



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUSTAVO ALBERTO DA ROSA PASSOS

OPÇÕES CIRÚRGICAS PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA DA ÍNSULA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2021

GUSTAVO ALBERTO DA ROSA PASSOS

OPÇÕES CIRÚRGICAS PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA DA ÍNSULA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial  
à obtenção do título de Mestre no Programa de  
Pós- Graduação em Medicina Interna e  
Ciências da Saúde, Departamento de Clínica  
Médica, Setor de Ciências de Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares  
Silvado  
Coorientador: Prof. Dr. Luis Alencar Biurrum  
Borba

CURITIBA

2021

P289 Passos, Gustavo Alberto da Rosa

Opções cirúrgicas para o tratamento da epilepsia da insula:  
uma revisão sistemática [recurso eletrônico] / Gustavo Alberto da  
Rosa Passos. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade  
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado  
Coorientador: Prof. Dr. Luis Alencar Biurrum Borba

1. Epilepsia resistente a medicamentos. 2. Eletroencefalografia.  
3. Epilepsia da insula. 4. Epilepsia – Cirurgia. I. Silvado, Carlos  
Eduardo Soares. II. Borba, Luis Alencar Biurrum. III. Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WL 385



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GUSTAVO ALBERTO DA ROSA PASSOS** intitulada: **"OPÇÕES CIRÚRGICAS PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA DA ÍNSULA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA."**, sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Junho de 2021.

Assinatura Eletrônica

17/06/2021 10:10:37.0

CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

17/06/2021 18:33:34.0

PAULO ABDO DO SEIXO KADRI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL)

Assinatura Eletrônica

17/06/2021 00:42:02.0

ODERY RAMOS JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus pela minha vida e pelas pessoas que fazem parte dela.

Um trabalho de mestrado é uma longa jornada, muitas vezes solitária, mas reúne contribuições de inúmeras pessoas para que objetivo final seja alcançado. Esta dissertação de mestrado é o resultado de muitas horas de trabalho, e após esses anos de estudo, empenho e esforço eu gostaria de exprimir aqui os meus sinceros agradecimentos aos que me apoiaram e foram fundamentais para a realização deste projeto. Humildemente expresso aqui um pouco da grande importância que tais pessoas tiveram, e ainda têm, nesta conquista.

Agradeço aos meus pais José Herculano e Geonise que nunca mediram esforços para me guiar no caminho do bem e sempre me apoiaram em todas as etapas da minha vida.

À minha esposa, Paola, e filhos, Ian e Heloisa, pela compreensão ao serem privados da minha companhia e atenção em muitos momentos. Obrigado por desejarem o meu melhor, por todo esforço que fizeram e pelo amor que vocês têm por mim. Sou extremamente grato pelo que conseguimos conquistar e pela felicidade que tenho aos seus lados.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado, meu orientador, obrigado por sua dedicação, compreensão e paciência em sempre me ajudar e orientar. Grato pela sua confiança e apoio, sem os quais nada disso seria possível.

Ao Prof. Dr. Luis Alencar Biurum Borba, meu coorientador e mentor profissional, pela amizade, pelas oportunidades e pela pessoa que é.

Agradeço aos professores da banca examinadora, Prof. Dr. Paulo Abdo do Seixo Kadri e Prof. Dr. Obery Ramos Junior pela disposição e atenção despendidas; aos profissionais e colegas da pós-graduação UFPR, em especial a Prof. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba e a Prof. Dra. Astrid Wiens Souza, integrantes do GEATS, sempre solícitos e presentes.

Por fim, mas não menos importante, meu obrigado aos amigos da família Bodebrown, especialmente ao Samuel e à Mônica, que sempre nos deram suporte e credibilidade.

“Sabemos como é a vida: num dia dá tudo certo e no outro as coisas já não são tão perfeitas assim. Altos e baixos fazem parte da construção do nosso caráter. Afinal, cada momento, cada situação, que enfrentamos em nossas trajetórias é um desafio, uma oportunidade única de aprender, de se tornar uma pessoa melhor. Só depende de nós, das nossas escolhas...

Não sei se estou perto ou longe demais, se peguei o rumo certo ou errado. Sei apenas que sigo em frente, vivendo dias iguais de forma diferente. Já não caminho mais sozinho, levo comigo cada recordação, cada vivência, cada lição. E, mesmo que tudo não ande da forma que eu gostaria, saber que já não sou o mesmo de ontem me faz perceber que valeu a pena.

Procure ser uma pessoa de valor, em vez de procurar ser uma pessoa de sucesso. O sucesso é só consequência”

**Albert Einstein**

## RESUMO

A epilepsia é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em grandes despesas e problemas psicossociais de diferentes maneiras. Cerca de 1\3 desses pacientes são resistentes aos medicamentos, necessitando de uma investigação mais detalhada e especializada para escolha da opção terapêutica mais adequada. A epilepsia insular é um tipo raro de epilepsia focal, comumente refratária ao tratamento medicamentoso e por isso muitas vezes relacionada ao manejo cirúrgico. A epilepsia da ínsula é de difícil identificação e confirmação, principalmente pela sua localização profunda e interconexões. A investigação inicial não invasiva geralmente demonstra informações incoerentes ou inconclusivas, mas o avanço tecnológico fez com que a epilepsia da ínsula fosse mais bem compreendida, tornando seu diagnóstico mais preciso e seu controle mais satisfatório. Existem diferentes opções cirúrgicas para o tratamento da epilepsia insular hoje em dia; no entanto, não existe um estudo para confirmar qual seria a melhor escolha. Por esse motivo realizamos uma extensa pesquisa bibliográfica sobre os tratamentos cirúrgicos disponíveis para pacientes com epilepsia insular, suas taxas no controle das crises epiléticas e suas complicações. Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de delinear e expor a modalidade cirúrgica que seria a melhor opção para pacientes com epilepsia da ínsula. Foi utilizada a estratégia PICO e realizada a questão de pesquisa: Apartir dos critérios de inclusão e exclusão determinados e com os resultados obtidos na pesquisa foram selecionados 14 artigos para compor esta revisão. Os dados foram coletados e extraídos de forma independente, no entanto, uma meta-análise não foi possível devido aos diferentes desenhos dos estudos. A conclusão final foi que a microcirurgia ressectiva permanece como a principal opção de tratamento cirúrgico nesses casos e que as recentes modalidades minimamente invasivas apresentam-se como uma possibilidade terapêutica, porém necessitam de mais estudos para esta confirmação.

Palavras-Chave: Ínsula. Epilepsia da ínsula. Epilepsia refratária. Estéreo eletroencefalografia (SEEG). Cirurgia para epilepsia da ínsula.

## ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease that affects millions of people around the world resulting in great expenses and psychosocial problems in different ways. Around 1\3 of those patients are drug resistant requiring a more detailed and specialized investigation in order to establish the most appropriate therapeutic option. Insular epilepsy is a rare type of focal epilepsy commonly drug resistant and therefore very often related to surgical management. Insular epilepsy is quite difficult to identify and confirm mainly due to its deep location and interconnections. Initial non-invasive investigation usually demonstrates incoherent or inconclusive information about the origin of the seizures. Technological advances made insular epilepsy to become better understood making its diagnosis more accurate and a better seizure control rate. There are different surgical options for insular epilepsy treatment; however there is no such study to confirm which one would be the best choice. For this reason we performed an extensive research into the surgical treatments available for insular epilepsy patients, their seizure control and complications related rates. A systematic review of the literature was carried out in order to outline and expose the surgical modality that would be the best option for patients with insular epilepsy. The PICO strategy was used and the research question was made. Based on selected inclusion and exclusion criteria and with the research results a total of 14 articles were selected to compose the systematic review. Data were collected and extracted independently however a meta-analysis was not possible due to different studies designs. The final conclusion was that resective microsurgery remains the main surgical treatment option for those cases and the recent minimally invasive modalities may present as a therapeutic possibility however they need further studies for this confirmation.

**Keywords:** Insula. Insular epilepsy. Drug-resistant epilepsy. Stereo electroencephalography (SEEG). Insular epilepsy surgery.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> DESENHO ESQUEMÁTICO DA ÍNSULA E SEUS GIROS.....	20
<b>FIGURA 2</b> DESENHO ESQUEMÁTICO DEMONSTRANDO O SULCO CENTRAL E O SULCO CIRCULAR DA ÍNSULA.....	21
<b>FIGURA 3</b> FUNÇÕES DA ÍNSULA.....	22
<b>FIGURA 4</b> CORTE CORONAL DE ESPÉCIME ANATÔMICO DEMONSTRANDO A RELAÇÃO DO CÓRTEX INSULAR E OS OPÉRCULOS.....	23
<b>FIGURA 5</b> DESENHO ESQUEMÁTICO DA VASCULARIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE INSULAR.....	24
<b>FIGURA 6</b> NEOPLASIA.....	28
<b>FIGURA 7</b> ANGIOMA CAVERNOSO.....	28
<b>FIGURA 8</b> GLIOSE/ENCEFALOMALÁCIA.....	28
<b>FIGURA 9</b> POSSIBILIDADE DE DISSEMINAÇÃO DE OESTÍMULO EPILEPTOGÊNICO INSULAR E SUAS CARACTERÍSTICAS.....	30
<b>FIGURA 10</b> EXEMPLOS DE ELETRODOS SUBDURAIIS.....	39
<b>FIGURA 11</b> FOTO INTRA-OPERATÓRIA DE ELETRODOS SUBDURAIIS.....	39
<b>FIGURA 12</b> EXEMPLOS DE ELETRODOS PROFUNDOS (SEEG).....	41
<b>FIGURA 13</b> EQUIPAMENTOS PARA IMPLANTE DOS ELETRODOS PROFUNDOS.....	43
<b>FIGURA 14</b> NÍVEIS HIERÁRQUICOS DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	52
<b>FIGURA 15</b> FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	62

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O DESENHO METODOLÓGICO – "OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE" .....	53
<b>QUADRO 2</b> ETAPAS DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	54
<b>QUADRO 3</b> ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	55

## **LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1</b> QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE E TRANSVERSAIS	59
<b>TABELA 2</b> CONTROLE DE CRISES E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	63
<b>TABELA 3</b> COMPILAÇÃO DOS DADOS EXTRAÍDOS	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria Cerebral Média
CHN	Crises Hipermotoras Noturnas
DAE	Droga Anti-piléptica
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DNET	Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico
ECoG	Eletrocorticografia Intra Operatória
EEG	Eletroencefalografia
ELF	Epilepsia do Lobo Frontal
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ET+	Epilepsia Temporal Mais
ETM	Epilepsia Temporal Mesial
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
LFA	<i>Low Voltage Fast Activity</i>
LITT	<i>Laser Interstitial Thermal Therapy</i>
MEG	Magneto-Eletroencefalografia
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NOS	Escala de Newcastle-Ottawa
PBE	Prática Baseada em Evidência
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstron
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética do encéfalo
RNS	<i>Responsive Neurostimulation</i>
RS	Revisão Sistemática
SEEG	Estéreo-Eletroencefalografia
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>
TC	Tomografia Computadorizada do crânio
TCRF	Termo-coagulação por radiofrequência
VEEG	Vídeo Eletroencefalograma
VNS	<i>Vagal Nerve Stimulation</i>
ZE	Zona Epileptogênica

## SUMÁRIO

<b>1 - INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>1.1 EPILEPSIA</b>	<b>15</b>
<b>1.2 EPILEPSIA FÁRMACO-RESISTENTE OU REFRATÁRIA</b>	<b>16</b>
<b>2 - A ÍNSULA</b>	<b>19</b>
<b>3 - EPILEPSIA DA ÍNSULA</b>	<b>25</b>
<b>3.1 HISTÓRIA E IDENTIFICAÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>3.2 ETIOLOGIA</b>	<b>27</b>
<b>3.3 SEMIOLOGIA</b>	<b>28</b>
<b>3.4 INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO</b>	<b>34</b>
<b>3.4.1 ESTUDOS NÃO INVASIVOS</b>	<b>34</b>
<b>3.4.2 ESTUDOS INVASIVOS</b>	<b>37</b>
<b>3.5 ACHADOS DA INVESTIGAÇÃO INVASIVA</b>	<b>44</b>
<b>3.6 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA E CORRELAÇÕES ELETRO-CLÍNICAS</b>	<b>45</b>
<b>3.7 TRATAMENTO</b>	<b>46</b>
<b>3.7.1 MICROCIURURGIA RESSECTIVA</b>	<b>46</b>
<b>3.7.2 ABLAÇÃO POR LASER (LITT)</b>	<b>47</b>
<b>3.7.3 TÉRMO-COAGULAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA (TCRF)</b>	<b>48</b>
<b>4 - JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA</b>	<b>50</b>
<b>5 - OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>5.1 GERAL</b>	<b>51</b>
<b>5.2 ESPECÍFICO</b>	<b>51</b>
<b>6 - REFERENCIAL METODOLÓGICO</b>	<b>52</b>
<b>7 - METODOLOGIA</b>	<b>56</b>
<b>7.1 TIPO DO ESTUDO</b>	<b>56</b>
<b>7.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA</b>	<b>56</b>
<b>7.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA</b>	<b>57</b>
<b>7.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>57</b>
<b>7.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>57</b>
<b>7.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS</b>	<b>58</b>
<b>7.7 EXTRAÇÃO DE DADOS</b>	<b>58</b>
<b>7.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b>	<b>58</b>
<b>7.9 SÍNTESE DOS DADOS</b>	<b>59</b>
<b>7.10 FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSE</b>	<b>60</b>

<b>8 - RESULTADOS</b>	<b>61</b>
<b>9 - DISCUSSÃO</b>	<b>65</b>
<b>10 - CONCLUSÃO</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 1 - ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS DE COORTE</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO 2 - ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS TRANSVERSAIS</b>	<b>82</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

### 1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pelas recorrências de crises epiléticas não provocadas. Pela sua definição consensual é “um transtorno do cérebro caracterizado por uma predisposição duradoura de gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição.” (Fisher *et al.*, 2005).

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia seja em torno de 1% da população (Banerjee e Wa., 2008), em números absolutos seriam atualmente 65 milhões de pessoas, sendo que 30% desses casos são refratários, ou seja, continuam a apresentar crises mesmo com o tratamento medicamentoso adequado (Ngugi *et al.*, 2010).

Relatos da ocorrência de epilepsia variam substancialmente entre as populações estudadas e indicam que em países desenvolvidos a incidência anual seja de 50 por 100.000 habitantes, enquanto a prevalência se aproxima de 700 por 100.000 (7 em 1.000). Em países de renda baixa as estimativas correspondentes são geralmente mais altas. No Brasil foi encontrada uma prevalência de 9,2/1.000 habitantes, similar a de outros países em desenvolvimento (Noronha *et al.*, 2007).

A incidência da epilepsia é bimodal, sendo maior nos primeiros anos de vida e após os 60 anos de idade. As taxas de mortalidade são mais elevadas em pessoas com epilepsia, seja como consequência direta das crises ou aos efeitos das doenças subjacentes que dão origem à epilepsia (Kwan e Sander, 2004).

As taxas de morte súbita inesperada em pessoas com epilepsia, conhecida como a sigla em inglês SUDEP (“*sudden unexpected death in epilepsy*”), também são maiores do que as taxas de morte inesperada na população geral. E essas mortes são causadas diretamente pela crise epilética e não como consequência delas. (Thurman *et al.*, 2011) A incidência de casos de SUDEP por 1.000 pessoas-ano na população com epilepsia varia de 0,09 em pacientes recém diagnosticados a 9,3 em candidatos à cirurgia de epilepsia com mais tempo de doença (Cihan *et al.*, 2020). O aumento da mortalidade, combinada e ajustada, em relação à população geral chega à três vezes (Forsgren *et al.*, 2005).

O diagnóstico da epilepsia é clínico e exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é o eletroencefalograma

(EEG), cujo papel é auxiliar para um diagnóstico acurado sobre as alterações eletrográficas cerebrais e a localização delas (Benbadis *et al.*, 2020).

Exames de imagem como a ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) devem ser solicitados e podem demonstrar lesões estruturais. O achado de uma lesão estrutural tem implicações terapêuticas, pois podem embasar a indicação do tratamento cirúrgico (Koepp e Woermann, 2005).

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar uma melhor qualidade de vida aos pacientes, com um adequado controle das crises e o mínimo de efeitos adversos. A decisão de iniciar o tratamento anti epiléptico baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises e a eficácia e os efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento (St. Louis, 2009).

## 1.2 EPILEPSIA FÁRMACO-RESISTENTE OU REFRATÁRIA

O conceito atual de epilepsia refrataria é “epilepsia em que as crises epiléticas persistem e o controle total das crises é muito improvável de ser alcançado com mais associações da terapia medicamentosa instituída”. E define-se pelo fracasso terapêutico o uso adequado de duas ou mais drogas bem toleradas e apropriadamente escolhidas e usadas em mono ou politerapia, sem alcançar o controle total das crises (Kwan *et al.*, 2010).

Kwan e colaboradores, em 2010, seguiu prospectivamente 525 pacientes com epilepsia e dentre os pacientes sem histórico de tratamento prévio foi observado que 47% deles atingiram a remissão clínica (livres de crises por pelo menos um ano), ao utilizar uma primeira medicação, enquanto outros 13% responderam completamente ao uso de uma segunda droga e somente 3% teriam resposta com a associação de outros fármacos. De forma prática geral aceita-se que em torno de 30% dos pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso e devem ser avaliados para o tratamento cirúrgico.

Para aqueles pacientes com epilepsia refratária o tratamento comumente indicado e que possibilita o melhor controle das crises é o tratamento cirúrgico. O tratamento deve ser individualizado e realizado após extensa e completa investigação da causa da epilepsia, com a localização da zona epileptogênica de maneira pormenorizada (Polkey, 2004). Zona epileptogênica pode ser definida a área cortical que é necessária e suficiente para iniciar as crises e cuja remoção ou desconexão é necessária e suficiente para a completa abolição das crises epiléticas (Luders, 2006; Jehi, 2018).

Muitas vezes a zona epileptogênica delimitada para ressecção é confluenta à uma área eloqüente, ou seja, uma área cortical que controla uma função específica. As áreas eloqüentes e funcionais primárias devem ser preservadas a fim de se evitar déficits, mesmo que isso potencialmente possa reduzir o controle total das crises (Kwan *et al.*, 2010).

É reconhecido que algumas síndromes e formas de epilepsia tem o seu controle mais adequado quando o tratamento cirúrgico é instituído com maior brevidade, como é o caso da esclerose mesial temporal e a maioria das epilepsias lesionais (Blume *et al.*, 2004). A cirurgia ressectiva é o tratamento com maior eficácia na epilepsia focal refratária (Ryvlin *et al.*, 2014).

O controle das crises epilépticas no pós operatório é avaliado e classificado basicamente por 2 escalas globalmente aceitas. Estudos mais recentes tendem a manter a classificação de Engel e utilizar a da ILAE como alternativa (Wieser *et al.*, 2001).

-- **ESCALA DE ENGEL**, considerando desde a cirurgia, os grupos:

**Classe I** “crises controladas”

- Ia Totalmente livre de crises desde a cirurgia
- Ib Apenas auras
- Ic Livre de crises nos últimos 2 anos
- Id Crise à retirada das medicações anti-convulsivas

**Classe II** crises raras [até 3 por ano]

- IIa Inicialmente livres, porém com raras crises nos últimos 2 anos
- IIb Crises raras desde a cirurgia
- IIc Inicialmente crises frequentes, mas raras nos últimos 2 anos
- IId Apenas crises noturnas

**Classe III** “melhora significativa” (maior que 75% das crises)

**Classe IV** “sem melhora significativa” (menor que 75%, sem mudança ou piora nas crises)

-- **ESCALA DA ILAE**, considerando apenas o último ano de seguimento, os grupos:

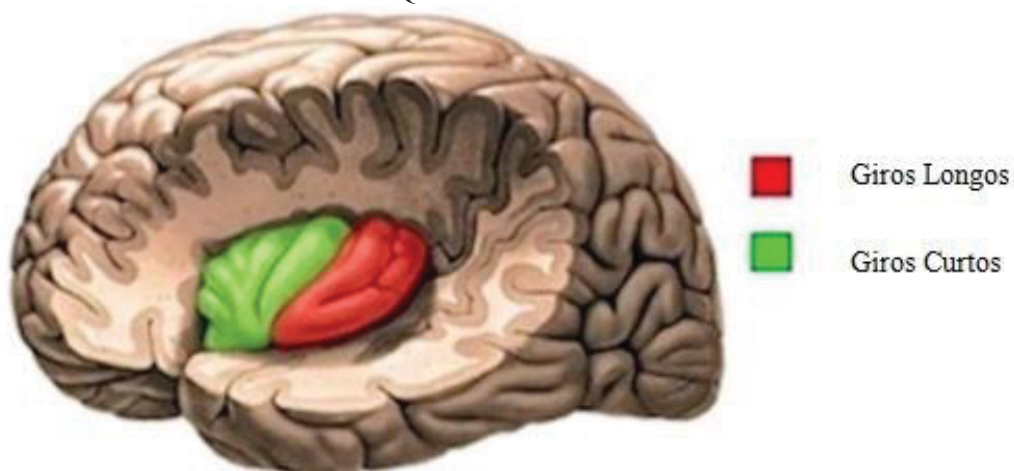
- 1 Completamente livre de crises
- 2 Apenas auras, sem outras crises
- 3 Sofrendo crises em até 3 dias no ano
- 4 De 4 dias de crises no ano até uma redução de 50% da frequência basal anual
- 5 Redução < do que 50% ou aumento da frequência basal em até 100%
- 6 Aumento da frequência basal das crises em mais de 100%

## 2 - A ÍNSULA

A ínsula deve seu nome ao médico e anatomista alemão Johann Christian Reil, que em 1819, batizou de "insel" (do latim “ilha”), essa parte oculta do córtex cerebral. A partir daí, os termos "ínsula de Reil", “Ilha de Reil” e finalmente "ínsula" foram utilizados para designar essa estrutura (Varnavas e Grand, 1999).

É uma estrutura de córtex cerebral, pouco visível, localizada na profundidade do sulco lateral (fissura de Sylvius), coberta por uma rica rede vascular da artéria cerebral média e escondida pelos opérculos (do latim “cortina”) frontal, parietal e temporal (Türe *et al.*, 1999). A superfície insular é constituída do chamado mesocórtex, que anatomicamente se situa entre o allocórtex mais antigo e de topografia mais medial (amígdala, hipocampo) e o isocórtex filogeneticamente mais recente e de topografia mais lateral (neocórtex dos hemisférios cerebrais) (Naidich *et al.*, 2004). Incrustada entre os lobos frontal e temporal de cada hemisfério e constituindo a base das fissuras sylvianas, a ínsula possui uma superfície anterior e uma superfície lateral que se encontram recobertas pelos seus respectivos opérculos. Enquanto a superfície insular anterior é encoberta pelo opérculo fronto-orbital (porção do giro orbital posterior e parte orbital do giro frontal inferior), a sua superfície lateral é recoberta superiormente pelo opérculo fronto-parietal (partes triangular e opercular do giro frontal inferior, giro subcentral, e porção superior do giro supramarginal), e inferiormente pelo opérculo temporal (giro temporal superior e porção inferior do giro supramarginal) (Ribas e Oliveira, 2007).

A ínsula se caracteriza como uma pirâmide invertida, com base triangular medial, cujo vértice orientado ântero-inferiormente constitui o *limen* da ínsula. É dividida pelo sulco central da ínsula, de orientação oblíqua póstero-superior, em uma porção anterior e outra posterior. Enquanto a porção anterior é composta em geral por três giros curtos (anterior, médio e posterior) que se originam no ápice da ínsula, a porção posterior, em geral é composta por dois giros longos (anterior e posterior), dispostos obliquamente e em paralelo (Ribas e Oliveira, 2007) **Figura 1.**

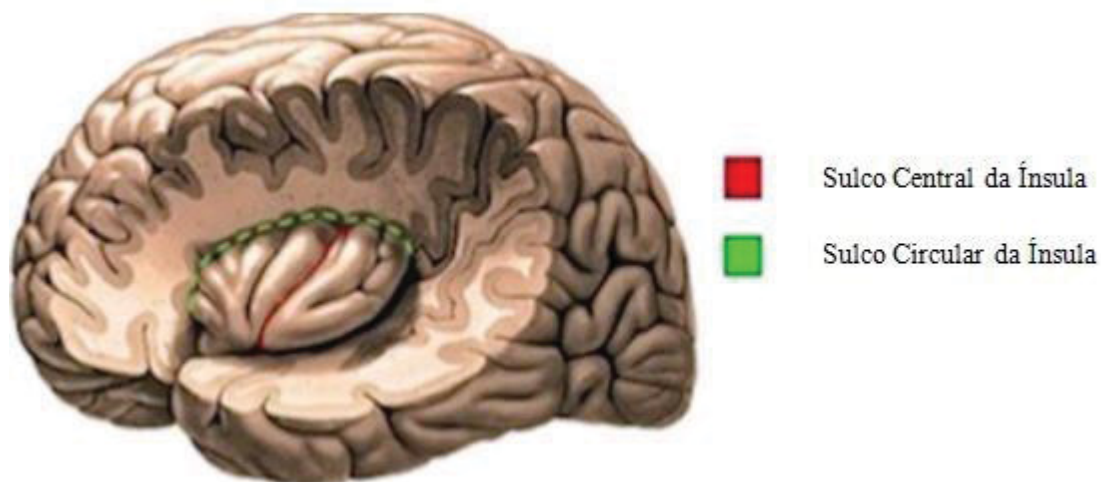
**FIGURA 1** DESENHO ESQUEMÁTICO DA ÍNSULA E SEUS GIROS

FONTE: Netter, FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed (2000).

A superfície insular é delimitada perifericamente pelo sulco circular de Reil, ou peri-insular, contínuo e que se mostra interrompido apenas ao nível do *limen* da ínsula, sua porção mais anterior. Dada a sua conformação triangular, o sulco circular ou peri-insular é usualmente dividido nos segmentos anterior, superior e inferior, também denominados respectivamente de sulcos limitantes anterior, superior e inferior da ínsula (Naidich *et al.*, 2004) **Figura 2**.

O lobo insular recobre a superfície lateral do núcleo central hemisférico (em inglês “central core”), bloco profundo anatomicamente constituído em cada hemisfério pela própria ínsula, núcleos da base, tálamo e cápsula interna. Sendo assim, sob o córtex insular e a sua respectiva substância branca subcortical, também denominada de cápsula extrema, se dispõem a fina lâmina de substância cinzenta que constitui o claustro, e sob este o putâme envolvido pelas suas cápsulas externa e interna. Enquanto a delgada cápsula externa é constituída por fibras que recobrem apenas a porção lateral do putâme e que são desprovidas de maior importância funcional, a cápsula interna é composta pelas importantes fibras de projeção que se originam e que se destinam a todo o córtex cerebral, com importante função anatômica global (Ribas e Oliveira, 2007).

**FIGURA 2** DESENHO ESQUEMÁTICO DEMONSTRANDO O SULCO CENTRAL E O SULCO CIRCULAR DA ÍNSULA



FONTE: Netter, FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed (2000).

Apesar de seu nome, a ínsula ou a ilha, tem conexões recíprocas com a maioria das áreas do cérebro, especialmente com a região orbitofrontal, cíngulo anterior, áreas motoras suplementares, lobo parietal (áreas somatossensoriais primárias e secundárias), e córtices temporais e estruturas subcorticais que incluem especialmente a amígdala, o globo pálido e o tálamo (Lacuey *et al.*, 2016).

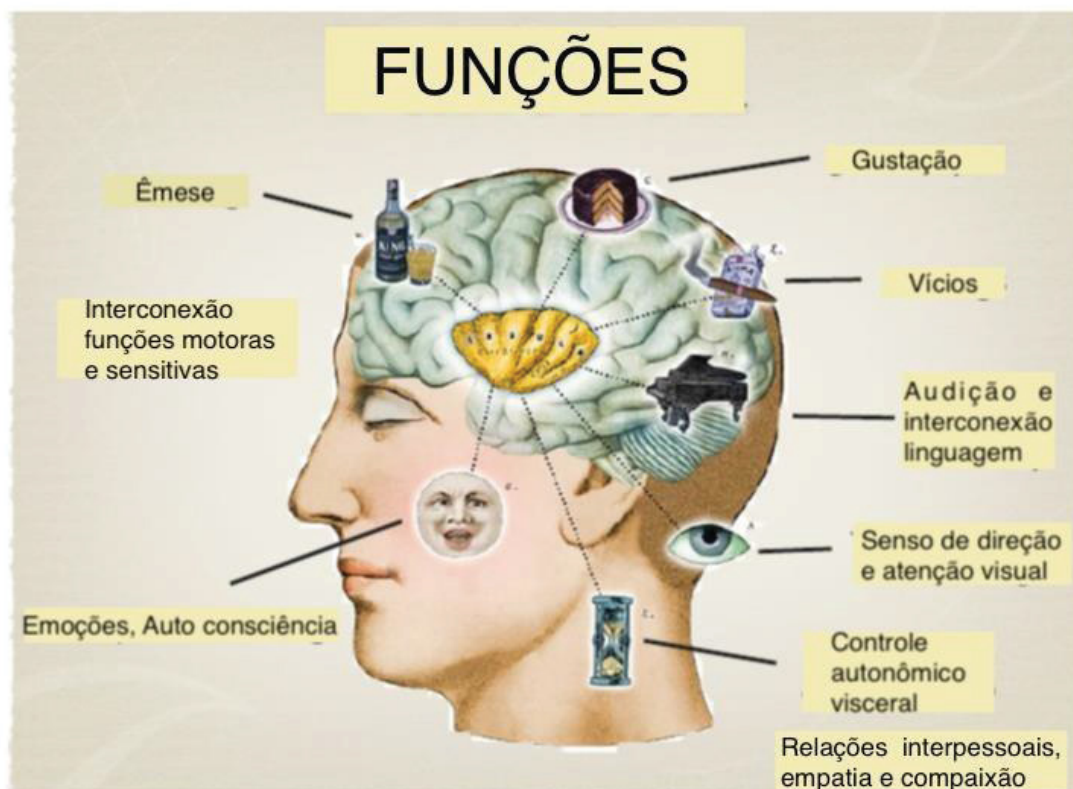
No nível filogenético, a ínsula aparece apenas em espécies animais com um lobo temporal claramente individualizado, ou seja, cetáceos e primatas. Os processos de formação e desenvolvimento da ínsula começam na décima semana de vida intrauterina e terminam pouco antes do nascimento (Ribas e Oliveira, 2007).

O conhecimento adquirido sobre a fisiologia da ínsula é derivado de experimentos com animais, estimulação elétrica intra-operatória, dados de imagem funcional e particularmente as gravações do SEEG, que são os dados mais recentes (Guenot e Isnard, 2008).

A ínsula pertence ao sistema límbico e é considerada como o quinto lobo do cérebro. Este lobo está intimamente associado com atividades viscerais, psico-emotivas e se inter-relaciona com as áreas motoras, sensitivas e de linguagem. O córtex insular tem uma variedade de funções e atua diretamente na memória, direção e diferentes tipos de emoção, atua também no controle autonômico visceral, na sensação gustativa e no olfato (Isnard *et al.*, 2004). Exerce função ainda na relação de compaixão e empatia, percepção, autoconsciência, funcionamento cognitivo e experiência interpessoal. **Figura 3**

De um modo geral é uma estrutura complexa, com 7 subdivisões citoarquitetônicas que englobam 5 giros e 4 áreas funcionais diferentes (cognitiva, sócio-emocional, químico-sensorial e sensório-motora), que se sobrepõem sem limites precisos (Guenot e Isnard, 2008).

FIGURA 3 FUNÇÕES DA ÍNSULA



FONTE: Tradução de <https://www.slideshare.net/beckmart/insula-presno-presentation-936362> (2020).

Sua suplência vascular é realizada pelo segmento insular (M2) da artéria cerebral média, que floresce e recobre o córtex insular. Constitui essencial suprimento vascular para a ínsula e aparenta ser a principal causa do risco cirúrgico elevado no acesso dessa região. Cerca de 10% dos ramos perfurantes da ínsula podem alcançar a cápsula interna. O segmento opercular (M3) da artéria cerebral média tem também uma relação vascular importante com a ínsula, mas tem pouco envolvimento em sua vascularização.

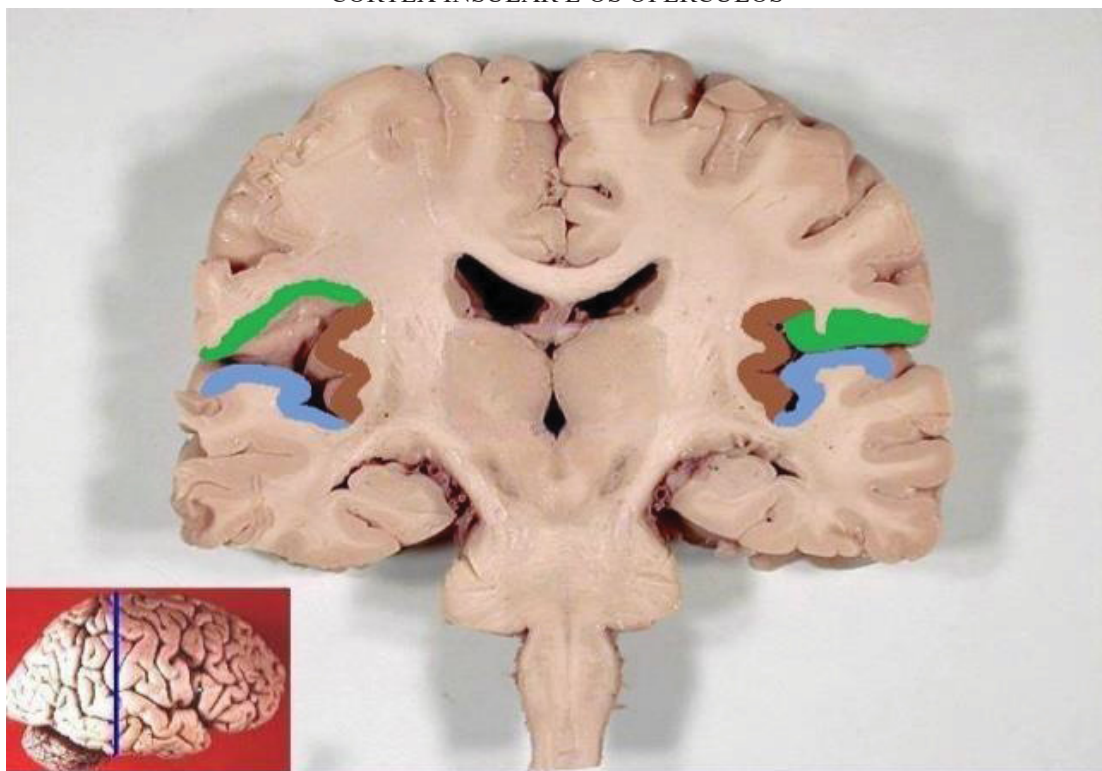
A drenagem venosa da ínsula é quase exclusivamente pelas veias Sylvianas superficiais e profundas, que devem, preferencialmente, ser preservadas em todas as cirurgias (Ribas e Oliveira, 2007). O acesso à ínsula requer dissecação da fissura sylviana, retração dos opérculos e dissecação através dos ramos da artéria cerebral média na superfície insular, o que apresenta ser uma dificuldade técnica e eleva os riscos de manipulação dessa área. Enfim, essa reputação mais ou menos merecida de inacessibilidade deve-se às suas características próprias; localização anatômica na profundidade do sulco lateral, a grande espessura dos

opérculos perisilvianos que a recobrem lateralmente e o obstáculo constituído pela multi divisão da artéria cerebral média em sua superfície (Malak *et al.*, 2009) **Figura 4 e Figura 5.**

Isso tudo em conjunto explica o porquê as opções cirúrgicas ou mesmo estereotáxicas da ínsula sempre foram aplicadas com parcimônia.

Da mesma forma, a localização profunda e suas interconexões, exemplificam porque o seu papel funcional foi pouco explicado até recentemente, quando a tecnologia possibilitou o conhecimento mais aprofundado de sua anatomia funcional e suas conexões intra-cerebrais (Nguyen *et al.*, 2009). Utilizando softwares modernos e imagens de alta resolução o estudo da ínsula atualmente pode ser realizado de forma não invasiva ou mesmo cirurgicamente com maior segurança e acurácia.

**FIGURA 4** CORTE CORONAL DE ESPÉCIME ANATÔMICO DEMONSTRANDO A RELAÇÃO DO CÓRTEX INSULAR E OS OPÉRCULOS

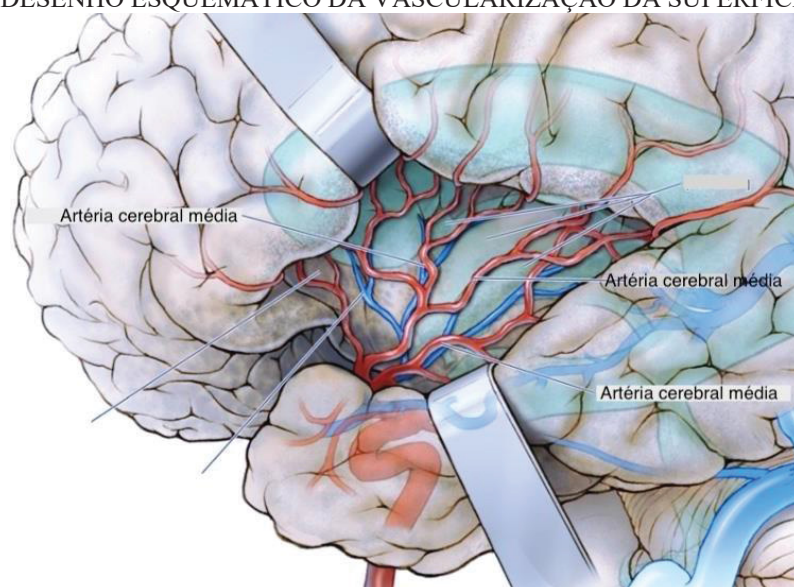


Opérculo Parietal      Opérculo Temporal      Córtex Insular

FONTE: <https://neupsykey.com/anatomy-of-the-insula/> (2020).

Há grande conectividade em todas as regiões insulares e as eventuais crises epilépticas originárias da ínsula são grandes mimetizadoras de crises originadas em outras áreas (Isnard e Guenot, 2004). Epilepsias com características frontais, temporais e parietais podem ter realmente o seu foco na ínsula, ou por ele se dissipar, causando maior dificuldade no diagnóstico e por vezes falha no tratamento. A ínsula anterior tem maior conectividade com o lobo frontal, enquanto a ínsula posterior tem maior conectividade com o lobo parietal, por isso, embora a epilepsia insular seja relatada há muito tempo, é uma forma de epilepsia que permanece difícil de se reconhecer, avaliar e tratar. Essas características próprias da ínsula dificultam sua avaliação e manejo (Afif *et al.*, 2010).

**FIGURA 5** DESENHO ESQUEMÁTICO DA VASCULARIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE INSULAR



FONTE: Adaptação da imagem do artista Kenneth Probst (2020).

### 3 – EPILEPSIA DA ÍNSULA

#### 3.1 HISTÓRIA E IDENTIFICAÇÃO

A hipótese de existir uma "epilepsia da ínsula" foi proposta pela primeira vez na década de 1950, com a observação de que os sintomas epilépticos resultantes da estimulação insular eram semelhantes aos da epilepsia temporal, de tal forma que era muito difícil diferenciar entre as duas (Nguyen *et al.*, 2009). Nos anos seguintes dados clínicos demonstraram que em pacientes com epilepsia temporal tratados cirurgicamente, aproximadamente 70% apresentavam respostas satisfatórias, quase 20% resultados abaixo do ideal e 10% não experimentaram benefício algum, sendo esses últimos classificados como tendo epilepsia intratável e a principal razão para a falha do tratamento seria o envolvimento do córtex insular, pois a lobectomia temporal simples não resolvia a epilepsia conforme o esperado (Sun e Wang, 2013).

Devido à sua localização anatômica profunda e cobertura pela rede vascular da artéria cerebral média, o início da crise no córtex insular é difícil de ser registrado pelo EEG de superfície, portanto, o EEG de rotina que é considerado a abordagem inicial mais útil e valiosa na confirmação diagnóstica e topográfica das epilepsias desempenha um papel menos importante na epilepsia da ínsula (Nguyen *et al.*, 2009). Como era difícil determinar se a epilepsia se originava do lobo temporal mesial e se espalhava para o lobo insular, ou vice-versa, a existência da epilepsia insular permaneceu em debate por alguns anos (Guillaume e Mazars, 1953).

Aproximadamente 10 anos depois desta observação Silfvenius e colaboradores, em 1964, relataram que a adição da ressecção insular à lobectomia temporal não melhorou o controle das crises epilépticas, porém, a morbidade e principalmente a hemiparesia aumentou de 3% para 21%. Penfield em suas publicações também concluiu que a ressecção do córtex insular guiada por ECoG logo após a lobectomia temporal não aumentou significativamente o controle das crises, em comparação com somente a lobectomia temporal e que o risco de complicações era extremamente maior. A demonstração desses resultados levou ao relativo desinteresse na epilepsia do lobo insular por alguns anos (Sun e Wang, 2013).

Após o desenvolvimento do SEEG, na França, que possibilitou a monitorização extra-operatória da ínsula, sua investigação eletrográfica retornou ao foco. A idéia de se implantar eletrodos intracerebrais profundos utilizando-se a técnica de esterotaxia descrita por Talairach e Bancaud foi o que possibilitou a realização de uma investigação invasiva por

períodos mais longos, de dias ou semanas, o que aumenta a chance de se obter alterações ictais, além de somente interictais e com isso conseguir avaliar o padrão clínico-eletrográfico existente (Guenot *et al.*, 2001). Apesar do SEEG ter sido descrito e aceito como uma técnica inovadora e confiável para o implante dos eletrodos profundos, a necessidade de atravessar os opérculos perisilvianos ainda trazia grandes riscos e complicações, levando a comunidade da epileptologia a abandonar, de certa maneira, a epilepsia da ínsula momentaneamente. Durante muito tempo e em muitos lugares se falava e classificava as epilepsias baseando-se somente nos 4 lobos cerebrais: frontal, temporal, parietal e occipital. (Jobst *et al.*, 2019). A aplicação do SEEG na Europa sempre foi muito utilizada e difundida após sua concepção, porém em outros continentes essa técnica foi pouca praticada rotineiramente devido a extensa demanda de tempo e aparato técnico específico para sua realização (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2013).

A epilepsia da ínsula retoma grande atenção global a partir da década de 1980-90, quando a imagiologia do encéfalo se torna de melhor qualidade, permitindo realizar uma correlação anátomo-eletro-clínica entre as lesões insulares evidenciadas e a sintomatologia apresentada nas crises. Devido a evolução dos exames de imagem, possibilitando evidenciar com boa resolução a vascularização cerebral e a oportunidade de fusão de diferentes técnicas, em conjunto com a estereotaxia, permitiram o estudo invasivo crônico com implante de eletrodos cerebrais profundos na ínsula com grande precisão e redução dos riscos, tornando essa técnica de estudo mais aceita e difundida por todo o mundo. Atualmente o SEEG é a primeira escolha para investigação invasiva da ínsula.

O primeiro relato de monitorização invasiva especificamente insular, de forma extra operatória foi em 1993, por Roper e colaboradores, que utilizaram eletrodos subdurais sobre a superfície da ínsula para tal. O primeiro implante de SEEG específico para ínsula foi realizado em 1996 pelo grupo de Lyon, na França (Ryvlin e Picard, 2017). Em 2000, Isnard e colaboradores relataram o primeiro registro ictal de crises insulares gravados com eletrodos intracranianos em dois pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) atípica, sugerindo realmente que as crises insulares poderiam explicar algumas falhas no tratamento após a lobectomia temporal (Isnard *et al.*, 2004). E após o seguimento de 50 pacientes com ELT utilizando SEEG constatou que, apesar de 86% das crise epiléptica se espalharem para a ínsula, apenas 12% realmente surgiram da ínsula (Isnard *et al.*, 2004). Neste mesmo estudo, utilizando a estimulação elétrica da ínsula, Isnard *et al.* puderam descrever a sequencia semiológica das crises da ínsula e os achados eram os mesmos anteriormente relatados por Wilder Penfield, ainda na metade do século 20, quando escreveu: “a descrição do fenômeno inicial é marcadamente similar de um caso para outro. A sensação começa no epigástrico e

sobe para garganta, quando geralmente se perde a consciência. A sensação pode ser de dor ou aperto e pode terminar como sentimento de asfixia.” (Penfield e Kristiansen, 1951). Na última década inúmeros artigos com pequeno número de casos aumentaram nosso entendimento sobre a epilepsia da ínsula, incluído sua apresentação clínica, causas, métodos diagnósticos e o seu tratamento mais adequado (Obaid *et al.*, 2017).

Atualmente a investigação invasiva da epilepsia do lobo insular, quando indicada, é preferencialmente realizada com SEEG em grande parte dos centros especializados em epilepsia no mundo (Jobst *et al.*, 2019).

Foi relatado por Von Lehe e colaboradores, em 2009, que pacientes com epilepsia insular e opérculo-insular submetidos a tratamento cirúrgico representam apenas 1% de todos os pacientes com epilepsia focal.

### 3.2 ETIOLOGIA

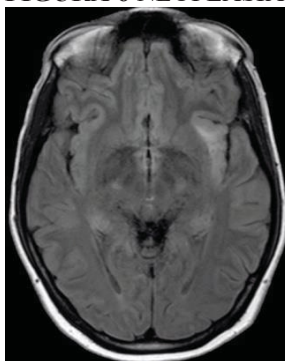
A maioria dos casos de epilepsia insular relatados na literatura apresentam lesões óbvias e visíveis na ressonância magnética (von Lehe *et al.*, 2009). Essas lesões incluem principalmente tumores cerebrais de baixo grau, mais comumente gliomas ou tumores neuroepiteliais disembrionários (DNETs), angiomas cavernosos e displasias corticais (Roper *et al.*, 1993).

Von Lehe e colaboradores, em 2009, apresentaram 24 pacientes que tinham lesões bem definidas nos exames de imagem do encéfalo e que realizaram lesionectomia na ínsula; desses, 13 pacientes tinham tumores gliais/glioneurais e os outros 11 lesões não neoplásicas (displasias corticais 6; gliose 3 e cavernomas 2).

Em 2013, Chevrier e colaboradores relataram um estudo com 48 pacientes portadores de epilepsia insular/peri-insular. A RNM revelou uma lesão neoplásica em 27% dos pacientes, uma alteração do desenvolvimento cortical (displasia cortical) em 21%, uma malformação vascular em 19%, atrofia/gliose em 17% e um resultado normal em 8%. Do total, 56% dos pacientes apresentaram refratariedade ao tratamento medicamentoso.

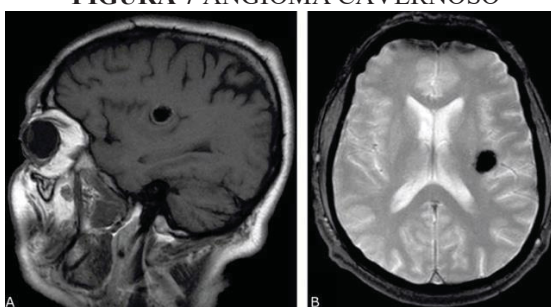
Em pacientes com epilepsia da ínsula e com ressonância magnética negativa, ou seja, sem evidência de lesões nas imagens, a patologia mais comum é a displasia cortical (Isnard *et al.*, 2008; Nguyen *et al.*, 2009).

As **Figuras 6, 7, 8**, a seguir, mostram alguns exemplos de lesões comumente encontradas em portadores de epilepsia da ínsula e evidenciadas na RNM do encéfalo.

**FIGURA 6 NEOPLASIA**

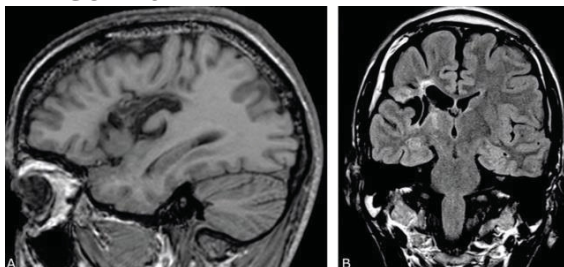
FONTE: Chevrier *et al.*, 2013.

LEGENDA: Imagem de RNM axial em T2 FLAIR demonstrando glioma de baixo grau insular esquerdo.

**FIGURA 7 ANGIOMA CAVERNOSO**

FONTE: Chevrier *et al.*, 2013.

LEGENDA: A) Imagem de RNM sagital em T1 e B) Imagem de RNM axial em T2 Gradiente Echo demonstrando um cavernoma insular posterior esquerdo.

**FIGURA 8 GLIOSE/ENCEFALOMALÁCIA**

FONTE: Chevrier *et al.*, 2013.

LEGENDA: A) Imagem de RNM sagital em T1 e B) Imagem de RNM coronal T2 FLAIR demonstrando gliose e encefalomalácia opérculo insular direita pós traumática.

### 3.3 SEMIOLOGIA

Sabendo que a diversidade de sintomas associados ao lobo insular está relacionada aos múltiplos papéis funcionais da ínsula e à sua conectividade com outros lobos, é esperado que as crises insulares deem uma ampla gama de sintomas. Podemos citar os somatossensoriais, viscerais, auditivos, vestibulares, olfato-gustativos e mesmo os de linguagem (Jobst *et al.*, 2019). Distúrbios autonômicos como vômitos, pilo ereção e alterações do ritmo cardíaco também podem ocorrer (Isnard *et al.*, 2004; Catenoix *et al.*, 2008).

Recentemente foi reconhecido que a crise epiléptica de origem insular também podem apresentar manifestações motoras predominantes, principalmente quando estão ligadas à propagação da descarga ictal insular para o lobo frontal, especialmente para às regiões fronto-mesiais (Ryvlin, 2006). Reconhecidamente a epilepsia da ínsula simula a epilepsia de outros lobos, o que frequentemente retarda seu diagnóstico preciso.

Em 2004, Isnard e colaboradores, chamaram a atenção para um padrão clínico que é altamente sugestivo de crises insulares: “Começam com uma sensação de constrição laríngea e parestesias, sempre desagradáveis, afetando grandes territórios cutâneos, mais frequentemente no início ictal e sem comprometimento da consciência. Subsequentemente, disartria e sintomas motores focais podem ou não se desenvolver.” Outros estudos demonstraram que além desse padrão clínico “perisilviano”, as crises epilépticas insulares também poderiam se manifestar com sintomas da epilepsia do lobo temporal (ELT), havendo alteração da consciência com automatismos oroalimentares e manuais (Nguyen *et al.*, 2009).

Por vezes é difícil diferenciar uma crise insular de uma crise temporal, pois são muito similares. A presença de auras somatossensoriais tem sido associada à recorrência de crises nos pacientes após lobectomia temporal, sugerindo que em casos suspeitos de epilepsia temporal com aura somatossensorial, deva ser realizada uma investigação pré-operatória detalhada, incluindo a monitorização do opérculo parietal, ínsula e córtex somatossensorial primário (Sun *et al.*, 2016).

Pacientes que tem epilepsia do lobo temporal mesial, principalmente com RNM demonstrando esclerose hipocampal, mas tem a área epileptogênica se estendendo além da região temporal, como a ínsula e região opercular, são denominados como portadores de epilepsia temporal mais (ET+) (do inglês “temporal plus epilepsy” [T+E]) e são mais suscetíveis à falha no tratamento cirúrgico. (Ryvlin e Kahane, 2005; Barba *et al.*, 2016).

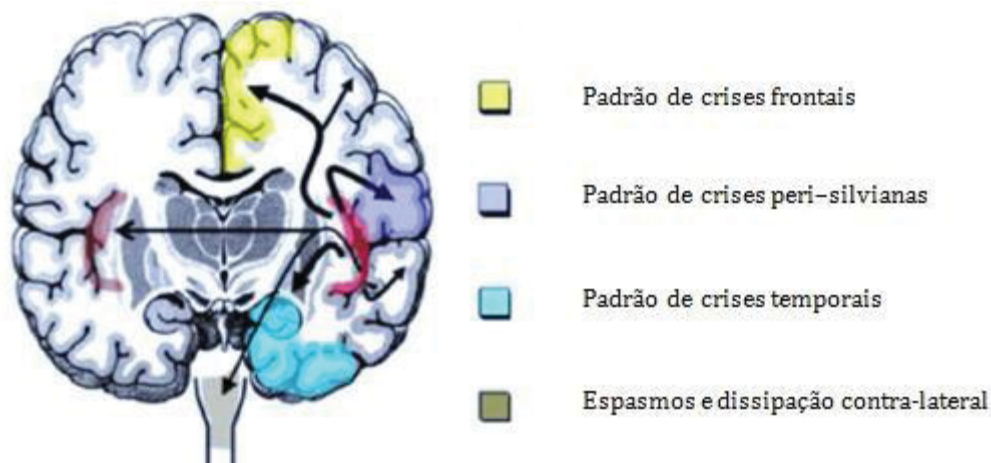
A epilepsia da insula também pode imitar a epilepsia do lobo frontal (ELF), com crises hipermotoras noturnas (CHN), comportamento hipercinético e movimentos tônicos (Ryvlin *et al.*, 2006). Estudos com SEEG demonstram que as manifestações motoras complexas surgem quando a descarga ictal se espalha para região frontal mesial, giro do cíngulo, giro frontal superior e área sensório-motora suplementar (Proserpio *et al.*, 2011).

As crises epilépticas podem surgir de qualquer parte da ínsula e frequentemente se espalham para regiões operculares adjacentes que compartilham algumas semelhanças funcionais com a ínsula (Afif *et al.*, 2010). Pode haver três vias principais de propagação na rede epileptogênica insular: a primeira via é a rede temporo-perisilviana-insular, que inclui os opérculos frontal, parietal e temporal, juntamente com a ínsula; a segunda via são as redes

temporo-límbico-insulares, que envolvem principalmente as estruturas temporais mesiais e/ou o pólo temporal em conjunto com a ínsula; a terceira via é a rede fronto medial-insular, no contexto da chamada epilepsia noturna do lobo frontal (Isnard *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004)

### Figura 9.

**FIGURA 9** POSSIBILIDADE DE DISSEMINAÇÃO DE O ESTÍMULO EPILEPTOGÊNICO INSULAR E SUAS CARACTERÍSTICAS



FONTE: Jobst *et al.* The Insula and its Epilepsies (2019).

#### - Características gerais:

As crises epilépticas insulares são, na maioria das vezes, do tipo focal perceptiva (previamente chamada de “parcial simples”), isto é, elas mantêm, pelo menos no início, a consciência e o contato com o meio. Geralmente os pacientes têm a capacidade preservada de reagir às interações de outras pessoas. Exceto no contexto durante a gravação do VEEG, que ocorre a suspensão das medicações, a generalização secundária é rara. São reconhecidos sintomas maiores e mais comuns e outros menores e mais raros nas crises insulares (Nguyen *et al.*, 2009).

#### - Sintomas maiores e sua topografia.

São os sintomas mais comumente observados, que rotineiramente estão presentes no início das crises insulares e já foram descritos e reconhecidos como altamente sugestivos da patologia. Dependem em parte da localização do foco na ínsula e da via de disseminação da descarga ictal. (Nguyen *et al.*, 2009).

## -- OPÉRCULO-INSULAR

As manifestações somatossensoriais são frequentemente encontradas, particularmente quando a descarga ictal se desenvolve na região posterior da ínsula. Os pacientes geralmente relatam sensações diversas devido à natureza multissensorial dessa região, mas as parestesias migratórias/disseminadas, como um formigamento ou choques elétricos de baixa intensidade são os relatos mais comumente observados. Tipicamente envolvem grandes áreas cutâneas, como membros e hemi-corpo ou somente áreas delimitadas, como região peri-oral (Isnard *et al.*, 2008).

Um desconforto referido na região cérvico-laríngea, variando de uma dificuldade simples de engolir até mesmo uma sensação aterrorizante de sufocação ou estrangulamento é muito frequente e geralmente aponta para origem na ínsula anterior (Mazzola *et al.*, 2017).

Manifestações viscero-sensoriais e viscero-motoras também são frequentes. Incluem náuseas e mal-estar epigástrico ou abdominal, semelhantes às descritas na epilepsia temporal mesial (ETM), e ocasionalmente vômitos (Isnard *et al.*, 2000). Os sintomas viscerais tipicamente sugerem uma descarga ictal na ínsula anterior. De fato, é difícil saber, por meio de observação clínica, se esses sintomas refletem as crises insulares que se propagam para as estruturas temporais mesiais ou vice-versa. (Isnard *et al.*, 2000).

## -- FRONTO-INSULAR

Crises hipermotoras de origem insular ocorrem frequentemente em surtos, com predomínio no período noturno e apresentam distúrbios motores muitas vezes tipo pedalar, podendo ou não ter a elevação do membro superior em associação, o que muitas vezes leva à suspeita errônea de crises epiléticas frontais puras (Proserpio *et al.*, 2011). Os sintomas vão desde movimentos gestuais discretos (pedaladas breves, movimentos bimanuais ou oscilantes do tronco), até fenômenos motores por vezes espetaculares, caracterizados por agitação desordenada com chutes ou rotação pélvica e até mesmo com características distônicas (postura tônica assimétrica, movimentos hemibalísticos e discinesia facial) (Ryvlin *et al.*, 2006).

Classicamente as crises hipermotoras noturnas têm sido associadas aos focos nas regiões orbitofrontais, pré-frontais dorsolaterais ou

frontais mediais. Na sua presença existem sinais de alerta que devem levantar a suspeita de um possível início ictal na ínsula, são as crises precedidas por auras viscerais, somatossensoriais, gustativas e/ou auditivas. (Zhang *et al.*, 2008) É reconhecido que as crises insulares podem apresentar comportamentos hipermotores devido às descargas em sua porção

anterior ou posterior, porém, o comportamento motor efetivo só acontece quando as descargas alcançam as porções frontais do encéfalo (Proserpio *et al.*, 2011). Fato que pode ser evidenciado pela latência (8 a 20 segundos) observada entre o início eletrográfico e os eventos motores, sugerindo uma crise extra frontal (Ryvlin *et al.*, 2006; Proserpio *et al.*, 2011).

#### - Sintomas menores e suas topografias

Existem alguns sintomas que são menos frequentemente, muitas vezes por realmente não estarem presentes ou então por ocorrerem em conjunto com sintomas maiores e mais desabilitantes.

#### -- ALUCINAÇÕES AUDITIVAS

Geralmente consiste em sons elementares simples, mas podem complexos. Eles podem se originar não apenas do opérculo temporal (giro de Heschl), mas também da porção póstero-inferior da ínsula. Estes sintomas auditivos são ocasionalmente associados a sintomas somatossensitivos ao redor do ouvido. (Mazzola *et al.*, 2017).

#### -- SINTOMAS GUSTATIVOS E OLFATÓRIOS

Os sintomas gustativos são raramente encontrados, mas são de alto valor para localização insular. De acordo com dados de estimulação cortical, esses sintomas são evocados por estimulação da porção média do lobo insular. Os sintomas olfativos também foram identificados na mesma sub-região insular e são ainda mais raros que os sintomas gustativos (Isnard *et al.*, 2000; Mazzola *et al.*, 2017).

#### -- SENSACIONES VISCERAIS

As alterações viscerais sejam elas sensitivas motoras ou autonômicas, são altamente sugestivas de descargas ictais na ínsula anterior. São sensações que podem ocorrer difusamente no abdome (desconforto, dor, queimação, eructação, borborigma ou vômitos), no tórax (desconforto respiratório, dor, choque, aperto ou peso), no pescoço (aperto, dor ou disfagia), além de náusea, pilo ereção, ansiedade ou até mesmo medo e pânico (Mazzola *et al.*, 2017). Somente com dados clínicos é impossível determinar se as descargas iniciaram na região temporal mesial e espalharam para ínsula ou vice-versa (Isnard *et al.*, 2008).

## -- SINTOMAS VESTIBULARES

Raramente encontrados, os sintomas vestibulares são geralmente localizados na parte posterior da ínsula. Quando esses sintomas são reproduzidos pela estimulação elétrica da ínsula, os pacientes descrevem alucinações de movimento do corpo (por exemplo, voar, subir, cair), rotação ou sensações da cabeça girando, em vez de sensações de instabilidade ou movimentos rotativos do ambiente (Mazzola *et al.*, 2017).

## -- DISTÚRBIOS DA LINGUAGEM

Sintoma raramente encontrado, cujo grau pode variar desde uma interrupção completa da fala ou ausência de palavras ou mesmo somente a fluência prejudicada. A estimulação elétrica da ínsula pode reproduzir esses sintomas, independentemente da dominância hemisférica da linguagem (Isnard *et al.*, 2004).

## -- CRISES GELÁSTICAS E ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS/NEUROVEGETATIVAS

Mais raramente encontradas são as crises gelásticas – riso súbito e sem causa aparente que duram em torno de 30 segundos – são comumente associadas à lesões benignas no hipotálamo, lobo temporal ou frontal. Foram descritas por Tran e colaboradores, em 2014, como presentes na epilepsia insular.

Ainda é incerto que as crises insulares causem bradicardia, bloqueio átrio-ventricular e/ou assistolia durante o ictus, propiciando SUDEP, porém apesar de ser um sintoma raro, pode potencialmente elevar o risco de morte súbita e síncope (Surges *et al.*, 2009).

As crises insulares podem ainda ser confundidas com crises psicogênicas não epiléticas ou então não serem identificadas realmente como insulares, mantendo assim seu tratamento como temporais ou frontais, porém, sem a resposta esperada (Sun *et al.*, 2016).

Assim, fica claro a necessidade de uma investigação completa e detalhada, inicia-se com a história clínica e as características das crises, com especial interesse nas auras quando presentes. Comumente a epilepsia da ínsula preserva a consciência no início das crises e o paciente consegue relatar com relativa credibilidade os pródromos, os quais podem dar importantes indícios sobre a origem insular (Obaid *et al.*, 2017).

### 3.4 INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de epilepsia é clínico e pode ser realizado com a obtenção de uma anamnese pormenorizada, um exame físico geral e neurológico detalhado e avaliação psiquiátrica básica. Muitas vezes o auxílio de uma testemunha ocular é importante para que a crise seja descrita em detalhes e possa ser classificada (Engel, 2008).

Basicamente existem duas formas de investigação para a comprovação do diagnóstico topográfico da epilepsia e o reconhecimento da zona epileptogênica. São assim comumente chamadas de: invasiva e não invasiva, ou seja, quando necessita de uma abordagem cirúrgica no seu processo e quando se realiza somente com exames complementares não invasivos, respectivamente (Obaid *et al.*, 2017).

A chamada zona epileptogênica é definida como a área do cérebro que é necessária e suficiente para iniciar crises epiléticas e cuja remoção ou desconexão é indicada para o controle das crises. É um conceito teórico e não pode ser medida diretamente em muitos casos (Kahane *et al.*, 2006).

Como vimos anteriormente as características clínicas e semiológicas da epilepsia da ínsula são heterogêneas e algumas vezes inespecíficas, sendo comumente necessária a realização de exames complementares para que se possa identificar com precisão o foco insular (Chevrier *et al.*, 2013). Os sintomas descritos previamente são altamente sugestivos de envolvimento insular, mas nem sempre significam que as crises se iniciam na ínsula, elas podem ter a descarga ictal em uma área próxima e rapidamente se dissipar por ela (Nguyen *et al.*, 2009). Para isso dispomos das seguintes possibilidades de investigação complementar:

#### 3.4.1 ESTUDOS NAO INVASIVOS

##### - EEG

É o exame básico inicialmente realizado em todos os portadores de epilepsia. Pacientes com epilepsia insular ou opérculo-insular geralmente exibem no EEG de superfície descargas epileptiformes interictais em derivações frontais, temporais e/ou centrais (Obaid *et al.*, 2017). Na maioria dos casos, essas descargas epileptiformes interictais permitirão a lateralização do foco epilético (Proserpio *et al.*, 2011). Como o EEG de couro cabeludo requer ativação síncrona ou temporalmente sobreposta de uma área relativamente grande (6 cm<sup>2</sup>) do córtex para determinação de uma espícula e a ínsula está localizada na profundidade da fissura silviana, há casos em que não são identificadas descargas epileptiformes interictais

claras no EEG de superfície de rotina, nem mesmo no EEG prolongado (Nguyen *et al.*, 2009). A falta de descargas epileptiformes óbvias não é incomum durante crises parciais não disceptivas da ínsula, como as crises epiléticas viscerossensoriais, gustativas ou somatossensoriais e episódios limitados de falta de ar (Nguyen *et al.*, 2009). Algumas crises estão associadas à alterações difusas, não sendo possível confirmar a lateralização (Gras-Combe *et al.*, 2016).

Em geral, no entanto, alterações ictais podem ser registradas também em derivações frontais, temporais e/ou centrais (Proserpio *et al.*, 2011). As alterações ictais mais iniciais podem assumir a forma de uma atividade rápida de baixa voltagem ou descargas rítmicas de ondas lentas; na maioria das vezes são claramente lateralizadas ou bilaterais com predominância ipsilateral (Obaid *et al.*, 2017). Durante as crises hipermotoras, os artefatos musculares podem atrapalhar a interpretação de crises profundas (Ryvlin *et al.*, 2006).

#### **- Vídeo EEG (VEEG)**

Exame complementar regularmente realizado nos pacientes com epilepsia refratária e em investigação pré-operatória. Com a facilidade do EEG de escalpo em conjunto com a capacidade de gravação da imagem em tempo real e em sincronia com a eletroencefalografia, possibilita a associação eletro-clínica para investigação inicial. As auras geralmente não são captadas pelo vídeo, mas os sinais clínicos como: fâcias de dor; movimentação da mão em direção a garganta; latência entre as manifestações clínicas e eletrográficas com as manifestações hipermotoras podem sugerir um foco insular (Nguyen *et al.*, 2009).

Da mesma forma que no EEG simples, as pontas-ondas insulares são vistas apenas quando se projetam para a superfície cerebral. As descargas epileptiformes interictais encontradas nas regiões frontopolar e fronto-temporal, geralmente são dos focos opérculo-insulares anteriores, enquanto as encontradas na região médio-temporal estendendo-se às regiões fronto-temporais e/ou centrais são dos focos na ínsula posterior (Chevrier *et al.*, 2013).

#### **- Ressonância Nuclear Magnética (RNM)**

O estudo de imagem, assim como o VEEG, é um exame que faz parte da investigação básica na epilepsia refratária. As imagens de alta resolução devem ser adquiridas conforme protocolo específico para epilepsia e serem avaliadas minuciosamente por pessoal com experiência. O diagnóstico de epilepsia insular é altamente sugestivo quando as imagens

demonstram uma lesão epileptogênica na ínsula. Mas, infelizmente, casos não lesionais são frequentemente encontrados na prática diária (Jobst *et al.*, 2019).

Quando a RNM não identifica uma lesão epileptogênica, uma explicação possível é que exista uma lesão subjacente, mas é tão sutil, que não é detectada pelos exames de ressonância magnética atualmente em uso (Obaid *et al.*, 2017). Isso é cada vez mais confirmado por estudos histopatológicos realizados em ínsulas epileptogênicas de pacientes com RM normal e submetidos à ressecção cirúrgica, sendo que os resultados demonstraram displasias corticais focais sutis (Weil *et al.*, 2016).

Os números e achados radiológicos variam nas séries publicadas dependendo do foco de cada estudo. Em uma publicação recente, 25 pacientes foram submetidos à cirurgia não tumoral para epilepsia da região opérculo-insular, a RNM pré-operatória era normal ou apresentava achados inespecíficos em 18 (72%) dos casos e em 20% os achados foram de displasia cortical (Bouthillier e Nguyen, 2017).

A espectroscopia por Ressonância Magnética tem seu valor na interpretação de pacientes com epilepsia temporal mesial (Mendes-Ribeiro *et al.*, 1998) e em neoplasias, porém na epilepsia da ínsula o seu uso não demonstrou acurácia suficiente para firmar o diagnóstico e ou mesmo lateralização, nos casos não lesionais (Aitouche *et al.*, 2017).

#### **- Magneto-encefalografia (MEG)**

A magneto-encefalografia (MEG) é um dos testes não invasivos mais úteis para identificar possíveis pacientes com epilepsia opérculo-insular. É uma modalidade de imagem mais recente na avaliação pré-cirúrgica da epilepsia focal, que se mostrou útil na detecção de focos epilépticos, mesmo em pacientes com outros estudos não invasivos tradicionais inconclusivos (Obaid *et al.*, 2017). A MEG é sensível à atividade neuronal, pois mede os campos magnéticos gerados por descargas coordenadas dentro de regiões cerebrais ativadas (alguns poucos centímetros quadrados), a princípio, é mais sensível à atividade neuronal de estruturas superficiais do que profundas (Heers *et al.*, 2012).

A cirurgia de epilepsia guiada por magnetoencefalografia geralmente resulta em controle favorável das crises, especialmente quando a ressecção completa do cluster visualizado na MEG é realizada (Mohamed *et al.*, 2013).

### **- Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstron - interictal (PET-CT) e Tomografia Computadorizada por Emissão Única de Fótons - ictal (SPECT)**

São imagens funcionais do metabolismo cerebral em que se utilizam radiofármacos específicos já descritos anteriormente. Apesar de ter um papel já bem estabelecido na investigação das epilepsias temporais mesiais, o PET-CT e o SPECT tem um valor moderado na confirmação topográfica das epilepsias peri-insulares (Ryvlin, 2006). Nas imagens interictais e ictais, as áreas cerebrais com interconexões com a ínsula podem levar à falsa localização dos estímulos epileptogênicos frequentemente. Sendo assim, não se recomenda utilizar tais modalidades para firmar o diagnóstico e indicar o tratamento cirúrgico na epilepsia da ínsula (Surbeck *et al.*, 2010).

### **- Testes Genéticos**

Alguns casos de epilepsias opérculo-insulares já foram relatados com a presença de defeitos genéticos, incluindo mutações nos genes *CHRNA4* e *CHRNA4*, mutação *DEPDC5* em um paciente com epilepsia focal familiar e também descrito uma grande rede neuronal epileptogênica têmporo-insular em uma família com epilepsia focal associada a mutação Q555X da sinapsina1 (*SYN1*) no cromossomo Xp11-q21 (Baulac *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2015).

### **3.4.2 ESTUDOS INVASIVOS**

Devido à sua localização profunda e conexões complexas com outras estruturas cerebrais, os exames não invasivos muitas vezes são incapazes de diferenciar com precisão as crises epilépticas insulares das crises do lobo temporal, parietal ou frontal (Obaid *et al.*, 2017). Uma vez que se suspeite de epilepsia da ínsula, o registro com eletrodos intracranianos e a estimulação cortical são geralmente necessários (Ryvlin e Picard, 2017). Com isso é possível avaliar em conjunto os dados eletroencefalográficos, clínicos e radiológicos de cada caso. Como todo paciente portador de epilepsia refratária, os pacientes com epilepsia da ínsula devem ser avaliados e tratados individualizadamente, sendo as hipóteses causais e os planos terapêuticos traçados caso a caso (Jobst *et al.*, 2019).

Existem várias abordagens descritas para o implante de eletrodos insulares. A implantação pode incluir eletrodos de profundidade (localizados dentro da ínsula), eletrodos subdurais (localizados na superfície insular) ou a associação dos dois métodos (Ryvlin e Picard, 2017). O uso de eletrodos para monitorização do EEG da ínsula demonstrou-se seguro

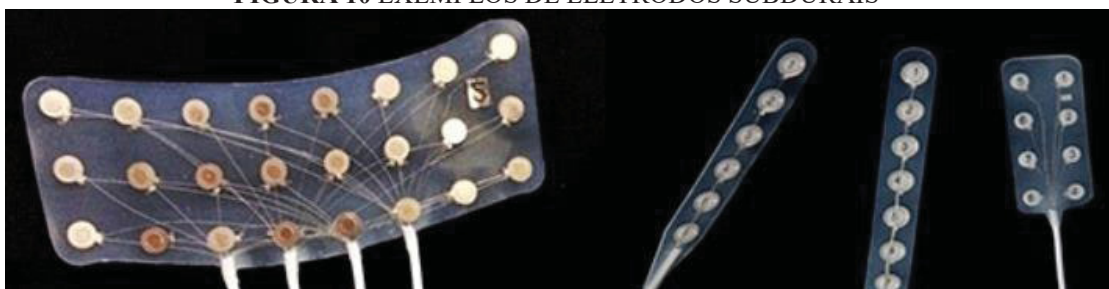
e confiável, desde que se siga algumas premissas básicas e se tenha uma hipótese clara, com o propósito de sempre se evitar uma “expedição de pesca” (Bourdillon *et al.*, 2018). Para se realizar o implante profundo uma hipótese eletro-anatômica precisa estar concreta e assim se planejar o local ideal de cada eletrodo a ser colocado. Em todos os casos a semiologia e o VEEG são a base da hipótese, principalmente nos que apresentam exame de imagem “normal” (Isnard *et al.*, 2008). Os riscos e custos devem ser levados em consideração e em conjunto avaliados os benefícios estimados com a realização de uma investigação invasiva (Jobst *et al.*, 2019).

De uma forma geral, quando um paciente apresenta características clínicas e semiológicas que fortemente sugiram crises iniciadas na região insular e possuem uma RNM sem lesões visíveis, conhecidas como ressonâncias negativas, o estudo invasivo deve ser realizado (Ryvlin e Picard, 2017). Pacientes com sinais de alerta que sugiram epilepsia temporal mais (ET+), devem ser investigados invasivamente antes de serem submetidos ao tratamento cirúrgico direto do lobo temporal, pois o risco de irresponsividade ao tratamento é maior (Ryvlin e Picard, 2017).

#### - Eletrodos Subdurais

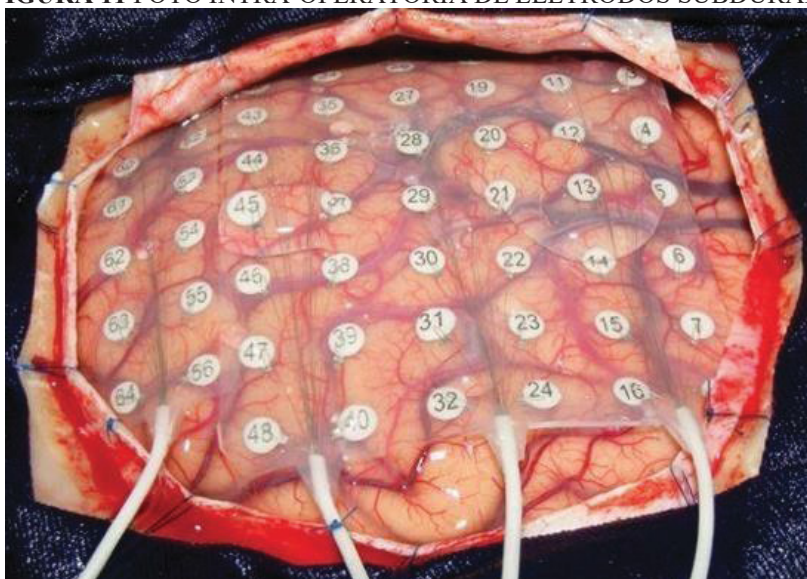
Eletrodos subdurais são usados com frequência na avaliação pré-cirúrgica de pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia refratária de um modo geral. São eletrodos colocados diretamente na superfície do córtex cerebral, utilizados para determinar as regiões de epileptogênese nos casos em que o estudo não invasivo não pode identificar adequadamente a zona epileptogênica (Laoprasert *et al.*, 2017).

Os eletrodos subdurais possuem uma resolução muito mais alta que os eletrodos do couro cabeludo e têm uma visão muito mais clara de pequenos locais de atividade que são difíceis de serem vistos no EEG de superfície. São conjuntos de eletrodos de 2 a 4 mm de diâmetro separados entre si a cada 10 mm, inseridos em uma base de poliuretano/silicone em forma de grades/placas e tiras, é o método mais comumente utilizados para o registro crônico em grande parte dos centros (Nair *et al.*, 2008) **Figura 10** e **Figura 11**. Os eletrodos subdurais são implantados após realização de uma craniotomia ou trepanação e são usados para eletrocorticografia extra-operatória e mapeamento funcional. Os benefícios da colocação da grade subdural incluem o mapeamento preciso das zonas epilépticas e funcionais superficiais (áreas da linguagem e motora). As desvantagens do estudo subdural incluem a necessidade de realizar craniotomias relativamente amplas, limitações na realização de explorações bilaterais e dificuldade em avaliar estruturas corticais profundas, como a ínsula (Lesser *et al.*, 2010).

**FIGURA 10** EXEMPLOS DE ELETRODOS SUBDURAIS

FONTE: <<https://www.adtechmedical.com>> (2020).

Após a colocação subdural dos eletrodos, um pequeno número de pacientes tem a zona epileptogênica fora da área de registro do implante subdural ou desenvolvem complicação local, o que requer a remoção dos eletrodos muitas vezes sem a localização conclusiva para ressecção (Nair *et al.*, 2008). Esses pacientes são um dilema para o manejo e podem se beneficiar de outro método de investigação invasiva, conhecido como eletrodos profundos. Para o estudo da epilepsia da ínsula, devido sua localização profunda e estar recoberta por ramos arteriais, que dificultam a acuracia dos eletrodos corticais subduraes os eletrodos profundos tem demonstrado maior eficácia na localização do foco epiléptico e rede neural envolvida (Gonzales-Martinez *et al.*, 2013). Foi amplamente utilizado a combinação de eletrodos subduraes e profundos implantados após craniotomias na tentativa de delimitar a zona epileptogênica (Surbeck *et al.*, 2011).

**FIGURA 11** FOTO INTRA-OPERATÓRIA DE ELETRODOS SUBDURAIS

FONTE: <<https://repository.upenn.edu/edissertations/2618>> (2020).

### - Eletrodos Profundos

É a forma preferível para investigação invasiva da epilepsia refratária do lobo insular, evoluiu consideravelmente nos últimos anos e o denominador comum para o implante com segurança, independente da técnica optada, é o estudo vascular encefálico detalhado (Gonzales-Martinez *et al.*, 2013). Os eletrodos profundos são os eletrodos implantados na profundidade cerebral, para monitorização e mapeamento de áreas corticais profundas e de difícil acesso/contato com os eletrodos subdurais (Laoprasert *et al.*, 2017). São dispostos circunferencialmente em linha, em um cabo com espessura de poucos milímetros (2mm), com número de contatos e tamanhos variados, a depender da necessidade de cada caso. **Figura 12** Penetram a córtex superficial, substância branca, trafegam próximos à vasos e são localizados nas porções corticais profundas, podendo capturar informações desde a superfície até a profundidade de forma fidedigna e confiável (Gonzales-Martinez *et al.*, 2013). Suas vantagens, além da monitorização eletrográfica tridimensional e a capacidade de estimular e mapear áreas profundas são: a possibilidade de realizar o registro bilateral simultâneo e em alguns casos o tratamento por termo-coagulação; tudo isso realizado após o implante percutâneo guiado por estereotaxia, com alta precisão e segurança. As principais desvantagens são: infecção, hemorragias cerebrais e fístula liquórica, dentre outras menos frequentes (Gonzales-Martinez *et al.*, 2013).

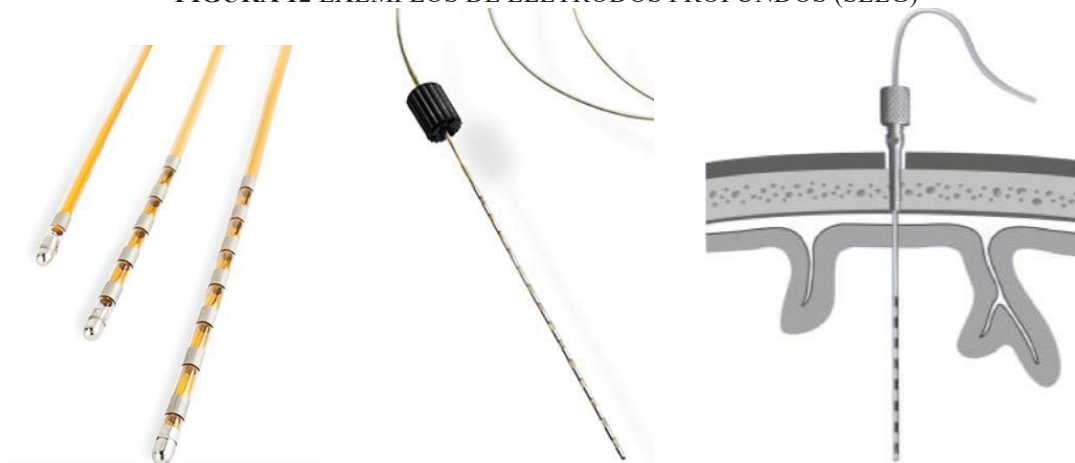
A idéia de implantar eletrodos profundos em conjunto com eletrodos subdurais requer uma craniotomia, e geralmente ampla, para identificação das estruturas e posterior reabordagem cirúrgica para remoção dos eletrodos e ressecção da área epileptogênica determinada (Malak *et al.*, 2009; Surbeck *et al.*, 2011).

Já na década de 1950, em Paris na França, foi desenvolvido e proposto um novo modelo de implante para os eletrodos profundos, utilizando-se medidas e coordenadas multiplanares por esterotaxia, no qual poderia ser realizado o implante percutâneo de forma menos invasiva e com boa acurácia, possibilitando o estudo espacial da rede neuronal envolvida no início e dispersão do estímulo epileptogênico (Guenot *et al.*, 2001). Essa técnica ficou conhecida como estéreo-eleto-encefalografia (SEEG), porém como necessitava de um aparato técnico especial e complexo e demandava longo tempo e múltiplas fases para o implante, (Talairach *et al.*, 1962) além de haver maior risco de hemorragia intracerebral, a técnica não foi globalmente utilizada de rotina na época, ficando mais restrita aos países europeus, principalmente França e Itália. Com a evolução tecnológica das imagens, em conjunto com o conhecimento aprofundado e difundido da estereotaxia computadorizada, de fácil acesso na maioria dos centros mundiais, o SEEG ressurgiu com grande força e

importância na investigação invasiva das epilepsias refratárias, (Cardinale *et al.*, 2012) principalmente nas originadas em áreas profundas do encéfalo, como a epilepsia insular/peri-insular (Alomar *et al.*, 2018).

Atualmente o estudo por SEEG é a modalidade de escolha na investigação e planejamento terapêutico cirúrgico das epilepsias da ínsula (Alomar *et al.*, 2015). O princípio do SEEG se baseia em correlações anátomo-eleto-clínicas com o objetivo principal de conceituar a organização espaço-temporal tridimensional da descarga epilética no cérebro, baseada principalmente na semiologia das crises para o plano de implante (Alomar *et al.*, 2016). A estratégia de implantação é individualizada, com as colocações dos eletrodos baseadas em uma hipótese pré-implantação. Essa hipótese leva em consideração a organização primária da atividade epileptiforme e a rede epilética funcional hipotética envolvida, sendo utilizada a análise clínica da semiologia das crises para sua formulação (Cardinale *et al.*, 2012). Por essas razões, a hipótese pré-implantação é o elemento mais importante no processo de planejamento do SEEG. Se a hipótese pré-implantação estiver incorreta, a colocação dos eletrodos será inadequada e a interpretação dos registros será enganosa, podendo levar à resultados insatisfatórios (Jones *et al.*, 2018). A característica mais importante do SEEG é que ele permite registros precisos de estruturas corticais e subcorticais profundas, a partir de múltiplos lobos não contíguos, permitindo o mapeamento de aspectos tridimensionais de redes epiléticas específicas em cada caso (Van Der Loo *et al.*, 2017).

**FIGURA 12** EXEMPLOS DE ELETRODOS PROFUNDOS (SEEG)



FONTE: <<https://www.pmtcorp.com>> e <<https://www.resources.renishaw.com>> (2020).

O SEEG é o mais adequado modelo invasivo para avaliar a epilepsia da ínsula, pois dá acesso diretamente às estruturas cerebrais profundas que não podem ser gravadas utilizando-se eletrodos subdurais (Alomar *et al.*, 2018). Como em todo estudo de SEEG, uma forte hipótese semiológica baseada no início das crises, bem como na propagação, é um pré-requisito para uma investigação bem-sucedida da epilepsia do lobo insular. Um amplo conhecimento da anatomia estrutural, citoarquitetônica e funcional da ínsula e suas conexões com as estruturas frontais, temporais e posteriores são pré-requisitos adicionais (Cardinale *et al.*, 2012).

O córtex insular é geralmente explorado com eletrodos de profundidade e na maioria das vezes SEEG. Para esse fim pode se utilizar a armação clássica de Talairach e o implante ortogonal, ou seja, perpendicular com a ínsula. Essa abordagem oferece um controle ideal das trajetórias dos eletrodos entre as artérias perisilvianas (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2014). Além disso, permite amostrar a ínsula e sobrepor o opérculo frontal, temporal ou parietal com o mesmo eletrodo (Jones *et al.*, 2018). No entanto, cada eletrodo se beneficiará apenas de um ou dois contatos de gravação dentro do córtex insular (Afif *et al.*, 2008). Por outro lado, eletrodos oblíquos inseridos em um plano paralelo ao da ínsula têm o potencial de registrar os córtices insulares com seis a oito pontos de contato, porém sem fornecer amostragem opercular (Weil *et al.*, 2016). Esse método foi originalmente desenvolvido pelo centro de Grenoble, usando dois tipos de trajetórias, uma ântero-posterior tipicamente amostrando os giros curtos e outra pósterio-anterior inserida nos giros longos (Afif *et al.*, 2008). Os dois tipos de eletrodos insulares podem ser combinados para oferecer uma amostragem abrangente da ínsula e dos opérculos. O método de SEEG permite a realização de implante insular bilateral quando necessário. Tais investigações bilaterais são previstas principalmente em pacientes com ressonância magnética negativa, cuja investigação não invasiva aponta para um provável início insular sem a lateralização evidente (Gonzales-Martinez *et al.*, 2013). A estereoeleetroencefalografia está associada a uma taxa de complicações gerais de aproximadamente 3%, incluindo 1 a 3% de sangramento intracraniano e 0,6% do déficit neurológico ou morte (Mullin *et al.*, 2016). Esses riscos não parecem aumentar com o SEEG direcionado à ínsula.

Existem várias técnicas para implantar eletrodos de profundidade, sejam ortogonais ou oblíquos, e incluem o uso de um halo estereotático clássico, a neuronavegação ou a robótica - sem o uso do halo - (frameless). A implantação de eletrodos usando um halo de estereotaxia já está bem estabelecida e é utilizada em um grande número de centros há muitos

anos. Vários sistemas estão disponíveis no mercado, sendo o Leksell o mais conhecido dentre muitos (Alomar *et al.*, 2016).

O sistema sem halo estereotático (conhecido como frameless), pode ser usado com segurança tornando o procedimento mais rápido e prático (Gras-Combe *et al.*, 2016). Dessa forma, a aquisição da imagem pode ser realizada a qualquer momento no período pré-operatório, sem a necessidade de aquisição das imagens no dia da cirurgia após a fixação do halo, como ocorre no sistema convencional, facilitando o planejamento cirúrgico, que pode ser realizado com antecedência (Gonzales-Martinez *et al.*, 2014). Utilizando-se de braços robóticos estabilizadores apropriados os eletrodos podem ser implantados com segurança, acurácia e rapidez. Com a robótica o plano também é feito previamente ao procedimento e os pontos de entrada e final são marcados e gravados na memória do equipamento, possibilitando a identificação exata do local de implante pelo braço robótico no momento do ato cirúrgico (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2016; De Benedictis *et al.*, 2017) **Figura 13**.

**FIGURA 13** EQUIPAMENTOS PARA IMPLANTE DOS ELETRODOS PROFUNDOS



FONTE: <<https://www.neurosurgery-blog.com>> (2020).

LEGENDA: A) Com utilização do halo de esterotaxia. B) E C) Utilização de braços robóticos (Frameless).

Nos casos com RNM negativa a dissipação do estímulo para áreas extra-insulares deve ser estudada, e por isso é comum o implante de eletrodos profundos em regiões vizinhas, especialmente nas que sabidamente fazem conexões com a ínsula. Muitas vezes a investigação bilateral é realizada ao mesmo tempo (Desai *et al.*, 2012).

### 3.5 ACHADOS DA INVESTIGAÇÃO INVASIVA

Com o estudo invasivo, o monitoramento eletroencefalográfico interictal e ictal pode ser realizado, sendo possível reconhecer padrões e características específicas da ínsula (Isnard *et al.*, 2004). Porém, devido à raridade da epilepsia insular há relativamente pouca informação sobre o EEG invasivo da ínsula, comparado com EEG invasivo de outras áreas (Nguyen *et al.*, 2009).

Achados ictais insulares gravados com estéreoencefalografia geralmente consistem em atividades de baixa voltagem evoluindo para pontas rítmicas de alta frequência, normalmente limitados a um quadrante da ínsula inicialmente (Isnard *et al.*, 2004). Essa localização restrita pode persistir de alguns segundos a até 2 minutos antes de se espalhar para outras partes da ínsula, regiões operculares e outras estruturas conexas. As descargas insulares parecem se propagar para as estruturas mesiais temporais raramente, enquanto o inverso é extremamente frequente (Mazzola *et al.*, 2017).

O padrão mais comumente encontrado é uma atividade rápida de baixa voltagem (inglês – Low Voltage Fast Activity - LFA) que pode iniciar abruptamente ou ser precedida por descargas preditivas, mas sempre confinadas na ínsula (Isnard *et al.*, 2004; Nguyen *et al.*, 2009). Nas descargas epileptogênicas do lobo insular o LFA nos eletrodos fora da ínsula é sempre ausente (Isnard *et al.*, 2004). Progressivamente o LFA insular se espalha gradualmente para o córtex perisilviano ou mais rapidamente à distância (Isnard *et al.*, 2008). Raramente o LFA insular também pode se propagar para a ínsula contralateral, muito rapidamente, causando falsa lateralização em alguns casos (Isnard *et al.*, 2008; Unnwongse *et al.*, 2012).

Conforme Ryvlin e Picard publicaram em 2017, as investigações com SEEG na epilepsia do lobo insular mostraram que:

- (1) as crises epiléticas geralmente começam focalmente com uma expansão intra-insular antes da propagação extra-insular;
- (2) a dissipação extra-insular explica a variabilidade clínica na epilepsia da ínsula;
- (3) os potenciais evocados córtico-corticais mostraram que as duas ínsulas estão intimamente conectadas, de modo que a atividade ictal pode se propagar muito rapidamente para ínsula contralateral, sendo motivo de falsa lateralização;
- (4) os sinais típicos insulares podem ocorrer em crises epiléticas de origem extra-insular; em especial as do lobo temporal, nas quais a propagação para ínsula é comum.

### 3.6 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA E CORRELAÇÕES ELETRO-CLÍNICAS

Com o implante de eletrodos profundos há a possibilidade de estimulação elétrica cortical para mapeamento funcional. Essa estimulação do córtex cerebral evoca respostas clínicas que mimetizam os sintomas que ocorrem no início ou durante a disseminação da atividade epiléptica (Jobst *et al.*, 2019). Assim, os estudos de estimulação cortical contribuem diretamente para a localização dos sintomas ictais, como mostra o trabalho pioneiro de Penfield e Faulk, de 1955, sobre o córtex insular. Desde então, vários estudos de estimulação insular foram realizados durante as investigações com SEEG e todos apontam à grande variedade de respostas clínicas que podem ser obtidas. Esses achados são descritos abaixo e refletem os resultados da maior série já publicada sobre estimulação da ínsula (Mazzola *et al.*, 2017), na qual 679 estimulações elétricas foram realizadas no córtex insular de 222 pacientes, durante procedimentos de SEEG e com respostas positivas em 550 (Jobst *et al.*, 2019).

#### - Sensações somatossensoriais

As sensações somatossensoriais representaram a maioria (61%) de todos os sintomas evocados. As parestesias foram mais frequentes, seguidas pelas sensações térmicas (Mazzola *et al.*, 2009; Stephani e Koubeissi, 2015).

As respostas térmicas foram evocadas por estimulação ao redor do sulco central da ínsula. Sensações dolorosas foram obtidas principalmente do terço posterior da ínsula e descritas como queimação, choque elétrico, pontos dolorosos ou câibras. As respostas dolorosas à estimulação insular foram primeiro observadas por Ostrowsky e colaboradores em 2002 e depois confirmadas por Mazzola e colaboradores em 2012.

#### - Sintomas viscerais

Corresponderam a 15% dos resultados e representaram o segundo maior grupo de sintomas induzidos eletricamente (Mazzola *et al.*, 2009). Sensações constritivas localizadas nas regiões faringo/laríngea, retroesternal ou abdominal foram as mais observadas (Isnard *et al.*, 2004). Sinais viscero-vegetativos como náusea, salivação, rubor facial, dispnéia, vontade de urinar e mãos suadas foram também obtidos (Ostrowsky *et al.*, 2000). Os sintomas viscero-psíquicos como peso tóracoabdominal, associados a uma sensação de medo, foram os menos comuns (Isnard *et al.*, 2004).

Outras respostas insulares mais raras foram sensações vestibulares e sensações auditivas, que foram evocadas ao estimular a parte póstero-inferior da ínsula. As alterações de

linguagem foram observadas nos hemisférios dominantes e não dominantes (Isnard *et al.*, 2008). As sensações gustatórias e olfativas foram muito raras e representaram, respectivamente, 2,7% e 1% de todas as respostas. De um modo geral nenhum dos sinais clínicos evocados pela estimulação é absolutamente específico do início insular (Mazzola *et al.*, 2017).

### 3.7 TRATAMENTO

Uma vez que os métodos de localização confirmam que as crises são de fato procedentes do córtex da ínsula e definida a extensão da zona epileptogênica, as estratégias para o tratamento cirúrgico tornam-se o principal desafio. O tratamento cirúrgico pode ser realizado utilizando-se a técnica de microcirurgia ressectiva, ablação por laser ou termo-coagulação por radiofrequência da zona epileptogênica (Jobst *et al.*, 2019). Na impossibilidade do tratamento cirúrgico, por qualquer motivo existente, a radiocirurgia ou a neuromodulação podem ser uma opção. Porém ao considerar a neuromodulação como a escolha do tratamento, seja por neuroestimulação responsiva (do inglês, responsive neurostimulation - RNS), por estimulação cerebral profunda (do inglês, deep brain stimulation - DBS) ou por estimulação do nervo vago (do inglês, vagal nerve stimulation - VNS), devemos compreender que essas terapias proporcionam redução parcial das crises, mas raramente controle total, ou seja, são considerados tratamentos paliativos. Em comparação ao potencial controle completo das crises com as ressecções/ablações cirúrgicas a neuromodulação é inferior e como tal deve ser considerada somente quando a ressecção não puder ser realizada (Laoprasert *et al.*, 2017).

#### 3.7.1 MICROCIRURGIA RESSECTIVA

As primeiras ressecções do córtex insular foram propostas na metade do século XX, porém o conceito foi abandonado devido à maior morbidade cirúrgica apresentada e à incapacidade de melhorar os resultados. O entusiasmo pela cirurgia insular retornou com o advento das técnicas microcirúrgicas, sendo que em 1992, Yasargil e colaboradores relataram uma série de 177 tumores paralímbicos, incluindo 80 tumores insulares, que após a cirurgia mais de 80% dos pacientes ficaram livres das crises e com o mínimo de complicações (Laoprasert *et al.*, 2017).

Com o avanço da neuroimagem e das técnicas cirúrgicas tornou-se mais seguro realizar lesionectomias para tumores de baixo grau e cavernomas insulares, obtendo-se um bom resultado com baixo risco de complicações (Duffau *et al.*, 2002; Tirakotai *et al.*, 2003; Hervey-Jumper e Berger, 2019).

Apesar da redução dos riscos, a ressecção de tumores insulares continua associada a taxas de morbidade que variam de 20% a 45%, dependendo das séries e experiência dos cirurgiões. Em 2009, Von Lehe e colaboradores demonstraram que a lesionectomia insular foi associada a uma morbidade permanente de 8%, sem mortalidade associada. Como em todas as intervenções cirúrgicas devemos sempre considerar os riscos e benefícios e é necessário salientar que a curva de aprendizado é relativamente longa para as intervenções ínsulo-operculares (Laoprasert *et al.*, 2017).

Estima-se que os déficits permanentes pós-operatórios sejam em torno de 8 a 20% e os transitórios de 9 a 45%, geralmente relacionados com insultos vasculares (Laoprasert *et al.*, 2017; Jobst *et al.*, 2019).

### 3.7.2 ABLAÇÃO POR LASER (LITT)

A ablação da zona epileptogênica também pode ser realizada por Laser. Há mais de 12 anos liberado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*), nos Estados Unidos, não utilizado no Brasil durante o período deste estudo, o LITT (do inglês *Laser Interstitial Thermal Therapy*), ou terapia termal intersticial por laser, é capaz de causar uma lesão térmica tecidual no foco epileptogênico com uma área de 5 a 20mm de diâmetro, a depender da necessidade de cada paciente. Tem o efeito potencialmente capaz de causar déficits neurológicos dependendo de sua extensão e localização, pois a alta temperatura causa desnaturação protéica e morte celular (Bezchlibnyk *et al.*, 2018).

A ablação a laser utiliza uma fonte de energia térmica implantada sob orientação estereotáxica, permitindo a energia termoablativa ser aplicada com acurácia no alvo escolhido. Deve ser realizada e acompanhada em tempo real por ressonância magnética e um software específico para termo-imagem (Hawasli *et al.*, 2014). Assim a lesão térmica da zona epileptogênica pode ser definida visualmente durante o procedimento (Bandt e Leuthardt, 2016).

O laser tem sido utilizado no tratamento da epilepsia refratária como uma opção para os pacientes que não tem condições cirúrgicas e/ou não aceitem o tratamento microcirúrgico ressectivo (Bandt e Leuthardt, 2016). É utilizado principalmente para epilepsia temporal,

hamartomas hipotalâmicos, heterotopias periventriculares, displasias corticais e outras lesões profundas (Kang *et al.*, 2016). Perry e colaboradores, em 2017, relataram uma série com 20 crianças com bons resultados (Engel I e II), em 50-55% dos casos e com complicações em 30% deles.

As suas maiores vantagens são: ser um procedimento minimamente invasivo, reduzindo o tempo do ato operatório e de internação; indícios de menor perda cognitiva; o processo pode ser repetido, caso necessário e o seu uso não impede uma cirurgia ressectiva posteriormente se preciso (Englot *et al.*, 2017).

Apesar dos bons resultados demonstrados, as taxas de controle completo das crises ainda são inferiores às ressecções microcirúrgicas (Fayed *et al.*, 2018).

### 3.7.3 TÉRMO-COAGULAÇÃO POR RADIOFREQUENCIA (TCRF)

A termo-coagulação estereotáxica é uma técnica minimamente invasiva usada há mais de meio século para criar lesões cerebrais precisas e destruir estruturas epileptogênicas profundas quando a cirurgia ressectiva não é viável (Voges *et al.*, 2018). Utilizando-se os mesmos eletrodos já implantados e conectando-os a um gerador de radiofrequência, pode ser feita a escolha de quais serão ativados para o tratamento (Cossu *et al.*, 2017). Assim, os eletrodos profundos implantados (SEEG) permitem que após o período de estudo para determinação da zona epileptogênica e estimulação cerebral, se realize termocoagulações por radiofrequência (TCRF), nas áreas não eloqüentes que tenham alteração eletroencefalográfica documentada (Guenot *et al.*, 2004). A radiofrequência causa uma elevação progressiva da temperatura entre os contatos e leva à morte celular, gerando a lesão desejada (Catenoux *et al.*, 2008). Causam lesões focais de 5 a 7 mm de diâmetro com baixos riscos, mesmo porque os eletrodos já estão implantados e a dissipação térmica é relativamente pequena (Guenot *et al.*, 2004). Diferentemente do laser, a lesão causada na TCRF não pode ser visualmente acompanhada em tempo real por imagens e da mesma forma tem uma taxa de controle completo menor do que o encontrado nas microcirurgias ressectivas (Catenoux *et al.*, 2008).

A TCRF tem sido utilizada em pacientes epilépticos com esclerose hipocampal, heterotopia nodular periventricular, displasias corticais, esclerose túberosa e também em pacientes com RNM negativa (Catenoux *et al.*, 2018). De acordo com uma meta análise recente (Bourdillon *et al.*, 2018), que não avaliou exclusivamente a epilepsia da ínsula, os autores relatam que os resultados são encorajadores, porém sem evidência clara do controle completo das crises, pois dentre os estudos avaliados o controle variou de 4 a 71%, com um

resultado geral (pooled ratio) de 23% dos casos ficando totalmente controlados. Obtiveram ainda que 58% dos pacientes apresentaram redução de pelo menos 50% das crises e que o índice geral de complicações neurológicas permanentes foi de 2,5%. Com isso os autores concluíram que a TCRF é um tratamento seguro para os pacientes com epilepsia refratária e sem condições para cirurgias ressectivas convencionais, porém o nível de evidência sobre sua eficácia permanece baixo e mais estudos devem ser realizados (Bourdillon *et al.*, 2018).

#### 4 - JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA

O reconhecimento da epilepsia da ínsula é de grande importância, pois é uma entidade de diagnóstico relativamente difícil, mas que pode comprometer o resultado esperado com o tratamento cirúrgico caso não seja identificada. Sabendo que a ínsula apresenta características anatômicas e funcionais próprias, que dificultam sua avaliação, sua investigação muitas vezes inclui a utilização de eletrodos intra-cranianos para determinar o foco epileptogênico e auxiliar na sua ressecção com mais segurança.

Atualmente existem três técnicas aceitas para o tratamento cirúrgico da epilepsia da ínsula, a microcirurgia ressectiva, a ablação por laser e a termo-ablação por radiofrequência. Porém a diversidade de apresentações da epilepsia da ínsula e a complexidade funcional e anatômica da região dificultam a definição da melhor abordagem cirúrgica.

A proposta deste estudo é realizar uma revisão sistemática dos resultados e complicações das diversas modalidades de tratamento cirúrgico de epilepsia da ínsula, visando identificar as vantagens e desvantagens de cada um dos métodos e estabelecer um critério objetivo e baseados em evidências científicas para selecionar a melhor abordagem cirúrgica para um determinado paciente.

## **5 - OBJETIVOS**

### **5.1 GERAL**

Estabelecer critérios objetivos e baseados em evidências para escolher a melhor opção de tratamento cirúrgico para os portadores de epilepsia da ínsula.

### **5.2 ESPECÍFICO**

Identificar as indicações, os resultados e as intercorrências de cada uma das modalidades de tratamento cirúrgico atualmente disponíveis para a epilepsia insular.

## 6 – REFERENCIAL METODOLÓGICO

Para responder à questão elencada diante de um tema tão atual e identificando a melhor evidência disponível na literatura, este estudo foi baseado na Prática Baseada em Evidência (PBE), que se estabelece na utilização simultânea da “experiência clínica” e da “melhor evidência clínica externa advinda da pesquisa sistemática”, para conduzir a tomada de decisão e em conjunto considerar os valores do paciente (Driever, 2002; Sackett *et al.*, 1996). Guyatt e colaboradores, em 2008, definiram a PBE como “o uso consciente, explícito e criterioso da melhor evidência atual na tomada de decisões” sobre os cuidados ao paciente. A expansão do conhecimento na área da saúde, impulsionado pelas pesquisas e pelas demandas da PBE, tem gerado a necessidade de coletar, analisar e sintetizar o conhecimento das pesquisas que já foram realizadas anteriormente (Medina e Pailaquilen, 2010).

Os níveis de evidência são hierarquizados de acordo com o grau de confiança dos estudos que estão relacionados à qualidade metodológica dos mesmos. Quando o objetivo é buscar informações científicas de maior confiabilidade e precisão em condutas terapêuticas, recomendam-se as evidências nível 1 (Cook *et al.*, 1995). Abaixo temos a pirâmide dos níveis hierárquicos da evidência científica **Figura 14** e o **Quadro 1**, que exemplifica os níveis de evidências conforme o desenho e tipo de cada estudo.

**FIGURA 14** NÍVEIS HIERÁRQUICOS DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA



FONTE: Traduzido de Cook *et al* (1995).

**QUADRO 1 NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O DESENHO METODOLÓGICO – "OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE"**

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

FONTE: <<http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/recomendacao.pdf>> (2020).

Para se aplicar a PBE na medicina é necessário que o médico tenha competência e raciocínio clínico de modo a ser capaz de elaborar uma questão de pesquisa, para então buscar adequadamente a evidência na literatura e fazer avaliação da validade e relevância da questão. Abaixo temos o **Quadro 2** exemplificando as etapas da PBE.

---

**QUADRO 2** ETAPAS DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

---

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| 1. Identificação de um problema clínico                     |                            |
| 2. Formulação de uma questão clínica relevante e específica | <b>Revisão Sistemática</b> |
| 3. Busca de evidências científicas                          |                            |
| 4. Avaliação das evidências disponíveis                     |                            |
| <hr/>   |                            |
| 5. Avaliação da aplicabilidade clínica das evidências       |                            |
| 6. Implementação da evidência no cuidado ao paciente        |                            |
| 7. Avaliação dos resultados da mudança                      |                            |
- 

FONTE: Santos, Pimenta e Nobre (2007).

As etapas 1, 2,3 e 4 representam o desenvolvimento da Revisão Sistemática (RS), fundamental dentro da PBE, pois é por meio dela que se obtém a evidência e a síntese de conhecimentos relevantes para sua aplicação na prática clínica.

As RS são consideradas como um estudo retrospectivo e secundário, que sintetiza os resultados de diversas pesquisas primárias utilizando estratégias para reduzir viés e erros. Estas estratégias incluem a busca exaustiva de todos os artigos potencialmente relevantes e critérios explícitos e reproduzíveis na seleção de artigos para revisão (Medina e Pailaquilen, 2010).

Desta maneira, encontram-se no nível mais alto de evidências as revisões sistemáticas e as metanálises, seguidas dos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso controle, estudos transversais, estudos de caso e série de casos, relato de caso e opinião de especialistas e editoriais. Diante da importância significativa das RS na tomada de decisão na área da saúde, a rede *Equator Network* engloba, entre outros, as recomendações PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - um guia de redação específico para RS e metanálise (Moher *et al.*, 2009).

A revisão sistemática figura como método capaz de contribuir na identificação, na avaliação e na síntese das melhores evidências disponíveis sobre um tópico específico e consiste em uma ferramenta poderosa à implementação da PBE. Uma revisão sistemática envolve um planejamento detalhado e abrangente (Uman, 2011), segue etapas bem definidas conforme proposto pela Colaboração *Cochrane* e sumarizadas no **Quadro 3**.

**QUADRO 3 ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA (RS)**

<b>Etapa 1.</b> Formulação da pergunta e critérios de inclusão/exclusão	Primeira e mais importante decisão de todo estudo, determinar seu foco. Realizar a questão de pesquisa requer especificar a população participante, intervenções e suas comparações e os resultados de interesse. Para isso indica-se a estratégia PICO.
<b>Etapa 2.</b> Localização dos estudos	A localização ocorre por meio de busca em bases de dados, além da pesquisa de outras fontes como exemplo as referências listadas nos estudos identificados.
<b>Etapa 3.</b> Seleção dos estudos e coleta dos dados	Realizado preferencialmente por 2 ou mais pesquisadores, que avaliarão de modo independente os títulos e resumos de todos os artigos identificados, seguido de leitura dos textos completos. A seguir os dados são coletados de forma independente pelos pesquisadores utilizando instrumento concebido previamente pelos pesquisadores.
<b>Etapa 4.</b> Avaliação da qualidade	Esta avaliação tem como objetivo de avaliar a validade interna e externa do estudo para evitar possíveis vieses.
<b>Etapa 5.</b> Análise e apresentação dos resultados	Pode ser narrativa, com um resumo estruturado e discussão de características e resultados dos estudos, ou quantitativa, com análise estatística. Sendo a meta-análise a forma estatística mais comumente utilizada.
<b>Etapa 6.</b> Interpretação dos resultados	O objetivo aqui é identificar o limite dos riscos e benefícios da intervenção, custos e práticas correntes, por meio da força de evidencia encontrada.
<b>Etapa 7.</b> Aprimoramento e atualização da Revisão Sistemática	Após a publicação, as revisões devem ser periódicas e atualizadas a fim de garantir a inclusão de novos estudos que possam surgir sobre a temática escolhida.

FONTE: Pott, F.S.(2018).

Mellis, em 2015, relatou que considerar a experiência é fundamental. Isso inclui a avaliação clínica precisa e a habilidade de diagnóstico até a capacidade de encontrar a melhor evidência disponível; a capacidade de comunicar os riscos e benefícios das intervenções e a capacidade para esclarecer os valores e as preferências do paciente. Portanto, a PBE unifica evidências de pesquisa com experiência clínica e encoraja a individualização dos cuidados por meio da inclusão de preferências do paciente (Stevens, 2013).

## 7 - METODOLOGIA

### 7.1 TIPO DO ESTUDO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Esta revisão sistemática foi submetida para cadastro no PROSPERO, um banco de dados internacional de protocolos de revisão sistemática, em fevereiro de 2020 sob número de identificação 169145 e foi aceita e registrada com o número CRD42020169145, podendo ser acessada pelo seguinte endereço eletrônico: [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/).

### 7.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA

Para elaboração da pergunta utilizou-se a estratégia PICO:

**P:** Pacientes com epilepsia da ínsula refratária pelos critérios ILAE (Kwan *et al.*, 2010)

**I:** Tratamento cirúrgico (microcirurgia, laser ou termo-coagulação por radiofrequência)

**C:** Nenhuma intervenção

**O:** Controle das crises e complicações

Essa estratégia permitiu a elaboração da seguinte pergunta: *Quais são as opções de tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo insular, suas taxas de controle das crises e suas complicações?*

### 7.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os estudos avaliados foram pesquisados eletronicamente nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science, além de busca manual (lista de referência bibliográfica dos artigos incluídos). Foram utilizados os termos epilepsia/convulsão/crise epiléptica da ínsula e tratamento cirúrgico nos idiomas previamente determinados. Os termos foram utilizados em várias combinações. Para direcionar as estratégias de busca em cada base de dados, foram utilizados os termos oficiais e seus sinônimos do *Medical Subject Headings* (MESH) combinados por meio de operadores booleanos AND e OR além das palavras que identificassem as intervenções estudadas.

Foram selecionados artigos publicados em Inglês, Francês ou Português a partir de 2008 até setembro de 2019. A escolha pelo período de tempo na pesquisa foi em consideração ao fato de que a ablação por laser foi liberada pelo FDA, nos Estados Unidos, no ano de 2007.

#### **- Estratégia Utilizada**

((insular[All Fields] AND ("epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilepsy"[All Fields] OR "seizure"[All Fields]) AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])).

#### 7.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos que:

1. Foram publicados em língua inglesa, francesa ou portuguesa;
2. Realizados em humanos com epilepsia da ínsula submetidos a algum tratamento cirúrgico (microcirurgia, ablação por laser ou termo-coagulação por radiofrequência).
3. Apresentavam como desfecho primário os resultados obtidos no controle das crises constando ou não as complicações do tratamento realizado.
4. Publicados em periódicos indexados desde 2008 até setembro de 2019.

#### 7.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que:

1. Incluíram pacientes com outra doença cerebral além da epilepsia;
2. Pacientes não submetidos aos tipos de tratamento cirúrgico descritos acima
3. Não descrevem o controle das crises utilizando as escalas de Engel e/ou ILAE
4. Relatos de casos ou séries com menos de 5 pacientes;
5. Quando o texto completo e/ou referências bibliográficas não eram disponíveis

## 7.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a remoção das duplicatas todos os artigos recuperados das bases de dados eletrônicas foram analisados quanto aos títulos e resumos (etapa de triagem), por dois revisores independentes (GARP e CASS), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. Os estudos que preencheram todos os critérios de inclusão foram incluídos na revisão sistemática. Os dois revisores são médicos especialistas com experiência em epilepsia e no seu tratamento cirúrgico, sendo um deles neurocirurgião e o outro neurologista epileptologista, respectivamente. Posteriormente, os artigos incluídos na etapa de triagem foram analisados na íntegra (etapa de elegibilidade) e tiveram seus dados extraídos pelos revisores.

Em ambas as etapas de triagem e elegibilidade, na ausência de consenso entre os dois revisores quanto à inclusão dos artigos, um terceiro revisor seria consultado. Os estudos selecionados pelos revisores foram comparados em reuniões de consenso para finalmente prosseguir com sua inclusão.

## 7.7 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram extraídos pelos dois revisores citados, de forma independente e aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Posteriormente em reuniões de consenso foram anexados ao estudo. Em caso de informações e/ou dados incompletos buscaram-se as informações nos estudos primários incluídos na revisão.

As informações extraídas incluíram dados referentes à identificação dos autores e data da publicação, o tipo/desenho do estudo, última atualização quando revisão, população incluída, procedimentos realizados, resultados relatados e as complicações.

## 7.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis foi realizada pelos mesmos dois revisores e utilizaram a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos de coorte **Anexo 1** e a Escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos transversais **Anexo 2** (Wells *et al.*, 2016; Terwee *et al.*, 2007). Os dados são expressos na **Tabela 1**. A escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e transversal são compostos por 8 e 6 itens, respectivamente. A NOS totaliza no máximo 9 pontos e sua modificação totaliza no máximo

7. Cada item pode receber um ponto (uma estrela), exceto o item "Comparabilidade", em que a pontuação varia de 0 a 2 estrelas. O baixo risco de viés nos estudos deve receber uma pontuação máxima de nove estrelas para estudos de coorte e sete estrelas os estudos transversais. Estudos de coorte de 6 a 8 estrelas foram classificados como moderados, e aqueles com cinco estrelas ou menos foram considerados como de baixa qualidade. Estudos transversais com classificação entre 4 e 6 estrelas foram avaliados como moderados e aqueles com três estrelas ou menos foram considerados de baixa qualidade. Nenhum estudo foi excluído baseado na qualidade avaliada.

**TABELA 1** QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE E TRANSVERSAIS  
(Nível de Evidência – OXFORD e Qualidade Metodológica - NEWCASTLE – OTTAWA)

REFERÊNCIA	DESENHO	OXFORD	NEWCASTLE – OTTAWA			
			SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	DEFECHO	TOTAL
Hale <i>et al.</i>	Coorte	2B	2	1	2	5
Mullatti <i>et al.</i>	Transversal	2B	2	1	2	5
Alomar <i>et al.</i>	Transversal	2C	2	1	2	5
Delev <i>et al.</i>	Transversal	2C	3	0	1	4
Freri <i>et al.</i>	Transversal	2C	2	1	1	4
Bouthillier and Nguyen	Transversal	2C	2	1	2	5
Perry <i>et al.</i>	Transversal	2C	2	1	2	5
Gras-Combe <i>et al.</i>	Transversal	2C	2	2	1	5
Weil <i>et al.</i>	Transversal	2C	1	2	1	4
Catenoix <i>et al.</i>	Transversal	2C	1	0	2	3
Dylgjeri <i>et al.</i>	Transversal	2C	3	1	1	5
Malak <i>et al.</i>	Transversal	2C	3	1	1	5
Park <i>et al.</i>	Coorte	2C	2	0	2	4
Von Lehe <i>et al.</i>	Transversal	2B	3	1	2	6

FONTE: O autor (2021)

## 7.9 SÍNTESE DOS DADOS

A síntese dos dados realizou-se de forma narrativa. Devido à heterogeneidade dos tipos dos estudos incluídos não foi possível a realização de uma meta - análise.

As intervenções avaliadas – microcirurgia, ablação por laser e termo-coagulação por radiofrequência – foram separadas individualmente com os resultados apresentados em cada

estudo. As taxas de complicações - temporárias ou permanentes - foram incluídas na análise dos resultados conforme a disponibilidade desses dados.

#### 7.10 FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSE

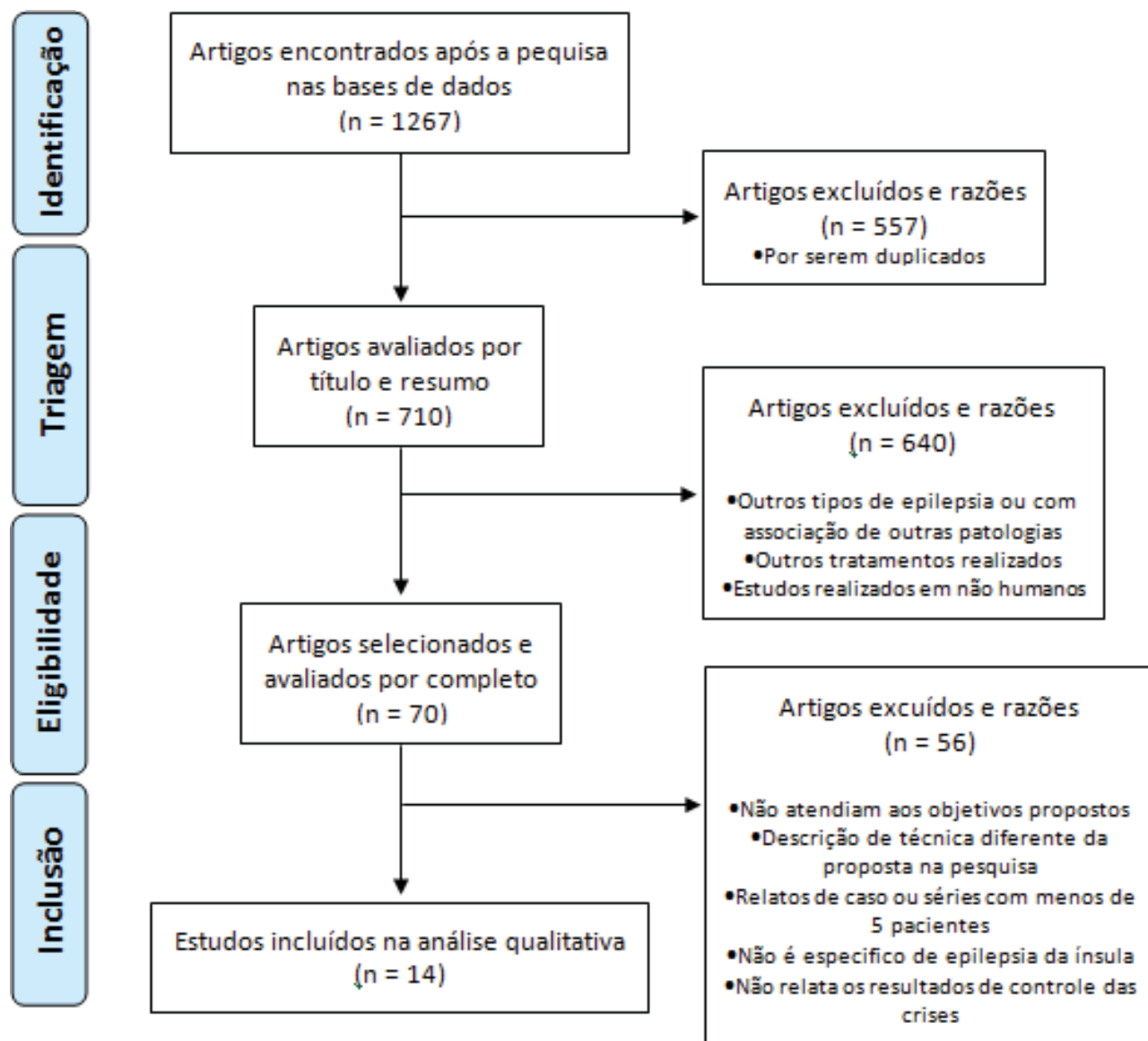
Declara-se que não houve financiamento ou conflito de interesse durante o desenvolvimento deste estudo.

## 8 - RESULTADOS

Na pesquisa inicial totalizaram 1267 artigos obtidos através das estratégias de busca e após análise e exclusão dos duplicados resultaram em 710 artigos. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão os artigos selecionados foram submetidos à uma primeira avaliação a partir dos títulos e resumos, o que resultou em 70 artigos. Após esta seleção os 70 artigos foram lidos em sua íntegra e submetidos a avaliação pelos dois revisores anteriormente citados, de forma independente. Com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente determinados houve a exclusão de 56 artigos, totalizando 14 para a síntese qualitativa final. O fluxograma de seleção dos estudos é demonstrado na **Figura 15**.

Os estudos incluídos na revisão sistemática e seus dados estão sumarizados na **Tabela 2**. De uma forma geral foram 2 estudos de coorte prospectivos e 12 estudos transversais; 6 estudos foram exclusivamente em pacientes pediátricos e 2 exclusivamente em adultos. Em 9 artigos foram avaliados somente a microcirurgia, em 1 o laser, em 2 a termo-coagulação por rádio frequência. em 2 estudos foram realizados o laser e a microcirurgia na população avaliada. Em 3 estudos não foram descritas as complicações, sejam elas temporárias ou permanentes. Uma compilação dos dados extraídos nesta revisão sistemática estão expostos na **Tabela 3**.

FIGURA 15 FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



FONTE: <<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>> (2020).

TABELA 2 CONTROLE DE CRISES E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATORIAS

	Técnica	Nº Casos	Controle de Crises Nº (%)		Complicações Pós-Operatórias Nº (%)		Comentários
			Engel I	Engel II	Transitórias	Permanentes	
Hale et al. (2019)	MICRO LITT	12 P 14 P	6 (50%) 6 (43%)	3 (25%) 4 (28%)	8 (66,7%) 6 (42,9%)	0	Coorte complexa, 12 dos 26 pacientes já tinham realizado tratamento cirúrgico prévio. Resultado final foi satisfatório em ambos os grupos.
Mullatti et al. (2019)	TCRF	19 AP	10 (53%)	4 (21%)	8 (42%)	1 (5,3%)	Propõem que a TCRF pode ser curativa e que a ablação deve ser realizada em volume tecidual reduzido (2 centímetros cúbicos), para que seja seguro e eficaz. SEEG em 16 casos.
Alomar et al. (2018)	MICRO LITT	15 AP 2 A	5 (33,3%) 0	6 (40%) 0	3 (20%) 0	3 (20%) 0	Os 2 pacientes tratados com LITT, 1 ficou sem crises por 6 meses e recidivou, Nenhum manteve Engel I ou II. Reiteram a utilidade e segurança do SEEG, realizado em 115 pacientes.
Delev et al. (2018)	MICRO	24 AP	12 (52,2%)	4 (17,4%)	NI	NI	Análise parcial de série de pacientes com ressecção extra-temporal (6% foram insulares). Não citam o resultado em 1 caso nem complicações cirúrgicas
Freri et al. (2017)	MICRO	16 P	9 (56,3%)	2 (12,5%)	5 (31,3%)	1 (6,3%)	Descrevem o resultado satisfatório (Engel I e II) no controle de crises epilépticas insulares. Todas as ressecções incluíram a insula e áreas próximas (extensão da zona epileptogênica). SEEG em 8 casos.
Bouthillier and Nguyen (2017)	MICRO	25 AP	20 (80%)	3 (12%)	19 (76%)	1 (4%)	Tratamento microcirúrgico em 24 adultos e uma criança de 9 anos. Resultado expressivamente satisfatório (Engel I e II) no controle das crises epilépticas após ressecção. SEEG em 17 casos.
Perry et al. (2017)	LITT	20 P	10 (50%)	1 (5%)	7 (29%)	0	Maior série de pacientes pediátricos portadores de epilepsia insular tratados com LITT até a data de sua publicação. Demonstram 50% de controle total das crises. SEEG em 17 casos
Gras-Combe et al. (2016)	MICRO	6 A	5 (83,3%)	NI	6 (100%)	0	Série exclusiva em pacientes com etiologia não tumoral, com resultado muito satisfatório, enfatizando a importância do SEEG na determinação da zona epileptogênica antes da ressecção. SEEG em todos os casos.
Weil et al. (2016)	MICRO	13 P	9 (69%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	0	Todos os pacientes foram submetidos à investigação invasiva, (3 pacientes submetidos tratamento microcirúrgico prévio). VEEG com eletrodos subdurais em 11 casos. Reiteram ressecção completa da ZE para controle completo.
Catenoix et al. (2015)	TCRF	5 A	1 (20%)	0	NI	NI	Série de 14 pacientes com epilepsia refratária submetidos a TCRF, (5 deles com ZE insular). Redução de 30% (1 caso) e 70% (1 caso). Não descrevem especificamente as complicações.
Dylgjeri et al. (2014)	MICRO	10 P	7 (70%)	0	1 (10%)	2 (20%)	Enfatizam o impacto no desenvolvimento psico-social infantil devido a epilepsia insular. Pela difícil confirmação diagnóstica o SEEG é comumente necessário e seguro e que a microcirurgia é possível e tem resultado satisfatório, porém os riscos devem ser avaliados. SEEG realizado em todos os casos.
Malak et al. (2009)	MICRO	7 AP	6 (85,7%)	0	4 (57,1%)	0	Dos 6 pacientes com resultado Engel I, 1 deles retornou a ter crises após 7 semanas e foi tratado com radiocirurgia ficando sem crises. VEEG com eletrodos subdurais em 5 casos
Park et al. (2009)	MICRO	6 P	5 (83,3%)	1 (16,7%)	NI	NI	Poucos pacientes, com bom controle de crises, não há referência a complicações. VEEG com eletrodos subdurais em 1, um eletrodo profundo em 1 e subpiais em 3 casos.
Von Lehe et al. (2009)	MICRO	24 AP	17 (70,8%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	4 (16,6%)	Ressecção Insular pura em 8 casos e insular + temporal ou frontal em 16 casos. Utilizam escala ILAE no resultado (passível de equivalência com ENGEL). Concluem que o tratamento cirúrgico para epilepsia insular deve ser sempre avaliado como opção em casos selecionados. Melhores resultados quando possível ressecção completa.

FONTE: O Autor (2021)

LEGENDA: LITT - Ablação por Laser, TCRF - Termo-coagulação por radiofrequência, MICRO – Microcirurgia, A - Adultos, P - Pacientes Pediátricos (até 18 anos), AP - Adultos e Pediátricos, NI – Não Informado, ZE – Zona Epileptogênica., SEEG – StereoEEG; ILAE – *International League Against Epilepsy*

TABELA 3 COMPILAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS

TÉCNICA	CASOS		CONTROLE CRISES		COMPLICAÇÕES PÓS OPERATÓRIAS	
	Nº	(%)	ENGEL I Nº (%)	TRANSITÓRIAS Nº (%)	PERMANENTES Nº (%)	
LITT	36	(16,5)	16 (44,4)	13 (36,1)	0	
TCRF	24	(11)	11 (45,8)	8 (33,3)	1 (4,2)	
MICRO	158	(72,5)	101 (63,9)	50 (31,6)	11 (7)	
TOTAL	218	(100)	128 (58,7)	71 (32,6)	12(5,5)	

\* Cálculo realizado com os dados apresentados nos estudos incluídos

FONTES: O Autor (2021).

LEGENDA: LITT - Ablação por Laser, TCRF - Termo-coagulação por radiofrequência, MICRO - Microcirurgia

## 9 – DISCUSSÃO

A maior parte das publicações sobre o tratamento cirúrgico da epilepsia insular são relacionadas com a técnica microcirúrgica (158 casos em 11 artigos nesta revisão sistemática). Isso ocorre por ser a microcirurgia o tratamento mais difundido, disponível e há mais tempo utilizado, com resultados cientificamente comprovados. O uso da termo-coagulação por radiofrequência (TCRF), em uso na neurocirurgia desde a década 1960, vem demonstrando nos últimos anos resultados cada vez mais satisfatórios no controle das crises insulares (24 casos em 2 estudos nesta revisão sistemática), realizado com os mesmos eletrodos intracranianos previamente implantados para investigação. A terapia mais recentemente descrita para epilepsia e que demonstra resultados positivos é o LITT, porém ainda existem poucos estudos com poucos casos publicados (36 casos em 3 estudos nesta revisão sistemática). Demonstra grande potencial como opção no tratamento para epilepsia insular, porém necessita de mais estudos e um maior tempo de seguimento dos pacientes tratados. Infelizmente a utilização desta técnica, considerada minimamente invasiva e legalmente em uso nos Estados Unidos e outros países, não é regulamentada no Brasil para esta finalidade até a data do presente estudo.

Uma breve análise dos aspectos mais relevantes dos 14 estudos selecionados é apresentada a seguir

Em 2009, von Lehe e colaboradores publicaram um estudo retrospectivo com 24 pacientes submetidos à microcirurgia, com um total de 19 (79,2%) apresentando resultado satisfatório no controle das crises (ILAE 1–3) e 15 pacientes (62,5%), ficando livres de crises (ILAE 1). O seguimento médio foi de 38 meses. Os autores descrevem complicações em 25% dos pacientes. 2 casos (8,3%), com hemiparesia e disfasia temporárias e outros 4 casos (16,6%) com déficits permanentes, sendo 1 paciente com hemiparestesia, 1 com piora da hemiparesia prévia e 2 com hemianopsia. Em 1 paciente não são relatados os resultados

Em uma coorte de 6 pacientes pediátricos após ressecção microcirúrgica, Park e colaboradores em 2009, relataram 5 dos pacientes (83,3%) sem crises (Engel I) e 16,5% (1 paciente), Engel II após um período médio de acompanhamento de 18 meses. Não relatam complicações.

Dylgjeri e colegas, em 2014, realizaram ressecções microcirúrgicas, com base em avaliações de SEEG em 10 pacientes pediátricos com epilepsia envolvendo a ínsula. Sete pacientes (70%) tiveram controle total das crises e 3 pacientes apresentaram complicações pós operatória, sendo 2 (20%) com hemiparesia permanente.

Em 2016, Weil e colaboradores, relataram controle completo (Engel I), em 9 paciente (69%) dos casos, de um grupo de 13 crianças submetidas à microcirurgia. Houve um seguimento médio de mais de 3 anos e descrevem complicação temporária em 2 (15%) dos casos, sendo hemiplegia e disfasia os achados.

Em uma série de 6 pacientes, Gras-Combe e colaboradores, em 2016, mostraram o resultado Engel I em 5 (83,3%) dos pacientes após microcirurgia e um seguimento médio de 3 anos. Os autores se concentraram no monitoramento invasivo do EEG, realizado em todos os pacientes e mostraram que 100% dos pacientes apresentaram paresia facial temporária e 3 deles com disfasia temporária associada.

Bouthillier e Nguyen, em 2017, complementaram o estudo de Mallak e colaboradores de 2009, e resumiram a experiência do grupo do *Montreal Neurological Institute*, apresentando uma série de 25 pacientes com resultado Engel I em 20 casos (80%) após microcirurgia. Tiveram um seguimento médio de 4,7 anos e descrevem complicações temporárias em 19 (76%) dos casos, principalmente hemiparesia e paresia facial. Um paciente apresentou alteração térmica e dolorosa permanente.

Em suas publicações Freri e colaboradores (2017) e Delev e colaboradores (2018), descrevem uma taxa de controle completo das crises de aproximadamente 56% e 52% dos casos, respectivamente, numa série de 16 e 24 pacientes tratados microcirurgicamente em seus respectivos estudos.

Alomar e colaboradores, em 2018, relataram os resultados de 17 pacientes que foram tratados cirurgicamente para epilepsia refratária da ínsula, 15 com ressecções cirúrgicas e 2 ablações por laser. Dos 15 pacientes com ressecção insular, 5 (33,3%) obtiveram resultado Engel I e 11 casos (73,3%) com resultado satisfatório (Engel I e II). Houve um total de 40% de complicações, sendo que 3 pacientes apresentaram déficits neurológicos permanentes – hemiparesia - e outros três desenvolveram déficits transitórios. Os dois pacientes submetidos ao LITT não apresentaram complicações e obtiveram redução das crises sem alcançar inicialmente um resultado satisfatório (Engel I e II) no controle das crises epilépticas. Curiosamente todos os déficits permanentes estavam relacionados à ressecção da porção dorso-caudal da ínsula e opérculo parietal adjacente, possivelmente devido aos danos nas artérias de pequeno calibre que fornecem suprimento vascular para a porção mais caudal da corona radiata.

Hale e colaboradores, em 2019, publicaram um estudo comparando o tratamento microcirúrgico versus a ablação por laser em 26 pacientes pediátricos portadores de epilepsia da ínsula. 12 casos foram tratados com microcirurgia e 14 com LITT. Os resultados descritos:

50% dos operados e 43% dos que realizaram LITT obtiveram controle total das crises (Engel I), as complicações ocorreram em aproximadamente 66% e 43% dos casos, respectivamente, sendo todas temporárias e em sua maioria hemiparesia.

Em 2017, Perry e colaboradores, publicaram uma serie de 20 pacientes pediátricos com epilepsia insular tratados com laser. Relataram controle completo das crises epiléticas em 50% dos casos e evolução satisfatória em 55%. Descrevem 7 pacientes (29%) com complicações temporárias como hemiparesia e distúrbio de linguagem, sem complicações permanentes. Houve um seguimento médio de 20 meses.

Sobre o tratamento com termo-coagulação por radiofrequência (TCRF), foram incluídos 2 estudos. O artigo publicado em 2015, por Catenoix e colaboradores, no qual 5 pacientes com epilepsia da ínsula foram tratados e somente 1 (20%), obteve controle completo das crises (Engel I). Os autores descrevem uma redução de pelo menos 50% das crises em 2 pacientes e os outros 2 casos não obtiveram resposta ao tratamento. Não relatam complicações. O outro estudo selecionado foi publicado por Mullatti e colaboradores em 2019, descreve a termo-coagulação por radiofrequência como uma possibilidade de tratamento aos pacientes com epilepsia da ínsula. Demonstram uma série de 19 pacientes submetidos à TCRF, com 53% dos casos apresentando êxito no controle total das crises (Engel I) e 74% com resultado satisfatório (Engel I e II). Os autores relatam uma taxa de complicação temporária, principalmente hemiparesia e disfasia, em 8 (42%) dos casos e 1 paciente com disfasia permanente. Ao final concluem que a TCRF pode ser realizada para o tratamento de crises insulares com segurança e que as chances de complicações aumentam conforme maior o volume de tecido a ser tratado e o número de termo-ablações realizados. Definem que o volume ideal com menores complicações seria em torno de  $2\text{cm}^3$ .

A opção cirúrgica para ressecção da zona epileptogênica continua sendo a primeira linha de tratamento para pacientes com epilepsia refratária de uma forma geral (Ryvlin *et al.*, 2014), e uma vez definida a zona epileptogênica, a escolha do tratamento é o próximo passo.

Os artigos geralmente não relatam a localização precisa da ressecção cortical da ínsula, do campo de TCRF e dos locais de LITT, por este motivo os resultados e complicações não foram separados conforme o local e grau de ressecção realizados

Pela diversidade de patologias que podem causar epilepsia insular, associado às suas características próprias anatômicas, ainda hoje temos a dificuldade em conseguir padronizar um tratamento para todos os casos. Em cada paciente a patologia tem suas particularidades e assim deve ter seu tratamento individualizado. A Literatura disponível na avaliação da terapia

cirúrgica consta de series pequenas, estudos não controlados, o que dificulta a tomada de decisões com base em evidências e favorece o tratamento pela experiência de cada serviço. Assim conforme os objetivos determinados e os resultados obtidos neste estudo, propomos o seguinte raciocínio para o tratamento dos portadores de epilepsia refratária da ínsula:

Pacientes com lesões neoplásicas insulares devem sempre ser avaliados para o tratamento microcirúrgico, pois além do eventual tratamento da epilepsia há a necessidade do diagnóstico histológico e do tratamento oncológico. A ressecção deve ser a mais ampla e segura possível, utilizando-se do conhecimento anatômico e eletrofisiológico adquirido e de todo aparato tecnológico disponível. Os riscos devem ser previamente estimados e alertados ao paciente, sabendo-se que a manipulação da região posterior da ínsula eleva morbidade.

Casos de lesões não neoplásicas da ínsula com dados clínicos-eletrográficos compatíveis com crises insulares poderiam ser tratados com a microcirurgia ou com laser, sendo esse último preferencialmente utilizado na ablação de lesões localizadas na porção posterior da ínsula ou daqueles pacientes que negam a ressecção microcirúrgica ou apresentam contra-indicações relevantes.

Nos casos em que a RNM é negativa e o início ictal é determinado somente por achados semiológicos e neurofisiológicos ou em que as lesões existentes sejam incompatíveis com os dados apresentados nos exames não invasivos com a necessidade do estudo invasivo, a ressecção microcirúrgica ainda é possível, porém seria indicado avaliar a utilização do SEEG na investigação e a realização do tratamento por termo-ablação com radiofrequência. Obtendo-se um resultado satisfatório esse paciente pode ser acompanhado evolutivamente e caso necessário reavaliado para uma nova abordagem terapêutica.

## 10 – CONCLUSÃO

A epilepsia insular é uma entidade rara, mas sua confirmação é de grande importância, pois pode ser responsável por falha no tratamento cirurgico da epilepsia (Sun e Wang, 2013). Quando os pacientes apresentam lesões insulares compatíveis com as alterações eletroencefalográficas e essas são passíveis de ressecção cirúrgica, essa é a melhor opção (Obaid *et al.*, 2017). Por ser uma estrutura profunda e complexa, o estudo da ínsula quando necessário, é indicado que seja realizado com SEEG, principalmente se houver incompatibilidade com os achados de imagem e eléto-clínicos iniciais. (Ryvlin e Picard, 2017).

O tratamento cirúrgico da epilepsia refratária opérculo-insular é ainda altamente desafiador. Com sua localização profunda e oculta pelos opérculos fronto-temporo-parietais, além de sua íntima relação com o “candelabro” da artéria cerebral média, sua manipulação cirúrgica comumente apresenta risco de déficits neurológicos, geralmente transitórios, que devem ser previamente explicados aos pacientes. (Hervey-Jumper e Berger, 2019).

Os dados obtidos puderam mostrar que infelizmente vários trabalhos não detalham o grau de controle de crises ou complicações. A microcirurgia constou como o maior número de procedimentos realizados (72,5%), o melhor controle completo de crises epilépticas insulares (Engel I - 64%) e o menor número de complicações transitórias (31,6%). As outras modalidades, LITT e TCRF, incluíram menos de 1/3 dos casos e apresentaram resultados semelhantes no controle das crises e complicações pós-operatórias. As complicações permanentes ocorreram em 7% dos casos submetidos a microcirurgia e em 1 caso do grupo TCRF.

Apesar dos índices de complicações neurológicas elevados, principalmente os déficits temporários, os melhores controles das crises epilépticas insulares são obtidos com as opções cirúrgicas atualmente existentes. A microcirurgia permanece como o tratamento de escolha quando em centros capacitados, enquanto a ablação por laser e por radiofrequência apesar de demonstrarem resultados satisfatórios necessitam maior comprovação científica.

Pudemos concluir que o tratamento cirúrgico da epilepsia da ínsula tem sua validade confirmada há décadas e que a evolução tecnológica, aliada ao progressivo conhecimento anátomo-fisiológico, propiciou o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Com isso, temos a perspectiva de que evolutivamente novos estudos serão realizados sobre o tema e de que os resultados no controle das crises insulares serão cada vez melhores e mais seguros.

A localização da zona de início ictal com SEEG permite a definição da zona epileptogênica a ser ressecada e das áreas que necessitam ser poupadas durante o procedimento cirúrgico da ínsula, obtendo assim melhores resultados, tanto no controle das crises epilépticas quanto na redução dos déficits pós-operatórios.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFIF, A. CHABARDES, S. MINOTTI, L. KAHANE, P. HOFFMANN, D. Safety And Usefulness Of Insular Depth Electrodes Implanted Via An Oblique Approach In Patients With Epilepsy. **Operative Neurosurgery**, França, v. 62, n. 2, p. 5-13, 2008.
- AFIF, A. MINOTTI, L. KAHANE, P. HOFFMANN, D. Anatomofunctional Organization Of The Insular Cortex: A Study Using Intracerebral Electrical Stimulation In Epileptic Patients. **Epilepsia**, França, v. 51, n. 11, p. 2305-2315, 2010.
- AITOUCHE, Y. GIBBS, S. A. GILBERT, G. BOUCHER, O. BOUTHILLIER, A. NGUYEN, D. K. Proton MR Spectroscopy In Patients With Nonlesional Insular Cortex Epilepsy Confirmed By Invasive EEG Recordings. **J Neuroimaging**, v. 27, n. 5, p. 517-523, 2017.
- ALOMAR, S. JONES, J. MALDONADO, A. GONZALEZ-MARTINEZ, J. The Stereo-Electroencephalography Methodology. **Neurosurg Clin N AM**, Ohio, v. 27, n. 1, p. 83-95, 2016.
- ALOMAR, S. MULLIN, J. P. SMITHASON, S. GONZALEZ-MARTINEZ, J. Indications, Technique, And Safety Profile Of Insular Stereoelectroencephalography Electrode Implantation In Medically Intractable Epilepsy. **J Neurosurg**, v. 128, n. 4, p. 1147-1157, 2018.
- ALOMAR, S. SMITHASON, S. MULLIN, J. GONZALEZ-MARTINEZ, J. Stereotactic Encephalography (SEEG). Implantation Of The Insula. **Epilepsia**, v. 56, n. 1, p. 7, 2015.
- BANCAUD, J. TALAIRACH, J. SCHAUB, C. Stereotaxic Functional Exploration Of The Epilepsies Of The Supplementary Areas Of The Mesial Surface Of The Hemisphere. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, n. 14, p. 788, 1962.
- BANDT, S.K. LEUTHARDT, E.C. Minimally Invasive Neurosurgery For Epilepsy Using Stereotactic Mri Guidance. **Neurosurg Clin N Am**, n. 27, p. 51-58, 2016.
- BANERJEE, P. N. WA, H. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. p. 45-56, 2008.
- BARBA, C. RHEIMS, S. MINOTTI, L. *et al.* Temporal Plus Epilepsy Is A Major Determinant Of Temporal Lobe Surgery Failures. **Brain**, n. 139, p. 444-451, 2016.
- BAULAC, S. ISHIDA, S. MARSAN, E. *et al.* Familial Focal Epilepsy With Focal Cortical Dysplasia Due To DEPDC5 Mutations. **Ann Neurol**, v. 77, n. 4, p. 675-683, 2015.
- BENBADIS, S.R. BENICZKY, S. BERTRAM, E. MACIVER, S. MOSHÉ, S. L. The Role Of EEG In Patients With Suspected Epilepsy. **Epileptic Disorders**, v. 22, n. 2, p. 143-155, 2020.
- BEZCHLIBNYK, Y. B. WILLIE, J. T. GROSS, R. E. A Neurosurgeon'S View: Laser Interstitial Thermal Therapy Of Mesial Temporal Lobe Structures. **Epilepsy Res.**, v. 142, p. 135-139, 2018.

BLUME, W. T. GANAPATHY, G. R. MUNOZ, D. LEE, D. H. Indices Of Resective Surgery Effective- Ness For Intractable Nonlesional Focal Epilepsy. **Epilepsia**, v. 45, p. 46-53, 2004.

BOURDILLON, P. CUCHERAT, M. OSTROWSKY-COSTE, K. CATENOIX, H. GUÈNOT, M. RHEIMS, S. Stereo-Electroencephalography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation In Patients With Focal Epilepsy: A Systematic Review And Meta-Analysis. **Epilepsia**, v. 59, n. 12, p. 2296-2304, 2018.

BOUTHILLIER, A. NGUYEN, D. K. Epilepsy Surgeries Requiring An Operculoinsular Cortectomy: Operative Technique And Results. **Neurosurgery**, v. 81, n. 4, p. 602-612, 2017.

CARDINALE, F. COSSU, M. CASTANA, L. *et al.* Stereoelectroencephalography: Surgical Methodology, Safety, And Stereotactic Application Accuracy In 500 Procedures. **Neurosurgery**, v. 72, p. 353-366, 2012.

CATENOIX, H. BOURDILLON, P. GUÈNOT, M. ISNARD, J. The Combination Of Stereo-EEG And Radiofrequency Ablation. **J Epilepsy Res**, v. 142, p. 117-120, 2018.

CATENOIX, H. MAUGUIERE, F. GUENOT, M. *et al.* SEEG-Guided Thermocoagulations: A Palliative Treatment Of Nonoperable Partial Epilepsies. **Neurology**, v. 71, p. 1719-1726, 2008.

CATENOIX, H. MAUGUIÈRE, F. MONTAVONT, A. RYVLIN, P. GUÈNOT, M. ISNARD, J. Seizures Outcome After Stereoelectroencephalography-Guided Thermocoagulations In Malformations Of Cortical Development Poorly Accessible To Surgical Resection. **Neurosurgery**, v. 77, p. 9-15, 2015.

CHEVRIER, M. C. BARD, C. GUILBERT, F. *et al.* Structural Abnormalities In Patients With Insular/Peri-Insular Epilepsy: Spectrum, Frequency, And Pharmacoresistance. **Am J Neuroradiol**, v. 34, p. 2152-2156, 2013.

CIHAN, E. HESDORFFER, D. C. BRANDSOY, M. LI, L. FOWLER, D. R. GRAHAM, J. K. KARLOVICH, M. DONNER, E. J. DEVINSKY, O. FRIEDMAN, D. Socioeconomic Disparities In SUDEP In The US. **Neurology**, v. 94, p. 2555-2566, 2020.

COOK, D. J. GUYATT, G. H. LAUPACIES, A. SACKETT, D. L. GOLDENBERG, R. J. Clinical Recommendations Using Levels Of Evidence For Antithrombotic Agents. **Chest**, v. 108, n. 4, p. 227-230, 1995.

COSSU, M. CARDINALE, F. CASACELI, G. *et al.* Stereo-EEG – Guided Radiofrequency Thermocoagulations. **Epilepsia**, v. 58, p. 66-72, 2017.

DE BENEDICTIS, A. TREZZA, A. CARAI, A. *et al.* Robot-Assisted Proce- Dures In Pediatric Neurosurgery. **Neurosurg Focus**, v. 42, p. 7, 2017.

DELEV, D. OEHL, B. STEINHOFF, B. J. NAKAGAWA, J. SCHEIWE, C. SCHULZE-BONHAGE, A. ZENTNER, J. Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy: Results and Prognostic Factors. **Neurosurgery**, p. 1-11, 2018.

DESAI, A. BEKELIS, K. DARCEY, T. M. ROBERTS, D. W. Surgical Techniques For Investigating The Role Of The Insula In Epilepsy: A Review. **Neurosurg Focus**, v. 32, n. 3, p. 6, 2012.

DRIEVER, M. J. Are Evidence-Based Practice And Best Practice The Same? **West J Nurs Res**, v. 25, n. 5, p. 591-597, 2002.

DUFFAU, H. CAPELLE, L. LOPES, M. BITAR, A. SICHEZ, J. P. VAN EF-FENTERRE, R. Medically Intractable Epilepsy From Insular Low-Grade Gliomas: Improvement After An Extended Lesionectomy. **Acta Neurochir**, v. 144, p. 563-573, 2002.

DURNFORD, A. J., RODGERS, W., KIRKHAM, F. J., MULLEE, M. A., WHITNEY, A., PREVETT, M., GRAY, W. P. Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. **Seizure**, v. 20, n. 10, p. 809–812, 2011.

DYLGJERI, S. TAUSSIG, D. CHIPAUX, M. *et al.* Insular And Insulo-Opercular Epilepsy In Childhood: An SEEG Study. **Seizure**, v. 23, n. 4, p. 300-308, 2014.

ENGEL, J. JR. (ed) **Surgical Treatment Of The Epilepsies**. Raven Press, New York, 1993.

ENGEL, P. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**, p. 1-13, 2008.

ENGLLOT, D. J. BIRK, H. CHANG, E. F. Seizure Outcomes In Non-Resective Epilepsy Surgery: An Update. **Neurosurg Rev**, v. 40, n. 2, p. 181-194, 2017.

FAYED, I. SACINO, M. F. GAILLARD, W. D. *et al.* MR-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy For Medically Refractory Lesional Epilepsy In Pediatric Patients: Experience And Outcomes. **Pediatr Neurosurg**, v. 3, n. 5, p. 322-329, 2018.

FISHER, R. S. VAN EMDE BOAS, W. BLUME, W. ELGER, C. GENTON, P. LEE, P. *et al.* Epileptic Seizures And Epilepsy: Definitions Proposed By The International League Against Epilepsy (ILAE). And The International Bureau For Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FORSGREN, L. HAUSER, W. A. OLAFSSON, E. SANDER, J. W. A. S. SILLANPÄ, M. TOMSON, T. Mortality Of Epilepsy In Developed Countries: A Review. **Epilepsia**, v. 46, n. 1, p. 18-27, 2005.

FRERI, E. MATRICARDI, S. GOZZO, F. COSSU, M. GRANATA, T. TASSI, L. Perisylvian, Including Insular, Childhood Epilepsy: Presurgical Workup And Surgical Outcome. **Epilepsia**, v. 58, n. 8, p. 1360-1369, 2017.

GALVÃO, C. SAWADA, N. TREVIZAN, M. Revisão Sistemática: Recurso Que Proporciona A Incorporação das Evidências na Prática de Enfermagem. **Rev Lat Am De Enferm**, v. 3, n. 12, p. 549-556, 2004.

GONZALEZ-MARTINEZ, J. BULACIO, J. ALEXOPOULOS, A. JEHI, L. BINGAMAN, W. NAJM, I. Stereoelectroencephalography In The “Difficult To Localize” Refractory Focal

Epilepsy: Early Experience From A North American Epilepsy Center. **Epilepsia**, v. 54, n. 2, p. 323-330, 2013.

GONZALEZ-MARTINEZ, J. BULACIO, J. THOMPSON, S. *et al.* Technique, Results, And Complications Related To Robot-Assisted Stereoelectroencephalography. **Neurosurgery**, v. 78, p. 169-180, 2016.

GONZALEZ-MARTINEZ, J. MULLIN, J. VADERA, S. *et al.* Stereotactic Placement Of Depth Electrodes In Medically Intractable Epilepsy. **J Neurosurg**, v. 120, p. 639-644, 2014.

GRAS-COMBE, G. MINOTTI, L. HOFFMANN, D. KRAINIK, A. KAHANE, P. CHABARDES, S. Surgery For Nontumoral Insular Epilepsy Explored By Stereoelectroencephalography. **Neurosurgery**, v. 79, n. 4, p. 578-588, 2016.

GREEN, S. HIGGINS, J. P. ALDERSON, P. CLARKE, M. MULROW, C. OXMAN, A. Introduction. In: Higgins JP, Green S (Eds). **Handbook For Systematic Reviews Of Interventions**. England, 2008.

GUENOT, M. ISNARD, J. RYVLIN, P. *et al.* Neurophysiological Monitoring For Epilepsy Surgery: The Talairach SEEG Method: Indications, Results, Complications And Therapeutic Applications In A Series Of 100 Consecutive Cases. **Stereotact Funct Neurosurg**, v. 77, p. 29-32, 2001.

GUENOT, M. ISNARD, J. RYVLIN, P. FISCHER, C. MAUGUIERE, F. SINDOU, M. SEEG-Guided RF Thermocoagulation Of Epileptic Foci: Feasibility, Safety, And Preliminary Results. **Epilepsia**, v. 45, p. 1368-1374, 2004.

GUENOT, M. ISNARD, J. Épilepsie Et Insula. **Neurochirurgie**, v. 54, n. 3, p. 374-381, 2008.

GUILLAUME, J. MAZARS, G. MAZARS, Y. Surgical Indications In The So-Called Temporal Epilepsy. **Bull Med**, v. 67, p. 387, 1953.

GUYATT, G. DRUMMOND, R. MEADE, M. O. COOK, D. J. Users' Guides To The Medical Literature: A Manual For Evidence-Based Clinical Practice. **JAMA & Archives Journals**, USA, v. 2, 2008.

HALE, A. SEN, S. HAIDER, A. PERKINS, F. CLARKE, D. LEE, M. TOMYCZ, L. Open Resection Versus Laser Interstitial Thermal Therapy For The Treatment Of Pediatric Insular Epilepsy. **Neurosurgery**, v. 85, n. 4, p. 730-736, 2019.

HAWASLI, A. H. BANDT, S. K. HOGAN, R. E. *et al.* Laser Ablation As Treatment Strategy For Medically Refractory Dominant Insular Epilepsy: Therapeutic And Functional Considerations. **Stereotact Funct Neurosurg**, v. 92, p. 397-404, 2014.

HEERS, M. RAMPP, S. STEFAN, H. *et al.* MEG-Based Identification Of The Epileptogenic Zone In Occult Peri-Insular Epilepsy. **Seizure**, v. 21, n. 2, p. 128-133, 2012.

HERVEY-JUMPER, S. L. BERGER, M. Insular Glioma Surgery: An Evolution Of Thought And Practice. **J Neurosurg**, v. 130, p. 9-16, 2019.

HIGGINS, J. P. T. AALTMAN, D. G. STERNE, J. A. C. Assessing Risk Of Bias In Included Studies. In: Higgins, JPT, Green S (Eds.). **Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions Version 5.1.0** (Updated March 2011).

ISNARD, J. GUÉNOT, M. OSTROWSKY, K. SINDOU, M. MAUGUIÈRE, F. The Role Of The Insular Cortex In Temporal Lobe Epilepsy. **Ann Neurol**, v. 48, p. 614-623, 2000.

ISNARD, J. GUENOT, M. SINDOU, M. *et al.* Clinical Manifestations Of Insular Lobe Seizures: A Stereo-Electroencephalographic Study. **Epilepsia**, v. 45, p. 1079-1090, 2004.

ISNARD, J. RYVLIN, P. MAUGUIERE, F. Insular Epilepsy. In Luders H (Ed). **Textbook Of Epilepsy Surgery**, London, p. 320-333, 2008.

JEHI, L. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. **Epilepsy Currents / American Epilepsy Society** v.18, n. 1, p. 12–16, 2018

JOBST, B. C. GONZALEZ-MARTINEZ, J. ISNARD, *et al.* The Insula and Its Epilepsies. **Epilepsy Currents**, v. 19, p. 1-11, 2019.

JONES, J. C. ALOMAR, S. MCGOVERN, R. FURL, D. FITZGERALD, Z. GALÉ, J. GONZALEZ-MARTINEZ, J. Techniques For Placement Of Stereotactic Electroencephalographic Depth Electrodes: Comparison Of Implantation And Tracking Accuracies In A Cadaveric Human Study. **Epilepsia**, v. 59, p. 1667-1675, 2018.

KAHANE, P. LANDRE, E. MINOTTI, L. FRANCIONE, S. RYVLIN, P. The Bancaud And Talairach View On The Epileptogenic Zone: A Working Hypothesis. **Epileptic Disord**, v. 8, n. 2, p. 16-26, 2006.

KANG, J. Y. WU, C. TRACY, J. LORENZO, M. EVANS, J. NEI, M. *et al.*: Laser Interstitial Thermal Therapy For Medically Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsia**, v. 57, p. 325-334, 2016.

KOEPP, M. J. WOERMANN, F. G. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. **The Lancet Neurology**, v. 4, p. 42–53, 2005.

KWAN, P. *et al.* Definition Of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal By The Ad Hoc Task Force Of The ILAE Commission On Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 2010.

KWAN, P. SANDER, J. W. The Natural History Of Epilepsy: An Epidemiological View. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 10, p. 1376- 1381, 2004.

LACUEY, N. ZONJY, B. KAHRIMAN, E. S. *et al.* Homotopic Reciprocal Functional Connectivity Between Anterior Human Insulae. **Brain Struct Funct**, v. 221, n. 5, p. 2695-2701, 2016.

LAOPRASERT, P. OJEMANN, J. G. HANDLER, M. H. Insular Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 35-45, 2017.

LEFEBVRE, C. MANHEIMER, E. GLANVILLE, J. Searching For Studies. In: Higgins JPT, Green S (Eds.). **Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions Version 5.1.0** (Updated March 2011).

LESSER, R. P. CRONE, N. E. WEBBER, W. Subdural Electrodes. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, p. 1376-1392, 2010.

LUDERS, H. NAJM, I. NAIR, D. WIDDESS-WALSH, P. BINGMAN, W. The epileptogenic zone: General principles. **Epileptic Disord** v.;8, p. 1–9, 2006

MALAK, R. BOUTHILLIER, A. CARMANT, L. COSSETTE, P. GIARD, N. SAINT-HILAIRE, J. M. *et al*: Microsurgery Of Epileptic Foci In The Insular Region. **J Neurosurg**, v, 110, p. 1153-1163, 2009.

MAZZOLA, L. ISNARD, J. PEYRON, R. GUENOT, M. MAUGUIERE, F. Somatotopic Organization Of Pain Responses To Direct Electrical Stimulation Of The Human Insular Cortex. **Pain**. v. 146, p. 99-104, 2009.

MAZZOLA, L. ISNARD, J. PEYRON, R. MAUGUIERE, F. Stimulation Of The Human Cortex And The Experience Of Pain. Wilder Penfield's Observations Revisited. **Brain**, v. 135, n. 2, p. 631-640, 2012.

MAZZOLA, L. MAUGUIERE, F. ISNARD, J. Electrical Stimulations Of The Human Insula: Their Contribution To The Ictal Semiology Of Insular Seizures. **Jclin Neurophysiol**, v. 34, n. 4, p. 307-314, 2017.

MEDINA, E. U. PAILAQUILEN, R. M. B. A Revisão Sistemática E A Sua Relação Com A Prática Baseada Na Evidência Em Saúde. **Rev. Latino-Am.Enfermagem**, v.18, n. 4, p. 98-106, 2010.

MENDES-RIBEIRO, J. A. SOARES, R. SIMOES-RIBEIRO, F. *et al*. Reduction In Temporal N-Acetylaspartate And Creatine (Or Choline). Ratio In Temporal Lobe Epilepsy: Does This 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy Finding Mean Poor Seizure Control? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 65, p. 518-522, 1998.

MOHAMED, I. S. GIBBS, S. A. ROBERT, M. BOUTHILLIER, A. LEROUX, J. M. KHOA NGUYEN, D. The Utility Of Magnetoencephalography In The Presurgical Evaluation Of Refractory Insular Epilepsy. **Epilepsia**, v. 54, n. 11, p 1950-1959, 2013.

MOHER, D. LIBERATI, A. TETZLAFF, J. ALTMAN, D. G. The PRISMA Group Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Plos Med**, v. 6, n.7, p. 1-6, 2009.

MULLATTI, N. LANDRE, E. MELLERIO, C. OLIVEIRA, A. J. LAURENT, A. TURAK, B. CHASSOUX, F. Stereotactic Thermocoagulation For Insular Epilepsy: Lessons From Successes And Failures. **Epilepsia**, v. 5, p. 1-15, 2019.

MULLIN, J. P. SHRIVER, M. ALOMAR, S. *et al*. Is SEEG Safe? A Systematic Review And Meta-Analysis Of Stereo-Electroencephalography- Related Complications. **Epilepsia**, v. 57, p. 386-401, 2016.

NAIDICH, T. P. KANG, E. FATTERPEKAR, G. M. *et al.* The Insula: Anatomic Study And MR Imaging Display At 1.5 T. **Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 222-232, 2004.

NAIR, D. R. BURGESS, R. MCINTYRE, C. C. LÜDERS, H. Chronic Subdural Electrodes In The Management Of Epilepsy. **Clin Neurophysiol**, v. 119, n. 1, p. 11-28, 2008.

**NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE)**. The Epilepsies: The Diagnosis And Management Of The Epilepsies In Adults And Children In Primary And Secondary Care. 2004.

NGUGI, A. K. BOTTOMLEY, C. KLEINSCHMIDT, I. SANDER, J. W. NEWTON, C. R. Estimation Of The Burden Of Active And Life-Time Epilepsy: A Meta Analytic Approach. **Epilepsia**, v. 51, p. 883-890, 2010.

NGUYEN, D. K. NGUYEN, D. B. MALAK, R. *et al.* Revisiting The Role Of the Insula In Refractory Partial Epilepsy. **Epilepsia**, v. 50, p. 510-520, 2009.

NGUYEN, D. K. ROULEAU, I. SENECHAL, G. *et al.* X-Linked Focal Epilepsy With Reflex Bathing Seizures: Characterization Of A Distinct Epileptic Syndrome. **Epilepsia**, v. 56, n. 7, p. 1098-1108, 2015.

NORONHA, A. L. A. BORGES, M. A. MARQUES, L. H. N. *et al.* Prevalence And Pattern Of Epilepsy Treatment In Different Socioeconomic Classes In Brazil. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 880-885, 2007.

OBAID, S. ZEROUALI, Y. NGUYEN, D. K. Insular Epilepsy: Semiology And Noninvasive Investigations. **Jclin Neurophysiol**, v. 34, n. 4, p. 315-323, 2017.

O'CONNOR, D. GREEN, S. HIGGINS, J. P. T. Defining The Review Question And Developing Criteria For Including Studies. In: Higgins JPT, Green S (Eds.). **Cochrane Handbook Of Systematic Reviews Of Intervention. Version 5.1.0** (Updated March 2011).

OSTROWSKY, K. ISNARD, J. RYVLIN, P. GUENOT, M. FISCHER, C. MAUGUIERE, F. Functional Mapping Of the Insular Cortex: Clinical Implication In Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsia**, v. 41, p. 681-686, 2000.

OSTROWSKY, K. MAGNIN, M. RYVLIN, P. ISNARD, J. GUENOT, M. MAU-GUIERE, F. Representation Of Pain And Somatic Sensation In The Human Insula: A Study Of Responses To Direct Electrical Cortical Stimulation. **Cereb Cortex**, v. 12, n. 4, p. 376-385, 2002.

PARK, Y. S. LEE, Y. H. SHIM, K. W. *et al.* Insular Epilepsy Surgery Under Neuronavigation Guidance Using Depth Electrode. **Childs Nerv Syst**, v. 25, p. 591-597, 2009.

PENFIELD, W. FAULK, M. E. JR. The Insula; Further Observations On Its Function. **Brain**. v. 78, n. 4, p. 445-470, 1955.

PENFIELD, W. KRISTIANSEN, K. **Epileptic Seizure Patterns**. Springfield: Charles C Thomas, 1951.

PERRY, M. S. DONAHUE, D. J. MALIK, S. I. *et al.* Magnetic Resonance Imaging–Guided Laser Interstitial Thermal Therapy As Treatment For Intractable Insular Epilepsy In Children. **J Neurosurg Pediatr**, v. 20, p. 575-582, 2017.

POLKEY, C. E. Clinical Outcome Of Epilepsy Surgery. **Curr Opin Neurol**, v. 17, p. 173-178, 2004.

Proposal For Revised Classification Of Epilepsies And Epileptic Syndromes. Commission On Classification And Terminology Of The International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 30, n. 4, p. 389-399, 1989.

PROSERPIO, P. COSSU, M. FRANCIONE, S. *et al.* Insular-Opercular Seizures Manifesting With Sleep-Related Paroxysmal Motor Behaviors: A Stereo- EEG Study. **Epilepsia**, v. 52, p. 1781-1791, 2011.

RIBAS, G. C. OLIVEIRA, E. A. *Insula E O Conceito De Bloco Cerebral Central*. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 1, p. 92-100, 2007.

ROPER, S. N. LEVESQUE, M. F. SUTHERLING, W. W. *et al.* Surgical Treatment Of Partial Epilepsy Arising From The Insular Cortex: Report Of Two Cases. **J Neurosurg**, v. 79, p. 266-269, 1993.

RYVLIN, P. CROSS, J. RHEIMS, S. Epilepsy Surgery In Children And Adults. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 11, p. 1114-1126, 2014.

RYVLIN, P. KAHANE, P. The Hidden Causes Of Surgery-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: Extratemporal Or Temporal Plus? Editorial Review. **Curr Opin Neurol**, v. 18, p. 125-127, 2005.

RYVLIN, P. MINOTTI, L. DEMARQUAY, G. *et al.* Nocturnal Hypermotor Seizures, Suggesting Frontal Lobe Epilepsy, Can Originate In The Insula. **Epilepsia**, v. 47, p. 755-765, 2006.

RYVLIN, P. PICARD, F. Invasive Investigation Of Insular Cortex Epilepsy. **J Clin Neurophysiol**, v. 34, p. 328-332, 2017.

RYVLIN, P. Avoid Falling Into The Depths Of The Insular Trap. **Epileptic Disord**, v. 8, p. 37-56, 2006.

SACKETT, D. L. ROSEMBERG, W. M. C. MUIR GRAY, J. A. *et al.* Evidence Based Medicine: What Is Na What It Isn't. **BMJ**, v. 312, n. 7012, p. 71-72, 1996.

SANTOS, C. M. C. PIMENTA, C. A. M. NOBRE, M. R. C. A Estrátégia PICO Para A Construção da pergunta de Pesquisa e Busca de Evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007.

SILFVENIUS, H. GLOOR, P. RASMUSSEN, T. Evaluation Of Insular Ablation In Surgical Treatment Of Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsia**, v. 5, p. 307-320, 1964.

ST. LOUIS, E. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. **Curr Neuropharmacol**, v. 7, p. 106–114, 2009.

STEPHANI, C. KOUBEISSI, M. Differences Of Intracranial Electrical Stimulation Thresholds In The Human Brain. **Brain Stimul**, v. 8, p. 724-729, 2015.

SUN, T. WANG, F. CUI, J. Insular Epilepsy. **People's Medical Publishing House**, 2013

SUN, T. WANG, F. Insular Cortex And Insular Epilepsy. **J Neurol Neurosci**, v. 6, n. 1, 2016.

SURBECK, W. BOUTHILLIER, A. NGUYEN, D. K. Refractory Insular Cortex Epilepsy: Clinical Features, Investigation And Treatment. **Future Neurol**, v. 5, p. 491-499, 2010.

SURBECK, W. BOUTHILLIER, A. WEIL, A. G. CREVIER, L. CARMANT, L. LORTIE, A. *et al*: The Combination Of Subdural And Depth Electrodes For Intracranial EEG Investigation Of Suspected Insular. **Epilepsia**, Perisylvian, v. 52, p. 458-466, 2011.

SURGES, R. SCOTT, C. A. WALKER, M. C. Peri-Ictal Atrioventricular Conduction Block In A Patient With A Lesion In The Left Insula: Case Report And Review Of The Literature. **Epilepsy Behav**, v. 16, p. 347-349, 2009.

TALAIRACH, J. BANCAUD, J. BONIS, A. SZIKLA, G. TOURNOUX, P. Functional Stereotaxic Exploration Of Epilepsy. **Confin Neurol**, v. 22, p. 328-331, 1962.

TERWEE, C. B. BOT, S. D. M. DE BOER, M. R. *et al*. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **J Clin Epidemiol**, v. 60, n. 1, p.34-42, 2007.

THURMAN, D. *et al*, Standards For Epidemiologic Studies And Surveillance Of Epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 7, p. 2-26, 2011.

TIRAKOTAI, W. SURE, U. BENES, L. *et al*. Image-Guided Transsylvian, Transinsular Approach For Insular Cavernous Angiomas. **Neurosurgery**, v. 53, p. 1299-1305, 2003.

TRAN, T. P. TRUONG, V. T. WILK, M. *et al*. Different Localizations Underlying Cortical Gelastic Epilepsy: Case Series And Review Of Literature. **Epilepsy Behav**, v. 35, p. 34-41, 2014.

TÜRE, U. YASARGIL, D. C. AL-MEFTY, O. *et al*. Topographic Anatomy Of The Insular Region. **J Neurosurg**, v. 90, p. 720-733, 1999.

TÜRE, U. YASARGIL, M. G. AL-MEFTY, O. YASARGIL, D. C. Arteries Of The Insula. **J Neurosurg**, v. 92, n. 4, p. 676-697, 2000.

UMAN, L. S. Systematic Reviews And Meta-Analyses. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.

UNNWONGSE, K. JEHI, L. BULACIO, J. *et al.* Contralateral Insular Involvement Producing False Lateralizing Signs In Bitemporal Epilepsy: A Stereo-Encephalography Case Report. **Seizure**, v. 21, p. 816-823, 2012.

VAN DER LOO, L. E. SCHIJNS, O. E. HOOGLAND, G. *et al.* Methodology, Out-Come, Safety And In Vivo Accuracy In Traditional Frame-Based Stereo-Electroencephalography. **Acta Neurochir**, v. 159, p. 1733-1746, 2017.

VARNAVAS, G. G. GRAND, W. The Insular Cortex: Morphological And Vascular Anatomic Characteristics. **Neurosurgery**, v. 44, p. 127-136, 1999.

VOGES, J. BÜNTJEN, L. SCHMITT, F. C. Radiofrequency-Thermoablation: General Principle, Historical Overview And Modern Applications For Epilepsy. **Epilepsy Res**, v.142, p. 113-116, 2018.

VON LEHE, M. WELLMER, J. URBACH, H. *et al.* Insular Lesionectomy For Refractory Epilepsy: Management And Outcome. **Brain**, v. 132, p. 1048-1056, 2009.

WANG, L. ZHANG, M. Z. ZHAO, J. Z. MENG, G. L. HAN, X. D. Clinical Features And Minimally Invasive Surgery Of Insular Lesions: Report Of 42 Cases. **Chin Med J**, Engl, v. 117, p. 1104-1108, 2004.

WEIL, A.G. FALLAH, A. LEWIS, E. C. BHATIA, S. Medically Resistant Pediatric Insular-Opercular/Perisylvian Epilepsy. Part 1: Invasive Monitoring Using The Parasagittal Transinsular Apex Depth Electrode. **J Neurosurg Pediatr**, v. 18, n. 5, p. 511-522, 2016.

WEIL, A. G. LE, N. M. JAYAKAR, P. *et al.* Medically Resistant Pediatric Insular-Opercular/Perisylvian Epilepsy. Part 2: Outcome Following Resective Surgery. **Jneurosurg Pediatr**, v. 18, n. 5, p. 523-535, 2016.

WELLS, G. A. SHEA, B. O'CONNELL, D. PETERSON, J. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em: fevereiro 2020.

WIESER, H. G. BLUME, W. T. FISH, D. GOLDENSOHN, E. HUFNAGEL, A. KING, D. *et al.* ILAE Commission Report. Proposal For A New Classification Of Outcome With Respect To Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 42, n. 2, p. 282-288, 2001.

YASARGIL, M. VON AMMON, K. CAVAZOS, E. *et al.* Tumours Of The Limbic And Paralimbic Systems. **Acta Neurochir**, v. 118, p. 40-52, 1992.

ZHANG, H. YAO, Q. ZHAO, X. *et al.* A Hypermotor Seizure With A Focal Orbital Frontal Lesion Originating In The Insula: A Case Report. **Epilepsy Res**, v. 82, p. 211-214, 2008.

## ANEXO 1 - ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS DE COORTE (Wells *et al.*, 2016)

Note: A study can receive a maximum of one point for each numbered item in the categories: **Selection** and **Outcome**. A maximum of two points can be given for a **comparability** category.

### Selection

1. Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✓
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✓
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2. Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✓
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3. Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✓
- b) structured interview ✓
- c) written self report
- d) no description

4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✓
- b) no

### Comparability

1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✓
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor) ✓

### Outcome

1. Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✓
- b) record linkage ✓
- c) self report
- d) no description

2. Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✓
- b) no

3. Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✓
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✓
- c) follow up rate < \_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

## ANEXO 2 - ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS TRANSVERSAIS (Wells *et al.*, 2016)

Note: A study can receive a maximum of one point for each numbered item in the categories: **Selection** and **Outcome**. A maximum of two points can be given for a **comparability** category.

### **Selection:** (Maximum 3 stars)

#### 1. Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population (all subjects or random sampling) ✓
- b) Somewhat representative of the average in the target population (non-random sampling) ✓
- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

#### 2. Non-respondents:

- a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. ✓
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

#### 3. Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool. ✓
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.
- c) No description of the measurement tool.

### **Comparability:** (Maximum 2 stars)

#### 1. The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one) ✓
- b) The study control for any additional factor. ✓

### **Outcome:** (Maximum 2 stars)

#### 1. Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment. ✓
- b) Record linkage. ✓
- c) Self report.
- d) No description.

#### 2. Statistical test:

- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value) ✓
- b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.