencial não raramente é feito por critérios clínicos, sem real validade ou acurácia diagnóstica (Toone et al., 1979; Ramani et al., 1980; Gulick et al., 1982; Fenton, 1986; Ramchandani e Schindler, 1992; Boon, 1993).

Nas últimas duas décadas, o método mais eficaz para estabelecer o diagnóstico diferencial consiste no estudo das crises por meio de monitoração prolongada com eletroencefalografia (EEG) e vídeo. O VEEG vem revolucionando o conhecimento das CNEP, permitindo o reconhecimento da alta prevalência e da ampla variedade de manifestações clínicas. Esta técnica revelou serem relativamente ineficazes os critérios clínicos tradicionais para estabelecer o diagnóstico diferencial ao demonstrar que não há uma única característica clínica patognomônica de CE ou de CNEP. Além disso, os fatores de risco durante anos considerados exclusivos de pacientes com CNEP, tais como abuso sexual e transtorno histriônico de personalidade, também foram descritos com prevalência elevada em pacientes com epilepsia, sobretudo com origem no lobo temporal (Peterson, 1991).

Estudos com VEEG demonstraram que algumas crises consideradas psicogênicas pelas manifestações atípicas correspondem a tipos específicos de crise epiléptica. O exemplo mais característico corresponde às crises parciais complexas com origem no lobo frontal (CPCLF). As CPCLF são as mais difíceis de diferenciar das CNEP, daí já terem recebido o nome de crises pseudo-pseudoepilépticas (Wyler et al., 1993). As CPCLF representam o segundo tipo mais comum de crises parciais complexas, sendo as crises temporais o tipo mais comum de de crises parciais complexas. A origem das descargas epilépticas é atribuída, na maior parte dos casos,

ao córtex frontal orbital ou medial, incluindo área motora suplementar de qualquer um dos hemisférios cerebrais.

O eletroencefalograma de couro cabeludo no período interictal apresenta padrões bastante variáveis, o que torna sua validade e especificidade mais baixas do que as da epilepsia do lobo temporal. A evidência de atividade paroxística anormal localizada em área frontal é exceção, sendo mais frequente a ocorrência de atividade epileptiforme generalizada (bilateral e simétrica), em razão da rápida propagação da descarga. Registros ictais normais são comuns, particularmente quando a descarga tem origem em regiões frontais mediais, tal como área motora suplementar (Kanner et al., 1990).

2.4 A Comorbidade entre CE e CNEP

O VEEG apontou para a existência de comorbidade elevada entre CE e CNEP. A maioria das investigações encontrou taxas variando entre 10% e 50% (Lelliot, Fenwick, 1991; Ramsay et al., 1993; Devinsky et al., 1996). A prevalência de comorbidade entre CE e CNEP mostrou-se mais elevada do que a esperada pela casualidade, o que levanta hipóteses sobre relações causais entre os dois tipos de crise.

Pacientes que apresentam ambos os tipos de crise, necessitam de terapia combinada com drogas antiepilépticas, psicoterapia e/ou tratamento psicofarmacológico. Portanto, é pouco útil determinar apenas se um paciente apresenta CE ou CNEP. Na prática, o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP no mesmo paciente é difícil. É comum ele ser atendido em serviço especializado no

tratamento de crises refratárias, sem, no entanto, ocorrer resposta terapêutica satisfatória, pois somente o diagnóstico de CE ou de CNEP é feito.

2.5 O “padrão ouro” para o diagnóstico de CNEP

Um método considerado bastante eficaz para diagnosticar uma CNEP é a indução da crise por injeção intravenosa de solução salina (placebo) associada a sugestão. A maioria dos autores considera que uma resposta positiva, ou seja, o aparecimento da crise típica daquele paciente à administração de solução salina é altamente sugestiva de CNEP (Lancman et al., 1994; Slater et al., 1995). Estes autores encontraram sensibilidade acima de 90% e especificidade de 100% para o diagnóstico de CNEP. Para afirmar que a crise induzida é típica, ela deverá ser comparada com as presenciadas por familiares ou observadores próximos por meio do uso do vídeo de registro para confirmação diagnóstica (validação diagnóstica).

Outra técnica de sugestão induz o aparecimento da CNEP por meio da colocação de um pano embebido em álcool sobre o pescoço do paciente, que recebe a informação de que aquela substância promove o surgimento da crise. Este método foi utilizado em 93 pacientes com CNEP e apresentou sensibilidade de 77.4% e especificidade de 100% (Lancman et al., 1994). Apesar dos relatos de que a sugestão pode induzir o aparecimento de crises epiléticas (Walczake et al., 1994) além das CNEP, esses métodos vêm aumentando sensivelmente a acurácia diagnóstica da monitoração com vídeo-EEG.

Devinsky e Fisher (1996) levantaram questões éticas a respeito da utilização desses procedimentos, argumentando que a necessidade de esconder do paciente a

natureza do agente utilizado para a indução abala sua confiança, resultando em resistência ao tratamento (Devinsky, Fisher, 1996). Barry et al. avaliaram uma técnica de hipnose para o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP, usaram um instrumento denominado *Hipnotic Induction Profile* (HIP)⁽⁴⁹⁾ para medir o quanto hipnotizável apresenta-se um indivíduo, assim como suas tendências à dissociação.

Os escores do HIP mostraram-se significativamente menores no grupo de pacientes com epilepsia do que nos grupos de pacientes com CNEP e com comorbidade entre CNEP e CE. A obtenção do escore do HIP foi seguida pela indução da crise típica de cada paciente por hipnose. A sensibilidade da técnica de indução hipnótica para diagnosticar as CNEP mostrou-se de 77%, e sua especificidade ficou em 95%. Os autores concluíram que a aplicação do HIP seguida de indução da crise típica representa um procedimento promissor para o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP (Barry et al., 2000).

Portanto, é possível concluir que o atual “padrão ouro” para o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP representa a ocorrência, durante a monitorização com VEEG, das manifestações típicas das crises referidas na história clínica desacompanhadas de descargas epiléticas, sobretudo quando desencadeadas e/ou encerradas por sugestão.

2.6 O SPECT no diagnóstico de crises epiléticas

O SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único) é uma técnica de neuroimagem funcional introduzida na década de 1980 para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral regional. Um radiotraçador é injetado e acumula-se conforme o

aporte nutricional fornecido às diferentes regiões do cérebro. Com uma gamacâmara e as técnicas da tomografia computadorizada (TC), uma imagem tridimensional é gerada, refletindo a captação e a retenção do radiofármaco. Quanto maior a perfusão sanguínea em determinada região cerebral maior a captação do traçador e vice-versa. Portanto, as áreas de atividade anormal são ditas hiperperfundidas ou hipoperfundidas, em comparação com uma referência, a qual, geralmente, corresponde à atividade cerebelar ou à atividade cortical média daquela região (Biersack et al., 1998).

Uma descarga epiléptica provoca elevação da taxa de aporte nutricional para o local onde ocorre, levando ao aumento proporcional do fluxo sanguíneo cerebral e consequente acúmulo do traçador nessa área. Por isso, é comum observar-se a hiperperfusão durante uma crise parcial (SPECT ictal) na mesma região onde se observa a hipoperfusão no período interictal (SPECT interictal). Já nas crises primariamente generalizadas a hipercaptação ictal mostra-se global ao invés de localizada.

Para a realização do SPECT interictal, o radiotraçador deve ser injetado quando o paciente encontra-se sem crises por várias horas, sendo ideal o período mínimo de 24 horas (Newton et al., 1996). O SPECT interictal não mostrou a eficácia esperada para a lateralização do foco epiléptico na epilepsia do lobo temporal (ELT), com sensibilidade e especificidade de no máximo, 66% a 68%, respectivamente (Berkovic et al., 1993; Biersack et al., 1998).

Berkovic et al. (1993) estudaram as imagens do SPECT interictal de 119 pacientes com foco temporal unilateral e encontraram lateralização correta do foco em somente 48% dos casos, falsa lateralização em 10% e achados inconclusivos em

42% (Berkovic et al., 1993). Jack et al. (1994) encontraram lateralização correta pelo SPECT interictal em 45.4% de 40 pacientes com epilepsia do lobo temporal, com lateralização falsa em 67.7% dos casos (Jack et al., 1994). Cabe ressaltar que a maioria dessas investigações utilizou como padrão de comparação o eletroencefalograma ictal, e não o instrumento atualmente considerado mais eficaz para localização do foco epiléptico, a retirada cirúrgica do mesmo seguida de controle satisfatório das crises.

Lee et al. (1997) estudaram a acurácia diagnóstica do SPECT interictal, além das relações entre EEG ictal e SPECT, em pacientes com ELT intratável, cujo foco epileptogênico foi confirmado pelo controle satisfatório das crises após a cirurgia. O SPECT interictal lateralizou corretamente em 68,4% e falsamente em 5,3% dos pacientes. Os maiores índices de lateralização ocorreram em pacientes com descargas epilépticas unilaterais no EEG interictal. Nesses pacientes, o resultado satisfatório sugere que, na prática clínica, quando se observam descargas unitemporais no EEG interictal, o resultado do SPECT interictal pode servir de auxílio para a confirmação da lateralidade (Lee et al., 1997).

A utilização do SPECT ictal para auxiliar o VEEG na localização do foco epiléptico tornou-se possível com base no desenvolvimento de radioligantes que se fixam no cérebro rapidamente. Para a realização do SPECT ictal, o radioligante é injetado no momento do alerta do início da crise. Este momento é estabelecido pela monitoração com o VEEG, o que permite correlacionar a imagem obtida pelo SPECT com as manifestações clínicas e os achados eletroencefalográficos. Estas informações são utilizadas para determinar o início e o término da crise.

A ocorrência de hiperperfusão do lobo temporal anterior foi relatada durante a crise epiléptica do lobo temporal medial. Uma série de estudos apontou para o auxílio do SPECT ictal na avaliação pré-cirúrgica da epilepsia do lobo temporal intratável, uma vez que seus índices de sensibilidade para identificar o foco mostraram-se bastante elevados, com lateralização correta entre 86% e 97% dos pacientes e incorreta entre 0% e 6% (Shen et al., 1990; Ho et al., 1996).

Com base em vários estudos clínicos, o SPECT ictal constitui uma técnica com validade comprovada para a localização pré-cirúrgica do foco epiléptico com origem em estruturas temporais mediais. A sua acurácia para este deve aumentar com a utilização de novos radiotraçadores direcionados para neurotransmissores específicos ou sítios de ligação de medicações antiepilépticas.

Além disso, outro fator refere-se a escassez de métodos quantitativos para a avaliação da diferença entre as imagens do SPECT ictal e interictal. A análise visual do SPECT pode levar a erros de interpretação, mesmo quando as imagens ictal e interictal são comparadas lado a lado, porque a perfusão aumentada na zona epileptogênica pode somente “normalizar” a hipoperfusão basal, podendo até, em casos raros, gerar a falsa impressão de que existe hiperperfusão contralateral durante a crise.

Na última década, foram desenvolvidos métodos computacionais para subtrair a perfusão do SPECT interictal da perfusão ictal e corrigir a imagem subtraída com a da RM (O'Brien et al., 1998; Spanaki et al., 1999). Estas técnicas sofisticadas permitem a identificação mais precisa e não invasiva do foco epileptogênico, reduzindo, portanto, a necessidade do registro eletroencefalográfico intracraniano. Foi demonstrado que a subtração e o correto registro das imagens SPECT-

RM têm a capacidade de suplantar muitas das limitações associadas à inspeção visual das imagens lado a lado, ao melhorarem os índices de identificação do foco em 58% a 100% (Zubal et al., 1997; O'Brien et al., 1998). Estas técnicas vêm melhorando a localização anatômica apurada do foco, particularmente em pacientes com RM normal.

Deve-se ter em mente que todos os métodos para localização de focos (EEG, RM, SPECT, PET, avaliação clínica, testagem neuropsicológica), mesmo com técnicas computacionais avançadas, podem produzir falsos negativos, e o paciente deve ser avaliado com a combinação de todos os testes disponíveis e não só com o resultado de um deles, por mais válido que este tenha se mostrado.

2.7 O SPECT no diagnóstico diferencial entre CE e CNEP

Alguns estudos defenderam a utilidade do SPECT para o diagnóstico diferencial entre CE e CNE. De León et al (1997) e Blend et al (1997) descreveram dois casos em que correlacionaram os achados do VEEG com os do SPECT ictal. No primeiro paciente, com diagnóstico clínico de CNEP e EEG interictal normal, observou-se, no período ictal, hiperperfusão temporal direita no SPECT, além de descargas epiléticas na mesma região no EEG, fechando o diagnóstico de epilepsia. No segundo paciente, embora o EEG interictal tenha revelado ondas pontiagudas em área temporal esquerda, não houve mudanças no registro durante a crise. Com estes achados, a ocorrência de hipoperfusão nos lobos frontal bilateral e temporal esquerdo no SPECT ictal, ao invés de hiperperfusão, sugeriu o diagnóstico de CNEP (De León et al., 1997; Blend et al., 1997).

Biraben et al. (1999) suspeitaram da ocorrência de ambos os tipos de crises em três pacientes. Obtiveram registros de VEEG e imagens de SPECT ictal e interictal tanto para as CE, todas parciais complexas, como para as CNEP. Nos três casos, o SPECT ictal mostrou hiperperfusão localizada durante a CE, porém, durante a CNEP, não houve alteração na perfusão em relação à imagem interictal. Em dois casos, as manifestações da CNEP mostraram-se idênticas às das CE, o que tornava impossível a diferenciação por critérios clínicos. Em um paciente, houve dificuldade para interpretar o EEG ictal, em razão da quantidade de artefato muscular, e o SPECT ictal não mostrou alterações, o que levou ao diagnóstico de CNEP. Os autores levantaram a possibilidade de que o SPECT ictal representa uma ferramenta auxiliar para o diagnóstico diferencial, em particular quando o EEG ictal não é elucidativo em razão dos artefatos (Biraben et al., 1999).

Spanaki et al. (1999) investigaram o valor da análise por subtração entre as imagens do SPECT ictal e interictal para o diagnóstico diferencial entre CE e CNEP em 11 pacientes. Todos os pacientes da amostra tinham diagnóstico de CNEP com base na inexistência de alterações epileptiformes no EEG ictal. A interpretação visual (técnica qualitativa) das imagens obtidas pelo SPECT havia mostrado aumento na perfusão ictal em relação à interictal em seis pacientes, diminuição em três e ausência de mudanças em só dois. A aplicação da técnica quantitativa mostrou-se mais precisa ao revelar ausência de mudanças na perfusão cerebral entre os períodos ictal e interictal em toda a amostra, o que levou os autores a confirmarem o diagnóstico de CNEP (Spanaki et al., 1999).

Existem apenas dois estudos controlados utilizando SPECT no diagnóstico diferencial entre CNEP e crise epiléptica (Tabela 1). Varma et al. (1996)

compararam os SPECT interictais de 10 pacientes com CNEP com os SPECT interictais de 10 pacientes com epilepsia. Neste estudo, os autores encontraram sensibilidade de 70% e especificidade de 80% do SPECT interictal para o diagnóstico de CNEP (Varma et al., 1996). Em 1998, Ettinger et al. realizaram um estudo controlado, utilizando o SPECT pós-ictal e interictal em 11 pacientes com epilepsia versus 11 pacientes com CNEP. Os autores encontram alterações nos SPECTs ictais em 64% dos pacientes com epilepsia contra 27% nos pacientes com CNEP. Na avaliação do SPECT interictal, 37% dos pacientes com epilepsia apresentaram anormalidades contra 27% dos pacientes com CNEP. Em uma análise adicional e bastante significativa, os autores fizeram uma comparação caso a caso em ambos os grupos, dos SPECT ictal versus interictal, procurando alterações entre ambos. O resultado desta análise mostrou que 55% dos pacientes com epilepsia apresentavam alterações entre os dois exames. Já nos pacientes com CNEP, nenhum apresentou diferença de resultados na comparação entre os exames, levando à conclusão de que a comparação do SPECT ictal versus interictal seria mais útil no diagnóstico diferencial entre epilepsia e CNEP do que a análise individual de cada exame (Ettinger et al, 1998).

Tabela 1 - Estudos de sensibilidade e especificidade do SPECT em pacientes com CNEP e epilepsia que utilizaram o VEEG como validador externo

Estudos	Grupos (N)	SPECT	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
<i>Com grupo controle (epilepsia)</i>				
Varma <i>et al.</i> (1996)	CNEP (10), EPI(10)	Interictal	70	80
Ettinger <i>et al.</i> (1998)	CNEP (11), EPI(11)	Pós-ictal	73	64
		Interictal	73	37
		Comparação	100	55
<i>Sem grupo controle (epilepsia)*</i>				
Katz e Spencer (1992)	CNEP (3)	Ictal	67	
Willmore <i>et al.</i> (1992)	CNEP (30)	Interictal	30	
Tatum <i>et al.</i> (1993)	CNEP (6)	Ictal	100	
Wheless <i>et al.</i> (1993)**	CNEP (6)	Interictal	33	
		Comparação	100	

Nota: sensibilidade refere-se à ausência de anormalidade nos SPECT do grupo CNEP.

*estudos publicados em suplemento de congresso; **metodologia da análise do SPECT não descrita

3 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- 1- Estabelecer a sensibilidade e a especificidade do SPECT ictal para o diagnóstico diferencial entre CNEP e crises epiléticas parciais complexas em pacientes com epilepsia do lobo temporal, em comparação com o VEEG associado a técnicas de hipnose.
- 2- Avaliar por meio da análises quantitativas voxel a voxel do SPECT as alterações de perfusão cerebral dos pacientes com CNEP em relação aos pacientes com epilepsia, dos pacientes com CNEP em relação a um grupo controle de sujeitos normais e dos pacientes com epilepsia em relação a um grupo controle de sujeitos saudáveis.

4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

Esse projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento (anexo A) contendo as informações necessárias sobre o estudo.

4.2 População do estudo

4.2.1 Grupo CNEP (grupo caso)

Durante os anos de 2004 a 2008, foram avaliados de forma consecutiva 49 pacientes de ambos os sexos, de idade entre 18 e 65 anos, que freqüentavam o ambulatório do PROJEPSI do Instituto e Departamento de Psiquiatria (IPq) do HC-FMUSP e que apresentavam suspeita de crises não epiléticas psicogênicas durante a monitorização por VEEG. Destes 49 pacientes avaliados inicialmente 30 completaram o estudo, sendo confirmado o diagnóstico de CNEP e realizado o SPECT ictal de CNEP sob hipnose em todos eles. Os pacientes avaliados podem ter sido encaminhados ao VEEG por três motivos distintos: (1) suspeita de crise não epilética psicogênica; (2) diagnóstico de epilepsia e (3) avaliação pré-cirúrgica para epilepsia do lobo temporal.

4.2.2 Grupo Epilepsia (controle 1)

Como grupo controle 1, foram usados 22 pacientes, selecionados aleatoriamente, de ambos os sexos, de idade entre 18 e 65 anos, com epilepsia do lobo temporal refratária que foram submetidos, durante os anos de 2004 a 2008, à monitorização por VEEG para avaliação pré-cirúrgica e que realizaram SPECT ictal em crise epiléptica temporal inequívoca. A epilepsia do lobo temporal foi escolhida pelo autor como modelo de epilepsia sintomática refratária mais frequente na população e por este motivo representa a população mais comumente encontrada nas unidades de VEEG (Devisnky et al., 1996).

4.2.3 Grupo de sujeitos saudáveis (controle normal)

O grupo controle normal constituiu-se de 29 voluntários sadios que realizaram SPECT em repouso provenientes de um banco de controle normal (grupo de conveniência) do Centro de Medicina Nuclear do INRAD, fornecido gentilmente pela Dra. Carla Rachel Ono. Todos os 29 voluntários haviam sido submetidos a um interrogatório clínico breve, para afastar patologias neurológicas e/ou psiquiátricas progressas ou atuais e a dois testes neuropsicológicos. Os testes de rastreio aplicados foram AMTS (“Abbreviated Mental Test Score”) e SRQ-20 (“Self Report Questionnaire – 20”), determinados por um médico psiquiatra experiente, considerados adequados para o propósito do estudo.

O teste AMTS (teste de Hodkinson) é designado para cobrir os aspectos como orientação, atenção, memória recente e remota e conhecimentos gerais. Este teste tem demonstrado uma medida válida para avaliação de demência e deterioração

cognitiva, com sensibilidade de 91,5% e especificidade de 82,4% (Jitapunkul et al., 1991; Sarasqueta et al., 2001). O teste SRQ-20 é um questionário de 20 questões, com respostas dicotomizadas em sim e não. É um instrumento usado como rastreador de identificação de patologias não psicóticas, e os altos escores foram associados com maior índice de psicopatologia. Este instrumento foi validado por meio de um estudo realizado por Mari e Williams, em 1996, que demonstraram uma sensibilidade de 83% e especificidade de 80% em detectar desordens mentais não psicóticas, com valores preditivos positivo e negativo de 82%.

4.3 Critérios de inclusão

Neste projeto, foram incluídos apenas os estudos por SPECT ictal de crises epiléticas e não epiléticas psicogênicas dissociativas/conversivas com diagnóstico validado pelos seguintes critérios abaixo definidos:

4.3.1 Para crises não epiléticas psicogênicas

- Suspeita de CNEP e ocorrência de crises induzidas e encerradas por indução hipnótica ou por infusão intravenosa de placebo com sugestão, desacompanhadas de descargas epiléticas ictais no EEG do couro cabeludo, durante a monitoração com vídeo-EEG;
- Estas crises devem ser reconhecidas como típicas pelo paciente e ou familiares (validação do evento);
- Estas crises preenchem os critérios do DSM IV de crise conversiva ou dissociativa.

4.3.2 Para crises epiléticas

- Crises parciais complexas oriundas de atividade ictal com início em lobo temporal;
- Crises espontâneas ou induzidas por retirada da droga antiepilética ou outros procedimentos de ativação tradicionais, acompanhadas por descargas epiléticas ictais no EEG do couro cabeludo, durante a monitoração com vídeo-EEG;
- Estas crises devem ser reconhecidas como típicas pelo paciente e/ou familiares.

4.4 Critérios de exclusão

- Crises não epiléticas psicogênicas obtidas pelo protocolo sequencial de indução de CNEP, acompanhadas por descargas epiléticas ictais durante a monitoração com vídeo-EEG;
- Crises não epiléticas psicogênicas obtidas pelo protocolo sequencial de indução de CNEP, desacompanhadas de descargas epiléticas ictais no EEG de couro cabeludo, durante a monitoração com o vídeo-EEG, porém não reconhecidas como típicas pelo paciente e/ou familiares;
- Crises epiléticas espontâneas ou induzidas por retirada da droga antiepilética, desacompanhadas por descargas epiléticas ictais durante a monitoração com vídeo-EEG ou com artefatos que impossibilitem sua visualização;

- Crises epilépticas que não sejam parciais complexas;
- Crises não epilépticas fisiogênicas.

4.5 Desenho experimental

Estudo transversal de comparação de métodos com avaliadores cegos.

4.6 Etapas e procedimentos realizados (Figura 1)

4.6.1 Primeira etapa

Os pacientes encaminhados com suspeita clínica de CNEP foram avaliados por:

1. Anamnese neuropsiquiátrica
2. Aplicação de entrevista e roteiro de anamnese do PROJEPSI (anexo B) para obtenção do diagnóstico pelo DSM-IV
3. Exame físico
4. Exame neurológico (Lia Arno Fiore, experiente neurologista do vídeo-EEG)
5. Eletroencefalograma interictal
6. Ressonância de crânio
7. Avaliação neuropsicológica
8. Outros exames que se façam necessários para descartar o diagnóstico de crise não epiléptica fisiogênica.

Os pacientes internados foram submetidos à:

4.6.2 Segunda etapa

1. Monitoração em vídeo-EEG com equipamento digital Bio-logic[®] Systems Corp, utilizando software Ceegraph PTI vers. 6.72.06. Os eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20, com adição de eletrodos zigomáticos e de eletrocardiograma
2. Obtenção de traçado longo de base
3. Manobras de ativação tradicionais (hiperventilação, fotoestimulação, sono)
4. Registro por vídeo-EEG de eventuais crises espontâneas ou obtidas por esses procedimentos de ativação.

4.6.3 Terceira etapa

1. Aplicação do protocolo sequencial de indução de CNEP, constando de:
 - sugestão simples, entrevista sugestiva, indução hipnótica com sugestões hipnóticas ou pós-hipnóticas e infusão endovenosa de placebo (solução salina) (Renato Luiz Marchetti ou José Gallucci Neto)
2. O protocolo de indução foi interrompido assim que ocorreu uma CNEP
3. Monitoração com vídeo-EEG com equipamento digital Bio-logic[®] Systems Corp, utilizando software Ceegraph PTI vers. 6.72.06. Os

eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20, com adição de eletrodos zigomáticos e de eletrocardiograma

4. SPECT ictal das CNEP obtidas por indução, com injeção do radiotraçador em um período não superior a 30 segundos após início da crise, sendo esta caracterizada por alteração comportamental ou no nível de consciência do paciente.

4.6.4 Quarta etapa

1. Redução/retirada das drogas antiepilépticas em uso
2. Monitoração com vídeo-EEG com equipamento digital Bio-logic[®] Systems Corp, utilizando software Ceegraph PTI vers. 6.72.06. Os eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20, com adição de eletrodos zigomáticos e de eletrocardiograma
3. SPECT ictal das crises espontâneas ou induzidas pela retirada das drogas antiepilépticas dos pacientes com epilepsia.

4.6.5 Quinta etapa

1. Apresentação dos vídeos das diferentes crises obtidas para o paciente e/ou familiares
2. Reintrodução do esquema medicamentoso com DAE quando necessário
3. Comunicação terapêutica dos diagnósticos para pacientes e familiares, oferecimento de tratamento específico para CNEP.

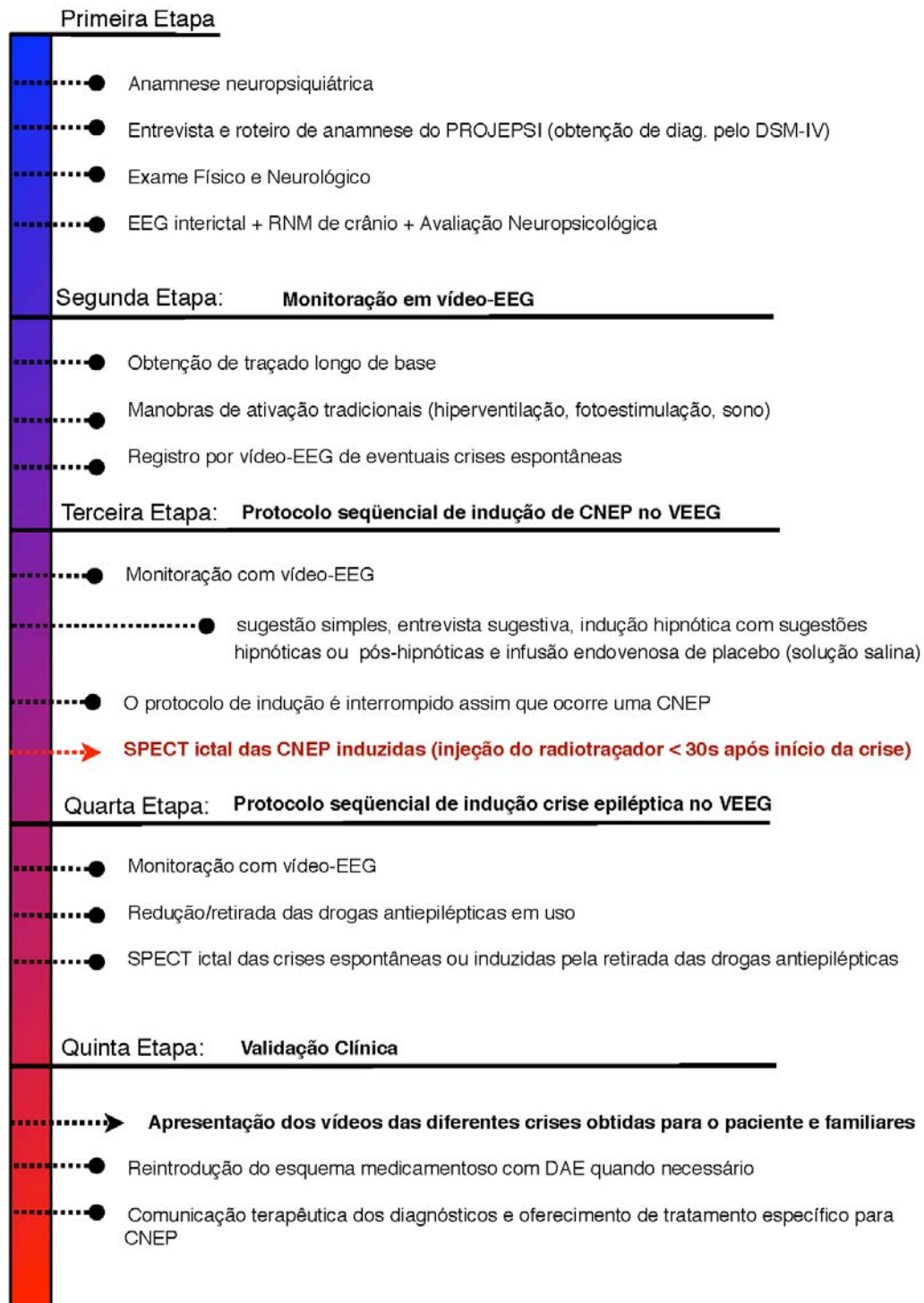


Figura 1 - Etapas e procedimentos realizados no estudo

4.7 Instrumentos de avaliação

- Protocolo de avaliação em vídeo-EEG desenvolvido pelo PROJEPSI (anexo B)

4.8 Indução de crises não epiléticas psicogênicas

Todos os pacientes do grupo CNEP foram submetidos ao protocolo sequencial de indução de crises não epiléticas psicogênicas. Tal protocolo consta de técnicas de sugestão e hipnose realizadas no contexto de uma entrevista clínica psiquiátrica dentro de uma unidade de VEEG. O protocolo sequencial foi caracterizado por: sugestão simples, entrevista sugestiva, indução hipnótica com sugestões hipnóticas ou pós-hipnóticas e infusão endovenosa de placebo (solução salina). Todas as induções foram realizadas com consentimento prévio do paciente.

4.9 Administração do radiofármaco nos pacientes do grupo CNEP e grupo epilepsia durante o período ictal

A administração do radiofármaco foi realizada durante a crise epilética e durante a crise não epilética psicogênica também sob monitoração eletroencefalográfica na unidade de vídeo-EEG, sendo a injeção realizada sempre nos primeiros 30 segundos após início ictal, caracterizado clinicamente por alteração de comportamento, alteração do nível de consciência ou acionamento do botão de eventos. Todas as crises do grupo CNEP não apresentaram correlato eletroencefalográfico enquanto que todas as crises do grupo com epilepsia (grupo controle 1) tiveram correlato eletroencefalográfico característico.

4.10 Administração do radiofármaco nos grupo de sujeitos normais

A punção de um acesso venoso para a administração por via endovenosa do radiofármaco foi realizada. Após este procedimento os voluntários do grupo controle normal permaneceram em repouso por cerca de 15 minutos em um ambiente tranquilo, com mínimos estímulos visuais, auditivos e táteis, para então ser administrado o radiofármaco. Após a injeção do mesmo, os voluntários permaneceram mais 20 minutos em repouso, para então serem encaminhados à sala da câmara de cintilação.

4.11 Aquisição de imagens pelo SPECT

As imagens dos estudos de SPECT de cada grupo foram realizadas no Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP. Foram obtidos em câmara de cintilação tomográfica de amplo campo de visão, tipo rotacional (E-cam, SIEMENS-Hofman States,IL), de dois detectores digitais com angulação variável entre os mesmos. Foram empregados um par de colimadores de baixa energia e ultra alta resolução do tipo “Fan Beam”, para otimização e melhor relação entre sensibilidade e resolução espacial.

As imagens tomográficas foram obtidas após a administração intravenosa de 1110 MBq (30 mCi) de ECD marcado com tecnécio-99m (IPEN-CNEN, SP). Previamente à injeção do radiofármaco, foram obtidos controles radioquímicos e químicos do composto utilizando-se a técnica de extração de solvente e de cromatografia. O tempo de aquisição das imagens poderia variar de um mínimo de 30 minutos para os estudos realizados na fase interictal (grupo controle normal), e de 30 a 120 minutos para os estudos nos quais a injeção do radioindicador se fez na fase

ictal (grupo CNEP e grupo epilepsia). A dose empregada foi a mesma para todos os grupos. Os pacientes foram monitorados por EEG no momento da injeção do radioindicador para assegurar a ausência de atividade epileptiforme ictal no momento da injeção.

Os estudos ictais foram aqueles cuja injeção do radiotraçador foi concluída durante a crise clínica e eletroencefalográfica, com persistência adicional de atividade clínica e elétrica por, no mínimo, 15 segundos após término da injeção.

As injeções ictais do radiofármaco foram realizadas no Setor de Videoeletroencefalografia do Instituto e Departamento de Psiquiatria, com monitoração e controle da equipe de tecnólogos e físicos do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia.

Utilizou-se a matriz de 128 x 128, órbita circular de 360 graus, 128 quadros acumulados com tempo de aquisição de 15 segundos por quadro. Os pacientes foram posicionados com a linha orbitomeatal perpendicular ao plano longitudinal da maca tomográfica. As imagens foram processadas com técnica de retroprojeção, utilizando-se filtro “Butterworth”, frequência de Nyquist de 0,35 a 0,59 e número de ordem de 10. Cortes de 3 mm de espessura foram obtidos nos planos transversal, coronal e sagital.

4.12 Análise visual do SPECT

Através do uso de escalas de cor e cinza padronizadas pela instituição foi feita a comparação visual entre as imagens do SPECT ictal de cada paciente do grupo CNEP e do grupo epilepsia. O grupo controle de sujeitos saudáveis não foi

usado na análise visual. Os estudos funcionais foram analisados de forma cega aos achados clínicos, de EEG e de neuroimagem estrutural, pela Dra. Carla Rachel Ono (CRO), radiologista experiente na área de neuroimagem funcional. Por meio dessa análise, foi testada a capacidade de se alocar cada paciente no grupo correto, considerando-se como validadores externos os critérios apresentados na seção “Critérios de inclusão” e estabelecendo-se então a sensibilidade e especificidade para este procedimento. Foram valorizadas áreas de diminuição de concentração do radiofármaco (áreas de hipofluxo sanguíneo cerebral regional), quando assimétricas em relação à mesma área no hemisfério contralateral, e quando as áreas atingiram no máximo um limiar de cor correspondente a aproximadamente 70% da cor máxima, esta considerada como concentração normal do radiofármaco. Na situação de aumento de concentração do radiofármaco, também analisamos comparativamente com a mesma região correspondente no hemisfério contralateral, como no exemplo da Figura 2.

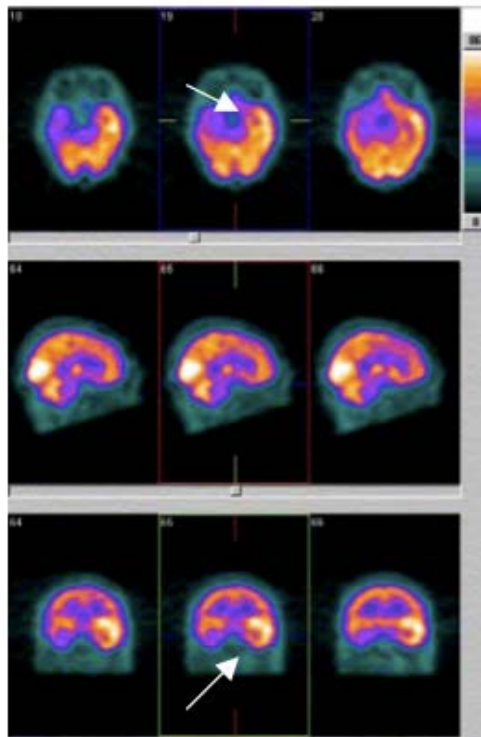


Figura 2 - Exemplo de SPECT cerebral, realizado durante o período ictal, demonstrando hiperfluxo sanguíneo cerebral regional em região temporal esquerda

Foram consideradas áreas com concentração anormal do radiofármaco, tanto para aumento quanto para diminuição, quando presentes em, pelo menos, dois cortes sequenciais em um mesmo plano e em, pelo menos, dois planos ortogonais. Após a análise visual, os exames também foram classificados como positivos (com localização definida) ou negativos (sem localização definida). Foram consideradas com localização definida, quando as alterações de concentração do radiofármaco no córtex cerebral, tanto para aumento como para diminuição de concentração ocorreram em uma ou mais regiões, e sem localização definida, quando não houve alterações na concentração do radiofármaco.

4.13 Processamento pelo método “Statitical Parametric Mapping” - SPM

No presente estudo, o programa SPM 99 foi utilizado para análise quantitativa e comparação estatística dos SPECTs entre os grupos CNEP, epilepsia e o de sujeitos normais da seguinte maneira:

- comparação do grupo epilepsia com grupo de sujeitos normais
- comparação do grupo CNEP com o grupo epilepsia
- comparação do grupo CNEP com o grupo de sujeitos normais

As imagens foram reconstruídas pelo do método de retroprojeção filtrada, utilizando-se o filtro Butterworth, com frequência de corte de 0,7 e número de ordem de 10. Após a reconstrução das imagens e obtenção das mesmas nos planos axial, sagital e coronal, realizou-se uma nova orientação no plano sagital, através de uma linha imaginária fronto-occipital, semelhante à linha imaginária que conecta as comissuras anterior e posterior, que é utilizado como referência no atlas estereotáxico de Talarach e Tournoux (1998).

As imagens do estudo de perfusão cerebral (SPECT) após terem sido processadas, conforme o protocolo descrito acima, foram também analisadas pelo SPM, que analisa de forma quantitativa voxel a voxel. Para realizar-se o processamento por meio desse programa, foi necessária a conversão das imagens cintilográficas reconstruídas no plano axial para o formato INTERFILE no computador de processamento Macintosh, para serem transferidas para uma outra estação de trabalho computacional dotado de processador Intel Pentium III – 700 MHz com 256 MB de memória RAM. Nesta nova estação de trabalho, realizou-se a

conversão das imagens em formato INTERFILE para o formato ANALYSE por intermédio do programa MRicro, versão 1.36, de autoria de Chris Rorden, disponível na página www.mricro.com. Além da conversão das imagens para o formato ANALYSE, realizou-se também a conversão das imagens para a orientação de referência neurológica, que são utilizadas no programa do SPM. As imagens no formato INTERFILE apresentam-se na convenção radiológica, na qual o lado esquerdo da imagem é o lado direito do paciente e na convenção neurológica, o lado esquerdo da imagem é o lado esquerdo do paciente. Após a conversão das imagens para o formato ANALYSE e para a convenção neurológica da disposição das imagens, estas foram processadas nessa mesma estação computacional, utilizando o programa SPM versão 99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres), implementado no programa MATLAB, versão 6.0 (Mathworks Inc. Sherbon, MA). O processamento das imagens pelo programa SPM, versão 99, envolveu vários passos: normalização e suavização das imagens para posterior processamento estatístico propriamente dito realizado pelo SPM. Para a normalização, utilizou-se o modelo (“template”) de SPECT, que se encontra no próprio programa do SPM 99, aplicando-se o método bilinear de interpolação, que é uma aplicação de uma deformação elástica aos volumes cerebrais para que um mesmo voxel (unidade volumétrica de imagem) de cada estudo corresponda à mesma localização, ou seja, a mesma coordenada x, y, z. A seguir, seguem exemplos de imagens no formato Analyze, antes do processamento pelo SPM (Figura 3) e imagens do “template” utilizado pelo programa (Figura 4).

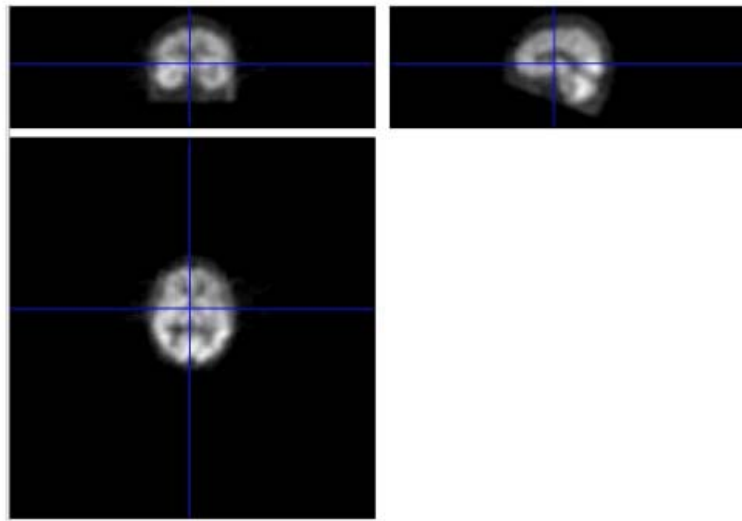


Figura 3 - Imagens de SPECT nos três planos no formato Analyse visualizados no programa SPM, na convenção neurológica

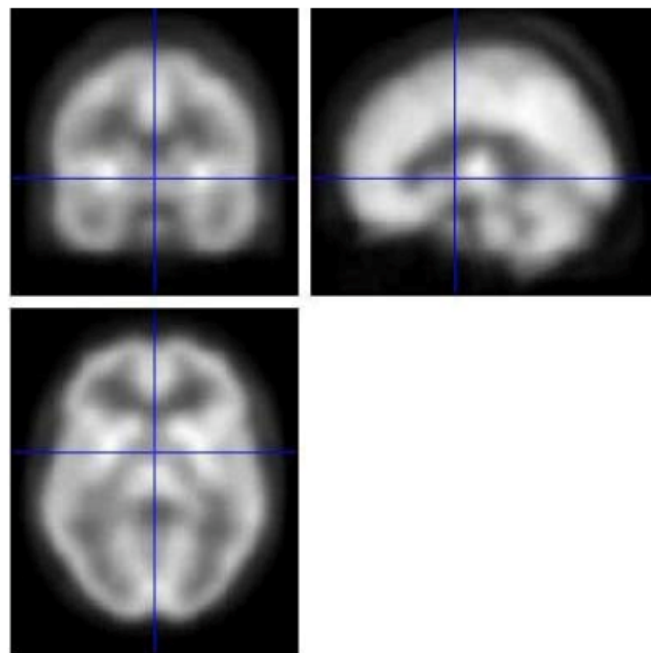


Figura 4 - Imagem do modelo de SPECT (“template”) do SPM

Após a realização da normalização da imagem, obtém-se uma imagem normalizada (Figura 5):

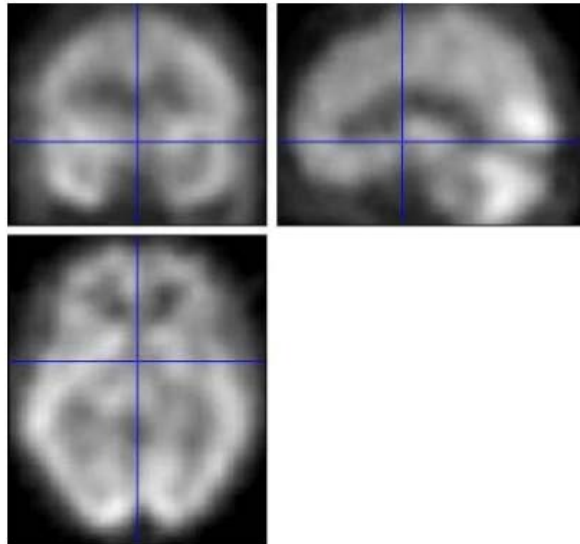


Figura 5 - Imagem normalizada de acordo com o “template” do SPM

As inferências estatísticas para a formação dos mapas paramétricos estatísticos foram estimadas de acordo com o modelo linear geral (FRISTON et al., 1995). O programa do SPM fornece o resultado pela demonstração das áreas de aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional em uma imagem do cérebro de “vidro”, além de uma tabela contendo os dados de localização dos voxels pelas coordenadas x, y e z padronizadas por Tairarach e Tournoux (1988), além dos valores de significância dos voxels e clusters, número de voxels de cada cluster e os valores corrigidos de significância dos voxels e clusters, através da correção de comparações múltiplas (Figura 6).

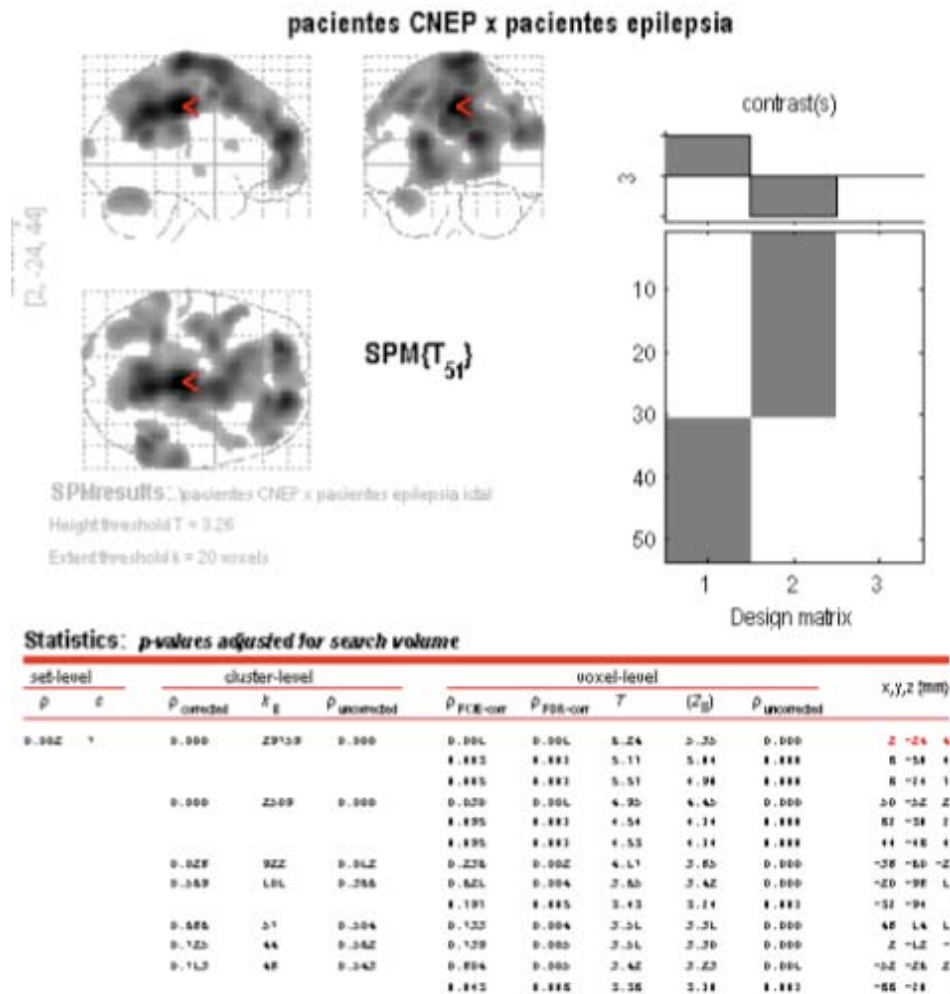


Figura 6 - Exemplo de uma página de resultado do SPM: na parte superior, observa-se o cérebro de “vidro” com as áreas de alteração de fluxo demarcadas e, na porção inferior, a tabela com os detalhes dos dados do resultado da inferência estatística

4.14 Análise pelo método “Statistical Parametric Mapping” - SPM

A análise pelo SPM foi feita no intuito de revelar áreas de aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional entre os grupos propostos, seguindo as comparações descritas no item 3.13. Para tal, o programa SPM 99 utiliza um teste t não pareado baseado em dois contrastes (FRISTON, 1997). O nível de significância ou o valor de p resultante das comparações estatísticas pode ser demonstrado em

cada voxel, acima de um limiar prédefinido (ASHBURNER; FRISTON, 2000). O resultado do teste t - SPM {t} é transformado numa distribuição normal, SPM{Z}, e consideramos um limiar ao nível de voxel de $p=0,001$ (não corrigido), que corresponde a um valor de $Z > 3,09$, e um limiar de dimensão de extensão de $p = 0,6$ (não corrigido), com $k = 20$ voxels para a construção dos mapas estatísticos. Portanto no volume cerebral em cada voxel tem-se uma estatística, criando desse modo um mapa estatístico de todo o encéfalo. Assim sendo, os mapas estatísticos resultam numa tabela, na qual são listadas os voxels e clusters resultantes desta análise estatística voxel a voxel. Cada voxel é acompanhado de um valor de p (não corrigido) e uma coordenada x, y, z de acordo com o Atlas estereotático de Tailarach e Tournoux (1998), como exemplificado na Figura 7. Cada cluster é também acompanhado de um valor de p (não corrigido) e do número de voxel que compõem o cluster (Tabela 2).

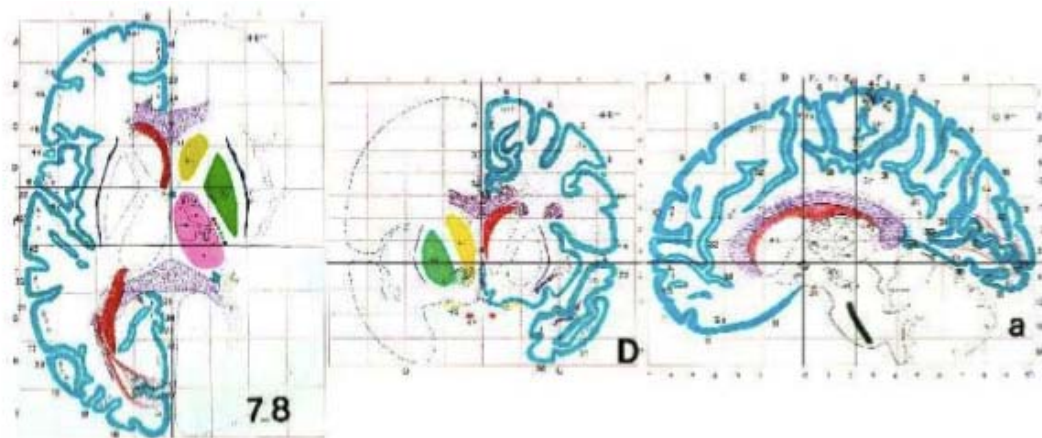


Figura 7 - Atlas estereotático de Tailarach e Tournoux mostrando os possíveis valores de x, y e z nos planos x-y; x-z e y-z, respectivamente

Tabela 2 - Exemplo de tabela fornecida pelo SPM com os dados do mapa estatístico resultante da inferência estatística

STATISTICS: p-values adjusted for search volume
 =====
 =====

cluster p(cor) {mm}	cluster equiv	cluster p(unc)	voxel p(FWE-cor)	voxel p(FDR-cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel T	voxel equivZ	p(unc) x,y,z
0.000	29759	0.000	0.001	0.001	6.24	5.35	0.000	2 -24 44	
			0.003	0.001	5.77	5.04	0.000	6 -50 40	
			0.005	0.001	5.57	4.90	0.000	6 -24 78	
0.000	2509	0.000	0.030	0.001	4.95	4.45	0.000	50 -52 24	
			0.095	0.001	4.54	4.14	0.000	62 -30 26	
			0.095	0.001	4.53	4.14	0.000	44 -46 40	
0.028	922	0.012	0.236	0.002	4.17	3.85	0.000	-38 -60 -24	
0.569	101	0.366	0.621	0.004	3.65	3.42	0.000	-20 -98 14	
			0.797	0.005	3.43	3.24	0.001	-32 -94 8	
0.686	57	0.504	0.733	0.004	3.51	3.31	0.000	48 14 14	
0.725	44	0.562	0.739	0.005	3.51	3.30	0.000	2 -12 -6	
0.713	48	0.543	0.804	0.005	3.42	3.23	0.001	-52 -26 20	
			0.843	0.006	3.36	3.18	0.001	-66 -20 8	

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

 Height threshold: T = 3.26, p = 0.001 (0.900)
 Extent threshold: k = 20 voxels, p = 0.711 (0.805)

As coordenadas x, y e z usadas para localização do voxel na área cerebral correspondente no Atlas estereotático de Tailarach e Tournoux (1998) são fornecidas pelo SMP 99 em formato MNI (Montreal Neurological Institute) e foram convertidas (normalização de espaço) para o formato Tailarach pelo programa BrainMap GingerALE 2.0 (www.brainmap.org) para que, somente após isso, fossem localizadas corretamente no Atlas. A conversão permite, por exemplo, uma localização mais exata das áreas cerebrais correspondentes no processamento de RM (Figura 8).

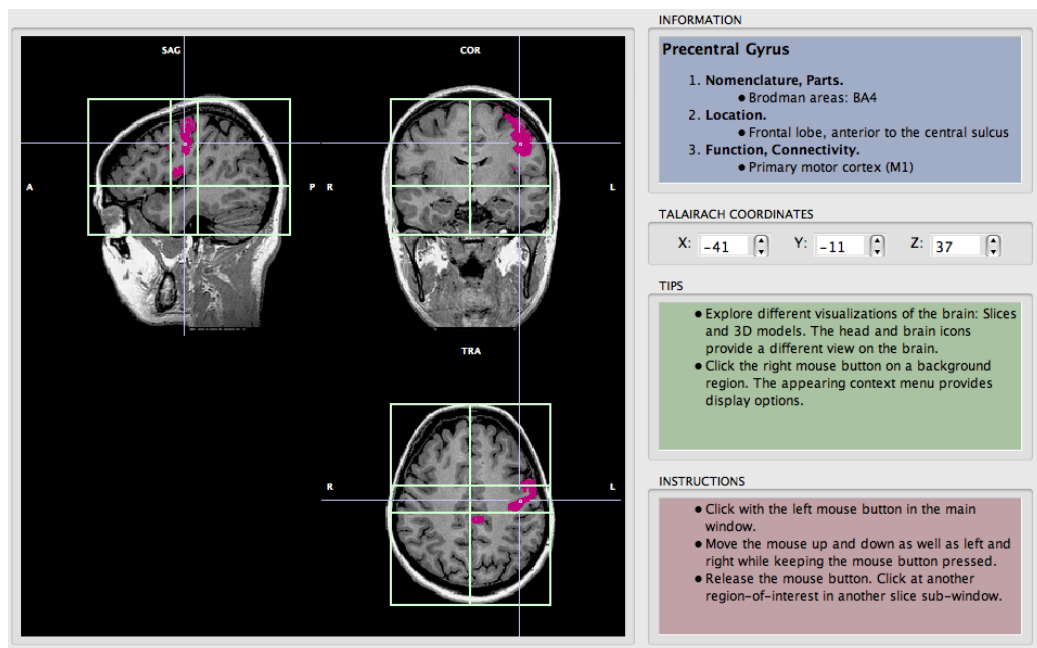


Figura 8 - Exemplo de localização de voxel na RM através do programa BrainTutor disponível gratuitamente no site www.brainvoyager.com

4.15 Análise estatística

Dados descritivos foram gerados. Para análise da distribuição das variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste T-Student para comparação entre duas variáveis e do teste de ANOVA, quando se comparou mais de duas variáveis. Considerou-se um intervalo de confiança de 95% e nível de significância se $p < 0,05$. Para todos os testes, foi estabelecido um erro $\alpha=5\%$.

Especificamente para análise estatística dos resultados fornecidos pelo SPM utilizou-se um p corrigido para uma curva unicaudal (aumento e diminuição de concentração do fluxo sanguíneo cerebral regional no exame durante o período ictal) de $p \leq 0,025$ para nível de voxel e cluster conjuntamente.

4.16 Teste de hipóteses

Para averiguar o comportamento dos grupos, considerando as condições estudadas, as seguintes hipóteses foram testadas:

- H0 (hipótese nula): Não existe diferença entre os SPECT ictais do grupo de pacientes com CNEP e do grupo epilepsia tanto na análise visual como na quantitativa.
- H1 (hipótese alternativa): Existe diferença entre os SPECT ictais entre os dois grupos estudados (crises não epiléticas psicogênicas *versus* crises epiléticas temporais), tanto na análise visual como na quantitativa.

5 RESULTADOS

Na análise dos resultados, o autor concentrou-se nos resultados dos principais objetivos desse estudo. Portanto, os resultados foram analisados no contexto da alteração visual do SPECT ictal das crises apresentadas entre o grupo CNEP e o grupo epilepsia e na diferença quantitativa apresentada entre os SPECT ictais dos grupos CNEP e epilepsia, e o SPECT em repouso do grupo de sujeitos saudáveis (controle normal).

5.1 Características demográficas

O autor deste trabalho avaliou 49 pacientes submetidos à monitorização por VEEG que apresentaram suspeita de CNEP durante este procedimento entre os anos de 2004 e 2008. Dos 49 pacientes, 43 (87,8%) foram encaminhados ao VEEG por suspeita ambulatorial de CNEP, três pacientes (6,1%) foram encaminhados para avaliação pré-cirúrgica para epilepsia refratária e outros três pacientes (6,1%) para diagnóstico de epilepsia. Dos 49 pacientes inicialmente avaliados, sete (14,2%) deles foram excluídos do estudo por não terem apresentado CNEP durante a monitorização por VEEG, isto é, não se confirmou a suspeita de CNEP, e um paciente (2%) foi excluído por ter apresentado CNEP iatrogênica, isto é, não validada clinicamente pela família. Dos 41 pacientes restantes que iniciaram o estudo, quatro (9,7%) foram excluídos pois, no momento da indução da CNEP, não havia radiofármaco (ECD marcado com tecnécio-99m) disponível no hospital. Outros três pacientes (7,3%) foram excluídos por não terem apresentado CNEP induzidas pelo protocolo de

sugestão, apesar de terem tido CNEP espontâneas durante a monitorização. Desta forma, 34 pacientes adequavam-se aos critérios de inclusão e exclusão e completaram o estudo, mas destes, quatro (11,7%) foram excluídos por questões técnicas na recuperação da imagem do SPECT ictal. O fluxograma de seleção e avaliação dos pacientes do grupo caso está esquematizado na Figura 9.

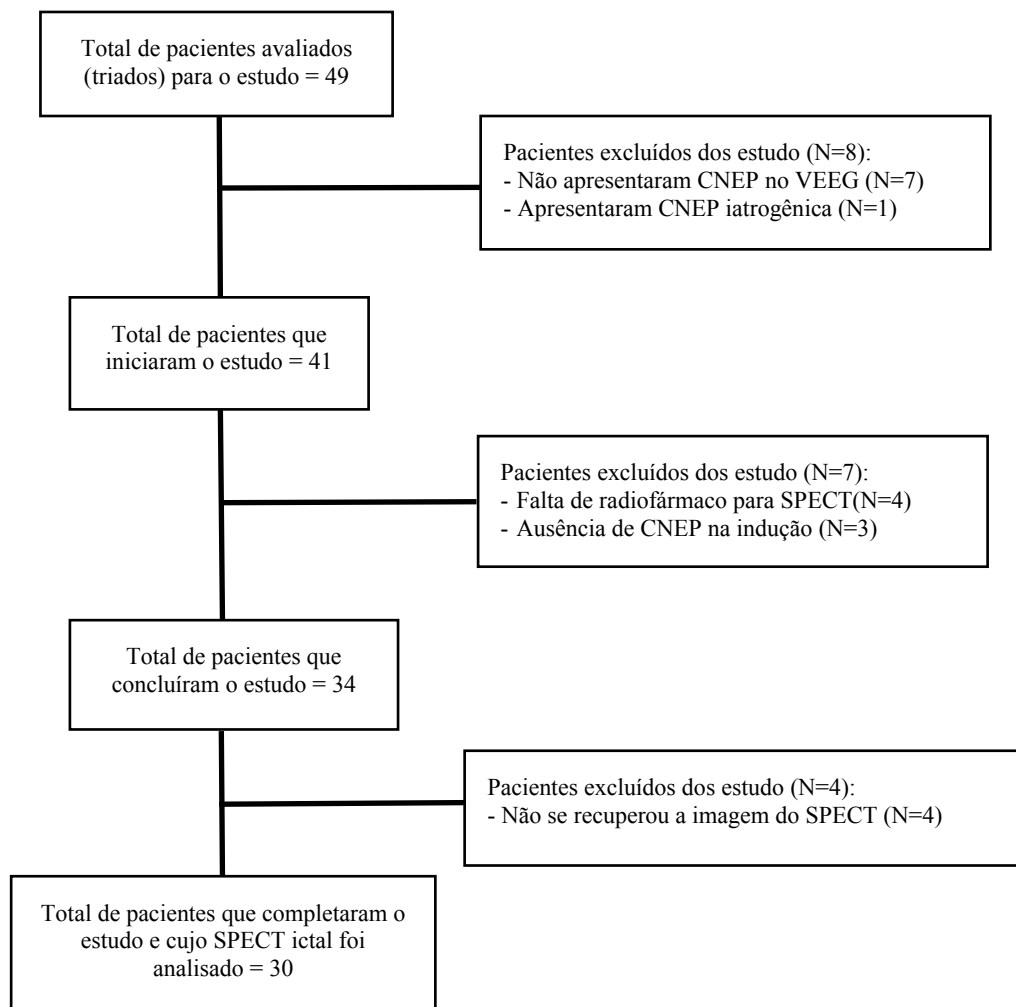


Figura 9 - Fluxograma da seleção de pacientes do grupo caso

Os 30 pacientes do grupo CNEP apresentavam uma média de idade de 38,59 ($\pm 11,35$) anos, sendo 76,7% do sexo feminino. Nove pacientes (30%) do grupo CNEP também apresentavam epilepsia como comorbidade além das CNEP. A Tabela 3 mostra os dados clínico-demográficos detalhados dos pacientes do grupo CNEP.

O grupo epilepsia foi aleatoriamente composto por 22 pacientes com epilepsia do lobo temporal, refratários ao tratamento clínico que foram encaminhados ao VEEG para avaliação pré-cirúrgica para lobectomia temporal, entre os anos de 2004 e 2008, e que realizaram SPECT ictal de crise epiléptica inequívoca (com correlato clínico e eletroencefalográfico). Nenhum paciente do grupo epilepsia tinha suspeita ou apresentou CNEP durante o VEEG. Os 22 pacientes do grupo epilepsia apresentavam uma média de idade de 38,57 ($\pm 11,26$) anos, sendo 54,5% do sexo feminino. A Tabela 4 mostra os dados clínico-demográficos detalhados dos pacientes do grupo epilepsia.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos CNEP e epilepsia em relação a sexo e idade (Tabelas 5 e 6). Alguns dados da Tabela 5 devem ser comentados. Houve uma desproporção entre o número de indivíduos do sexo feminino e masculino no grupo CNEP (23 pacientes do sexo feminino e 7 do sexo masculino) em relação ao grupo epilepsia (12 pacientes do sexo feminino e 10 do sexo masculino). Essa diferença não foi estatisticamente significativa pelo teste do Qui-quadrado ($p=0,093$). O autor do presente estudo não considerou que essa diferença pudesse causar uma interferência no resultado do SPECT ictal entre os grupos já que a prevalência de CNEP em mulheres é sabidamente maior do que em homens (MARCHETTI et al., 2009).

Os grupos CNEP e epilepsia foram ainda comparados com um subgrupo do grupo CNEP, denominado grupo CNEP+EPI, assim designado para caracterizar os nove pacientes que possuíam as duas patologias. Foi realizada uma análise de variância de medidas, considerando a idade como fator dessa análise (Tabela 7), que mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos e o subgrupo CNEP+EPI ($p = 0,171$).

O grupo controle normal foi constituído por 29 voluntários sem patologia neurológica ou psiquiátrica, sendo 13 do sexo feminino (45%) e 16 do sexo masculino (55%). A média de idade deste grupo foi de 30,9 ($\pm 6,4$) anos. A comparação do grupo controle normal com o grupo CNEP e grupo epilepsia em relação ao sexo (Tabela 8) mostrou que, novamente, houve uma desproporção entre o número de indivíduos do sexo feminino e masculino, sendo que o grupo controle normal apresentou uma maior proporção de homens (55%) e o grupo CNEP uma maior proporção de mulheres (76,7%). Essa diferença na proporção de gêneros foi estatisticamente significativa pelo teste do Qui-quadrado ($p=0,041$), porém novamente o autor não considerou que essa diferença pudesse causar uma interferência no resultado da análise quantitativa dos SPECT entre os grupos. Os dados da Tabela 9 mostram a comparação entre os três grupos em relação à idade. O grupo controle normal mostrou-se significativamente mais jovem na comparação com os grupos CNEP e epilepsia ($p=0,005$), mesmo após a correção de Boferroni ($p=0,016$). Entretanto, esta diferença entre as médias de idade, de apenas 8 anos, não influenciou a análise da perfusão cerebral via SPECT.

Tabela 3 - Resultados dos pacientes do grupo CNEP no VEEG

Paciente	Sexo	Idade	CE no VEEG	Descarga interictal	Diagnóstico de epilepsia	Diagnóstico síndrome epiléptica	CNEP no VEEG	Validação clínica CNEP	Diagnóstico CNEP	Diagnóstico psiquiátrico-CNEP	Análise visual SPECT ictal
1	F	39	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo	Positivo (↑F-temp-D e P-E)
2	F	29	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo
3	M	27	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo
4	M	26	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo	Positivo (↑F-D e P-E)
5	M	40	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Positivo (↑F-E e P-E)
6	F	32	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. somatização	Negativo
7	F	58	Não	Sim	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. somatização	Positivo (↑F-bilat)
8	F	21	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo/dissociativo	Negativo
9	M	29	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Positivo (↓temp-E)
10	F	50	Não	Sim	Indefinido		Sim	Sim	Ativo moderado	T. estresse pós-traumático	Positivo (↑temp-D)
11	M	37	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo
12	M	45	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Positivo (↑temp-D)
13	F	33	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. somatização	Negativo
14	F	44	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo	Negativo
15	F	41	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo leve	T. somatização	Negativo
16	F	32	Não	Sim	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. dissociativo	Positivo (↓F-D)
17	F	26	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo

continua

Tabela 3 - Resultados dos pacientes do grupo CNEP no VEEG (conclusão)

Paciente	Sexo	Idade	CE no VEEG	Descarga interictal	Diagnóstico de epilepsia	Diagnóstico síndrome epiléptica	CNEP no VEEG	Validação clínica CNEP	Diagnóstico CNEP	Diagnóstico psiquiátrico-CNEP	Análise visual SPECT ictal
18	F	45	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo	Positivo (↑P-O-E)
19	F	24	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo
20	F	40	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo grave	T. somatização	Positivo (↑temp-E)
21	M	39	Não	Não	Ausente		Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo/dissociativo	Negativo
22	F	31	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Sim	Sim	Ativo leve	T. dissociativo	Positivo (↑temp-E)
23	F	39	Não	Sim	Remissão	EPI indeterminada/Cripto	Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Positivo (↑temp-bilat)
24	F	62	Sim	Sim	Ativo moderado	ELT por EMT	Sim	Sim	Ativo moderado	T. conversivo	Positivo (↑P-E)
25	F	67	Não	Sim	Remissão sob tratamento	EPI parietal/Sint	Sim	Sim	Ativo leve	T. somatoforme	Positivo (↑temp-E)
26	F	35	Não	Sim	Remissão sob tratamento	EPI mioclônica juvenil	Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo
27	F	51	Sim	Sim	Ativo grave	ELT/Cripto	Sim	Sim	Ativo leve	T. estresse pós-traumático	Negativo
28	F	44	Não	Sim	Ativo grave	ELF/Cripto	Sim	Sim	Ativo grave	T. dissociativo	Negativo
29	F	27	Não	Sim	Remissão sob tratamento	EPI indeterminada/Cripto	Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Positivo (↑temp-D)
30	F	44	Sim	Sim	Remissão sob tratamento	EPI ausência juvenil	Sim	Sim	Ativo grave	T. conversivo	Negativo

CE= crise epiléptica; CNEP= crise não epiléptica psicogênica; EPI=epilepsia; temp=temporal; P=parietal; F=frontal; O=occipital; D=direito; E=esquerdo; ↑= aumento de fluxo cerebral; ↓= diminuição de fluxo cerebral

Tabela 4. Resultados dos pacientes do grupo Epilepsia no VEEG

Paciente	Sexo	Idade	CE no VEEG	Descarga interictal	Diagnóstico de epilepsia	Diagnóstico síndrome epiléptica	CNEP no VEEG	Análise visual SPECT ictal
1	F	45	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-bilat)
2	F	26	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
3	F	42	Sim	Sim	Ativo grave	ELT/neurocisticercose	Não	Positivo (↑ temp-E)
4	M	28	Sim	Sim	Ativo grave	ELT/tumor insular	Não	Positivo (↑ peri-insular-E)
5	M	30	Sim	Sim	Ativo grave	ELT/rotação hipocampal	Não	Positivo (↑ temp-E)
6	F	34	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Negativo
7	M	53	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-D)
8	M	41	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Negativo
9	M	20	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-bilat)
10	F	34	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
11	F	52	Sim	Sim	Ativo grave	ELT/Cripto	Não	Positivo (↑ temp-bilat)
12	M	30	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
13	M	63	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
14	F	28	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-D)
15	F	45	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-D)
16	F	38	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-bilat)
17	F	35	Sim	Sim	Ativo moderado	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-D)
18	M	25	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
19	F	61	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
20	F	39	Sim	Sim	Ativo moderado	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-E)
21	M	40	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-bilat)
22	M	40	Sim	Sim	Ativo grave	ELT por EMT	Não	Positivo (↑ temp-D)

CE= crise epiléptica; CNEP= crise não epiléptica psicogênica; ELT=epilepsia do lobo temporal; EMT=esclerose mesial temporal; Cripto= criptogênica; temp=temporal; D=direito; E=esquerdo; ↑= aumento de fluxo cerebral; ↓= diminuição de fluxo cerebral

Tabela 5 - Distribuição do sexo nos grupos CNEP e epilepsia

	Variável	Grupo CNEP N (%)	Grupo Epilepsia N (%)	p
Sexo	Masculino	07 (23,3%)	10 (45,5%)	0,093*
	Feminino	23 (76,7%)	12 (54,5%)	
Total		30 (100%)	22 (100%)	

*teste do Qui-quadrado

Tabela 6 - Distribuição de idade nos grupos CNEP e epilepsia

	Variável	N	Média	Desvio padrão	p
Idade na avaliação	Grupo CNEP	30	38,59	11,35	0,994*
	Grupo Epilepsia	22	38,57	11,26	

*teste *t* Student para amostras independentes**Tabela 7 -** Distribuição de idade para subgrupos do grupo CNEP e grupo epilepsia

	Variável	N	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		p
					Lim.inf.	Lim.sup.	
Grupo caso	CNEP	21	36,05	9,41	31,76	40,33	0,171*
	CNEP+EPI	9	44,44	13,52	34,05	54,84	
Grupo controle 1	Epilepsia	22	38,59	11,35	33,56	43,62	
Total		52	38,58	11,18	35,46	41,69	

*teste de Anova para amostras independentes

Tabela 8 - Distribuição do sexo nos grupos CNEP, epilepsia e controle normal

	Variável	Grupo CNEP	Grupo Epilepsia	Controle normal	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
Sexo	Masculino	07 (23,3%)	10 (45,5%)	16 (55%)	0,041*
	Feminino	23 (76,7%)	12 (54,5%)	13 (45%)	
Total		30 (100%)	22 (100%)	29 (100%)	

*teste do Qui-quadrado

Tabela 9 - Distribuição de idade nos grupos CNEP, epilepsia e controle normal

	Variável	N	Média	Desvio padrão	p
Idade na avaliação	Grupo CNEP	30	38,59	11,35	0,005*
	Grupo Epilepsia	22	38,57	11,26	
	Controle normal	29	30,9	6,4	

*teste de Anova para amostras independentes

5.2 Análise visual dos SPECTs ictais

A análise visual dos SPECT ictais do grupo CNEP e grupo epilepsia foi realizada de maneira cega por uma radiologista experiente na área de medicina nuclear (CRO).

Para todos os exames, definiu-se o resultado como positivo ou negativo, de acordo com a presença ou não de hiper ou hipoperfusão cerebral na região cortical.

Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) entre os resultados dos SPECT dos grupos CNEP e epilepsia (Tabela 10). Enquanto 20 (91%)

pacientes do grupo epilepsia apresentaram SPECT positivo, apenas 15 (50%) dos pacientes do grupo CNEP mostraram positividade no exame. A sensibilidade (ausência de anormalidade) do SPECT para o grupo CNEP foi de 50% (IC = 32,1% - 67,9%) e a especificidade foi de 91% (IC = 78,9% - 100,0%). Como nove pacientes do grupo CNEP também apresentavam epilepsia, o autor optou por fazer uma análise intragrupo para observar se haveria diferença entre os resultados dos SPECT desses pacientes. O resultado mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,690$) entre os resultados de SPECT na análise intragrupo (Tabela 11), sugerindo que a presença de epilepsia nos pacientes do grupo caso não interferiu no resultado da análise entre o grupo CNEP e epilepsia.

Dos 15 pacientes do grupo caso que apresentaram SPECT positivos, 13 (87%) deles apresentaram hiperfluxo cortical, sendo sete em região temporal; três em região frontoparietal; um em região frontal; um em região parietal e um em região parieto-occipital. Dois pacientes do grupo caso (13%) apresentaram hipofluxo cortical, sendo um em região temporal e um em região frontal. Os dados de localização da análise visual do grupo caso (CNEP) foram descritos na Tabela 3.

Em relação ao grupo epilepsia, todos os pacientes com positividade no SPECT apresentaram hiperfluxo temporal. A localização da análise visual deste grupo foi descrita nos dados da tabela 4.

Tabela 10 - Resultado da análise visual do SPECT ictal dos grupos CNEP e epilepsia

Grupos	Resultado do SPECT ictal		p
	Positivo	Negativo	
CNEP (%)	15 (50%)	15 (50%)	0,002*
Epilepsia (%)	20 (91%)	02 (09%)	
Total	35	17	

* teste do Qui-quadrado (bicaudado)

Tabela 11 - Análise visual do SPECT ictal intragrupo CNEP

Grupo Caso	Resultado do SPECT ictal		p
	Positivo	Negativo	
CNEP (%)	10 (48%)	11 (52%)	0,690*
CNEP+EPI (%)	05 (56%)	04 (44%)	
Total	15	15	

* teste do Qui-quadrado (bicaudado)

5.3 Análise dos SPECTS pelo “Statistical Parametric Mapping” - SPM

5.3.1 Comparação do grupo epilepsia *versus* grupo controle normal

Os dados da tabela 12 resumem a localização dos voxel com significância estatística (p corrigido $< 0,025$) na comparação entre esses dois grupos. É importante ressaltar que para todas as comparações feitas entre todos os grupos, o autor só considerou um determinado voxel, como sendo estatisticamente significativo quando

o cluster a que pertencia também o foi. Os aumentos globais comparativos de perfusão cerebral entre os dois grupos estão demonstrados na Figura 10, enquanto que as reduções de perfusão estão expostas na Figura 11.

A comparação dos SPECT ictais do grupo epilepsia com o grupo controle normal revelou um aumento de perfusão sanguínea nas regiões temporais (Figura 12), sobretudo em córtex temporal esquerdo ($p<0,001$), e no tronco cerebral ($p<0,001$). Houve diminuição de perfusão sanguínea em regiões frontais (Figura 13), mais proeminentes no giro frontal médio e inferior ($p<0,001$), e em córtex anterior do cíngulo ($p<0,001$).

Tabela 12 - Localização¹ e resultados estatísticos² das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo epilepsia e de controle normal

Hemisfério	Área cerebral	AB	x	y	z	valor de Z	p (corrigido)
Aumento de fluxo no grupo epilepsia							
Esquerdo	Córtex temporal	20	-41	-11	-15	7,14	<0,001
	Córtex temporal (giro superior)	41	-42	-33	2	7,12	<0,001
Direito	Tronco cerebral		1	-23	-12	6,88	<0,001
Diminuição de fluxo no grupo epilepsia							
Esquerdo	Córtex do cíngulo (anterior)		-1	45	3	6,14	<0,001
Esquerdo	Córtex frontal (giro medial)	10	-27	43	24	5,93	<0,001
Esquerdo	Córtex frontal (giro inferior)	47	-19	30	-17	5,75	<0,001

¹Coordenadas definidas pelo espaço estereotáxico de Tailarach, relativo à comissura anterior. ² As áreas são significativas se $p(\text{corrigido})<0.025$. AB=área de Brodmann.



Figura 10 - Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo epilepsia em comparação com o grupo controle normal



Figura 11 - Áreas de diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no grupo epilepsia em comparação com o grupo controle normal

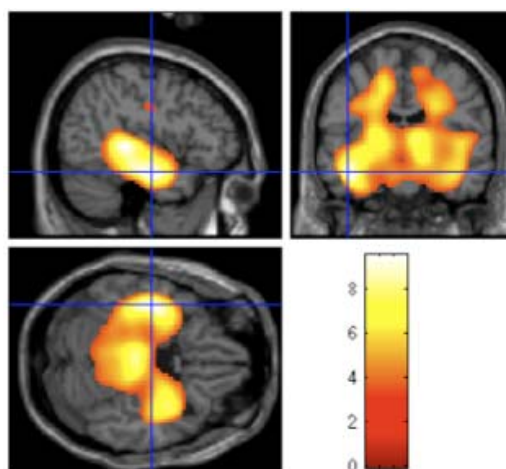


Figura 12 - Aumento de perfusão cerebral no lobo temporal esquerdo na comparação entre o grupo epilepsia e o grupo controle normal

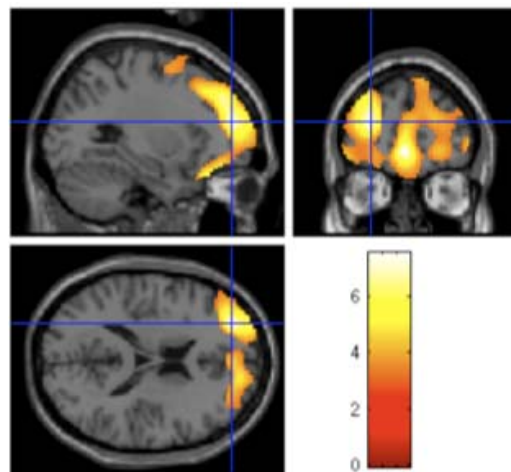


Figura 13 - Diminuição de perfusão cerebral no lobo frontal esquerdo na comparação entre o grupo epilepsia e o grupo controle normal

5.3.2 Comparação do grupo CNEP *versus* grupo epilepsia

Os dados da tabela 13 resumem a localização dos voxels com significância estatística na comparação entres os grupos CNEP e epilepsia. As Figuras 14 e 15 representam globalmente as áreas de aumento e diminuição de fluxo sanguíneo cerebral, respectivamente, na comparação entre os dois grupos.

Houve um aumento de perfusão cerebral na região do giro do cíngulo em hemisfério direito ($p=0,001$; Figura 16) e na região do precuneus no lobo parietal também à diretita ($p=0,003$; Figura 17). Houve uma tendência a significância estatística para redução de fluxo sanguíneo cerebral na região do giro parahipocampal no grupo CNEP em relação ao grupo epilepsia ($p=0,027$; Figura 18).

Tabela 13 - Localização¹ e resultados estatísticos² das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo CNEP e do grupo epilepsia

Hemisfério	Área cerebral	AB	x	y	z	valor de Z	p (corrigido)
Aumento de fluxo no grupo CNEP							
Direito	Giro do cíngulo	31	1	-28	41	5,35	0,001
Direito	Precuneus	7	4	-52	35	5,04	0,003
Diminuição de fluxo no grupo CNEP							
Direito	Amígdala (giro para-hipocampal)	28	21	-1	-19	4,48	0,027*

¹Coordenadas definidas pelo espaço estereotáxico de Tailarach, relativo à comissura anterior. ² As áreas são significativas se p (corrigido) < 0,025. AB=área de Brodmann.*Tendência à significância estatística.

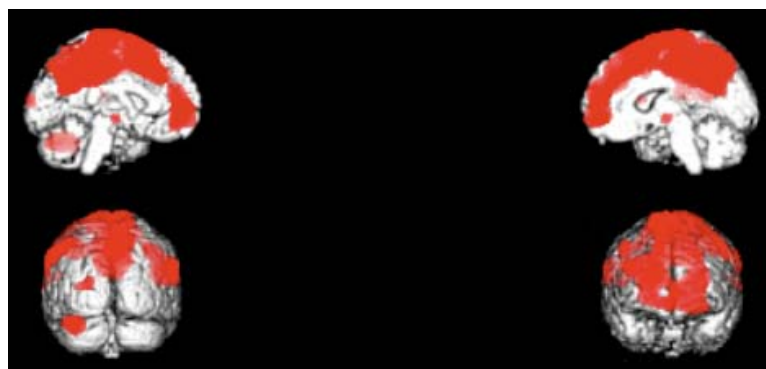


Figura 14 - Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia

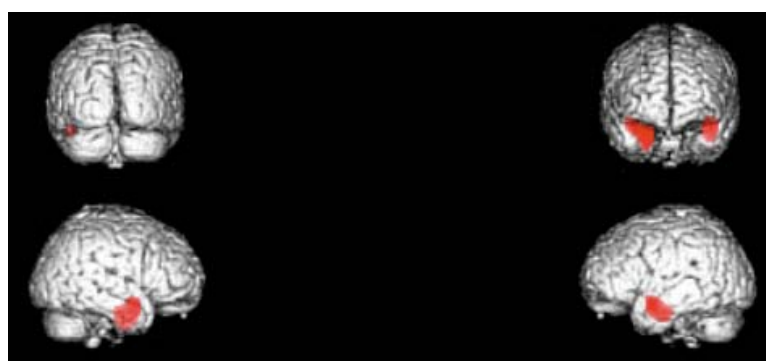


Figura 15 - Áreas de diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia

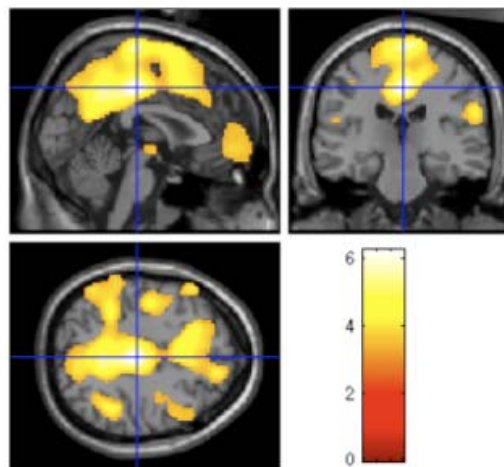


Figura 16 - Aumento de perfusão cerebral na região do giro do cíngulo no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia

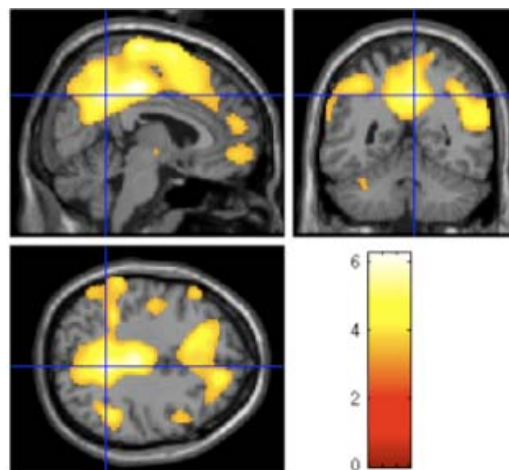


Figura 17 - Aumento de perfusão cerebral na região do precuneus (lobo parietal) no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia

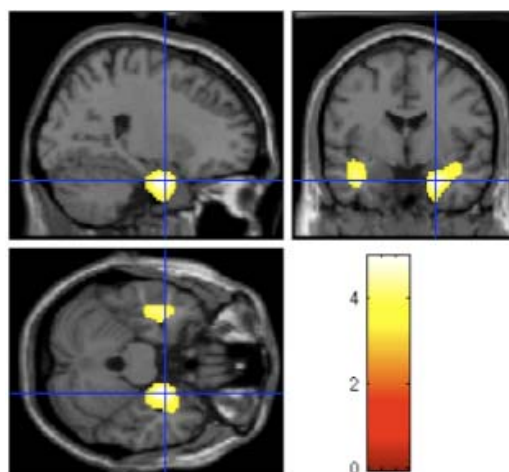


Figura 18 - Redução de perfusão cerebral na região da amígdala (lobo temporal) no grupo CNEP em comparação com o grupo epilepsia

5.3.3 Comparação do grupo CNEP *versus* grupo controle normal

Os dados da tabela 14 resumem a localização dos voxel com significância estatística na comparação do grupo CNEP em relação ao grupo controle normal. Nesta comparação, não houve áreas com redução de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP que foram estatisticamente significativas. Apesar de 18 voxels terem sobrevivido à análise estatística, seus respectivos clusters não tiveram relevância estatística.

As áreas de aumento de perfusão cerebral estão representadas globalmente na Figura 19. Houve um aumento perfusional muito significativo (valor de Z tendendo ao infinito) na região do núcleo caudado esquerdo ($p < 0,001$; Figura 20), giro pré-central esquerdo no córtex frontal ($p < 0,001$; Figura 21) e na região do tálamo direito ($p < 0,001$; Figura 22).

Tabela 14 - Localização¹ e resultados estatísticos² das áreas com alteração de fluxo sanguíneo cerebral na comparação do grupo CNEP e do grupo controle normal

Hemisfério	Área cerebral	AB	x	y	z	valor de Z	p (corrigido)
Aumento de fluxo no grupo CNEP							
Esquerdo	Cauda do núcleo caudado		-36	-25	-2	Inf.	<0,001
Esquerdo	Córtex frontal (giro pré-central)	4	-31	-20	36	Inf.	<0,001
Direito	Tálamo		6	-8	5	Inf.	<0,001

¹Coordenadas definidas pelo espaço estereotáxico de Tailarach, relativo à comissura anterior. ² As áreas são significativas se p (corrigido) < 0.025. AB=área de Brodmann. Inf.=tendendo ao infinito.

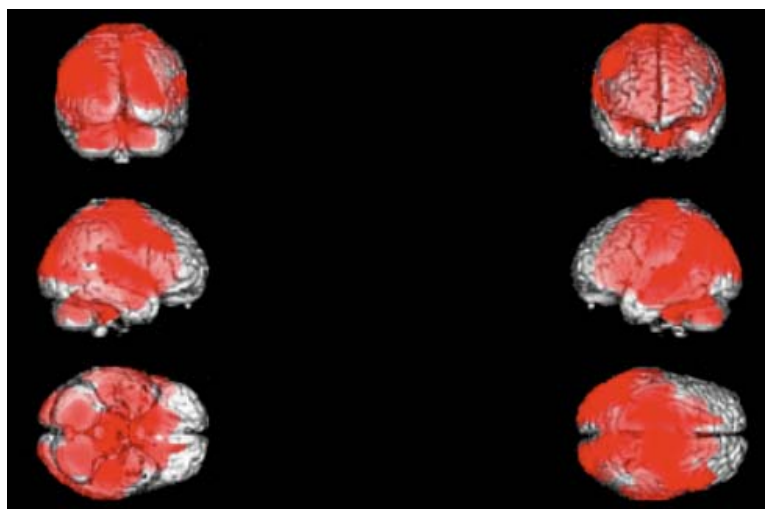


Figura 19 - Áreas de aumento de fluxo sanguíneo cerebral no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal

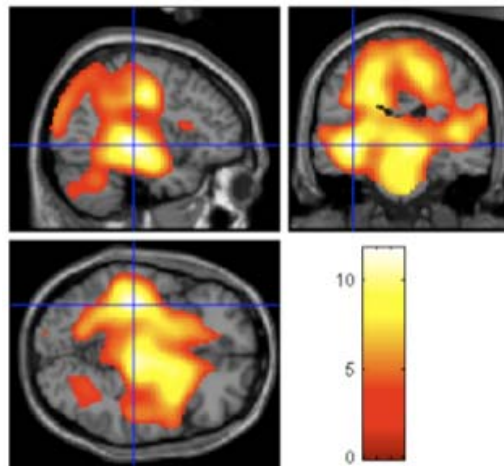


Figura 20 - Aumento de perfusão cerebral na região do núcleo caudado esquerdo no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal

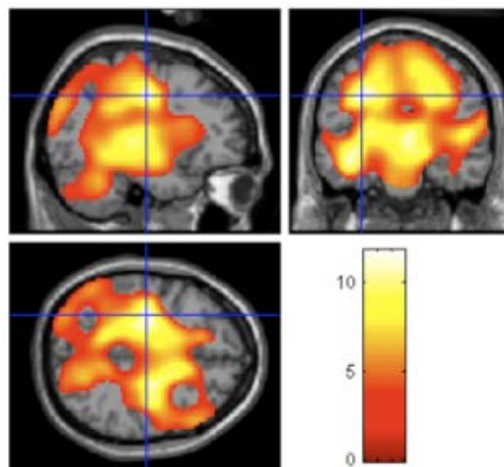


Figura 21 - Aumento de perfusão cerebral na região do giro pré-central esquerdo (lobo frontal) no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal

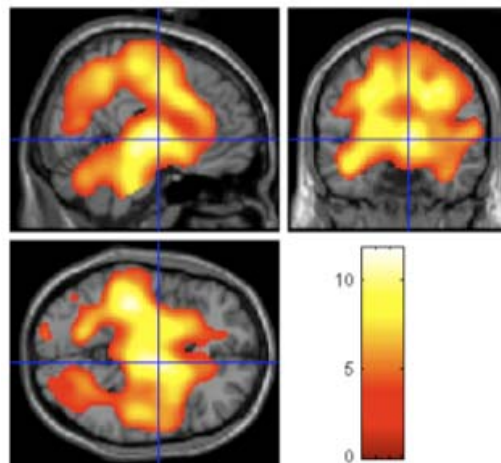


Figura 22 - Aumento de perfusão cerebral na região do tálamo direito no grupo CNEP em comparação com o grupo controle normal

5.4 Sumário dos resultados

Os resultados mostraram que:

- 1) Os SPECT ictais dos pacientes do grupo CNEP foram diferentes dos SPECT ictais dos pacientes com epilepsia .
- 2) No presente estudo, o SPECT ictal apresentou sensibilidade de 50% e especificidade de 91% para o diagnóstico de CNEP.
- 3) Houve aumento de perfusão cerebral no lobo temporal esquerdo e tronco cerebral nos pacientes do grupo epilepsia em relação ao grupo controle normal.
- 4) Houve diminuição de perfusão cerebral no lobo frontal esquerdo e córtex anterior do cíngulo nos pacientes do grupo epilepsia em relação ao grupo controle normal.

- 5) Houve aumento de perfusão cerebral no giro do cíngulo e precuneus à direita nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo epilepsia.
- 6) Houve diminuição perfusão cerebral em amígdala direita nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo epilepsia.
- 7) Houve aumento de perfusão cerebral na cauda do núcleo caudado esquerdo, giro pré-central esquerdo e tálamo direito nos pacientes do grupo CNEP em relação ao grupo controle normal.

6 DISCUSSÃO

6.1 Análise visual do SPECT

Historicamente as crises não epiléticas psicogênicas constituem um desafio diagnóstico na prática clínica. Embora de haja uma crença de que a semiologia clínica das CNEP, antigamente chamadas crises histéricas (referência a histeria de Charcot) e, mais recentemente “piti” (forma pejorativa, referência ao Pitiatismo proposto por Babinski), seja exuberante e facilmente diagnosticada (Cragar et al., 2002), estima-se que 20% dos pacientes em serviços de epilepsia refratária tenham, na verdade, CNEP não reconhecidas (Benbadis, 2009).

O atraso médio no reconhecimento e diagnóstico das CNEP é de 7 a 9 anos (La France, 2006). O erro em se diagnosticar um paciente com CNEP como tendo epilepsia acarreta prejuízos físicos e psicológicos e, não raramente, coloca em risco a vida desse paciente. Os custos desse erro são imensos, estimados em até 900 milhões de dólares/ano nos Estados Unidos da América (La France, 2006). O gasto médio com procedimentos, diagnóstico e tratamento de pacientes com CNEP são da ordem de 100 mil dólares por paciente (Martin et al., 1998). Apesar disto, pouco se investe em pesquisa nesse campo de estudo e a literatura científica em relação a possíveis métodos diagnósticos para CNEP é, sem dúvida, pobre (Cuthill et al., 2005).

Nesse sentido, o presente estudo avaliou a importância da perfusão cerebral realizada pelo SPECT, como método diagnóstico e de investigação das CNEP. Sabe-se que o estudo de perfusão cerebral realizado com SPECT durante o período ictal de crises epiléticas apresenta alta sensibilidade na localização do foco epileptogênico,

especialmente na epilepsia do lobo temporal, demonstrada em um estudo de metanálise (Devous et al, 1998). De forma geral, é esperado que um aumento de fluxo sanguíneo cerebral regional seja observado no estudo de SPECT durante o período ictal como uma consequência da atividade elétrica da crise epiléptica.

Por outro lado, a suposição que se faz é que as CNEP, por não ocorrerem em consequência de descarga elétrica epileptiforme, não deveriam vir acompanhadas de alterações nos exames de SPECT feitos no período ictal. No entanto, não há consenso sobre a validade do SPECT na avaliação das CNEP e os poucos estudos existentes na literatura apresentam problemas experimentais.

Neste sentido, nosso objetivo foi estudar de forma rigorosa a perfusão cerebral pelo SPECT durante as CNEP, tendo estas sido bem determinadas sob o ponto de vista metodológico .

O validador externo para o exame de SPECT foi um conjunto de métodos que envolvem o processo de investigação das CNEP no VEEG: indução de crise, avaliação clínica e eletrográfica da crise no VEEG, e validação clínica da crise; sendo este conjunto considerado padrão ouro para o diagnóstico de CNEP (Cragar et al., 2002).

Na presente pesquisa, a análise visual dos 30 SPECT feitos no período ictal de CNEP dos pacientes do grupo caso revelou uma sensibilidade de 50% (capacidade de detectar os portadores de CNEP com acurácia). Esta sensibilidade está abaixo da descrita na literatura que variou de 70% a 73% (Varma et al., 1996; Ettinger et al., 1998) e talvez possa ser explicada pelo momento da injeção do radiofármaco. No presente estudo, realizou-se a injeção do radiofármaco no momento do início da

CNEP (período ictal), enquanto os estudos citados realizaram o procedimento com o paciente em repouso no período intercrítico (Varma et al., 1996) ou pós-crítico (Ettinger et al, 1998).

A realização do SPECT no período ictal pode gerar alterações de perfusão inespecíficas que são interpretadas pelo radiologista como positividade do exame. Outro fator que pode ser aventado para a baixa sensibilidade do exame é o fato de que entre os 30 pacientes com CNEP havia nove que também tinham epilepsia. Este fato poderia contribuir para um diagnóstico incorreto, influenciando o resultado do SPECT. Entretanto, a análise estatística dos SPECT desses nove pacientes em comparação com os outros 21 mostrou que estes resultados não foram influenciados pela presença da epilepsia (ver Tabela 11).

Cabe ressaltar que a sensibilidade de um método diagnóstico varia também em função da prevalência da doença estudada. No caso das CNEP, não há um consenso na literatura sobre sua prevalência. Alguns estudos indicam prevalências muito díspares e, desta forma, o autor optou por não levar esta fato em consideração no cálculo da sensibilidade do SPECT para as CNEP (Benbadis et al., 2000).

Em relação à especificidade do SPECT para diagnóstico de CNEP, encontramos um valor de 91%, superior aos valores encontrados na literatura que oscilam entre 64% e 80% (Varma et al., 1996; Ettinger et al., 1998). Esta maior especificidade pode ser explicada pela homogeneidade da amostra de pacientes do grupo epilepsia, caracterizado por 22 pacientes exclusivamente com epilepsia do lobo temporal. A presença da epilepsia do lobo temporal aumenta a chance de positividade do SPECT ictal de crise epiléptica e o momento da injeção do radiotraçador próximo à crise epiléptica, também eleva a possibilidade de

positividade no exame. Consequentemente, em decorrência desses fatos, há um aumento na especificidade na comparação do exame entre CNEP e crise epiléptica. Portanto, podemos afirmar que o fato de usarmos a injeção do radiofármaco no momento da crise interfere nos resultados de sensibilidade e especificidade, reduzindo a primeira e aumentando a segunda. Apesar disto, uma alta especificidade é muito relevante pois nos permite excluir o diagnóstico de epilepsia, o que, sob o aspecto clínico desses pacientes, é mais importante do que confirmar CNEP.

A epilepsia do lobo temporal foi escolhida como modelo de epilepsia neste estudo com o objetivo de simular a prática clínica de um paciente com epilepsia refratária.

É importante pontuar que este trabalho apresenta uma amostra cerca de três vezes maior do que as amostras existentes na literatura. O estudo de Varma et. al. em 2001 comparou grupos de CNEP versus epilepsia com 10 pacientes em cada grupo, enquanto o estudo de Ettinger et al comparou 11 pacientes em cada grupo.

Outra diferença metodológica do nosso estudo é que todas as crises não epilépticas psicogênicas foram obtidas por indução (sugestão ou entrevista hipnótica). Isto porque a obtenção de CNEP por indução hipnótica tem alta sensibilidade e especificidade, em média 77% e 95%, respectivamente (Barry et al., 2000). Para muitos autores, a indução e o encerramento de uma crise epiléptica psicogênica por métodos sugestivos reforçam a natureza “psicogênica” do evento (Barry et al., 2000; Benbadis et al., 2009; Marchetti et al., 2009). Outros autores, entretanto, consideram a provocação de CNEP um ato antiético, argumentando que o paciente é enganado durante o processo indutivo, já que imagina que o procedimento tem como objetivo induzir crises epilépticas (Burak et al., 1997; Smith et al., 1997).

Para esses autores, a indução de CNEP pode, ainda, deteriorar a relação médico-paciente após a revelação do diagnóstico ao paciente (Leeman, 2009).

Neste sentido, o examinador informou de maneira clara que o procedimento indutivo tinha o propósito de induzir crises (não revelando a natureza de tais crises), até porque a especificidade do procedimento não é de 100%, isto é, muito raramente crises epiléticas ocorrem por indução. Desta forma, todos os pacientes submetidos à indução foram devidamente orientados e consentiram o procedimento.

Durante a comunicação do diagnóstico de CNEP os pacientes receberam explicação adicional, ressaltando que a positividade na indução é um fator que corrobora tal diagnóstico.

Bendadis (2009) ressalva a relevância do uso de métodos de indução de CNEP nos centros de epilepsia. Para este autor, o uso de técnicas provocativas de CNEP abrevia o tempo de internação em unidades de VEEG, reduz os custos associados a internação, auxilia nos casos onde o paciente tem crises esporádicas e nos casos em que o paciente não apresenta CNEP espontânea durante o VEEG.

Em última análise a positividade da indução de uma CNEP reforça a natureza psicogênica do evento (Benbadis, 2009), tornando-se um elemento fundamental na avaliação desses pacientes. Nos Estados Unidos da América cerca de 73% dos centros de epilepsia refratária utilizam algum tipo de método para induzir CNEP (Schachter et al., 1996).

Em resumo, os achados de sensibilidade (50%) e especificidade (91%) do SPECT para o diagnóstico diferencial entre CNEP e epilepsia revelam que SPECT ictal positivo durante uma CNEP não afasta nem confirma esse diagnóstico. Já um

SPECT ictal negativo durante CNEP exclui epilepsia e afirma CNEP com boa segurança. Podemos inferir, então, que se justifica a utilização desta técnica de neuroimagem nas seguintes situações: presença CNEP espontânea, mas ausência de CNEP provocada pela indução e presença de crise clínica de semiologia duvidosa cujo traço eletroencefalográfico é obscurecido por artefatos ou quando há ausência de descargas epiléticas inequívocas. A prática clínica do VEEG demonstra que uma abordagem multimetodológica (VEEG, indução de CNEP e eventual SPECT) é, para o autor desta pesquisa, o método mais completo para o diagnóstico de CNEP.

6.2 Análise quantitativa pelo SPM

Um aspecto inovador do presente estudo foi a comparação de perfusão cerebral através da análise quantitativa pelo SPM entre os diferentes grupos. Nenhum estudo prévio, até onde sabemos, comparou, sob o aspecto da neuroanatomia funcional, pacientes com CNEP com sujeitos saudáveis buscando descrever um possível correlato neuroanatômico das CNEP.

A análise quantitativa pelo SPM foi feita em três etapas. Na primeira etapa, comparou-se o grupo controle de pacientes com epilepsia do lobo temporal com o grupo de conveniência de pessoas saudáveis (que fizeram SPECT em repouso). Os achados mostraram um aumento relativo de perfusão no grupo de pacientes com epilepsia na região do córtex temporal esquerdo. Este achado tornou-se compreensível ao vermos que, dos pacientes com epilepsia do lobo temporal que obtiveram positividade no SPECT ictal na análise visual, 75% apresentaram

lateralização à esquerda ou bilateral. Assim sendo, a análise quantitativa do SPECT está em concordância com a análise visual, nesta comparação.

Ainda nesta comparação, o grupo com epilepsia apresentou relativa hipoperfusão em região do córtex do giro cíngulo anterior e córtex frontal à esquerda. Esta alteração justifica-se pela inibição ipsilateral do lobo frontal e do giro cíngulo anterior que ocorre durante uma crise parcial complexa do lobo temporal, um provável mecanismo dinâmico inibitório da propagação da crise temporal para outras áreas cerebrais (Nelissen et al., 2006).

Em uma segunda etapa da análise pelo SPM, comparou-se o grupo CNEP com os pacientes com epilepsia. Nesta comparação encontramos um aumento de fluxo sanguíneo na região do giro do cíngulo (AB 31) e precuneus (AB 7) à direita, no grupo com CNEP. Não existem estudos com comparação semelhante na literatura. O precuneus (AB 7) é uma estrutura posterior do córtex parietal, uma região conhecida como córtex de associação. Recentemente, esta região tem despertado interesse de pesquisadores, pois é uma região específica que mostra um dos mais altos padrões de atividade metabólica de todas as regiões do cérebro durante o estado de repouso consciente. Normalmente, tal região exibe uma redução do metabolismo em uma variedade de comportamentos direcionados (modo padrão de atividade cerebral). Mais ainda, esta área tem se mostrado hipoativa nos estados mentais onde há modificação ou supressão da consciência reflexiva, como o sono, sedação farmacológica e estados vegetativos (Cavana et al, 2006). As evidências sugerem que o precuneus possa estar envolvido na integração dos vários sistemas neurais para produzir uma consciência reflexiva ou de autopercepção (Andreasen et al., 1995).

Na literatura, há diversos estudos que avaliaram os efeitos da hipnose e sugestão em indivíduos saudáveis, mostrando uma redução do metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral no precuneus e giro cíngulo posterior (Grond et al., 1995; Rainville et al., 1999; Raz et al., 2006) nesses indivíduos. A mesma hipoativação também foi encontrada em pacientes com crises parciais complexas (Van Paesschen et al. 2003). Assim, uma possibilidade para o aumento relativo de perfusão no precuneus do grupo CNEP é ter ocorrido hipoativação mais intensa durante as crises parciais complexas.

Nessa segunda etapa, também houve uma relativa hipoperfusão (tendência à significância estatística, $p=0,027$) da amígdala nos pacientes com CNEP. Esta hipoativação relativa vista no grupo CNEP é, sem dúvida, resultado da hiperativação temporal mesial ocasionada pela crise epiléptica temporal no grupo dos pacientes com epilepsia.

Na terceira e última etapa o grupo CNEP foi comparado ao grupo de conveniência de indivíduos saudáveis. Esta comparação feita pelo SPM revelou uma hiperativação do núcleo caudado, tálamo e córtex frontal (giro pré-central) nos pacientes com CNEP. Não há na literatura comparação semelhante no que diz respeito às CNEP. Há entretanto, outros estudos que exploram aspectos neurofuncionais de pacientes com sintomas conversivos como paralisias ou tremores. O estudo de Vuilleumier et al. (2001), analisou longitudinalmente os SPECT de sete pacientes com paralisia conversiva unilateral durante estimulação vibratória passiva e em repouso.

Os autores encontraram hiperativação em córtex pré-frontal e hipoativação em tálamo e gânglios da base (caudado e putamen), que se reverteram após a

remissão dos sintomas conversivos. A hipótese postulada pelos autores foi de que a gênese do sintoma conversivo se daria por uma inibição de áreas motoras, secundária a hiperativação límbica (córtex pré-frontal, pré motor e somatossensorial). Estudos semelhantes posteriores (Burgmer et al., 2006; De Lange et al., 2007; Stone et al., 2007; De Lange et al., 2008), mas metodologicamente menos rigorosos, mostraram as mesmas alterações encontradas por Vuilleumier et al. Este é o único estudo na literatura com desenho teste-reteste, que tenta estabelecer um correlato neuroanatômico funcional para sintomas de natureza conversiva ou dissociativa e seu grande mérito está no desenho metodológico: avaliação longitudinal.

Muito interessante e elegante foi o estudo de Ward et al. (2003), que analisou a perfusão cerebral através do PET de 12 sujeitos saudáveis que tiveram paralisia do membro inferior esquerdo induzida por hipnose. O autores encontraram hiperativação do putâmen bilateralmente, tálamo esquerdo, córtex pré-frontal e diversas estruturas corticais posteriores à direita. Esses achados são muito semelhantes aos que encontramos na pesquisa atual e metodologicamente este estudo usa a hipnose como método de indução de fenômenos psicogênicos. Os dados da Tabela 15 resumem os achados dos estudos de Ward et al. (2003), Vuilleumier et al. (2001) e da presente pesquisa.

Tabela 15 - Principais estudos de neuroimagem que avaliaram aspectos neurofuncionais de sintomas conversivos

Estudo	Grupos (N)	Método do estudo/tarefa	Mudança na ativação cerebral
Vuilleumier et al. (2001)	7 pacientes	SPECT/estímulo vibratório no membro paralisado (conversivo)	Hipoativação do tálamo, núcleo caudado e putâmen contralaterais Hiperativação córtex pré-motor e parietal sensoriomotor
Ward et al. (2003)	12 sujeitos saudáveis	PET/movimentação de membro inferior paralisado por hipnose	Hiperativação do putâmen bilateralmente, tálamo esquerdo, córtex pré-frontal e estruturas corticais posteriores à direita
Pesquisa atual (2010)	30 pacientes	SPECT/indução hipnótica de CNEP	Hiperativação de tálamo direito, núcleo caudado e giro pré-central esquerdos

Assim como Vuilleumier et al. (2001); Ward et al. (2003) descrevem a relevância do sistema estriatotalamocortical em várias funções cognitivas e domínios afetivos e questionam se tal sistema estaria implicado em outros transtornos conversivos que não somente paralisia e parestesia dos membros. Particularmente, o circuito estriatotalamocortical está criticamente envolvido na gênese de movimentos intencionais e no aprendizado de programas motores adaptativos e sua atividade contribui para a sensação subjetiva de volição motora (Gandevia, 1987).

O estímulo do núcleo talâmico central pode, por exemplo, desencadear movimentos experimentados como sendo voluntários pelo indivíduo ou ainda, inibir a ação voluntária (Strafella et al., 1997). Lesões desse mesmo núcleo (vistas em acidente vascular cerebral) podem gerar negligência motora “intencional”, isto é, quando o paciente falha ao utilizar os membros ou comporta-se como hemiplégico apesar de apresentar força motora e sensibilidade preservadas. Mais do que isto,

quando há lesão talâmica com real hemiplegia pós-AVC, a perda da intenção motora pode alterar a “consciência” da função motora, gerando anosognosia (Gold et al., 1994; Vuilleumier, 2000). Vuilleumier et al. (2001) em seu estudo, chamam a atenção para este fato e estabelecem um paralelo entre os sintomas psicogênicos e as alterações vistas na anosognosia. Nesta há uma ausência de consciência ou percepção de um déficit quando há dano neurológico, naqueles há experiência de déficit na ausência de dano. Para Vuilleumier, em ambas as situações há uma discrepância entre consciência de intenção e lesão neurológica objetiva, e as alterações no funcionamento do sistema estriatotalamocortical estariam implicadas nesse processo independentemente da integridade do córtex motor e sensorial primários.

Sabe-se que os gânglios basais e tálamo estão intimamente conectados em circuitos neurais envolvidos em funções motoras e cognitivas (Graybiel et al., 1996). O núcleo caudado, em especial, recebe inputs límbicos da amígdala e córtex orbitofrontal que dão “sentido” emocional aos eventos, e contribui para suprimir ou gerar comportamentos motores e cognitivos em resposta a diferentes estados emocionais (Rolls, 1995). Dentro desse circuito (Figura 23), o putâmen e caudado funcionariam como uma estação retransmissora para o tálamo, onde os sinais neurais poderiam ser modulados por estímulos cognitivos e afetivos. Em última instância, o tálamo faria a associação entre as capacidades motoras evidentes (circuito subcortical) e a consciência da ação motora (circuito cortical), o que teroricamente não aconteceria nos pacientes com sintomas psicogênicos (Nowak et al., 2009).

Desta forma, a ausência da consciência de intenção na produção do sintoma psicogênico parece ter correlato neuroanatômico com o circuito estriatotalamocortical.

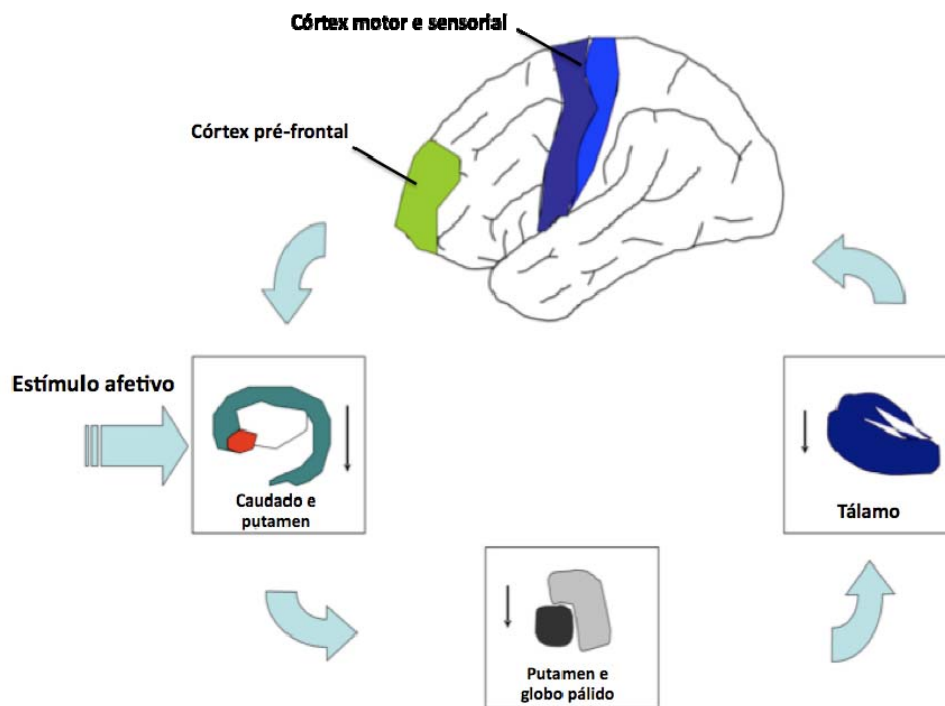


Figura 23 - Circuito estriatotalamocortical e suas conexões (adaptado de Nowac et al., 2003)

Os achados da presente pesquisa, no que diz respeito às CNEP, replica pelo menos em parte os achados de Vuilleumier et al. (2001). O mesmo circuito estriatotalamocortical destacou-se na análise funcional das CNEP em comparação com um grupo de pessoas saudáveis, havendo divergências apenas no que diz respeito à hiper ou hipoativação do caudado e tálamo, que podem ter ocorrido por diferenças metodológicas entre os dois estudos. O estudo de Vuilleumier et al. (2001) avaliou somente sete pacientes, realizou SPECT durante e após a remissão dos sintomas conversivos e analisou os dados utilizando regiões de interesse. O presente estudo foi mais rigoroso ao avaliar os SPECT ictais de 30 pacientes com CNEP e compará-los com o SPECT em repouso de 29 controles saudáveis, sem utilizar regiões pré-determinadas de interesse, fazendo a análise pelo SPM. Com relação à

análise estatística dos resultados fornecidos pelo SPM, o presente estudo utilizou um p corrigido para uma curva unicaudal de $p \leq 0,025$ para nível de voxel e cluster conjuntamente. Já o estudo de Vuilleumier et al. (2001) foi mais rigoroso ao adotar um p corrigido de $p \leq 0,01$ para nível de voxel e cluster. Apesar disto, o nível de significância dos achados da presente pesquisa, em sua etapa 3, é mais relevante à medida que as áreas descritas (caudado, tálamo e córtex frontal) com significância estatística apresentaram valores de $p < 0,001$ e valores de Z tendendo ao infinito. Isso significa que, mesmo se tivéssemos adotado valores de p extremamente baixos (por exemplo, $p < 0,00000001$) os resultados encontrados em nada se alterariam. Isto mostra que tais achados não são apenas estatisticamente significativos, mas possivelmente clinicamente relevantes. Outro dado importante que pode explicar as diferenças encontradas (hiperativação de tálamo e caudado ao invés de hipoativação) entre o presente estudo e o de Vuilleumier et al. (2001) é que todos pacientes estudados por eles apresentavam, do ponto de vista clínico, paralisia de um membro (sintoma motor negativo) enquanto que 83,3% (25 em 30) de nossos pacientes com CNEP apresentaram clinicamente crises “convulsivas” (sintomas motores positivos), o que pode justificar a diferença de ativação no circuito estriatotalamocortical. Apenas 16,7% de nossos pacientes tiveram CNEP clinicamente caracterizadas por “desmaios” ou perda de contato com o meio sem fenômenos motores (sintomas dissociativos).

6.3 Limitações do estudo

Apesar da indução de crises ser utilizada rotineiramente como método investigativo de CNEP em diversos centros de epilepsia pelo mundo (Benbadis, 2009), ela pode influenciar o metabolismo cerebral. Diversos autores mostraram que estados alterados de consciência induzidos por meditação ou hipnose, por exemplo, produzem mudanças no padrão de fluxo sanguíneo e metabolismo de estruturas cerebrais durante a realização de SPECT e PET (Grond et al, 1995; Rainville et al, 1999; Raz et al, 2006).

No presente estudo, podemos supor que a indução das CNEP por técnicas de sugestão ou hipnose possa de alguma maneira ter influenciado a interpretação da análise quantitativa do SPECT pelo SPM. Outra limitação do estudo foi a ausência de retestagem dos pacientes do grupo caso, para analisar se, após a crise, houve reversão do hiperfluxo no sistema estriatotálamo-cortical. A utilização de um modelo teste-reteste, avaliando longitudinalmente a mudança do padrão de fluxo nos pacientes com CNEP, daria maior suporte aos achados desta pesquisa.

Neste ponto da discussão cabe destacar que os estudos de neuroimagem funcional, no que diz respeito à identificação de circuitarias cerebrais e sua correlação clínica vêm, recentemente, sofrendo críticas severas na literatura científica, pela ausência de replicação dos achados publicados (Swallow et al., 2003). Um ponto comum entre os diferentes achados dos diversos estudos neste campo, reside na divergência metodológica no uso do SPECT e da ressonância funcional. Um interessante trabalho de Bennett et al. (2010) que avaliou a confiabilidade de 63 estudos de neuroimagem funcional, mostrou que apenas 29% dos clusters de voxels, dados como tendo significância estatística em estudos de ressonância funcional,

replicaram-se em diferentes estudos subsequentes. A confiabilidade de um exame, de um achado ou de um estudo contribui para a verdade científica à medida que é o alicerce sobre o qual o conhecimento científico se baseia. Sem a confiança e a reprodutibilidade dos resultados, o estudo não pode efetivamente contribuir para a evolução do conhecimento científico. Ora, se um pesquisador hoje obtém um conjunto diferente de resultados do que ontem, o que realmente foi descoberto? É sobre esse contexto que os achados desta dissertação devem ser interpretados.

7 CONCLUSÕES

Do que nos foi dado observar e do estudo bibliográfico que fizemos, chegamos às seguintes conclusões:

1. Os SPECT ictais dos pacientes com CNEP diferem dos SPECT ictais do pacientes com epilepsia.
2. Na análise visual, um SPECT ictal positivo em um paciente com suspeita de CNEP não confirma nem afasta tal suspeita, já que a sensibilidade do método foi baixa (50%).
3. Na análise visual, um SPECT ictal negativo em um paciente com suspeita de CNEP afasta a possibilidade de epilepsia do lobo temporal com 91% de acerto (especificidade do método).
4. O resultado da análise visual do SPECT ictal de CNEP revelou valor de sensibilidade abaixo do encontrado na literatura, e valor de especificidade superior ao encontrado na literatura.
5. A análise quantitativa dos SPECT de crise epiléptica em comparação com os de sujeitos saudáveis em repouso, mostrou concordância com a análise visual em relação à lateralidade. Tal comparação revelou ainda ativação de áreas compatíveis com o que se encontra na literatura.

6. A análise quantitativa dos SPECT ictais do grupo CNEP em comparação com os do grupo epilepsia revelou ativação de estruturas cerebrais posteriores (precuneus e giro cíngulo), não havendo comparação semelhante na literatura.
7. A análise quantitativa dos SPECT ictais do grupo CNEP em comparação com os de sujeitos saudáveis em repouso, mostrou ativação do sistema estriatotalamocortical, achado em concordância com a literatura.
8. A ativação do sistema estriatotalamocortical nos pacientes com CNEP mostrou ser um correlato neuroanatômico clinicamente relevante, com forte associação estatística.

8 ANEXOS

(ANEXO A)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICATÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *“O SPECT no diagnóstico diferencial entre crise epiléptica e crise não epiléptica psicogênica”*

PESQUISADOR: Dr. José Gallucci Neto

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: 105.493

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO **X** RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

José Gallucci Neto

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 (dois) anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa quem tem como objetivo identificar a presença de crises epiléticas e crises não epiléticas psicogênicas através de um método de neuroimagem cerebral (o SPECT) em pessoas que tem transtorno de crises não epiléticas psicogênicas. A importância deste estudo é que, na grande maioria dos casos, as pessoas portadoras deste transtorno são erroneamente diagnosticadas como portadoras de epilepsia e por isso são expostas a tratamentos com drogas com efeitos colaterais e neurotóxicos, a procedimentos invasivos (entubações, hidantalações, indução de coma, internações em UTI), sem real necessidade. Infelizmente no Brasil ainda não se conhece o quanto frequentemente pessoas são acometidas por crises não epiléticas psicogênicas e tão pouco há estudos sobre as mesmas no que diz respeito aos efeitos que causam no cérebro. Este estudo visa identificar as possíveis alterações encontradas no exame de neuroimagem funcional (SPECT) cerebral em pessoas com crises não epiléticas psicogênicas em comparação com as alterações encontradas em pessoas com epilepsia.

Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Ao participar deste estudo você precisará ficar internado na unidade do vídeo-EEG do IPq por um tempo variável entre 2 e 6 semanas, dependendo da ocorrência de crises durante o exame. O exame de vídeo-EEG nada mais é do que a realização de um EEG normal ao mesmo tempo em que a pessoa é filmada para que se possa ver como são as crises que ela apresenta. Todas as crises filmadas serão usadas exclusivamente para o propósito desta pesquisa e não poderão ser expostas para outros fins sem o prévio consentimento do paciente. No primeiro dia de internação você será convidado a realizar uma entrevista sobre como são as características de suas crises (idade de início, primeiro sintoma da crise, fatores desencadeantes, tratamentos realizados etc.) e de como elas tem ocorrido ultimamente. Também terá de responder uma série de questionários (avaliação neuropsicológica) para testar suas capacidades de memória, atenção, linguagem e outras. Em um determinado momento da avaliação será realizada uma entrevista sugestiva (com possível uso de técnicas de hipnose) para provocar a ocorrência de crises. Isso é muito importante para que suas crises sejam filmadas e gravadas no V-EEG para análise posterior. Durante a internação serão realizados exames de ressonância magnética (para ver a estrutura do cérebro) e de um exame de imagem cerebral (SPECT) que consiste na injeção de um contraste radioativo usado para mapear o cérebro do paciente no momento da crise.

Desconfortos e riscos esperados:

Este estudo implica na realização de um exame de imagem cerebral (SPECT) que consiste na injeção de um contraste radioativo usado para mapear o cérebro do paciente no momento da crise. A injeção do contraste é feita na veia de um dos braços e provoca a mesma sensação da injeção de qualquer medicação na veia. Este procedimento será realizado duas vezes, a primeira no momento da internação (para medir a atividade cerebral em repouso) e a segunda na hora da crise (para tentar mapear o local do início da crise no cérebro). O contraste radioativo é eliminado pelo próprio corpo algumas horas depois e não causa danos ao cérebro.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Com este estudo você estará ajudando a mapear com maior eficácia e certeza a ocorrência de crises não epiléticas psicogênicas na população, evitando que pessoas portadoras desta enfermidade

sejam erroneamente diagnosticadas como portadoras de outras doenças neurológicas graves (como epilepsia, por exemplo) expondo-as a tratamentos com drogas com possíveis efeitos colaterais e neurotóxicos, a procedimentos invasivos (entubações, hidantalizações, indução de coma, internações em UTI), sem real necessidade. Além disso, a pessoa poderá receber tratamento específico para as crises não epiléticas psicogênicas em um ambulatório especializado (PROJEPSI) no IPq.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Direito, em qualquer momento, a ter informações sobre a forma da pesquisa e os seus riscos e vantagens, inclusive para esclarecer as dúvidas do paciente.

Em qualquer momento, o paciente poderá desistir do estudo e isto NÃO irá causar nenhum problema ao tratamento futuro do paciente no Hospital das Clínicas.

É garantido ao paciente que todas as informações da pesquisa serão confidenciais (secretas).

Se ocorrer qualquer problema de saúde com o paciente por causa da pesquisa, o paciente terá o direito a ter tratamento específico no Hospital das Clínicas da FMUSP.

Se houver qualquer problema de saúde ao paciente devido a pesquisa, este terá direito a receber uma recompensa (indenização).

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. José Gallucci Neto Fone: (11) 3063-5126.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 2007. .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

(ANEXO B)

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO EM VÍDEO-EEG
TERMO DE INFORMAÇÃO SOBRE O PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO
DO VÍDEO-EEG**

Boas vindas

Você está sendo admitido(a) neste hospital para estabelecimento de diagnóstico e/ou tratamento de alguma forma de crise através de um procedimento chamado vídeo-EEG. O objetivo principal deste documento é esclarecer os principais pontos deste exame.

O que é o vídeo-EEG

Para fins de diagnóstico, determinação de fatores prognósticos e/ou como parte do tratamento de alguns tipos de crise há a necessidade de realização de um exame chamado vídeo-EEG.

O vídeo-EEG permite o registro simultâneo áudio-visual e eletrencefalográfico de crises epiléticas e não epiléticas espontâneas e/ou induzidas por diferentes tipos de ativação. Tanto as imagens como os registros eletrencefalográficos são gravados para que o seu estudo detalhado forneça os subsídios necessários para o diagnóstico das crises.

Como é o vídeo-EEG

Para a realização do exame é necessária a internação do paciente, para que durante este período a máxima segurança seja garantida. O tempo de internação é indefinido, dependendo da ocorrência de uma quantidade mínima de crises que forneça informações suficientes para a realização do diagnóstico. Este número varia de caso para caso, e em função disso, também a duração da internação.

Para facilitar a ocorrência de crises, uma série de procedimentos de ativação é realizada, além de serem reduzidas e eventualmente retiradas medicações que possivelmente o paciente esteja tomando para o controle de crises. Durante a sua estadia e realização do vídeo-EEG o paciente é submetido a uma série de avaliações: neurológica, psiquiátrica e neuropsicológica. Testes podem ser aplicados. Coletas de

sangue e exames de imagem podem ser realizados. Familiares e acompanhantes podem ser chamados para a realização de entrevistas.

Diagnóstico e comunicação diagnóstica

O diagnóstico é comunicado apenas após o esclarecimento da natureza das crises. Evita-se comunicar ou discutir dados do diagnóstico antes do final do procedimento.

Complicações

As complicações possíveis são as mesmas que podem ocorrer fora do ambiente terapêutico do laboratório de neurofisiologia, em função da ocorrência de crises. A retirada de medicamentos se justifica pela necessidade de visualização das crises e possível ineficácia terapêutica e com o paciente no ambiente protegido do laboratório ou enfermarias do Instituto de Psiquiatria. Ela é restrita apenas ao período necessário para a elucidação diagnóstica. Para se evitar as complicações decorrentes da ocorrência de crises, o paciente é assistido pelas equipes de enfermagem e médica do laboratório de neurofisiologia e das enfermarias do Instituto de Psiquiatria.

Regras para a permanência no vídeo-EEG

Durante a maior parte do tempo de procedimento há a necessidade de o paciente permanecer recolhido ao leito. Não é permitido fumar nas dependências do laboratório.

Licenças e alta

Licenças para passar o final de semana ou feriado em casa só são concedidas quando não representarem um risco para o paciente.

Alta médica em geral só é concedida após o esclarecimento e comunicação diagnóstica. A não concordância com as regras de funcionamento pode levar a alta administrativa.

Uso dos materiais do exame

O material áudio-visual, eletroencefalográfico e de exames relacionados ao procedimento do vídeo-EEG pode ser utilizado para o esclarecimento diagnóstico e para propósitos científicos, didáticos e de ensino, sendo preservada a identidade do paciente e respeitados os preceitos da ética médica.

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

Os detalhes de funcionamento do procedimento diagnóstico do vídeo-EEG foram satisfatoriamente explicados e todas as minhas questões respondidas. Se eu tiver qualquer questão relacionada aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados também ligar para Dr. Renato Luiz Marchetti (supervisor) no telefone 3069-6585.

Se eu tiver dúvidas ou queixas com relação aos procedimentos éticos do procedimento diagnóstico do vídeo-EEG posso também ligar para a Ouvidoria do IPQHCFMUSP no telefone 3069-6890.

Autorizo a realização dos procedimentos diagnósticos e exames acima descritos. Autorizo o uso do material áudio-visual, eletroencefalográfico e de exames relacionados ao procedimento do vídeo-EEG para o esclarecimento diagnóstico e para propósitos científicos, didáticos e de ensino.

Assinatura do Paciente:

Data: / /

Assinatura do Familiar:

Data: / /

IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTE E DADOS SOCIAIS

Paciente:

RGHC:

Avaliador:

Data:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

Estado:

CEP:

Fone:

Email:

Nascimento:

Idade atual:

Sexo: Feminino () Masculino ()

Nacionalidade:

Naturalidade:

Cor/Raça:

Branco () Negro () Pardo () Amarelo () Índio

Estado civil:

Nunca casado () Casado () Viúvo () Separado ou divorciado ()

Número de filhos:

Religião:

Católico () Protestante ou evangélico () Espírita () Judeu () Ateu ou agnóstico ()
Outro ()

Nº de anos de educação formal:

Profissão:

Ocupação atual:

Estado ocupacional:

Nunca trabalhou () Empregado ou em atividade regular () Empregado ou em
atividade parcial () Desempregado () Afastado por doença () Aposentado por
doença () Aposentado por tempo de serviço ()

Situação financeira:

Independência financeira () dependência parcial () dependência completa ()

Situação habitacional:

Mora com parentes/companheiro(a)/esposo(a) () Mora só () Mora em asilo,
clínica, residência abrigada () Outra condição de moradia ()

ANAMNESE NEUROPSIQUIÁTRICA

Examinador:

Data:

Paciente:

RGHC:

1- Informantes 2- Identificação 3- Motivo da consulta/encaminhamento 4- Queixa principal e duração 5- História da doença atual (crises e doença mental) 6- História neuropsiquiátrica passada 7- História de uso de drogas 8- História médica 9- História do desenvolvimento 10- História social 11- Personalidade e comportamento 12- História médica familiar 13- Exame físico 14- Exame neurológico 15- Exame do estado mental (observação, conversação e exploração) 16- Exame do estado mental (testes) 17- Exames subsidiários 18- Avaliação funcional e de gravidade 19- Diagnósticos pela CID–X 20- Sumário narrativo, formulação clínica e programa de tratamento 21- Pendências

RESUMO DE CASO PROJEPSI

Paciente:

RGHC:

Avaliador:

Data:

MOTIVOS DE ENCAMINHAMENTO/AVALIAÇÃO

Diagnóstico/tratamento de transtorno mental () Diagnóstico diferencial com CNEP
() Avaliação pré-cirúrgica () Esclarecimento diagnóstico de crises/síndrome
epiléptica () Outro ()

Descrever:

CRISES

Idade de início:

Idade de início de tratamento:

Tipos de apresentação crise:

CPS () CPSCPC () CPSCPCCSG () CPSCSG () CPC () CPCCSG () CG ()
Não classificada ()

Frequência de crises:

Máxima: Mínima: Atual:

Escore na escala de frequência de crises:

Pior: Melhor: Atual:

Nº ocorrências de:g

Estado de mal:

Internação em PS:

Administração EV de DAE:

Internação em UTI:

Entubação/indução de coma:

Resultado atual:

Remissão () Remissão sob tratamento () Ativo leve () Ativo moderado () Ativo
grave ()

DOENÇA MENTAL

Idade de início:

Idade de início de tratamento:

Tipos de problema mental:

Nº episódios:
suicídio/homicídio:

Nº internações psiquiátricas:

Nº tentativas de

AGF:

Pior: Melhor: Atual:

Resultado atual:

Remissão () Remissão sob tratamento () Ativo leve () Ativo moderado () Ativo grave ()

OUTROS ASPECTOS RELEVANTES DA ANAMNESE

Informação () Identificação () História neuropsiquiátrica passada () História de uso de drogas () História médica () História do desenvolvimento () História social () Personalidade e comportamento () História médica familiar () Exame físico () Exame neurológico () Exame do estado mental - observação, conversação, exploração () Exame do estado mental - testes () Exames subsidiários ()

Descrever:

EEG

VÍDEO-EEG

SPECT INTERICTAL

SPECT ICTAL

TC

RM

NEUROPSICOLÓGICO

OUTROS TESTES

DAE JÁ UTILIZADAS

Considerar as seguintes possibilidades de resultado: uso inadequado, eficaz, parcialmente eficaz/intolerância tardia, ineficaz/intolerância precoce.

DAE

Dose máxima

Resultado

Obs.:

PSF JÁ UTILIZADOS

Considerar as seguintes possibilidades de resultado: uso inadequado, eficaz, parcialmente eficaz/intolerância tardia, ineficaz/intolerância precoce.

PSF

Dose

Resultado

Obs.:

ECT

Para duração e dose considerar duração e frequências máxima e mínima de aplicações do período.

Considerar as seguintes possibilidades de resultado para TM (transtorno mental): uso inadequado, eficaz, parcialmente eficaz/intolerância tardia, ineficaz/intolerância precoce.

Considerar as seguintes possibilidades de resultado para epilepsia: inalterada, piora, melhora parcial insatisfatória, melhora parcial satisfatória, remissão.

Duração/dose

Resultado TM

Resultado epilepsia

Obs.:

DIAGNÓSTICO NEUROPSIQUIÁTRICO MULTI-AXIAL

Paciente:

RGHC:

Avaliador:

Data:

EIXO 1 - VARIÁVEIS DE EPILEPSIA

Diagnóstico de crises: Lateralidade do foco:

Diagnóstico de síndrome:

Resultado atual (remissão/remissão sob tratamento/ativo leve/ativo moderado/ativo grave):

EIXO 2 - VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS

Diagnóstico de problemas/síndromes/transtornos mentais:

Curso (episódio único/recorrente, agudo/crônico):

Resultado atual (remissão/remissão sob tratamento/ativo leve/ativo moderado/ativo grave):

EIXO 3 - RELAÇÃO TEMPORAL COM CRISES (desconhecida/peri-ictal/interictal/bimodal/ transformação interictal)

EIXO 4 – RELAÇÃO TEMPORAL COM EEG (desconhecida/interictal inalterado/interictal piorado/interictal melhorado/ictal/status)

EIXO 5 – ETIOLOGIA E MECANISMOS (evidências clínicas e epidemiológicas)

Genética:

Base orgânica (retardo mental, insultos SNC, lesão cerebral):

Epilepsia:

DAE (introdução, aumento ou retirada recente, intoxicação, politerapia, DAE específicas):

Cirurgia de epilepsia:

Problemas somáticos e outras drogas:

Outros problemas ou transtornos mentais:

Fatores psicossociais (remotos, recentes e atuais):

EIXO 6- AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Quantidade de ocorrências de:

Estado de mal:

Internação em PS:

Administração EV de DAE:

Internação em UTI:

Entubação/indução de coma:

Internação para investigação:

Internações psiquiátricas:

Tentativas de suicídio/homicídio:

Escore na escala de frequência de crises – Pior: Melhor: Atual:

Escore na escala AGF – Pior: Melhor: Atual:

Impacto (médico/cognitivo/vocacional/profissional/social/pessoal/familiar):

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EPILEPSIA/CNEP/CNEF

Paciente:

RGHC:

Avaliador:

Data:

DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

Diagnóstico de epilepsia (ausente/remissão/remissão sob tratamento/ativo leve/ativo moderado/ativo grave):

Nível de convicção do diagnóstico (presumido/provável/definitivo):

Diagnóstico de crises:

Diagnóstico de síndrome:

DIAGNÓSTICO DE CNEP

Diagnóstico de CNEP (ausente/remissão/ativo leve/ativo moderado/ativo grave):

Nível de convicção do diagnóstico (presumido/provável/definitivo):

Transtorno mental que se apresenta como CNEP:

Problemas/transtornos mentais em comorbidade:

DIAGNÓSTICO DE CNEF

Diagnóstico de CNEF (ausente/remissão/ativo leve/ativo moderado/ativo grave):

Nível de convicção do diagnóstico (presumido/provável/definitivo):

Problema somático que se apresenta como CNEF:

Problemas/transtornos somáticos em comorbidade:

REAÇÕES AO DIAGNÓSTICO DE CNEP

Comunicação “terapêutica” de diagnóstico de CNEP realizada

Sim ()

Não ()

Resposta do paciente:

Alívio/esperança () Ambivalência () Vergonha () Negação () Raiva/não
aceitação do diagnóstico () Revolta com o passado/por não ter sido diagnosticado
antes () Tristeza/desesperança/pessimismo () Reações emocionais
extremas/atuações impulsivas/tentativas de suicídio () Outra ()

Descrever:

Resposta de familiares:

Alívio/esperança () Ambivalência () Vergonha () Negação () Raiva/não
aceitação do diagnóstico () Revolta com o passado/por não ter sido diagnosticado
antes () Revolta/ Rejeição/hostilização/crítica/desqualificação do paciente ()
Tristeza/desesperança/pessimismo () Outra ()

Descrever:

9 REFERÊNCIAS

Alper K. Nonepileptic seizures. **Neurol Clin.** 1994;12:153-173.

Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins L. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron tomography. **Am J Psychiatry.** 1995;152:1576-1585.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. **Neuroimage.** 2000;11:805-821.

Barry JJ, Atzman O, Morrell MJ. Discriminating between epileptic and nonepileptic events: the utility of hypnotic seizure induction. **Epilepsia.** 2000;41:81-84.

Benbadis SR, Hauser AW. An estimate prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. **Seizure.** 2000;9:280-281.

Benbadis SR. Provocative techniques should be used for the diagnoses of psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy&Behavior.** 2009;15:106-109.

Berkoff M, Briellmann RS, Radanov BP, Donati F, Hess CW. Developmental background and outcome in patients with nonepileptic versus epileptic seizures: a controlled study. **Epilepsia.** 1998;39:463-469.

Berkovic SF, Newton MR, Chiron C, Dulac O. Single photon emission tomography. In: Engel J Jr (editor). **Surgical treatment of the epilepsies.** 2nd edition. New York: Raven Press, 1993. p. 233-243.

Betts T, Duffy N. Treatment of non-epileptic attack disorder (pseudoseizures) in the community. In: Gram L, Johannessen SI, Osterman PO, Sillanpaa M, editors.

Pseudo-epileptic seizures. Briston, PA: Wrightson Biomed Pub; 1993. p.109-21.

Biersack HJ, Elger CE, Grunwald F, Reichmann K, Durwen HF. Brain SPECT in epilepsy. **Advances in Functional Neuroimaging**. 1998;1:4-9.

Biraben A, Taussig D, Bernard AM, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P, Duncan R. Video-EEG and ictal SPECT in three patients with both epileptic and non-epileptic seizures. **Epileptic Disord**. 1999;1:51-55.

Blend MJ, De León OA, Jobe TH, Lin Q, Sychra JJ, Gaviria M. Cerebral perfusion SPECT imaging in epileptic and nonepileptic seizures. **Clin Nucl Med**. 1997;22:363-368.

Blumer D. The paroxysmal somatoform disorder: a series of patients with non-epileptic seizures. In: Rowan AJ, Gates JR (eds). **Non-epileptic seizures**. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p. 165-172.

Boon PA, Williamson PD. The diagnosis of pseudoseizures. **Clin Neurol Neurosurg**. 1993;95:1-8.

Bowman ES. Etiology and clinical course of pseudoseizures. Relationship to trauma, depression and dissociation. **Psychosomatics**. 1993;34:333-342.

Burak JH, Back AL, Pearlman RA. Provoking nonepileptic seizures: The ethics of deceptive diagnostic testing. **Hastings Cent Rep**. 1997;27:24-33.

Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S. Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. **Neuroimage**. 2006;29:1336-1343.

Cavana AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavior correlates. **Brain**. 2006;129:564-583.

Cragar DE, Berry DT, Fakhoury TA, Cibula JE, Schmitt FA. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. **Neuropsychol Rev**. 2002;12:31-64.

Cuthill FM, Espie CA. Sensivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures: A systematic review. **Seizure**. 2005;14:293-303.

De Lange FP, Roelofs K, Toni I. Increased self-monitoring during imagined movements in conversion paralysis. **Neuropsychologia**. 2007;45:2051-2058.

De Lange FP, Roelofs K, Toni I. Motor imagery: a window into the mechanisms and alterations of the motor system. **Cortex**. 2008;44:494-506.

De León OA, Blend MJ, Jobe TH, Pontón M, Gaviria M. Application of ictal brain SPECT for differentiating epileptic from nonepileptic seizures. **J Neuropsychiatr**. 1997;9:99-101.

Devinsky O, Thacker K. Nonepileptic seizures. **Neurol Clin**. 1995;13:299-319.

Devinsky O, Sanchez-Villasenor F, Vazquez B, Kothari M, Alper K, Luciano D. Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures. **Neurology**. 1996;46:1530-1533.

Devinsky O, Fisher R. Ethical use of placebos and provocative testing in diagnosing nonepileptic seizures. **Neurology**. 1996;47:866-870.

Devinsky O. Nonepileptic psychogenic seizures: quagmires of pathophysiology, diagnosis and treatment. **Epilepsia**. 1998;39:458-462.

Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. **J Nucl Med**. 1998;39:285-293.

Ettinger AB, Coyle PK, Jandorf L, Cabahug CJ, Oster ZH, Atkins HL, Weisbrot DM, Devinsky O. Posictal SPECT in epileptic versus nonepileptic seizures. **J Epilepsy**. 1998;11:76-73.

Fenton GW. Epilepsy and hysteria. **Brit J Psychiat**. 1986;149:28-37.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. **Hum Brain Mapping**, 1995;2:189-210.

Friston KJ. Data analysis: basic concepts and overview, 1997. Disponível em URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes.html>. Acesso: 3 nov 2009.

Gandevia SC. Roles for perceived voluntary motor commands in motor control. **Trends Neurosci.** 1987;10:81-85.

Gates JR, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures. **Arch Neurol.** 1985;42:1183-1187.

Gates JR, Erdhal P. Classification of non-epileptic events. In: Gates JR, Rowan AJ, editors. **Non-epileptic seizure.** Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p. 21-30.

Gold M, Adair JC, Jacobs DH, Heilman KM. Anosognosia for hemiplegia: an electrophysiologic investigation of the feed-forward hypothesis. **Neurology.** 1994;44:1804-1808.

Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. **Science.** 1994;265:1826-1831.

Griffith JL. Pseudoseizures: evaluation and treatment. **Medscape Mental Health** [serial online], v. 2, 1997. Disponível em URL:http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/1997/v02.n04/mh3094.griffith/mh_3094.griffith.html.

Grond M, Pawlik G, Walter H, Lesch OM, Heiss WD. Hypnotic catalepsy-induced changes of regional cerebral glucose metabolism. **Psychiatry Res.** 1995;29:173-179.

Gulick TA, Spinks IP, King DW. Pseudoseizures: ictal phenomena. **Neurology.** 1982;32:24-30.

Ho SS, Berkovic SF, McKay WJ, Kalnins RM, Bladin PF. Temporal lobe epilepsy subtypes: differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. **Epilepsia**. 1996;37:788-795.

Jack CR, Mullan BPM, Sharbrough FW. Intractable non-lesional epilepsy of temporal lobe origin: lateralization by interictal SPECT versus MRI. **Neurology**. 1994;44: 829-836.

Jitapunkul S, Pillay I, Ebrahim S. The abbreviated mental test: its use and validity. **Age Ageing**. 1991;20:332-336.

Kanner AM, Morris HH, Luders H, Dinner DS, Wyllie E, Medendorp SV, Rowan AJ. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. **Neurology**. 1990;40:1404-1407.

Katz A, Spencer SS. The role of ictal SPECT in the diagnosis of psychogenic seizures. **Epilepsia**. 1992;33(Suppl.3):53.

Kurcgant D, Marchetti RL, Marques AH, Marchetti LB. Crises pseudepilépticas – diagnóstico diferencial. **BJECN**. 2000;6:13-18.

LaFrance WC, Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. **Neurology**. 2006;76:1682-1685.

Lancman ME, Asconapé JJ, Craven WJ, Howard G, Penry JK. Predictive value of induction of psychogenic seizures by suggestion. **Ann Neurol**. 1994;35:359-361.

Lee BI, Lee JD, Kim JY, Ryu YH, Kim WJ, Lee JH, Lee SJ, Park SC. Single photon emission computed tomography-EEG relations in temporal lobe epilepsy. **Neurology**. 1997;49:981-990.

Lee HW, Hong SB, Tae WS. Opposite ictal perfusion patterns of subtracted SPECT. **Brain**. 2000;123:2150-2159.

Leeman BA. Provocative techniques should not be used for the diagnoses of psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy&Behavior**. 2009;15:110-114.

Lelliot PT, Fenwick P. Cerebral pathology in pseudoseizures. **Acta Neurol Scand**. 1991;83:129-132.

Lesley MA, Privitera MD. Psychopathology and trauma in epileptic and psychogenic patients. **Psychosomatics**. 1996;37:438-43.

Luciano D. Partial seizures of frontal and temporal origin. **Neurol Clin**. 1993;11:805-823.

Marchetti RL, Kurcgant D, Gallucci-Neto J, Von Bismark MA, Fiore LA. Evaluating patients with suspected nonepileptic psychogenic seizures. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**. 2009;21:292-298.

Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SQR-20) in primary care in the city of São Paulo. **Br J Psychiatry**. 1996;148:23-26.

Martin RC, Gilliam FG, Kilgore M. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. **Seizure**. 1998;7:385-390.

Nelissen N, Paesschen WV, Baete K, Van Laere K, Palmiini A, Van Billoen H, Dupont P. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Neuroimage**. 2006;32:684-695.

Newton MR, Berkovic SF. Interictal, ictal, and postictal single-photon emission computed tomography. In: Cascino GD, Jack CR Jr (editors). **Neuroimaging in epilepsy: principles and practice**. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 177-191.

Nowak DA, Fink GR. Psychogenic movement disorders: Aetiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and therapeutic approaches. **Neuroimage**. 2009;47:1015-1025.

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, Hanson D, Cascino GD, Jack Jr CR, Sharbrough FW. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. **Neurology**. 1998;1998;50:445-454.

Peterson WH. Dissociative disorders and complex partial seizures. **Am J Psychiatry**. 1991;148:1106-1107.

Rain Ville P, Paus RKHT, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral mechanisms of hypnotic induction. **J Cogn Neurosci.** 1999;11:110-125.

Ramani SV, Quesney LF, Olson D, Gumnit RJ. Diagnosis of hysterical seizures in epileptic patients. **Am J Psychiatry.** 1980;137:705-709.

Ramchandani D, Schindler BA. Distinguishing features of pseudocomplex partial seizures. **Bull Menninger Clin.** 1992;56:479-486.

Ramsay RE, Cohen A, Brown MC. Coexisting epilepsy and non-epileptic seizures. In: Rowan AJ, Gates JR (eds). **Non-epileptic seizures.** Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p. 47-54.

Raz A, Fan J, Posner MI. Neuroimaging and genetic associations of attentional and hypnotic processes. **J Physiol, Paris.** 2006;99:483-491.

Riggio S, Harner RN, Privitera M. Frontal lobe epilepsy: difficulties with diagnosis and a proposal for classification. **Epilepsia.** 1990;31:626-627.

Rolls ET. A theory of emotion and consciousness, and its application to understanding the neural basis of emotion. In: Gazzaniga, M.S. (editor). **The cognitive neurosciences.** Cambridge (MA): MIT Press; 1995. p. 1091-1106.

Roy A, Barris M. Psychiatric concepts in psychogenic non-epileptic seizures. In: Rowan AJ, Gates JR (eds). **Non-epileptic seizures.** Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p.143-151.

Salanova V, Morris HH, Van Ness P, Kotagal P, Wyllie E, Luders H. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. **Epilepsia**. 1995;36:16-24.

Sarasqueta C, Bergareche A, Arce A, Lopez DE, Munain A, Poza JJ, De La Puente E, Urtarsun M, Emparanza JE, Martimasso JF. The validity of Hodkinson's abbreviated mental test for dementia screening in Guipuzcoa, Spain. **Eur J Neurol**. 2001;8:435-440.

Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS. Frontal lobe complex partial seizures and psychogenic seizures: comparison of the clinical and ictal characteristics. **Epilepsia**. 1991;32(Suppl. 3): 96-97.

Schachter SC, Brown F, Rowan AJ. Provocative testing for nonepileptic seizures: attitudes and practices in the United States among American Epilepsy Society members. **J Epilepsy**. 1996;9:153-158.

Scott DF. Recognition and diagnostic aspects of nonepileptic seizures. In: Riley TL, Roy A, editors. **Pseudoseizures**. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1982. p. 21-34.

Shen W, Lee BI, Park HM. HIPDM-SPECT brain imaging in the presurgical evaluation of patients with intractable seizures. **J Nucl Med**. 1990;31:1280-1284.

Sigurdardottir KR, Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. **Epilepsia**. 1998;39:857-862.

Slater JD, Brown MC, Jacobs W, Ramsay RE. Induction of pseudoseizures with intravenous saline placebo. **Epilepsia**. 1995;36:580-585.

Smith ML, Stango SJ, Dolske M, Kosalko J, McConnell C, Kaspar L, Lederman R. Induction procedures for psychogenic seizures: Ethical and clinical consideration. **J Clin Ethics**. 1997;8:217-229.

Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, Macmullan J, Seibyl J, Zubal IG. The sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. **J Nucl Med**. 1990;40:730-736.

Spanaki M, Spencer SS, Corsi M, Macmullan J, Seibyl J, Zubal IG. The role of quantitative ictal SPECT analysis in the evaluation of nonepileptic seizures. **J Neuroimaging**. 1999;9:210-216.

Stone J, Zeman A, Simonotto E, Meyer M, Azuma R, Flett S, Sharpe M. FMRI in patients with motor conversion symptoms and controls with simulated weakness. **Psychosom Med**. 2007;69:961-969.

Strafella A, Ashby P, Munz M, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE. Inhibition of voluntary activity by thalamic stimulation in humans: relevance for the control of tremor. **Mov Disord**. 1997;12:727-737.

Swartz BE. Electrophysiology of bimanual-bipedal automatism. **Epilepsia**. 1994;35:264-274.

Swallow KM, Braver TS, Snyder AZ, Speer NK, Zacks JM. Reliability of functional localization using fMRI. **Neuroimage**. 2003;20:1561-1577.

Tailarach J, Tournoux P. **Co-planar stereotatic atlas of the human brain**. Stuttgart, Germany: Thieme; 1988.

Tatum WO, Chheda H, Easton TS. SPECT during suggestion of nonepileptic seizures. **Epilepsia**. 1993;34(Suppl. 6): 61.

Thomson LR. Nonepileptic seizures: avoid misdiagnosis and long-term morbidity. **Medscape Mental Health** [serial online], v.8, 1998. Disponível em URL: <http://www.medscape.com/CPG/ClinReviews/1998/v08.n03/c0.../c0803.02.thom.htm>

Toone BK, Phil M, Roberts J. Status epilepticus: an uncommon hysterical conversion syndrome. **J Nerv Ment Dis**. 1979;167:548-552.

Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. **Brain**. 2003;126:1103-1111.

Varma AR, Moriarty J, Costa DC, Gacinovoc S, Schmitz EB, Trimble EPJ. HMPAO SPECT in non-epileptic seizures: preliminary results. **Acta Neuro Scand**. 1996;94: 88-92.

Vuilleumier P. Anosognosia. In: Bougousslavsky J, Cummings JL. (eds). **Behavior and mood disorders in focal brain lesions**. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 465-519.

Vuilleumier P, Chicheiro C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensori-motor loss. **Brain**. 2001;124:1077-1090.

Wada JA, Purves SJ. Oral and bimanual-bipedal activity as ictal manifestations of frontal lobe epilepsy. **Epilepsia**. 1984;25:668.

Walczak TS, Williams DT, Berten W. Utility and reliability of placebo infusion in the evaluation of patients with seizures. **Neurology**. 1994;44:394-399.

Waterman K, Purves SJ, Kosaka B, Strauss E, Wada JA. An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe seizure foci. **Neurology**. 1987;37:577-582.

Ward NS, Oakley DA, Frackowiak RS, Halligan PW. Differential brain activations during intentionally simulated and subjectively experienced paralysis. **Cognitive Neuropsychiatry**. 2003;8:295-312.

Wheless JW, Galan A, Barron BJ, Tran HD, Wilmore J, Curtis VL, Lamki LM. Nonepileptic seizure: Diagnostic verification with ictal and interictal SPECT. **Epilepsia**. 1993;34(Suppl. 2):140.

Wilmore J, Wheless JW, Curtis VL, Barron BJ, Tran HD, Fletcher JM. SPECT abnormalities in patients with nonepileptic seizures. **Epilepsia**. 1992;33 (Suppl. 3):53-54.

World Health Organization (**WHO**). The CID-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: Division of Mental Health; 1993.

Wyler AR, Herman BP, Blumer D, Richey ET. Pseudo-pseudoepileptic seizures. In: Rowan AJ, Gates JR (eds). **Non-epileptic seizures**. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p. 73-84.

Wyllie E, Friedman D, Luders H. Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared with adults. **Neurology**. 1991;41:742-744.

Zubal IG, Spanaki-Varelas MV, MacMullan J, Spencer SS. Quantitative evaluation of postictal SPECT for seizure localization. **Epilepsia**. 1997;38(Suppl 8):52.