

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÊMICO COM USO DE TERAPIA DE REPERFUSÃO (rt-PA)  
OU HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA**

**ROSANE BRONDANI**

Porto Alegre

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÊMICO COM USO DE TERAPIA DE REPERFUSÃO (rt-PA)  
OU HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA**

**ROSANE BRONDANI**

Orientador: Prof. Dr. MARINO MUXFELDT BIANCHIN

Tese apresentada como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Doutora em Medicina: Ciências  
Médicas da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Brondani, Rosane  
CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS ACIDENTE  
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO COM USO DE TERAPIA DE  
REPERFUSÃO (rt-PA) OU HEMICRANIECTOMIA  
DESCOMPRESSIVA / Rosane Brondani. -- 2015.  
175 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Epilepsia pós-AVC. 2. Terapia de Reperusão. 3.  
Hemicraniectomia Descompressiva. 4. Artéria cerebral  
média maligna. 5. Crises epilépticas agudas. I.  
Bianchin, Marino Muxfeldt, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho a todas as crianças,  
em especial meus filhos Rafael e Leonardo,  
para que nunca esqueçamos a nossa essência,  
onde o doce é sempre mais gostoso,  
as cores são mais vivas,  
a gargalhada sempre mais engraçada e  
os sonhos sempre possíveis!

A educação foi a ferramenta mais importante para as realizações dos meus sonhos.

Como disse Paulo Freire:

“Educação não transforma o mundo. Educação muda pessoas.  
Pessoas transformam o mundo”.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a instituição Hospital de Clínicas de Porto Alegre por fazer parte da minha vida desde 1989. Instituição onde fiz minha graduação, residência, mestrado e agora o doutorado. Já são tantos anos de convivência com os funcionários do HCPA, que a sensação de estar em casa acaba sendo inerente.

À UFRGS, sobretudo à Faculdade de Medicina. Medicina, ciência que sempre nos surpreende com novos desafios, que teima em nos tirar o sono, que por vezes nos impede de ficarmos juntos de nossos familiares. Entretanto, ao final de dias exaustivos, percebemos que nascemos para sermos médicos e o quanto somos realizados com nossa profissão.

Escolas com todos os professores que fizeram parte da minha formação: antigo Grupo Escolar da Sede que após transformou-se na Escola Estadual de 1ºGrau João Przyczynski na cidade de Guarani das Missões. Ao Colégio Medianeira, cidade de Cerro Largo, onde fiz o ensino médio. Em especial ao Irmão Wendelino. Muito obrigada de forma muito especial a este grupo de pessoas que dentro da sua simplicidade, mas com muita competência, sempre incentivaram a busca dos meus objetivos.

Meu querido amigo e orientador, Prof. Marino Muxfeldt Bianchin, pelo incentivo, pelo exemplo, pelo dinamismo com sua competência, por mostrar que sempre é possível fazer melhor! Agradeço também a compreensão e solidariedade nos momentos difíceis enfrentados neste último ano. Por não ter desistido de me fazer seguir em frente. Obrigada Marino, sempre te terei como referência!

À equipe da Neurovascular, Dras Andrea Almeida e Sheila Martins, pela cooperação profissional indispensável nesse período de imersão em estudos, pela amizade, pelo incentivo sempre tão significativo.

Aos colegas do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, amigos que foram muito importantes no seguimento desta jornada. Colegas contratados, em especial à Dra Suzana Schonwald, professores, residentes e funcionários.

Ao residente e futuro colega de especialidade, Pedro Abrahim Cherubini e a colega Marina Amaral de Oliveira, pelo incansável apoio na construção deste trabalho.

Ao CNPq e à FAPERGS, pelo apoio financeiro.

Aos pacientes, que na simplicidade de suas palavras nos mostram o quanto a vida é o bem mais precioso que possuímos e o quanto as relações humanas nos transformam. Assim como a alegria de um sorriso pode iluminar nossa estrada. Espero sempre ter muito presente, que o principal objetivo de tudo isto será sempre a busca pela conduta mais adequada para o bem estar de todos nós.

Aos meus familiares, meu pai Elvio, minha mãe Amalia e meu irmão Marcos, que tenho certeza, ficarão muito felizes com a concretização deste sonho. O abraço ficará em pensamento. Meus irmãos Lucia, Tonho e Catia, com todos os seus familiares, família sempre muito unida e solidária. Seguimos juntos!

Ao companheiro de uma vida, Luiz Antonio, por compreender e sempre incentivar-me em novos desafios. Segundo José Saramago: “Filho é um ser que nos emprestaram para um curso intensivo de como amar alguém além de nós mesmos, de como mudar nossos piores defeitos para darmos os melhores exemplos e de aprendermos a ter coragem.” Lição aprendida. A vocês, Rafael e Leonardo, meus filhos queridos e amados por terem me proporcionado sentir o significado desse amor impossível de qualquer tentativa de definição.

Para tudo há um tempo, para cada coisa  
há um momento debaixo dos céus:  
tempo para nascer, e tempo para morrer  
tempo para plantar e tempo para arrancar o que foi plantado  
tempo para matar e tempo para sarar  
tempo para demolir e tempo para construir  
tempo para chorar e tempo para rir  
tempo para gemer e tempo para dançar.

(Eclesiastes 3, 1-4)

## RESUMO

**Base teórica:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a causa mais comum de novos diagnósticos de epilepsia no idoso. Embora a epilepsia pós-AVC seja um fenômeno clínico reconhecido há muito tempo, seguem muitas questões não resolvidas. Além disso, nas últimas duas décadas, o tratamento do AVC isquêmico sofreu mudanças radicais com a introdução da trombólise e da hemicraniectomia descompressiva (HD) para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média (ACM). As consequências destas duas novas abordagens terapêuticas nas características da epilepsia pós-AVC ainda são pouco exploradas.

**Objetivo:** Estudar as características e estimar fatores de risco para as crises epiléticas ou a epilepsia pós-AVC em pacientes submetidos ao tratamento agudo (Estudo 1) ou HD para infarto maligno de ACM (Estudo 2).

**Métodos:** O estudo 1 é uma coorte de 153 pacientes submetidos a trombólise. Variáveis estudadas incluíram fatores de risco para o AVC e variáveis associadas ao AVC isquêmico agudo e trombólise. Utilizamos a análise de regressão de Cox para o estudo das variáveis que se associaram de forma independente com crises epiléticas, epilepsia pós-AVC e o desfecho do AVC. O estudo 2 é também uma coorte que retrospectivamente avaliou 36 pacientes com infarto maligno de ACM tratados com HD. Tempo, incidência e fatores de risco para crises epiléticas e desenvolvimento de epilepsia foram analisados.

**Resultados: Estudo 1:** 74 pacientes (48,4%) eram mulheres; média de idade foi 67,2 anos (DP=13,1). Média do NIHSS na chegada foi 10,95 (DP=6,25) e 2,09 (DP=3,55) após 3 meses. Transformação hemorrágica ocorreu em 22 (14,4%) dos pacientes. Foi considerado desfecho bom classificação na escala modificada de Rankin (mRS) 0-1, sendo encontrado em 87 (56,9%) dos pacientes. Vinte e um pacientes (13,7%) tiveram crises epiléticas e 15 (9,8%) desenvolveram epilepsia após a trombólise. Crises epiléticas foram associadas de forma independente com transformação hemorrágica e desfecho não favorável (mRS  $\geq$  2) em três meses após o AVC. Transformação hemorrágica e mRS  $\geq$  2 avaliados em 3 meses, associaram-se de forma independente com epilepsia pós-AVC. Crises epiléticas surgiram como um fator de risco independente para desfecho pobre. **Estudo 2.** A média de seguimento dos pacientes foi de 1.086 (DP= 1.172) dias. Nove pacientes morreram antes



de receberem alta hospitalar e no período de um ano, 11 pacientes haviam morrido. Quase 60% alcançaram mRS  $\leq 4$ . Treze pacientes desenvolveram crises dentro da primeira semana após o AVC. No total, crises epiléticas ocorreram em 22 (61%) dos 36 pacientes. Dezenove pacientes (56%) dos 34, sobreviveram ao período agudo e desenvolveram epilepsia após infarto da ACM e HD. Questionamos aos pacientes ou responsáveis se eles se arrependiam de terem autorizado a HD no momento do AVC. Também foi perguntado se eles autorizariam a HD novamente. Trinta e dois (89%) não se arrependiam de ter autorizado a HD no momento do infarto agudo da ACM, e autorizaria novamente em retrospecto.

**Conclusão:** Confirmamos que as frequências de crises ou epilepsia pós-AVC e trombolítico são comparáveis com as frequências das décadas da era pré-trombólise e confirmamos a alta incidência de crises epiléticas e epilepsia após infartos malignos de ACM submetidos a HD. Em nosso estudo, as crises epiléticas associaram-se de forma independente com pior prognóstico após terapia trombolítica.

**Palavras chave:** terapia de reperfusão; epilepsia pós-AVC; crises epiléticas agudas; prognóstico do AVC; fatores de risco para crises epiléticas; fatores de risco para epilepsia; artéria cerebral média maligna; hemicraniectomia descompressiva.

## ABSTRACT

**Background:** The most common cause of newly diagnosed epilepsies in the elderly is stroke. Although post-stroke epilepsy is a well-studied stroke complication, many questions remain unsolved. In addition, during the past two decades, the treatment of stroke has changed dramatically with the introduction of thrombolysis for treatment of acute ischemic stroke (AIS) and decompressive hemicraniectomy (DHC) for malignant middle cerebral artery infarction (MCA). The consequences of these two new therapeutic approaches for characteristics of post-stroke epilepsy remains poorly explored.

**Objective:** To study characteristics and estimate risk factors for acute seizures or post-stroke epilepsy in patients submitted to thrombolysis for treatment of acute stroke (Study 1) or DHC for malignant MCA infarction.

**Methods:** Study 1 is a cohort study of 153 patients submitted to thrombolysis. Variables studied included risk factors for stroke, and variables related to acute stroke and thrombolysis. Variables independently associated with seizures, pos-stroke epilepsy or stroke outcome were defined using Cox regression analysis. Study 2 is also a cohort study that retrospectively assessed 36 patients with malignant stroke of the MCA submitted to DHC. Timing, incidence and plausible risk factors for seizure and epilepsy development were analyzed in these patients.

**Results:**       **Study 1.** Seventy-four patients (48.4%) were female; mean age of patients was 67.2 years-old (SD=13.1). Initial NIHSS mean score was 10.95 (SD=6.25) and 2.09 (SD=3.55) after three months. Hemorrhagic transformation occurred in 22 (14.4%) patients. A good outcome, as defined by a modified Rankin Scale (mRS) of 0-1, was observed in 87 (56.9%) patients. Twenty one (13.7%) patients had seizures and 15 (9.8%) patients developed epilepsy after thrombolysis. Seizures were independently associated with hemorrhagic transformation and with mRS  $\geq$  2 three months after stroke. Hemorrhagic transformation and unfavorable outcome, as measured by mRS  $\geq$  2 after three months, were variables independently associated with post-stroke epilepsy. Seizures emerged as an independent factor for poor outcome in stroke thrombolysis.       **Study 2.** Mean patient follow-up time was of 1.086 (SD=1.172) days. Nine patients died before

being discharged and after one year eleven patients died. Almost 60% had the modified Rankin score  $\leq 4$ . Thirteen patients developed seizures within the first week after stroke. In total, seizures occurred in 22 (61%) of 36 patients. Nineteen patients (56%) out of 34 patients who survived the acute period developed epilepsy after MCA infarcts and DHC. Also, we asked patients or the person responsible for them whether they regretted, in retrospect, having authorized DHC at the time of the stroke. It was also asked whether they would authorize DHC again. Thirty- two (89%) did not regret having authorized DHC at the time of acute MCA infarct, and would authorize DHC again in retrospect.

**Conclusion:** We confirm that seizures or post-stroke epilepsy rates after thrombolysis are comparable with rates from pre-thrombolysis decades and a high incidence of seizures and epilepsy after malignant MCA infarcts submitted to DHC. In our study, seizures were an independent risk factor associated with worst outcome after thrombolysis therapy.

**Key Words:** reperfusion therapy; post-stroke epilepsy; acute seizures; stroke outcome; risk factors for seizures; risk factors for epilepsy; malignant middle cerebral artery; decompressive hemicraniectomy.

## Lista de Ilustrações

Figura 01 - Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações para a trombólise.....	21
Figura 02 - Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações para a hemicraniectomia descompressiva.....	22
Figura 03 – Modelo para razão de chance estimada para desfecho favorável em 3 meses em pacientes tratados com rt-PA comparados com controles de acordo com o tempo de início do tratamento.....	34
Figura 04 – Sinal da artéria cerebral média hiperdensa .....	38
Figura 05 – Hipoatenuação do núcleo lentiforme.....	38
Figura 06 – Hipoatenuação córtico-subcortical .....	39
Figura 07 – Hiperdensidade de ACM na TC e angiotomografia.....	39
Figura 08 – TC sem contraste com sinais de edema difuso e perda de diferenciação córtico-subcortical em mais de 1/3 do território da ACM com vaso hiperdenso na fissura silviana. RM com difusão que define o grande território infartado de ACM .....	40
Figura 09 – O método ASPECTS .....	40
Figura 10 – ASPECTS escore .....	41
Figura 11 – Tipos de Transformação Hemorrágica (Classificação do ECASS) .....	44
Figura 12 – Formação do edema cerebral .....	46
Figura 13 – Achados na imagem cerebral antes e após hemicraniectomia descompressiva no infarto maligno de ACM .....	49
Figura 14 - Cirurgia descompressiva e pressão intracraniana .....	52
Figura 15 – Comparação de desfechos após 12 meses de infarto maligno de ACM por critérios de escores na escala de Rankin (melhor tratamento médico versus hemicraniectomia) .....	55

## **Lista de Tabelas**

Tabela 01 – Escala de Rankin modificada .....	35
Tabela 02 – Classificação das crises epiléticas (1981).....	60
Tabela 03 – Classificação das crises epiléticas (2010) .....	63
Tabela 04 – Estudos que avaliaram crises epiléticas após AVC .....	70
Tabela 05 – Estudos que avaliaram crises epiléticas em pacientes submetidos a tratamento trombolítico .....	83

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACA: artéria cerebral anterior
- ACM: artéria cerebral média
- ACP: artéria cerebral posterior
- ADC: coeficiente aparente de difusão
- ADEM: encefalomielite aguda e disseminada
- AIT: acidente isquêmico transitório
- ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT score*
- ASCO: A-Aterosclerose; S-Doença de pequenas artérias; C-Causa cardíaca; O-Outras etiologias
- ATLANTIS: *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*
- AVC: acidente vascular cerebral
- AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico
- AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico
- CBFr: fluxo sanguíneo cerebral relativo
- CBVr: volume sanguíneo cerebral relativo
- DECIMAL: *The DEcompressive Craniectomy In MALignant MCA Infarction*
- DEMITUR TRIAL: *DEcompressive surgery for the treatment of Malignant Infarction of the middle cerebral artery: a randomized, controlled trial in a TURkish population*
- DESTINY: *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery*
- DM: diabetes melito
- DRM: difusão na Ressonância Magnética de Encéfalo
- DWI: imagens ponderadas por difusão
- ECASS: *European Cooperative Acute Stroke Study*

- EEG: eletroencefalograma
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*
- HAMLET: *Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening Edema trial*
- HAS: hipertensão arterial sistêmica
- HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HD: hemicraniectomia descompressiva
- HeADDFIRST: *Hemicraniectomy And Durotomy upon Deterioration From Infarction Related Swelling Trial*
- HR: *hazard ratio*
- HSA: hemorragia subaracnoidea
- ILAE: *International League against Epilepsy*
- IM: infarto maligno
- IV: intravenoso
- MMP: metaloproteinases da matriz
- mRS: escala de Rankin modificada
- NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*
- NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*
- NNT: número necessário para tratar
- OR: odds ratio
- PA: pressão arterial
- PAS: pressão arterial sistólica
- PTC: perfusão na Tomografia Computadorizada de Crânio
- PRM: perfusão na Ressonância Magnética de Encéfalo
- RM: Ressonância Magnética
- RME: Ressonância Magnética de Encéfalo

- RRA: redução de risco absoluto
- RRR: redução de risco relativo
- rt-PA: ativador recombinante do plasminogênio tecidual
- SSS: *Scandinavian Stroke Scale*
- tPA: ativador do plasmingêno tecidual
- TC: tomografia computadorizada
- TCC: tomografia computadorizada de crânio
- TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*
- TTP: tempo de pico do contraste
- UV: unidade vascular



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....</b>	<b>23</b>
2.2.1. ASPECTOS GERAIS .....	23
2.2.2. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO AVC ISQUÊMICO .....	26
2.2.3. AVANÇOS NO TRATAMENTO DO AVC ISQUÊMICO .....	29
<b>2.3. TRATAMENTO TROMBOLÍTICO NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO     AGUDO .....</b>	<b>31</b>
2.3.1. ASPECTOS GERAIS NO USO DO TROMBOLÍTICO .....	31
2.3.2. USO DE ESCALAS NO AVC ISQUÊMICO.....	34
2.3.4. PREDITORES DE PROGNÓSTICO APÓS TROMBÓLISE .....	42
2.3.5. TIPOS DE TRANSFORMAÇÃO HEMORRÁGICA APÓS TROMBÓLISE.....	42
<b>2.4. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO MALIGNO.....</b>	<b>44</b>
2.4.1. ASPECTOS GERAIS DO INFARTO MALIGNO .....	44
2.4.2. EDEMA CEREBRAL APÓS INFARTO MALIGNO .....	46
2.4.3. IMAGEM E PREDITORES DO CURSO MALIGNO DO AVC .....	47
2.4.4. TRATAMENTO CONSERVADOR .....	50
<b>2.5. HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL     ISQUÊMICO MALIGNO .....</b>	<b>50</b>
2.5.1. ASPECTOS CIRÚRGICOS .....	50
2.5.2. OBJETIVOS DA HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO TRATAMENTO DO INFARTO MALIGNO DE ACM.....	51
2.5.3. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO INFARTO MALIGNO DE ACM .....	53
2.5.4. QUESTÕES ÉTICAS E CONTROVÉRSIAS DA HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA.....	55
<b>2.6. EPILEPSIA .....</b>	<b>57</b>
2.6.1. ASPECTOS GERAIS DA EPILEPSIA .....	57
2.6.2. CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA .....	58
2.6.3. INVESTIGAÇÃO NA EPILEPSIA .....	64

2.6.4. TRATAMENTO NA EPILEPSIA.....	65
<b>2.7. EPILEPSIA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....</b>	<b>67</b>
2.7.1. CRISES PRECOCES E TARDIAS APÓS AVC.....	67
2.7.2. FATORES DE RISCO PARA CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS AVC.....	72
2.7.3. IMPACTO DAS CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA SOBRE O PROGNÓSTICO DO AVC ISQUÊMICO .....	76
2.7.4. CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA .....	77
2.7.5. HIPERGLICEMIA E CRISES EPILÉPTICAS PÓS-ISQUEMIA .....	79
2.7.6. TROMBÓLISE E CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA.....	80
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>84</b>
<b>4.OBJETIVOS .....</b>	<b>87</b>
4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO .....	87
4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	87
<b>5. ARTIGOS (IN ENGLISH) .....</b>	<b>89</b>
5.1. SEIZURES AND EPILEPSY AFTER THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: A COHORT STUDY.....	90
5.2. SEIZURES AND EPILEPSY AFTER DECOMPRESSIVE HEMICRANIECTOMY FOR MALIGNANT MIDDLE CEREBRAL ARTERY STROKE.....	122
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>148</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>153</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um grande desafio para a área da saúde, uma vez que ainda ocupa o primeiro lugar nas estatísticas em mortes e incapacidade física, social e cognitiva em nosso país (1). A epilepsia é uma condição crônica comum afetando todas as idades e com prevalência variável nas diferentes regiões do mundo. Evidências apontam para uma relação de causalidade entre epilepsia e situação de privação social talvez associados a hipóxia perinatal, traumatismo crânio encefálico e doença cerebrovascular (2). Em todo o mundo, mas principalmente nos países em desenvolvimento, estas duas doenças representam um crescente encargo para a sociedade, a família e o indivíduo.

O AVC isquêmico (AVCi) resulta de uma oclusão vascular que reduz o fluxo sanguíneo cerebral para a área do cérebro irrigada pela artéria ocluída. É uma doença dinâmica, complexa e multifatorial. O AVCi representa aproximadamente 80% de todas as patologias cerebrovasculares. Pode ser trombótico ou embólico, desde que a oclusão seja causada pela obstrução da artéria por um trombo (3). Vários foram os avanços no entendimento e tratamento desta doença, abrindo oportunidades para novos métodos preventivos, tratamento de fase aguda e reabilitação. O tratamento de reperfusão com o uso de terapia trombolítica como o ativador recombinante do plasminogênio tecidual (rt-PA), lançado pelo estudo NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) em 1995 (4), consolidou-se como único tratamento de fase aguda capaz de modificar a história natural da doença, aumentando significativamente a chance de recuperação completa e, da mesma forma, a chance de redução de incapacidade (5). Em todo o mundo, procura-se orientar a população para o reconhecimento dos sinais de alerta do AVC buscando o atendimento de emergência com maior brevidade possível. Surgiu a clássica frase: “tempo perdido é cérebro perdido” (6).

A necessidade da agilidade no processo de reconhecimento, diagnóstico e tratamento, medida pelo indicador tempo porta-agulha (tempo decorrido entre a chegada do paciente na “porta” do hospital até o início da infusão do rt-PA) (7) forçou a criação das unidades vasculares (UV). As UVs constituem unidades de aplicação de protocolos de atendimento rápido para redução dos tempos de intervenção. Sem dúvida, estas unidades

vasculares representaram um substancial avanço no AVC. Além de serem efetivas e apropriadas para todos os subtipos de AVC, proporcionaram a criação de equipes multiprofissionais com foco no cuidado e atenção do AVC (8). Tudo isso, explica os motivos pelos quais as UVs têm conseguido reduzir taxas de mortalidade e incapacidade secundárias à doença cerebrovascular.

O subtipo de AVCi que envolve a artéria cerebral média (ACM) com importante efeito de massa e por isso chamado de infarto maligno representa 1-10% dos AVCi, apresenta taxas de mortalidade que podem ser superiores a 80% dos pacientes acometidos tendo como principal componente o edema cerebral e conseqüentemente a hipertensão intracraniana (9). A hemicraniectomia descompressiva (HD) reduz de forma significativa a taxa de mortalidade dos pacientes com Infarto Maligno de ACM (10). Muitas são as discussões sobre o grau de incapacitação dos sobreviventes. Até que ponto, nós médicos, temos a noção clara do significado deste termo “desfecho favorável” dentro do contexto de uma doença cuja escolha pode estar entre a incapacidade moderada a severa ou a morte? A resposta pode estar no consentimento retrospectivo junto à família, cuidador e o próprio paciente (11).

A epilepsia é uma patologia que carrega um estigma social ainda grande. A epilepsia passa a significar perdas em diferentes áreas: física, saúde, emprego, relações sociais e familiares, autoestima e autoconfiança, contribuindo para uma diminuição da qualidade de vida e até, isolamento (12). A doença cerebrovascular é uma causa comum de epilepsia secundária. O AVC é responsável por mais de 30% dos novos diagnósticos de crises epiléticas em pacientes com mais de 60 anos de idade (13). Nos pacientes idosos, a doença cerebrovascular é a condição antecedente mais comum de epilepsia (14). Diante do exposto, é preciso fortalecer a ideia da prevenção: quando prevenimos o AVC estamos de certa forma também, prevenindo a epilepsia. Esta prevenção passa por adotar estilo de vida mais saudável, tendo atitudes de saúde, como: não fumar, não beber, praticar exercícios físicos, cuidar da alimentação, da obesidade e do colesterol, controlar de forma adequada a pressão arterial e o diabetes (15).

O tratamento de reperfusão vem mudando a história natural do AVC isquêmico em determinadas populações (3). Entre as estratégias endovasculares para o tratamento do

AVCi agudo, temos a recanalização química e a recanalização mecânica. Atualmente, a medicação usada na recanalização química é o rt-PA. A recanalização mecânica inclui estratégias como trombectomia, sucção ou ruptura do trombo (16). É provável que o uso do trombolítico possa alterar também a incidência de crises pós-AVC, nos períodos precoces ou tardios, e talvez no desenvolvimento de epilepsia pós-AVC.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de crises epiléticas e epilepsia, vários são encontrados nos pacientes com Infarto Maligno de ACM, como o envolvimento cortical, a extensão da área infartada, a gravidade do AVC e pacientes jovens que muitas vezes são afetados por esta condição devido à dissecação carotídea (13, 17). Até a chegada e consolidação do procedimento cirúrgico de hemicraniectomia descompressiva, eram poucos os pacientes sobreviventes deste grave subtipo de AVCi. Atualmente, temos pacientes com tempos de seguimento extenso, alguns completando uma década do evento cerebrovascular e do procedimento cirúrgico. Desconhece-se até que ponto esta intervenção pode modificar a frequência da epilepsia.

Partimos da observação do nosso dia a dia no atendimento dos pacientes com patologia neurovascular, nestes dois contextos, grupo que recebeu tratamento de reperfusão com o uso do rt-PA e o grupo de pacientes pós-hemicraniectomia descompressiva por Infarto Maligno de ACM. Ambos parecem apresentar mais crises epiléticas, com alguns tendo desenvolvido epilepsia de difícil controle. Também são poucos os dados na literatura sobre a repercussão que isso possa ter sobre o prognóstico destes pacientes. Considerando o escasso aporte de informações a respeito deste tema, decidimos pela realização deste estudo buscando compreender a epilepsia pós-AVC no contexto destes novos tratamentos que vem mudando a história do AVCi nos últimos 20 anos.

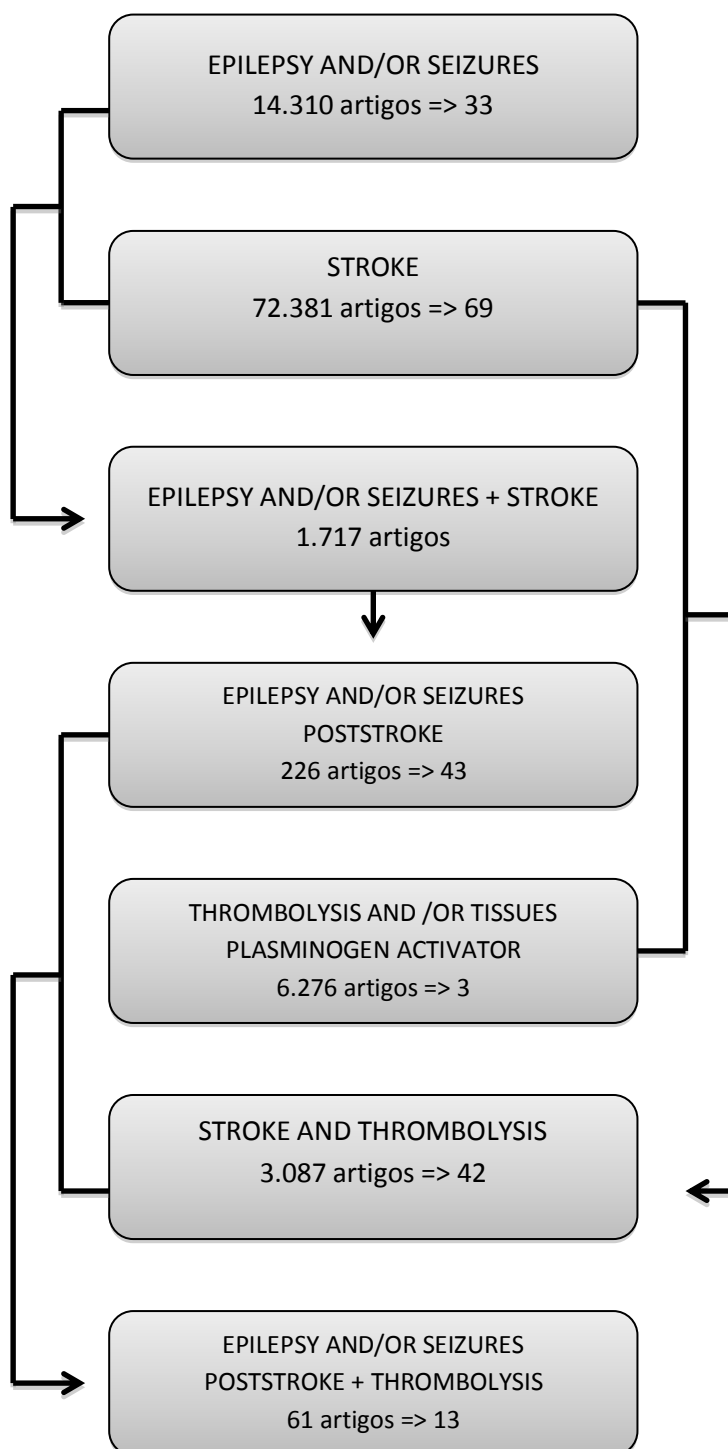
## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES**

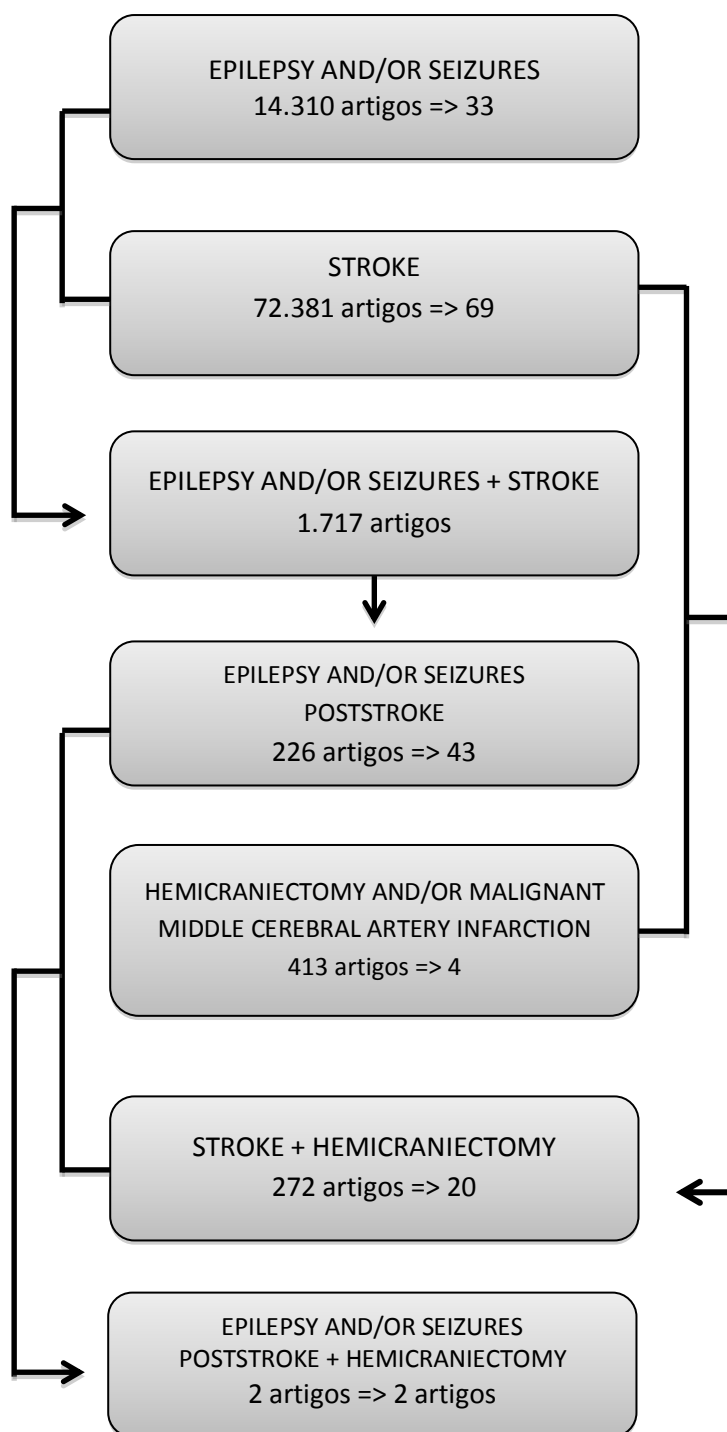
Esta revisão de literatura está focada no estudo das crises epiléticas e epilepsia decorrentes de dois tratamentos atuais do acidente vascular cerebral isquêmico: a trombólise com o uso do rt-PA, e a hemicraniectomia descompressiva como intervenção usada para o tratamento do edema decorrente do infarto maligno de artéria cerebral média. A estratégia de busca envolveu a base de dados do PubMed, SciELO e LILACs no período de 1990 a 2015.

Para a revisão de AVC e epilepsia, restringiu-se o período de busca para os últimos 5 anos, sem excluir artigos conceituados mais antigos (Figura 01 e 02).

A bibliografia de artigos selecionados também foi examinada, e os resultados de estudos relevantes adicionais foram incorporados a presente revisão.



**Figura 01: Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações:** tendo como fator de estudo: “stroke”; “cerebrovascular disease”; “thrombolysis”; “tissue plasminogen activator”; e desfecho: “epilepsy” and/or “poststroke seizures”.



**Figura 02: Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações:** tendo como fator de estudo: “stroke”; “cerebrovascular disease”; “hemicraniectomy”; “malignant cerebral artery infarction”; e desfecho: “epilepsy” and/or “poststroke seizures”.



## **2.2. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

### **2.2.1. ASPECTOS GERAIS**

O AVC é a segunda maior causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo, tendo um forte impacto econômico e social (18). Os AVCs causam 9% de todas as mortes mundiais, perdendo somente para as doenças isquêmicas cardíacas (19). Em 2007, foi responsável por 1 a cada 18 óbitos nos Estados Unidos da América (20). Porém, projeta-se que, nas próximas décadas, além de continuar sendo a principal causa de incapacitação, o AVC também será a principal causa de morte no mundo (21, 22). O risco é maior em homens do que mulheres, pretos do que brancos, e população de maior idade do que jovens (3, 23), embora, a média de idade tenha reduzido de 71.2 anos em 1993/1994 para 69.2 anos em 2005 (23). Aproximadamente 12% de todos esses óbitos ocorrem em pacientes com menos de 65 anos (24). A incapacidade é outra característica que faz do AVC uma doença devastadora, principalmente quando afeta pessoas jovens (18-50 anos) com complicações que podem reduzir as habilidades motoras, cognitivas e a independência funcional, com consequências ao longo de toda a vida (25).

A distribuição desses eventos é nitidamente desigual, pois 85% desses óbitos ocorrem em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento, e um terço atinge pessoas economicamente ativas (26-28). No Brasil, O AVC é a principal causa de morte, correspondendo a 30% dos óbitos (1). A mortalidade nos primeiros trinta dias após o AVC isquêmico (AVCi) está entre 8-12% para pacientes entre 45 a 64 anos de idade (29, 30). A principal causa de óbito após AVCi são as complicações (pneumonia aspirativa, úlceras de pressão, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, outros transtornos infecciosos e metabólicos) que ocorrem em 23 a 50% dos casos (31). No estudo de Framingham, foram avaliados os sobreviventes de AVCi com 65 anos ou mais após 6 meses do evento neurológico, 50% apresentavam o mesmo grau de hemiparesia, 30% incapazes de caminhar sem auxílio, 19% apresentavam afasia e 26% estavam institucionalizados (32).

O AVC é definido como aparecimento súbito de sintomas e/ou sinais causados por perda de uma função cerebral focal, algumas vezes global (aplicável para pacientes em coma profundo e para aqueles com hemorragia subaracnoide), sem outra causa aparente a

não ser a de origem vascular (18). Quem sofreu um AVC tem nove vezes mais chance de sofrer outro evento semelhante (24), assim, tornam-se fundamentais os cuidados para a sua prevenção. O conhecimento das principais causas que podem levar a esta doença, a sua fisiopatologia, o seu quadro clínico e os meios diagnósticos e prognósticos são fundamentais para o tratamento e definição de estratégias de prevenção (33). A prevenção secundária de eventos vasculares na doença cerebrovascular assume papel crucial para a mudança deste cenário de doença que mais mata no nosso país. Classicamente, os fatores de risco dividem-se em tratáveis e não tratáveis. Entre os não-tratáveis estão sexo, idade, raça e genética. Entre os tratáveis estão: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), hipercolesterolemia, síndrome metabólica, cardiopatias (em especial a fibrilação atrial), sedentarismo, obesidade, apneia do sono, alcoolismo e distúrbios de coagulação (15). A prevenção do AVC será estabelecida com a detecção e controle rígido destes fatores de risco, com emprego de medicações antitrombóticas e, eventualmente, de procedimentos intervencionistas (34-36). Acredita-se que pelo menos 80% dos eventos recorrentes possa ser prevenido com o uso de uma abordagem que inclui modificação da dieta, atividade física, redução dos níveis pressóricos, cessação do tabagismo, terapia antiplaquetária e uso de estatina (15, 33, 37, 38). Na verdade, na última década, já tem sido documentada a redução na incidência e mortalidade por AVC em nações desenvolvidas ao longo do mundo (39-42), provavelmente associado a ótima combinação de medicações, o melhor controle de fatores de risco vasculares (36, 42) e a melhora no tratamento do AVCi agudo nas instituições incluindo os centros especializados em AVC (43).

Os AVCs são categorizados em AVCi, aproximadamente 80% dos casos, hemorragia intracerebral, em torno de 15% dos casos, ou hemorragia subaracnóidea, 5% de todos os casos (18). Os acidentes isquêmicos transitórios (AIT), tradicionalmente definidos como episódios neurológicos de origem vascular com duração menor de 24h mais recentemente foram classificados como eventos neurológicos transitórios sem sinais de infarto agudo no exame de imagem (44). Esta nova definição deve-se ao fato que em pelo menos 25% dos pacientes com AITs, observou-se lesão tecidual permanente na Ressonância Magnética de Encéfalo (RME) (45). O escore ABCD<sup>2</sup> (46) é usado para a estratificação de risco de um AIT para recorrência precoce de novo evento (18). Outro dado interessante em relação aos AITs é sua associação com doença carotídea,

aproximadamente 50% dos pacientes que tiveram um AVC secundário a doença carotídea, quando entrevistados de forma mais minuciosa, relatam sintomatologia de AIT precedendo o AVC (35).

Esta revisão está focada no estudo do AVCi, os quais podem ser causados pela trombose no próprio sítio arterial, origem embólica ou hipoperfusão sistêmica (20). A oclusão vascular que reduz o fluxo sanguíneo para a região cerebral suprida por esta artéria é o evento central no AVCi agudo (3). A extensão da lesão isquêmica final é proporcional à duração e à gravidade da redução do fluxo sanguíneo cerebral (47). Logo após os primeiros minutos, durante o processo da redução crítica da circulação sanguínea cerebral, observa-se redução da pressão de perfusão cerebral distal com evidência de três compartimentos distintos: região central com infarto estabelecido (centro ou core); região intermediária com baixa perfusão e tecido com isquemia, mas sem infarto (penumbra); e região periférica somente com baixa perfusão (oligúemia) (48-50). O core isquêmico (núcleo central de tecido infartado) geralmente com fluxo inferior a 25% do normal, se forma imediatamente após a oclusão vascular e se expande progressivamente nas 24 horas subsequentes, com a redução progressiva da área de penumbra a medida que o tempo passa. O fluxo sanguíneo cerebral normal é de aproximadamente 50 a 60 ml/ 100g/ min. A zona penumbra fica ao redor deste núcleo central, ela ocorre quando o fluxo reduz para 20 ml/ 100g/ min (51). Esta área de penumbra é o alvo terapêutico nas terapias de reperfusão no AVCi por representar tecido cerebral em sofrimento mas ainda viável, ou seja, com possibilidade de reversão e salvamento (5, 18, 47, 49). Concomitante à redução do fluxo sanguíneo para a área isquêmica há a perda do mecanismo de autorregulação cerebral, tornando a pressão de perfusão cerebral dependente da pressão arterial (PA). Desta forma, torna-se fundamental manter a normovolemia e níveis tensionais adequados. Quanto mais proximal a obstrução vascular, mais dependente será o fluxo sanguíneo cerebral destes parâmetros fisiológicos (5). Uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) poderá estender a área isquêmica e aumentar a área de necrose (49).

Ao nível tecidual, na isquemia cerebral aguda, há uma falência energética com interrupção da homeostase iônica, liberação de glutamato, disfunção dos canais de cálcio, liberação de radicais livres, disfunção mitocondrial, quebra de membrana, ativação da cascata inflamatória, assim como necrose e apoptose (47). Um novo conceito de lesão

isquêmica considera neurônios, astrócitos, e estruturas vasculares e suas interações como sendo uma unidade neurovascular (52). Perturbação do complexo de sinalização e interações entre componentes da unidade neurovascular provavelmente tenham um importante papel na lesão isquêmica cerebral (3). A metaloproteinase 9 da matriz é regulada para cima durante a isquemia e pode contribuir para a quebra da barreira hematoencefálica e transformação hemorrágica (53). De uma forma similar, estresse oxidativo e inflamação são desencadeados pela isquemia e contribuem no processo de lesão celular e infarto (52).

Faz-se fundamental entender o conceito do core isquêmico cercado pela área de penumbra (5). O fluxo sanguíneo ao core isquêmico, como já dito, é muito baixo para manter a atividade elétrica, mas suficiente para preservar os canais iônicos, enquanto que o tecido hipoperfundido formando a área de penumbra tem potencial para recuperação funcional total sem dano morfológico se o fluxo sanguíneo for restaurado num determinado tempo e em grau suficiente (3, 5). A viabilidade do tecido cerebral em sofrimento é variável, podendo durar em média de 6 a 8 horas. Assim, a rápida restauração do fluxo sanguíneo pode limitar a lesão isquêmica e reduzir o grau de sequelas, sendo este o alvo da intervenção trombolítica no AVCi (5).

Apesar da maior compreensão da patofisiologia da isquemia cerebral aguda, os estudos com neuroprotetores têm falhado de forma sistemática quando lançados da fase pré-clínica para a fase clínica (54, 55). Acredita-se que em parte, estes resultados desapontadores devam-se a heterogeneidade da isquemia em humanos e a perda de consistência no desenho metodológico na fase clínica (18).

### **2.2.2. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO AVC ISQUÊMICO**

Desde 1993, a maioria dos neurologistas utiliza a classificação proposta pelos investigadores do ensaio clínico TOAST (*Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment*) (56). A classificação TOAST é a que melhor definiu os grandes subtipos de AVC

isquêmico: aterosclerótico de grandes artérias, doença de pequenas artérias (lacunares), cardioembólico, causas pouco frequentes e indeterminadas (18, 56).

Na doença aterosclerótica, geralmente associada a importantes fatores de risco, como a HAS, DM, dislipidemia e tabagismo, frequentemente haverá o comprometimento de grandes artérias como a carótida interna. O infarto pode estar localizado na região cortical ou subcortical, apresentar tamanhos variados e estar relacionado com a circulação carotídea ou vertebrobasilar. Através do ecocardiograma transesofágico, é possível detectar a ateromatose do arco aórtico entre as causas etiológicas do AVCi associado à doença aterosclerótica (15, 18, 56).

Nessa classificação, os infartos lacunares foram definidos pela síndrome clínica e pelo tamanho do infarto (profundos com menos de 15 milímetros de diâmetro); além disso, a avaliação cardíaca deve afastar fonte embólica, e a avaliação das artérias cervicais deve afastar estenoses ipsilaterais maiores que 50% (15, 18, 56).

Os pacientes com AVCi de origem cardioembólica apresentam-se geralmente com quadro clínico de início súbito, com comprometimento cortical, associado a circulação anterior, especialmente ACM, ou a circulação posterior na região do topo da artéria basilar. Nesses pacientes, é possível identificar fonte cardíaca de alto e médio risco, como por exemplo: estenoses e próteses valvares, fibrilação atrial, infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, doença de Chagas, mixoma atrial, endocardite bacteriana, aneurisma de septo atrial e forame oval patente (15, 18, 56).

Os AVCi de causas pouco frequentes também podem ser identificados. Geralmente são vistos numa faixa etária mais jovem, com ausência de fatores de risco vasculares e das etiologias descritas anteriormente. Eles podem estar relacionados com displasia fibromuscular, doença de moyamoya, dissecação arterial (especialmente dissecação carotídea), doenças infecciosas (sífilis, AIDS) e vasculites inflamatórias focais e/ou sistêmicas. A avaliação hematológica também deve ser realizada buscando identificar possíveis fatores trombóticos, como a presença de anticorpos antifosfolídeos ou trombofilias hereditárias e anemia falciforme (15, 18, 56).

Quando não for possível identificar uma etiologia para o AVCi entre as categorias anteriores, este deve ser designado AVCi criptogênico ou de origem indeterminada. Mesmo quando completamente investigados, mais de 30% dos casos de isquemia cerebral permanecem sem etiologia definida (criptogênicos) (15). Este é o grupo mais heterogêneo da classificação TOAST. Pacientes com pelo menos duas causas potenciais (exemplo presença de fibrilação atrial e estenose carotídea ipsilateral) podem ser agrupados com aqueles que realizam investigação incompleta e em conjunto com pacientes que apresentam doença aterosclerótica de artérias cervicais inferior a 50% (15, 18, 57).

Outra forma de classificação é a ASCO (A - aterosclerose; S - doença de pequenas artérias; C - causa cardíaca; O - outras etiologias). É uma classificação fenotípica, na qual os pacientes podem ser categorizados em mais de um subtipo etiológico, a depender do potencial causal em relação aos possíveis mecanismos de AVCi. A relação causal é quantificada por meio de graduação em três níveis: 1- definitivamente uma causa potencial do AVCi; 2 - relação causal incerta; 3 - pouco provável haver relação direta (mas a doença existe). Os pacientes podem ainda ser graduados em grau 0, quando não há doença presente, ou 9, quando a investigação etiológica foi insuficiente para estabelecer uma graduação. Além disso, os achados podem ser categorizados em 3 níveis conforme a investigação diagnóstica realizada: A - demonstração direta por método padrão ouro; B – evidência indireta; C – evidência incerta (57, 58).

O reconhecimento da etiologia do AVC é fundamental para direcionar o tratamento específico e a redução de risco de um novo evento (18). Por isso, a busca exaustiva por melhores classificações etiológicas. Apesar das limitações, principalmente no que tange a classificação do grupo de AVCs de origem indeterminada ou criptogênico, a classificação TOAST continua sendo mais utilizada do que a ASCO.

### 2.2.3. AVANÇOS NO TRATAMENTO DO AVC ISQUÊMICO

Nas últimas duas décadas foram desenvolvidos significativos avanços no tratamento do AVC, sendo 4 intervenções hoje classificadas como classe 1 em nível de evidência (18, 31):

- a) Unidades de cuidado de AVC (59);
- b) Uso de rt-PA dentro de 3h do início do AVC (4);
- c) Aspirina dentro de 48h do início do AVC (60);
- d) Craniectomia descompressiva para infarto maligno cerebral hemisférico (10).

Pacientes vítimas de AVC isquêmico agudo, que recebem a assistência hospitalar em uma Unidade de AVC, possuem maior sobrevivência, maior grau de independência e maior chance de estarem morando em suas casas após um ano do evento (59). A Unidade de AVC permite um suporte multidisciplinar organizado e sistemático (61), resultando em um melhor controle clínico do paciente e em diminuição das comorbidades secundárias, como pneumonia aspirativa, úlceras de pressão, trombose venosa profunda e outros transtornos metabólicos e infecciosos. O desfecho é uma redução de mortalidade de aproximadamente 20%, com melhora funcional também estimada em 20% além de uma significativa redução do risco de recorrência de eventos (62, 63). Não estão claros, quais seriam exatamente os componentes responsáveis por esta efetividade, mas entre eles estão o melhor controle da pressão arterial, mobilização precoce e a maior aderência de toda a equipe a melhor prática de tratamento (61, 64). Sem dúvida alguma, a criação das unidades de cuidado de AVC foi um dos principais avanços no tratamento desta doença, além de ser efetiva e apropriada para todos os tipos de AVC (18). Em um comparativo, as unidades de cuidado de AVC previnem uma morte ou incapacidade para 50 pacientes para cada 1.000 AVCs, comparado para 6 por 1.000 tratados com rt-PA, e 4 por 1.000 com aspirina (65). Embora existam variações nos modelos existentes, a principal característica destas unidades é o time multidisciplinar com competência no manejo do AVC e suas complicações, e programas regulares de treinamento educacional (31, 65).

O uso da terapia de reperfusão, incluindo a trombólise intravenosa e intra-arterial, e a remoção mecânica dos trombos, são hoje uma importante opção de tratamento para os

pacientes que se apresentam com tempo hábil para serem elegíveis para estes tratamentos. A intenção da terapia de reperfusão, como já dito, é restaurar o fluxo sanguíneo para a zona de penumbra antes que ocorra a morte neuronal nesta área (66). Esse tema será explorado de forma mais abrangente posteriormente.

As evidências de aproximadamente 40.000 pacientes randomizados demonstram que a administração oral da aspirina dentro de 48h do início do AVCi reduz 14 dias de morbidade e mortalidade (60). Embora, o benefício seja pequeno, com a prevenção somente de 4 mortes ou incapacidade a cada 1.000 pacientes com AVCi tratados, o custo desta intervenção também é extremamente pequeno quando comparados as outras intervenções de tratamento (65). Além disso, o uso de aspirina dentro de 48h do início do AVC está associado com benefício global. Importante reforçar que ela não substitui o uso de rt-PA e não deve ser administrada nas primeiras 24h pós-trombólise. A evidência é menor para o uso de clopidogrel ou outros antiagregantes (67).

A HD em pacientes jovens com infarto maligno de artéria cerebral média e edema com efeito de massa, apresenta uma Redução de Risco Relativo (RRR) de 48.8%, com Redução de Risco Absoluto (RRA) de 23% e número necessário para tratar (NNT) de 4 (considerando que o sobrevivente fique com  $mRS \leq 3$ ) (10). Esta combinação ocorre em até 10% dos pacientes com infarto hemisférico supratentorial e pode surgir entre 2 e 5 dias após o AVC (68). O edema cerebral, juntamente com a transformação hemorrágica, estão entre as principais complicações neurológicas seguindo um AVCi, sendo que ambos estão diretamente relacionados a um pobre prognóstico. Podem estar associados à injúria de reperfusão e podem levar a hipertensão intracraniana (69). O reconhecimento da piora neurológica clínica é fundamental para o diagnóstico imediato da hipertensão intracraniana, sendo a HD a forma mais efetiva de tratamento desta condição (10). Embora a HD esteja indicada somente para uma pequena proporção de pacientes que se apresentam com AVCi, atualmente os benefícios desta intervenção já estão estabelecidos, fazendo com que este procedimento seja parte da prática clínica de rotina (18).



## **2.3. TRATAMENTO TROMBOLÍTICO NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO**

### **2.3.1. ASPECTOS GERAIS NO USO DO TROMBOLÍTICO**

O manejo agudo do AVCi sofreu uma transformação radical nas últimas décadas com a publicação dos estudos NINDS, ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*) e ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) (4, 70, 71). Atualmente, baseia-se em dois preceitos básicos: a utilização de unidades de AVC ou UVs (59) e o tratamento de reperfusão, para recanalizar o vaso o mais rápido possível, salvando a área cerebral em sofrimento (área de penumbra) (5). A rápida reperfusão pode limitar a lesão isquêmica e diminuir ou até evitar sequelas (6). Desta forma, o aspecto mais importante no manejo do AVCi é o rápido diagnóstico com a instituição de medidas terapêuticas adequadas (5). O rt-PA intravenoso (IV) é o único tratamento Classe I, Nível de Evidência A, para uso na fase aguda (67).

O ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) é uma protease serina que age aumentando a conversão do plasminogênio inativo para plasmina ativa. A plasmina atua nos coágulos de fibrina, causando sua lise e dissolução. A atividade do t-PA é fortemente aumentada na presença da fibrina, aumentando de forma mais específica a fibrinólise no sítio da trombose (72, 73). Em vivos, o t-PA é liberado por células endoteliais, mas quando administrado de forma exógena, o t-PA é derivado da aplicação da tecnologia do DNA recombinante e por isso denominado como ativador do rt-PA (74). Diferente da uroquinase e estreptoquinase, fibrinolíticos de primeira geração, o rt-PA é um agente fibrino-específico com meia-vida de 4 minutos na circulação, mas o seu efeito fisiológico pode durar mais tempo como consequência de sua ligação com a fibrina (3, 75).

Em 1996, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do rt-PA intravenoso para o tratamento do AVCi agudo com janela de 3h do início da sintomatologia baseado na publicação do estudo NINDS (4). O estudo ECASS III demonstrou benefício no tratamento com rt-PA também para pacientes com janela de início da sintomatologia entre 3h e 4,5h (76). Embora, ainda não esteja aprovado pelo FDA para o uso entre 3 e 4,5h, o rt-PA está recomendado para estes pacientes com quadro clínico moderado a severo (67). A infusão deve ser de 0,9mg/Kg (dose máxima 90mg)

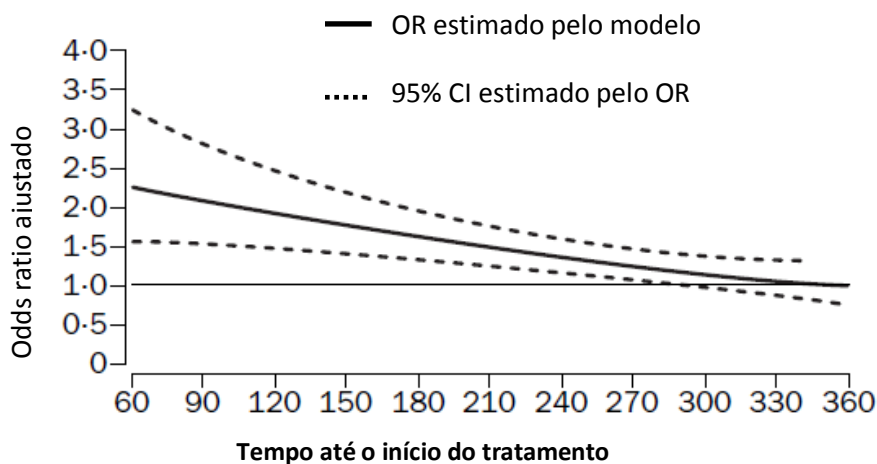
durante 60 minutos, com 10% da dose sendo administrada em bolo durante 1 minuto (4). A hemorragia após o uso da terapia trombolítica é um dos principais efeitos colaterais e pode agravar o prognóstico (5). O aumento do risco está relacionado com o tempo de início do tratamento, com os níveis de PA, gravidade do AVC, aumento da idade do paciente e o uso de anticoagulantes (77). Na maioria das vezes, quando presentes, a transformação hemorrágica ocorre nas primeiras 24h após o uso de trombolítico. Sinais de alerta como cefaleia, hipertensão arterial aguda, náuseas e vômitos, devem levantar a suspeita de sangramento cerebral, com interrupção imediata da infusão do rt-PA (caso ainda esteja ocorrendo) e fazer Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) de emergência (69). Buscando reduzir os riscos de hemorragia, foram elaborados protocolos com critérios de exclusão e inclusão bem estabelecidos para a seleção adequada de pacientes para o tratamento com rt-PA intravenoso (3, 5).

Os resultados são melhores em pacientes tratados com rt-PA, quando comparados a placebo, em todos os subtipos de AVCs isquêmicos com todos os seus graus de severidade (4, 78, 79). Entretanto, as oclusões de artéria carótida interna recanalizam com o uso exclusivo do rt-PA intravenoso em somente 10 a 15%, 25-50% quando se tratar de oclusões de ACM, e somente 35 a 40% destes pacientes alcançarão uma boa evolução adquirindo independência funcional (80, 81). Aproximadamente 1/3 dos AVCi são resultado de oclusões de artérias proximais, com pacientes apresentando taxas de recanalização pobres e desfechos ruins (82). Outras possibilidades terapêuticas como a trombólise mecânica, estão disponíveis em alguns centros de AVC, visando aumentar a janela terapêutica e as taxas de reperfusão em pacientes com oclusão de grandes vasos ou pacientes com contra-indicação ao uso de trombolítico EV por cirurgias recentes por exemplo (83). Os estudos com trombectomia mecânica haviam falhado na tentativa de demonstrar melhora de desfechos, apesar das altas taxas de recanalização (84-87). Porém, estudos publicados recentemente apresentam resultados animadores e estabelecem o benefício do tratamento endovascular em pacientes com oclusões arteriais proximais, conseguindo aliar as ótimas taxas de reperfusão com a melhora dos desfechos clínicos (83, 88-90).

Estima-se que somente entre 3,4% e 5,2% de todos os casos de AVCi em 2009, nos Estados Unidos, tenham recebido o tratamento trombolítico (91, 92). Identificar de forma

mais adequada os fatores associados à utilização do trombolítico pode auxiliar na melhor compreensão das barreiras ao uso deste tratamento e aumentar as oportunidades de sua utilização (93). Neste sentido, Moradiya et al. demonstraram que hospitais com programa de residência médica estão associados a um aumento do uso do tratamento trombolítico, especialmente entre pacientes mais idosos (94).

O objetivo final do manejo agudo do AVCi é conseguir administrar a terapia trombolítica para todos os pacientes que preencherem os critérios de elegibilidade e tão breve quanto possível do início dos sintomas. O benefício desta terapia é tempo dependente, “tempo é cérebro” (6). A administração precoce do rt-PA também está associada com redução de riscos de complicações, incluindo hemorragia intracraniana sintomática (95). *Guidelines* recomendam que o tempo porta-agulha (tempo decorrido entre a chegada do paciente ao hospital, até o início da infusão do rt-PA) seja inferior a 60 min (67, 96). Para atingir e principalmente conseguir manter este indicador de qualidade, são necessários a eficiência e o empenho de toda a equipe de saúde na agilidade do processo de reconhecimento e diagnóstico do AVCi desde a entrada do paciente no hospital até a administração do rt-PA. Estudos demonstram que, nos Estados Unidos, menos de 1/3 dos pacientes são tratados nesta janela de tempo recomendada (97, 98). A implementação de atividades de treinamento, que busquem a melhora da qualidade e agilidade no atendimento, são fundamentais para atingir a meta do tempo porta-agulha e por consequência redução na mortalidade hospitalar, redução de risco de sangramento cerebral, com aumento de pacientes que voltem para suas casas com redução de taxas de institucionalização (7). Uma metanálise de 4 dos mais relevantes estudos com rt-PA demonstrou que o tratamento dentro de 90 minutos do início dos sintomas aumenta em 2,6 vezes a chance de um excelente desfecho, entre 91 e 180 minutos esta chance é de 1,6 vezes, e de 1,3 entre 181 a 270 minutos (Figura 03) (71, 73, 99).



**Figura 03 – Modelo para razão de chances estimada para desfecho favorável em 3 meses em pacientes tratados com rt-PA comparados com controles de acordo com o tempo de início do tratamento.** (Adaptado de Lancet. 2004;363(9411):768-74)

### 2.3.2. USO DE ESCALAS NO AVC ISQUÊMICO

O uso de escalas para quantificação do déficit neurológico, como a escala do NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) foi desenvolvida para avaliar os sintomas iniciais do AVC, a sua gravidade, e auxiliar nas decisões antes e após a administração do trombolítico. É considerada como um exame neurológico abreviado. Pela sua relação com o prognóstico, serve de comunicação entre os médicos emergencistas, neurologistas, intensivistas e demais integrantes da equipe multiprofissional que atendem o paciente com AVC. Ela se baseia em 11 itens do exame neurológico: nível de consciência, olhar conjugado horizontal, campo visual, paresia facial, motricidade dos membros, ataxia, sensibilidade, linguagem, disartria e negligência ou intenção. A pontuação varia de zero (sem déficit neurológico) a 42 (paciente em coma e irresponsivo). Pode ser aplicada rapidamente, aproximadamente 5-8 min no contexto de tratamento de pacientes com AVC agudo. A escala de Glasgow auxilia a monitorar o nível de consciência e guiar decisões como a instituição da ventilação mecânica (66). Por sua vez, a Escala de Rankin (mRS) modificada (Tabela 01) é um instrumento de mensuração da incapacidade funcional, da limitação para a realização de atividades de vida diária e da incapacidade de viver independentemente. Esta escala avalia essencialmente a incapacidade global, em particular na incapacidade física, e na necessidade de assistência para realizar atividades

instrumentais e básicas da vida diária, com ênfase no comprometimento motor. Sua pontuação vai de zero (sem sintomas) a seis (óbito) (100). Trabalhos demonstrando a aplicação de questionários previamente estruturados com duração de aproximadamente 15min validaram a sua realização inclusive por telefone (101, 102).

**Tabela 01 – Escala de Rankin modificada** (Adaptado de: Stroke 2002, v.33, pág. 2243-2246)

<b>Grau</b>	<b>Descrição</b>
0	<b>Sem sintomas.</b>
1	<b>Nenhuma incapacidade significativa</b> , a despeito dos sintomas; capaz de conduzir todos os deveres e as atividades habituais.
2	<b>Leve incapacidade</b> ; incapaz de realizar as atividades prévias, porém é independente para os cuidados pessoais.
3	<b>Incapacidade moderada</b> ; requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4	<b>Incapacidade moderadamente severa</b> ; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência.
5	<b>Deficiência grave</b> ; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem.
6	<b>Óbito.</b>

### **2.3.3. NEUROIMAGEM NO AVC ISQUÊMICO E ESCORE ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Score*)**

A neuroimagem tem papel fundamental na decisão do uso do trombolítico. Radiologistas sugerem cinco etapas na avaliação de um quadro de AVC: afastar hemorragia, identificar sinais precoces de isquemia, analisar a extensão do infarto, avaliar a circulação intra e extracraniana e identificar a área de penumbra (103). Esta análise deve ser feita em tempo hábil o suficiente para não prejudicar a estreita janela terapêutica (71).

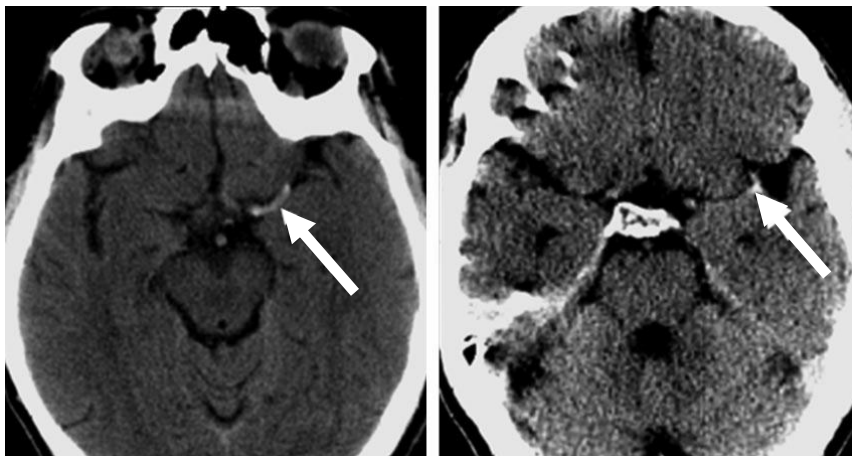
A diferenciação entre AVCi e AVC hemorrágico (AVCh) é a primeira informação radiológica, sendo a Tomografia Computadorizada (TC) o método mais eficiente para fornecer este dado, em um tempo significativamente mais rápido. Na tomografia, a hemorragia caracteriza-se por ser hiperatenuante em relação ao parênquima encefálico, o que torna sua detecção relativamente mais fácil (104).

Os sinais de isquemia podem ser visíveis a partir de 2h do início do quadro, desta forma não é infrequente a TC estar normal logo após o desenvolvimento da isquemia (104). O primeiro achado é a perda da diferenciação córtico-subcortical e a definição dos núcleos da base, com discreta hipodensidade do parênquima, representando o edema citotóxico em desenvolvimento (103, 104). A manipulação da imagem, utilizando uma menor variação do contraste global (“janela fechada”) pode auxiliar na detecção da lesão (105). A identificação de artéria hiperdensa ocorre quando há trombo ou êmbolo intra-arterial, sendo denominado “sinal da corda” ou “sinal da artéria hiperdensa” (103, 105). Quando este sinal localiza-se no segmento M1 da ACM, mesmo de forma isolada, está associado a mau prognóstico pela extensão da isquemia (figuras 04, 05, 06 e 07) (104-106). Quanto maior a extensão do AVC, pior o prognóstico e maior o risco de transformação hemorrágica (107). Um dos principais critérios para decidir o uso da terapia trombolítica é a quantificação da isquemia, geralmente sendo usada a “regra do terço da ACM” quando a isquemia ocorre no território da ACM. O método tem limitações como a alta variabilidade intra e interobservador e a dificuldade em mapear objetivamente o território da ACM (figura 08) (104, 107). Um paciente com uma lesão hipodensa que ocupe mais de um terço do território da ACM deve ser excluído do protocolo de trombólise pelo alto risco de sangramento e pequena chance de recuperação funcional (5, 18). Estes

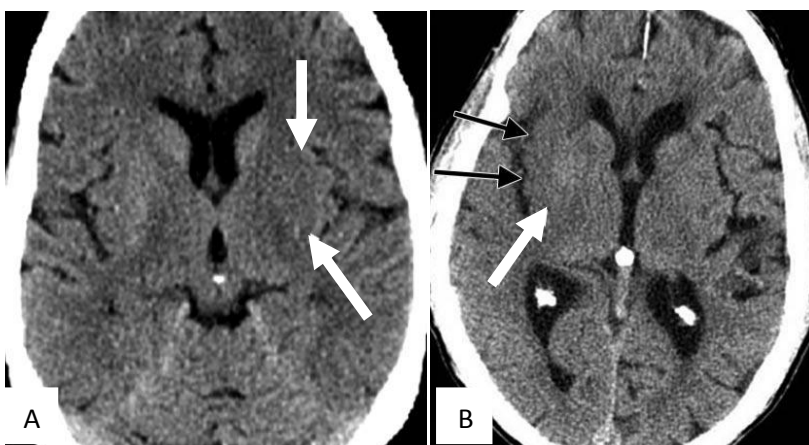
são os pacientes que devem ser monitorados e incluídos em protocolos de HD pelo risco de evoluírem com Infarto Maligno de ACM (104-106).

Existem alguns sistemas de pontuação para estimar a área de isquemia aguda, sendo muito utilizado o do *Alberta Stroke Programme Early CT Score* (ASPECTS) (Figura 09) (105, 108). Neste método o território da ACM é dividido em 10 regiões, analisados em duas imagens axiais de TC. A primeira região é no nível do tálamo e dos núcleos da base, e a outra logo acima dos núcleos da base, aproximadamente dois centímetros cranialmente. Para cada território acometido é subtraído um ponto de um total de 10. Pacientes com pontuação menor do que 7 pontos (cerca de um terço do território da ACM) apresentam pior prognóstico e maior risco de sangramento com o tratamento com trombolítico. (Figura 10) (108).

Como já foi dito anteriormente, a penumbra isquêmica é o alvo da intervenção terapêutica no tratamento do AVCi agudo. Conseguir salvar este tecido faz toda a diferença para a melhora e recuperação neurológica (18). Em pacientes sem mecanismos de reperfusão, o core isquêmico se expande nas 24h após o evento vascular obstrutivo. Esta expansão ocorre no tecido circunjacente ao leito isquêmico, ou seja, a área de penumbra (105). Desta forma, a demonstração da região de penumbra pelo método de imagem é uma forma de exibir o tecido em risco e potencialmente poupado, se os mecanismos de lise do trombo forem efetivos (103). Apesar de limitadas, as evidências para tratamento com trombólise entre 4h30 minutos e 6 horas indicam efetividade em pacientes selecionados (109, 110). Um dos preditores de tecido em risco mais utilizados é o denominado “*mismatch* clínica-imagem”. Neste conceito, estima-se que aqueles pacientes com NIHSS alto (acima de 8) e pouca extensão de lesão na TCC ou pela difusão na RME (DRM) apresentam grande área de penumbra e poderiam ser um subgrupo que se beneficiaria com a trombólise (111, 112). Diversos estudos têm demonstrado que a perfusão por RM (PRM) e/ou TC (PTC) demonstra a região de penumbra (105, 113). Albers et al. demonstraram melhor prognóstico em pacientes tratados com trombólise com área de penumbra extensa na PRM e core pequeno na DRM (conceito “*mismatch* perfusão-difusão” ) (114). Este padrão “*mismatch* perfusão-difusão” está presente em aproximadamente 70% dos pacientes com AVC de circulação anterior, tem forte correlação com obstrução proximal e pode ser reversível, prevenindo a expansão do core isquêmico (103).

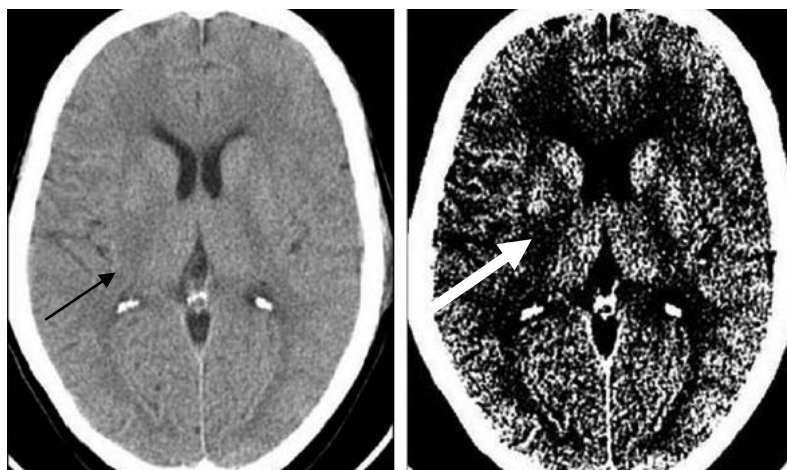


**Figura 04: Sinal da artéria cerebral média hiperdensa** na TC sem contraste inferindo trombo no seu interior. (Adaptado de Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006;26 Suppl 1:S75-95.)

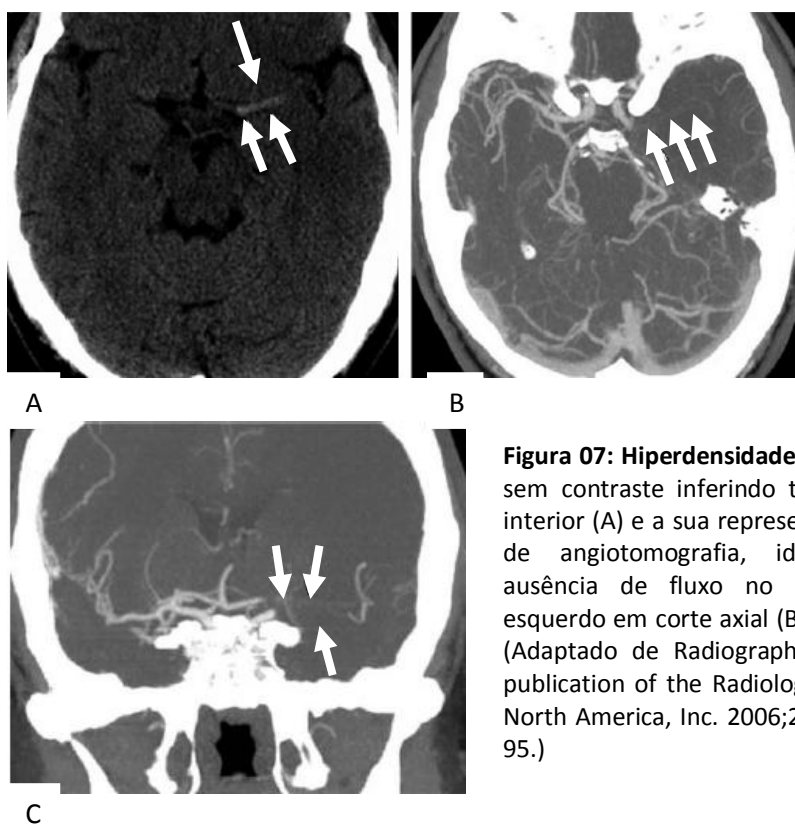


**Figura 05: Hipoatenuação do núcleo lentiforme esquerdo (A); Hipoatenuação do núcleo lentiforme, hipoatenuação da ínsula e perda da diferenciação córtico-subcortical, todos hemisfério direito (B).** (Adaptado de Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006;26 Suppl 1:S75-95.)

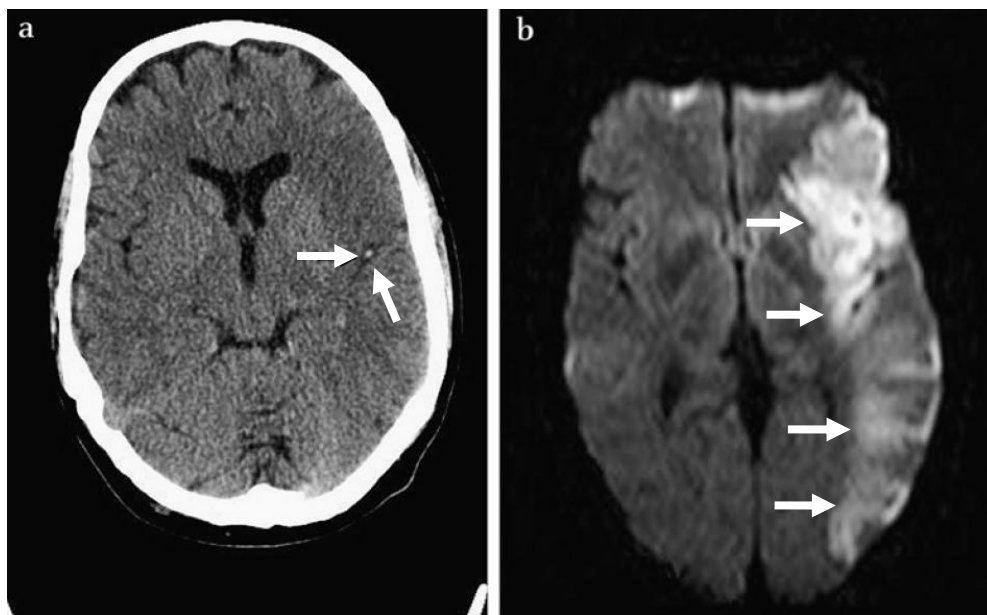




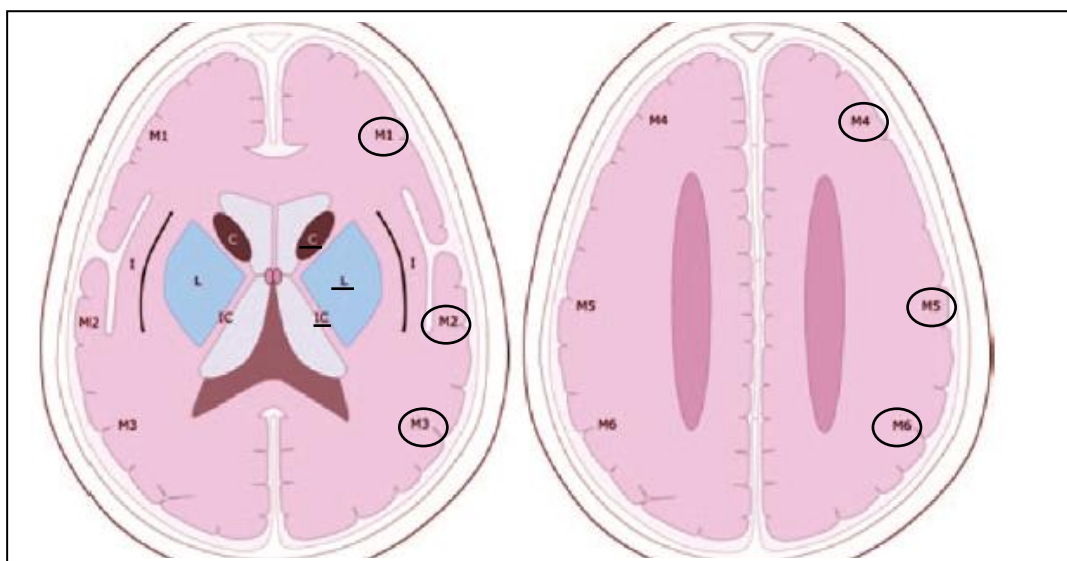
**Figura 06: Hipoatenuação córtico-subcortical** identificada na TC, mais evidente quando a imagem está com maior contraste. (Adaptado de Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006;26 Suppl 1:S75-95.)



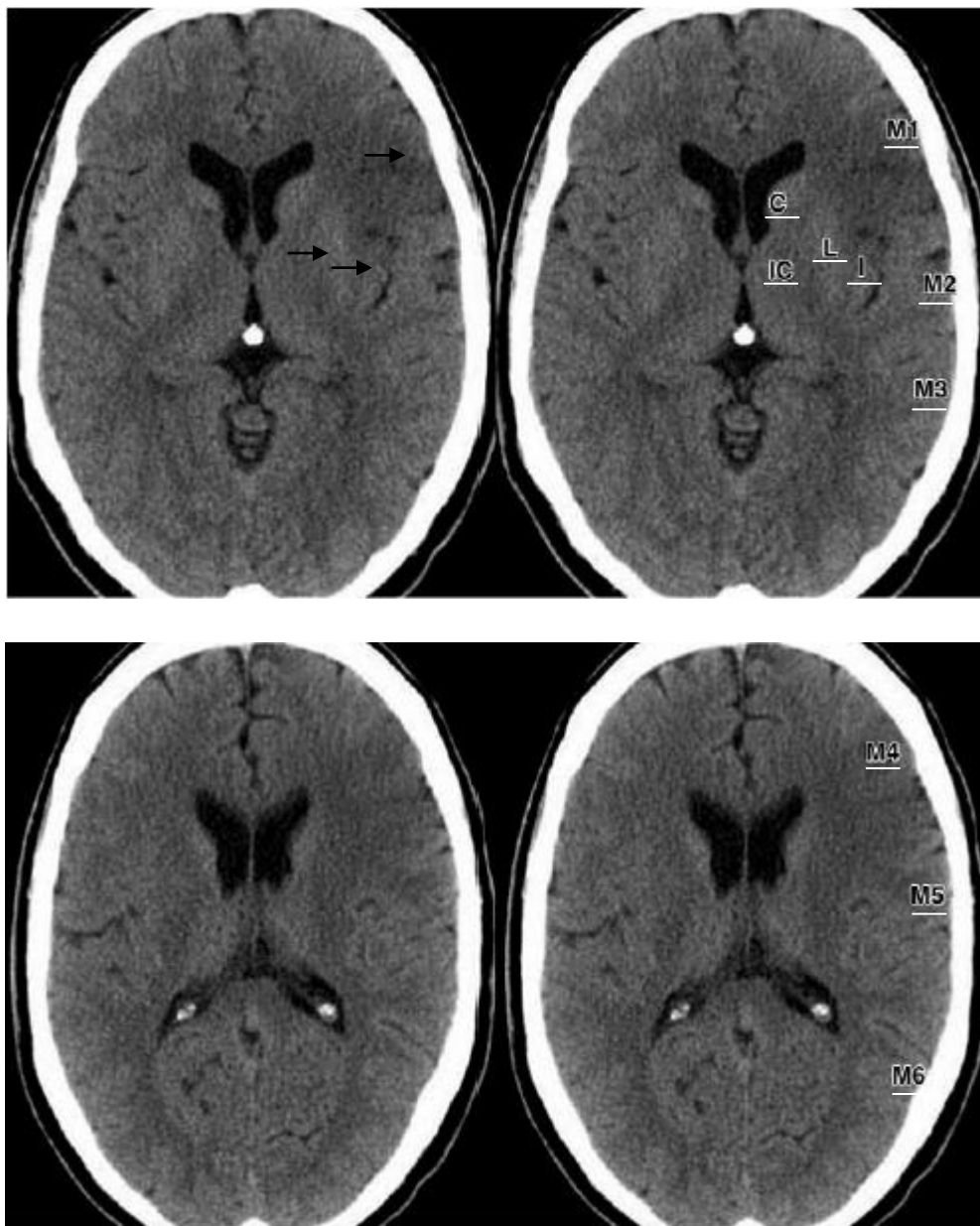
**Figura 07: Hiperdensidade de ACM** na TC sem contraste inferindo trombo no seu interior (A) e a sua representação através de angiotomografia, identificando a ausência de fluxo no segmento M1 esquerdo em corte axial (B) e coronal (C). (Adaptado de Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006;26 Suppl 1:S75-95.)



**Figura 08:** TC sem contraste (A) com sinais de edema difuso e perda de diferenciação córtico-subcortical em mais de 1/3 do território da artéria cerebral média (ACM) esquerda, com vaso hiperdenso na fissura silviana esq (seta preta). RM com difusão (B) que define o grande território infartado de ACM. (Adaptado de Postgraduate medical journal. 2010;86(1017):409-18.)



**Figura 09: O método ASPECTS:** divide o território da ACM em 10 regiões: M1, M2, M3, cabeça do núcleo caudado (C), núcleo lentiforme (L); cápsula interna (IC) e insula (I) na primeira imagem; M4, M5, M6 na segunda imagem. Parte-se de um escore inicial de 10 pontos, sendo subtraído 1 ponto para cada área envolvida na isquemia. (Adaptado de Lancet, 2000, v.355, p.1670-1674)



**Figura 10: ASPECTS score** – envolvimento de M1, ínsula (I), núcleo lentiforme (L). Então, subtrai-se 3 pontos de 10. Escore ASPECTS final de 7. (Adaptado de Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006;26 Suppl 1:S75-95.)

### **2.3.4. PREDITORES DE PROGNÓSTICO APÓS TROMBÓLISE**

Vários fatores têm sido apresentados como preditores de prognóstico após a trombólise IV, como a gravidade do déficit neurológico, a janela terapêutica, a idade, a pressão arterial sistólica pré-tratamento, a extensão da hipodensidade na TCC inicial e a presença de hiperglicemia na admissão (4, 71, 77). Sabemos que pacientes com NIHSS elevado têm pior prognóstico, pacientes idosos têm maior risco de complicações e menor chance de boa evolução funcional e, pacientes com hipodensidade precoce têm pior evolução funcional e maior chance de transformação hemorrágica. Os sinais precoces de isquemia na TCC surgem em 53-92% dos pacientes, sendo os principais: hiperdensidade no interior de uma artéria cerebral; indefinição da transição córtico-subcortical; hipodensidade; apagamento dos sulcos corticais. Estes sinais podem surgir isoladamente ou em qualquer combinação (107).

Atualmente, tanto por TC quanto Ressonância Magnética (RM), é possível um estudo arterial desde a aorta até ramos intracerebrais proximais e médios, utilizando contraste intravenoso. A identificação de oclusão arterial proximal por angiotomografia ou angiorressonância na fase aguda do AVCi indica quais pacientes podem ter maior benefício do tratamento trombolítico intra-arterial ou remoção mecânica do trombo através da intervenção endovascular (31, 83, 105). A penumbra é identificada como a redução do fluxo sanguíneo cerebral relativo (CBFr) e aumento do tempo do pico de contraste (TTP) sem redução significativa do volume sanguíneo cerebral relativo (CBVr) ou restrição à difusão (DWI) (104, 106, 115).

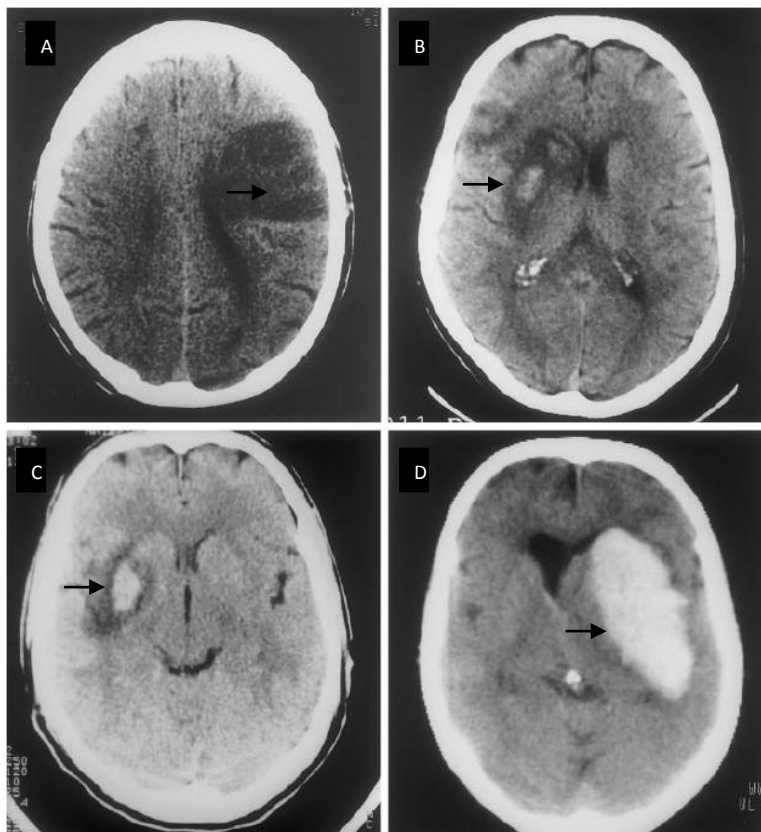
### **2.3.5. TIPOS DE TRANSFORMAÇÃO HEMORRÁGICA APÓS TROMBÓLISE**

Rotineiramente, todos os pacientes submetidos a tratamento de reperfusão deverão ter uma imagem de controle em 24h, ou antes, se houver qualquer sinal de deterioração clínica (4, 71, 76). Um dos objetivos desta segunda imagem é definir a extensão da área infartada e descartar a transformação hemorrágica, complicação com frequência estimada em aproximadamente 6% (4, 76, 99). Somente após este exame de controle que serão iniciadas as medicações antitrombóticas. O sangramento cerebral ainda é a mais temida complicação neurológica do tratamento com trombolítico. O tipo de transformação

hemorrágica (Classificação do *European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS*) (116) pós-tratamento de reperfusão pode ser classificado em:

- Infarto Hemorrágico tipo I: hemorragia petequiral nas margens da isquemia;
- Infarto Hemorrágico tipo II: hemorragia petequiral confluyente, porém sem efeito de massa;
- Hematoma parenquimatoso tipo I: hematoma ocupando menos de 30% da área infartada e com discreto efeito de massa;
- Hematoma parenquimatoso tipo II: hematoma ocupando mais de 30% do infarto e com efeito de massa ou hematoma fora da área infartada.

Esta classificação é importante, já que somente o hematoma parenquimatoso tipo II possui piora da evolução clínica e aumento da mortalidade quando comparado ao AVCi (Figura 11) (117).



**Figura 11 – Tipos de Transformação Hemorrágica** (Classificação do *European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS*)

- A- Petequial tipo I
- B- Petequial tipo II
- C- Hematoma tipo I
- D- Hematoma tipo II

(Adaptado de: *Stroke*;1999;30(11):2280-4).

## 2.4. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO MALIGNO

### 2.4.1. ASPECTOS GERAIS DO INFARTO MALIGNO

Aproximadamente 1-10% dos AVCs isquêmicos supratentoriais são classificados como “malignos” (incidência anual estimada de 10-20/100.000) pela presença do grande efeito de massa associado ao edema cerebral, grave o suficiente para levar a hipertensão intracraniana e herniação cerebral. A etiologia destes infartos geralmente é cardioembólica ou trombótica com a oclusão da artéria carótida interna e/ou o segmento proximal (M1) da ACM, resultando em infarto subtotal ou total do território da ACM. Em torno de 2/3 dos pacientes com infarto maligno de ACM pioram dentro das 48h iniciais pós-AVC, evoluindo com rebaixamento do nível de consciência e redução do drive ventilatório, necessitando ventilação mecânica (11).

O termo infarto maligno (IM) de ACM foi introduzido em 1996 descrevendo uma síndrome severa desta artéria com sintomas clínicos típicos e característicos, seguindo um

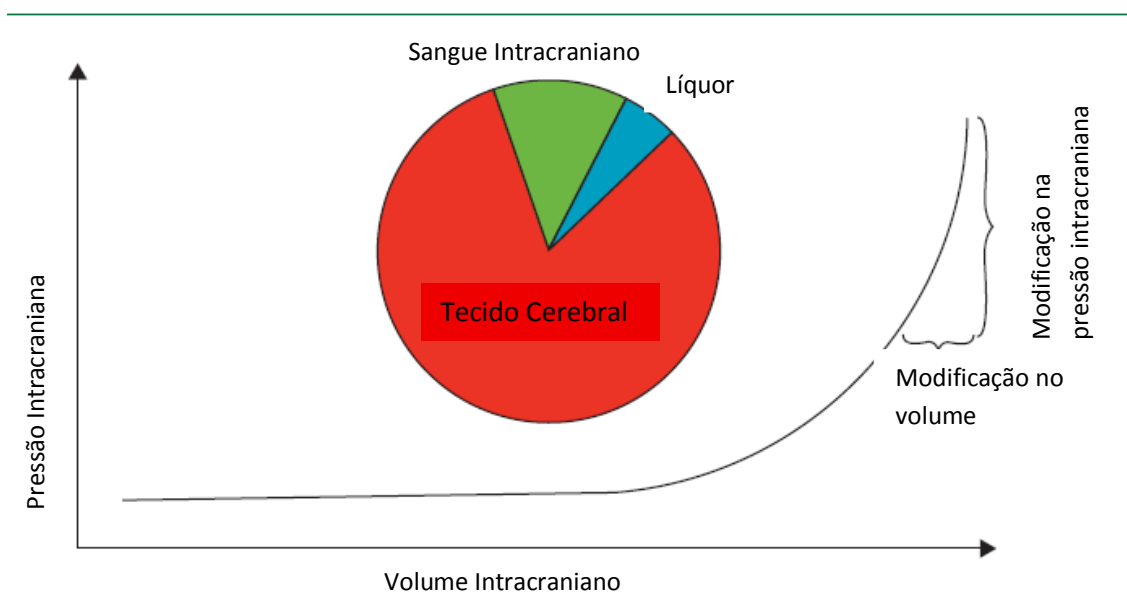
curso clínico uniforme e terminando em herniação encefálica (68). Clinicamente os pacientes com infarto hemisférico maligno apresentam-se com desvio forçado do olhar e desvio da cabeça, hemiplegia contralateral, frequentemente hemianopsia, e sempre afasia global ou heminegligência severa, a depender do hemisfério dominante ou não estar envolvido. Pode ocorrer o rebaixamento do nível de consciência desde o início ou ocorre a deterioração progressiva nas primeiras 24-48h. Estes pacientes apresentam geralmente um escore  $\geq 1$  no item 1 a do NIHSS, ou escore menor de 14 na escala de coma de Glasgow. Quando o infarto envolve o hemisfério não-dominante, geralmente a pontuação no NIHSS é maior de 15-18 [maior do que 15 nos estudos DECIMAL (*The DEcompressive Craniectomy in MALignant MCA Infarction*) (118) e HAMLET (*Hemicraniectomy after middle cerebri artery infarction with life-threatening Edema trial*) (119), maior que 18 no DESTINY (*Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery*) (120)], se for hemisfério dominante geralmente excede 16-20 (maior do 15 no DECIMAL, ou maior do 20 no DESTINY E HAMLET). Comparados com outros pacientes com AVCi, os pacientes com IM de ACM têm substancialmente menor índice de história de AVCs prévios, e as mulheres são mais afetadas. Também tendem a ser mais jovens (em média 10 anos) e a artéria coroideia anterior é mais frequentemente envolvida do que nos AVCs com menor efeito de massa. Observamos o comprometimento conjunto dos territórios superficiais e profundos da ACM. Dependendo das variações anatômicas, a artéria cerebral anterior (ACA) ou a artéria cerebral posterior (ACP) podem estar envolvidas concomitantemente. Variantes anatômicas que predis põem um indivíduo a ter IM de ACM incluem hipoplasia ou atresia de algum segmento do polígono de Willis ipsilateral e um número insuficiente ou redução de calibre das artérias leptomeníngicas. Enquanto a presença de uma artéria temporal anterior proeminente está associada com infartos de menor tamanho (9, 11).

Como já descrito, dentro de 24-48h do íctus isquêmico, ocorre geralmente uma deterioração neurológica progressiva com rebaixamento do nível de consciência associado a severo edema cerebral com pico que pode ser tão precoce quanto no segundo dia ou até o quinto dia pós-íctus isquêmico. Consequentemente, ocorre o aumento da pressão intracraniana levando à injúria secundária de tecido inicialmente sadio e viável, dando origem ao termo: Infarto Maligno de ACM. Este grande tecido cerebral infartado resulta em severo edema com desvio de linha média e herniações transtentoriais e transforaminais

levando a morte em até 80% dos pacientes submetidos ao tratamento padrão em unidades de cuidado intensivo dentro da primeira semana do início do quadro (11, 121).

#### 2.4.2. EDEMA CEREBRAL APÓS INFARTO MALIGNO

O processo patofisiológico que leva ao IM de ACM ainda não é completamente conhecido. Sua marca é a formação incessante do edema precoce citotóxico seguido posteriormente do edema vasogênico e intersticial com efeito de massa (12). Como em todos os AVCs isquêmicos, a cascata isquêmica consiste de uma fase excitatória seguida de uma despolarização peri-isquêmica que leva a inflamação, apoptose e finalmente formação do edema (Figura 12) (11).



**Figura 12: Formação do edema cerebral**

Diagrama da complacência cerebral. O aumento do tecido cerebral pelo edema exige uma redução no volume de dois outros compartimentos dentro do crânio: compartimento sanguíneo intracraniano e o compartimento liquórico. Quando estes mecanismos compensatórios não são mais suficientes para acomodar o tecido edemaciado, mesmo pequenos aumentos no volume intracraniano podem significar em grande aumento da pressão intracraniana. Da mesma forma, pequenas reduções no volume do cérebro edemaciado podem reduzir significativamente a pressão intracraniana. (Adaptado de The Lancet Neurology. 2009;8(10):949-58)



### 2.4.3. IMAGEM E PREDITORES DO CURSO MALIGNO DO AVC

A TCC é extensamente usada no diagnóstico e na monitorização dos pacientes com infarto maligno de ACM (figura 13). A definição neurorradiológica mais frequente para infarto maligno de ACM é quando o infarto envolver pelo menos 2/3 do território da ACM. Outros autores, porém, predizem o curso maligno com o desenvolvimento de severo edema de mais de 50% do território rostral da ACM com alterações isquêmicas nos núcleos da base. Como já mencionado, concomitantemente ao evento da ACM, podem ocorrer infartos da ACA e ACP. Na Ressonância Magnética de Encéfalo (RME), o volume de infarto é visualizado pelas sequências do FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery), entretanto em estágios hiperagudos, a sequência da difusão pode ser usada para predizer a malignidade se o volume da lesão tiver mais de 145 cm<sup>3</sup>, e 82 cm<sup>3</sup> no mapa de ADC (coeficiente aparente de difusão) (9, 11). O tamanho da área infartada de mais de 50% e déficit de perfusão maior de 66% do território da ACM é o maior determinante precoce para a definição de infarto maligno de ACM. Após 24h do início do AVC, a gravidade do quadro através de uma pontuação no NIHSS > 21 aumenta o valor preditivo da imagem pela RM (122).

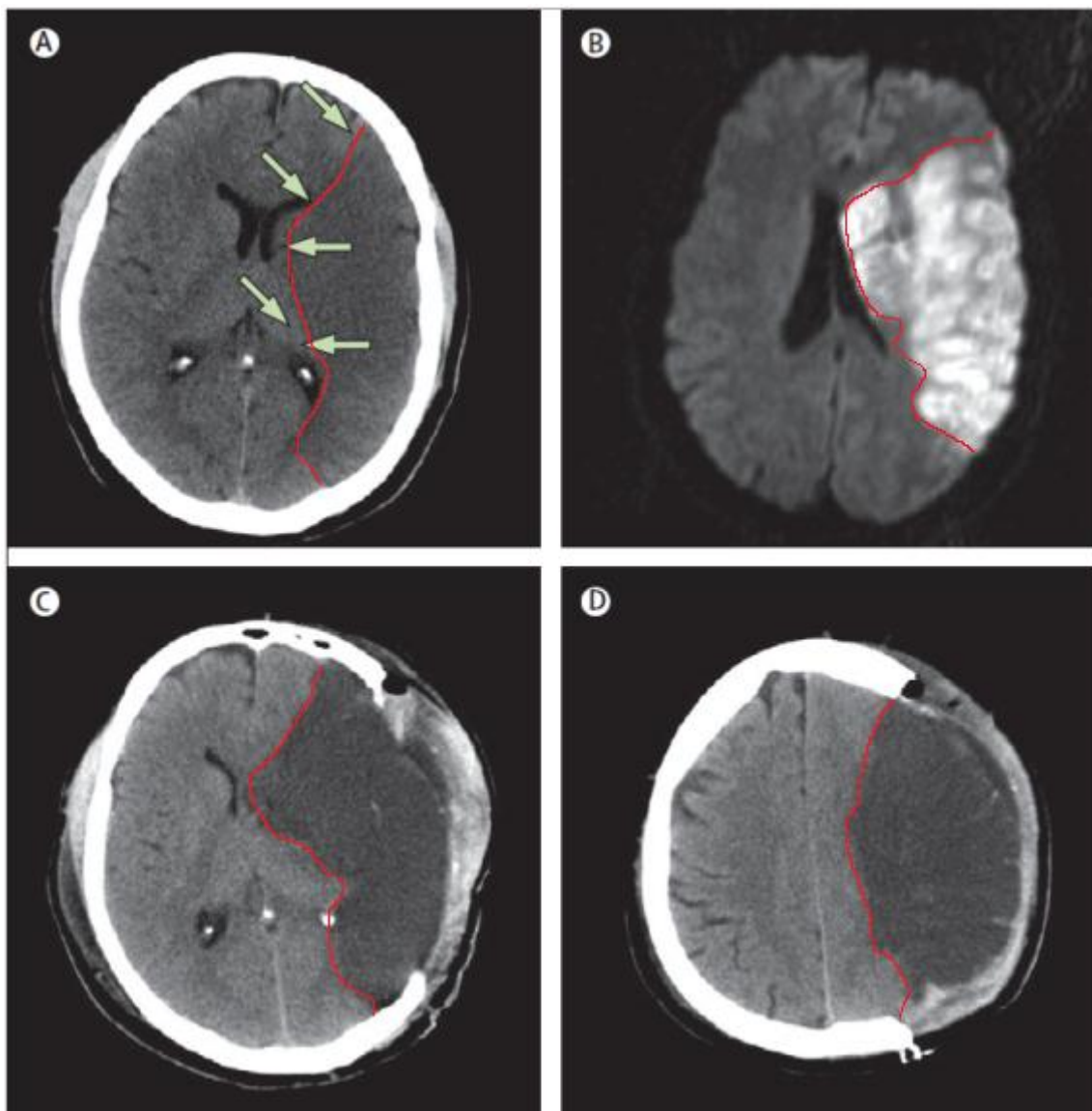
A rápida evolução do rebaixamento do nível de consciência em um paciente com infarto maligno é um preditor de pobre prognóstico. Do ponto de vista clínico, a necessidade de ventilação mecânica também está relacionada com a extensão do edema. A severidade do déficit neurológico na admissão do paciente mensurado pela escala do NIHSS é outro preditor independente para o desenvolvimento de infarto maligno de ACM. Entretanto, um escore no NIHSS > 18 prediz o desenvolvimento de infartos malignos de ACM com somente baixa a moderada sensibilidade e especificidade (70 e 63% respectivamente) (122).

Os seguintes aspectos clínicos estão relacionados de forma independente para edema maligno após grandes infartos de ACM (9, 10):

- Início de náuseas e vômitos dentro de 24h do início do quadro;
- Pressão sistólica  $\geq$  180 mmHg após 12h do início do quadro;
- História de Hipertensão;

- História de Insuficiência Cardíaca;
- Elevação da contagem de células brancas.

A hipertensão e a insuficiência cardíaca podem predispor o paciente a uma pobre autorregulação cerebral e inadequada circulação colateral, sendo que o volume do território distal infartado depende do suprimento de circulação colateral. A elevação das células brancas representa uma resposta de estresse à área infartada, podendo estar associada com febre e levando a piora do prognóstico. Outros preditores também descritos: - pacientes jovens: pela maior dificuldade de acomodar o edema; - sem história de AVC prévio; - sexo feminino; - massa cardíaca; - polígono de Willis ipsilateral anormal; - oclusão carotídea (10, 118-120).



**Figura 13: Achados na imagem cerebral antes e após hemicraniectomia descompressiva no infarto maligno de ACM**

(A)TCC axial 7h após início do íctus isquêmico. As setas indicam as margens do tecido cerebral infartado. (B)Difusão da RME na fase aguda do infarto maligno de ACM. (C) e (D) TCC axial no segundo dia do íctus do AVC isquêmico e após hemicraniectomia descompressiva. Observa que mesmo com a cirurgia, segue discreto desvio de linha média e compressão do sistema ventricular. (Adaptado de The Lancet Neurology. 2009;8(10):949-58).

#### **2.4.4. TRATAMENTO CONSERVADOR**

Os pacientes com grandes infartos de ACM e com efeito de massa necessitam cuidados intensivos imediatos, sendo muitas vezes necessária sedação, intubação e ventilação mecânica. Algumas vezes, de forma eletiva para prevenir aspiração. Entre as medidas farmacológicas para prevenção e tratamento do edema estão: tratamentos osmóticos com manitol, glicerol e solução salina hipertônica buscando reduzir a hipertensão intracraniana e desta forma mudar o desfecho, porém sua eficácia ainda não foi comprovada por estudos clínicos. Outras terapêuticas como barbitúricos, hiperventilação, cabeceira elevada, indometacina, esteróides e furosemida, não têm adequada evidência de eficácia e estes tratamentos podem inclusive ser deletérios para os pacientes. Séries de casos que estudaram desfechos de pacientes com infarto maligno de ACM que receberam tratamento conservador não demonstraram efeito clínico significativo destes procedimentos (11).

A hipotermia talvez seja o tratamento neuroprotetor mais promissor nos pacientes com grandes infartos de ACM. Existe uma forte associação entre febre e pobre desfecho após o AVC. A hipotermia reduz o fluxo metabólico e estabiliza a barreira hematoencefálica, através da redução da formação de radicais livres e liberação de neurotransmissores excitatórios resultando em menor formação do edema e atenuação da resposta inflamatória isquêmica e apoptose. Vários estudos animais têm confirmado os dados de estudos observacionais clínicos indicando redução de mortalidade e melhora do desfecho funcional entre os sobreviventes. Porém, ainda não há evidências através de estudos randomizados (11).

### **2.5. HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO MALIGNO**

#### **2.5.1. ASPECTOS CIRÚRGICOS**

A HD com durotomia ou duroplastia é uma técnica cirúrgica usada buscando o alívio da hipertensão intracraniana e do edema cerebral que ocorre pelo efeito de massa dos grandes infartos cerebrais. A técnica cirúrgica consiste na remoção de parte da calota

craniana e incisão da dura-máter permitindo que o tecido cerebral edemaciado hernie para fora da craniotomia cirúrgica, evitando desta forma, as hérnias uncais com compressão do tronco cerebral. Pelo menos 12 cm do osso da calota craniana precisa ser removida incluindo partes dos ossos frontal, parietal, temporal e occipital, o que corresponde a um volume de 80-100ml. Craniectomias pequenas além de serem insuficientes, podem levar a infartos venosos na margem óssea, hemorragias e herniação cerebral transcraiectomia com compressão venosa ao longo da margem óssea e consequente infarto venoso e edema adicional (123). Complicações tardias, apesar de uma craniotomia de bom volume, incluem: síndrome do afundamento do retalho da pele (*“sinking skin flap syndrome”*), higroma subdural, hidrocefalia, hematomas epi ou subdurais, infecções, necrose do músculo temporal ou da pele (124). Apesar de alguns autores citarem a remoção do tecido infartado, especialmente a remoção do lobo temporal (125), estudos prospectivos demonstram a segurança e eficácia da descompressão externa, sem a ressecção do tecido cerebral infartado. Após 6 semanas a 6 meses, faz-se a cranioplastia usando-se o retalho ósseo guardado ou através de material artificial (11).

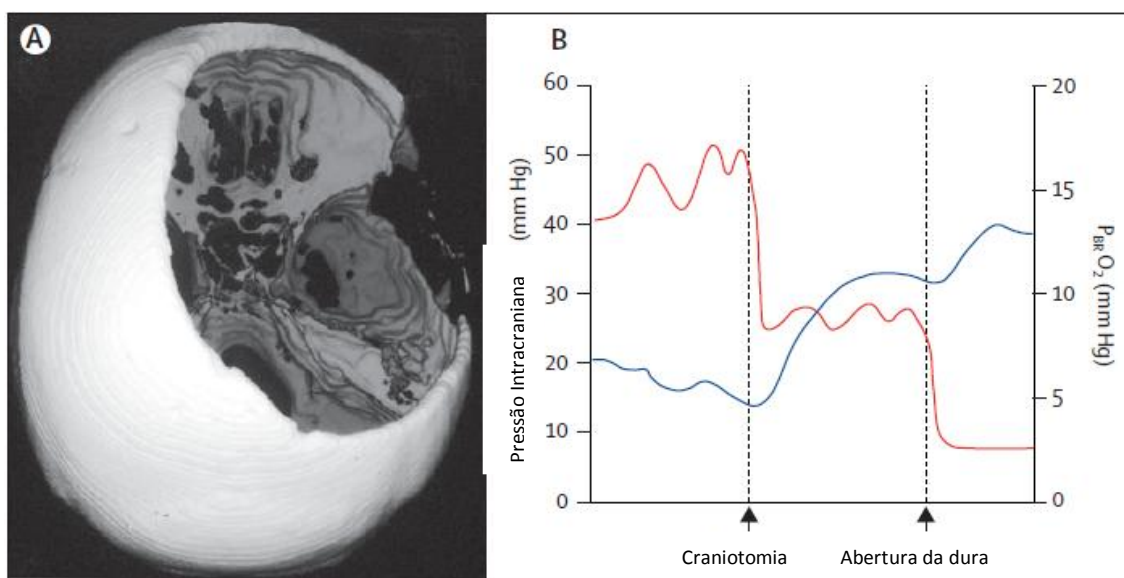
Entre as indicações da hemicraiectomia para o tratamento do edema cerebral, além do infarto maligno de ACM, temos: hemorragia subaracnóidea (HSA), encefalite viral ou bacteriana (encefalites hemisféricas), encefalomielite aguda e disseminada (ADEM), grandes hemorragias intracerebrais espontâneas, trombose venosa cerebral (11).

O procedimento foi inicialmente descrito por Theodor Koccher, um cirurgião suíço, em 1901. Em 1908, Harvey Cushing apresentou uma série de casos com lesão cerebral onde a cirurgia reduziu a mortalidade de 50% para menos de 15%. A descrição de hemicraiectomia para tratamento de infarto cerebral extenso foi feita em 1956. Apartir de então, várias técnicas de hemicraiectomia descompressiva foram descritas até os dias de hoje (11).

### **2.5.2. OBJETIVOS DA HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO TRATAMENTO DO INFARTO MALIGNO DE ACM**

O objetivo da cirurgia descompressiva, através da remoção de parte do crânio, é criar um espaço externo para que o tecido cerebral isquêmico edemaciado possa ocupar

este espaço adicional, sem comprimir áreas não isquemiadas pelo desvio de linha média e compressão ventricular. A normalização da pressão intracraniana elevada resulta em melhora do fluxo sanguíneo cerebral e consequentemente melhora da pressão de perfusão cerebral, e desta forma uma melhor oxigenação do tecido cerebral que ainda é viável. (Figura 14) (10, 11).



**Figura 14: Cirurgia descompressiva e pressão intracraniana**

(A)TC multi-slice intra-operatória. Reconstrução tridimensional com janela para osso após remoção do retalho ósseo durante hemicraniectomia. (B) Curva da pressão intracraniana (vermelho) e oxigenação do tecido cerebral ( $P_{br}O_2$ ; azul). Observe inicialmente de forma parcial mas significativa a redução da pressão intracraniana e a elevação da oxigenação do tecido cerebral após a craniotomia, mas também após a abertura da dura-máter. (Adaptado de The Lancet Neurology. 2009;8(10):949-58)

Diante do fato que o infarto maligno de ACM é, ou uma doença fatal, ou uma doença onde os pacientes que consigam sobreviver ficarão com uma seqüela neurológica permanente, o objetivo de qualquer tratamento somente pode ser: - primeiro, salvar a vida do paciente [score na escala de Rankin (mRS) 0-5]; -segundo, sem que o preço desta sobrevivência seja as custas de uma severa incapacidade ou estado clínico inaceitável (mRS 0-4); -terceiro, se possível, melhorar o desfecho funcional e reduzir dependência severa (mRS 0-3). Estes são os objetivos cujos ensaios clínicos descritos a seguir buscam através da hemicraniectomia descompressiva no infarto maligno de ACM (9).

### **2.5.3. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO INFARTO MALIGNO DE ACM**

Entre os anos de 2000 a 2013, sete estudos clínicos randomizados e controlados foram realizados com êxito, comparando Craniectomia Descompressiva com tratamento clínico padrão: -HeADDFIRST (Hemicraniectomy And Durotomy upon Deterioration From Infarction Related Swelling Trial) (126); -DEMITUR TRIAL (DEcompressive surgery for the treatment of Malignant Infarction of the middle cerebral artery: a randomized, controlled trial in a TURkish population) ; -DECIMAL (118); HAMLET (119); DESTINY (120); DESTINY-II (127) e *Decompresive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old* (128). Destes, 6 foram publicados. O DEMITUR TRIAL foi completado mas não oficialmente publicado, tendo sido somente apresentado em conferências ou via Internet.

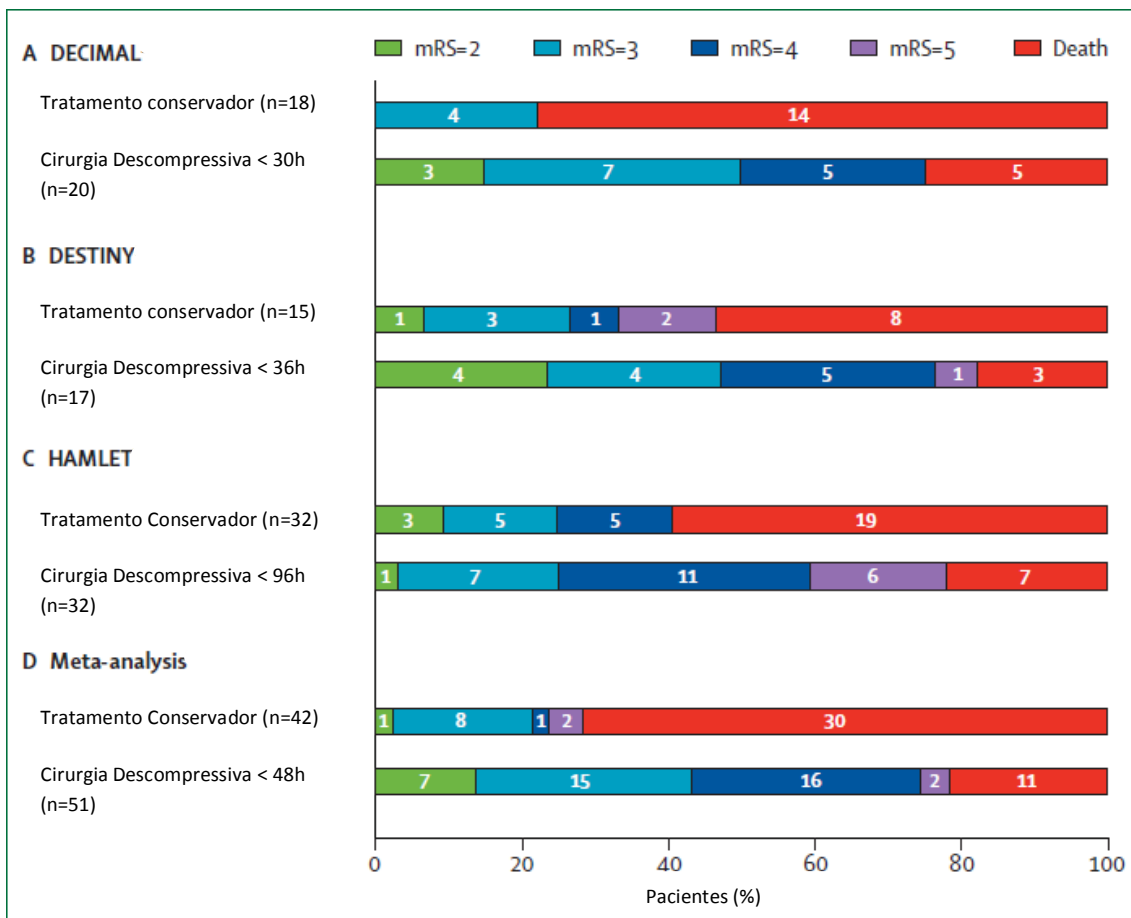
Os estudos, DECIMAL (118) e DESTINY (120), foram interrompidos precocemente devido à diferença significativa na mortalidade e o planejamento de realizar uma meta-análise em conjunto com os dados do HAMLET (119). Foi esta metanálise (10) que elevou a HD para nível de evidência classe I em pacientes até 60 anos de idade (Figura 15). O número necessário para tratar (NNT) e evitar uma morte (mRS 6) foi 2; para evitar morte, ou dependência severa (mRS 5 ou 6) também foi 2; para evitar morte, incapacidade moderada e severa (mRS 4-6) foi 4. Estes resultados foram robustos e reproduzidos em centros médicos sem prévia experiência com hemicraniectomia na prática clínica diária (127, 129-131).

O estudo HAMLET (119) incluiu pacientes até 96h do início dos sintomas. Após a publicação final do estudo, duas meta-análises incluindo diferenças no tempo de início dos sintomas até a hemicraniectomia foram publicadas. As taxas de mortalidade dos pacientes tratados antes e após 48h diferiram significativamente (119, 132). Não se observou benefício da HD nos pacientes tratados tardiamente (até 96h), talvez parte disso seja explicada pela redução de mortalidade de 36% no grupo controle, enquanto esta taxa foi de 78% nos pacientes randomizados dentro de 48h, o que pode ser simplesmente um viés de seleção do estudo HAMLET e não justificar o carimbo de inefetiva para a HD tardia. Enquanto não tivermos estudos randomizados comparativos, o efeito da HD tardia

permanecerá duvidoso. Porém, como os dados provam que a hemicraniectomia precoce (até 48h) é efetiva, não há sentido adiar esta decisão até o paciente deteriorar clinicamente ou apresentar desvio de linha média (9).

No passado algumas séries de casos não-randomizados, estudos retrospectivos e revisões sistemáticas sugeriram que idade avançada é um importante preditor de desfecho não-favorável da HD no infarto maligno de ACM, propondo idade limite entre 50-60 anos (129, 133). Na meta-análise (10) do DECIMAL, HAMLET e DESTINY, não foi encontrada diferença com redução da efetividade da HD entre 50-60 anos. O estudo DESTINY-II (127) randomizou pacientes acima de 60 anos de idade dentro de 48h do início dos sintomas e observou uma redução significativa na mortalidade. Aproximadamente, a metade dos pacientes ficaram com mRS= 4 (incapacidade moderadamente severa). O NNT para um paciente sem incapacidade severa (mRS 0-4) foi de 5. Aproximadamente 1/3 dos sobreviventes ficaram completamente dependentes. A metade dos sobreviventes ficou com incapacidade moderada a severa (mRS 4). Somente 6% dos pacientes ficaram com incapacidade moderada (mRS 3), e nenhum paciente ficou com independência funcional. Os pacientes ou familiares quando questionados sobre o re consentimento ou consentimento retrospectivo (como é chamado), a taxa de re consentimento foi alta em ambos os grupos, até 60 anos e acima de 60 anos (63% vs 53%). Desta forma, o estudo DESTINY-II mostrou que a HD reduz mortalidade também em pacientes acima de 60 anos e aumenta a chance do paciente com infarto maligno de ACM sobreviver sem completa dependência, embora o desfecho funcional destes pacientes quando comparados com pacientes até 60 anos seja claramente pior (9, 127).





**Figura 15: Comparação de desfechos após 12 meses de infarto maligno de ACM por critérios de escores na escala de Rankin (melhor tratamento médico versus hemicraniectomia)**

Resultados do estudo DECIMAL (A), DESTINY (B); HAMLET (C) e meta-análise destes três estudos que foram submetidos a procedimento cirúrgico dentro de 48h do início dos sintomas (D). (Adaptado de Lancet Neurology. 2009;8(10):949-58).

#### 2.5.4. QUESTÕES ÉTICAS E CONTROVÉRSIAS DA HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA

Imediatamente após as publicações da meta-análise do DECIMAL, HAMLET e DESTINY, a comunidade científica começou um debate a respeito do mRS 4 – incapaz de caminhar e incapaz de atender suas próprias necessidades – poder ser considerado e chamado como um desfecho favorável (134). O estudo DESTINY-II (127) reacendeu esta discussão. Para o indivíduo ou o familiar do paciente que apresenta um infarto maligno de

ACM, uma doença devastadora, a escolha está entre incapacidade moderada a severa e a morte. Logo, a definição de um desfecho favorável somente em cima da escala de Rankin, cujo foco principal está na habilidade motora, negligenciando funções neuropsicológicas e qualidade de vida, provavelmente não seja suficiente. Talvez, devêssemos mudar a denominação de favorável versus não-favorável, para até onde o grau de incapacidade é “aceitável” para o indivíduo sobrevivente de um infarto maligno de ACM. Neste sentido, uma revisão da qualidade de vida e satisfação de desfecho descreveu que a grande maioria dos sobreviventes e cuidadores (aproximadamente 77%) referiram estar satisfeitos com suas vidas apesar de incapacidade moderada a severa (mRS=4) e reconsentiriam o procedimento cirúrgico. Nos pacientes cujo mRS=5 (severa incapacidade) mais de 50% também estavam satisfeitos. Aproximadamente 56% dos pacientes tiveram depressão, sendo que em 25% das vezes foi de moderada a severa. Ou seja, apesar da incapacitação física e das altas taxas de depressão, a grande maioria dos pacientes estava satisfeita com sua vida e reconsentiria o procedimento cirúrgico (135). Importante assinalar que esta alta taxa de depressão, aproximadamente 56%, apesar de não ser surpreendente devido às limitações impostas pela patologia, difere dos 33% da população geral que sofreu um AVC (129). Desta forma o que nós médicos consideramos ser um desfecho favorável ou aceitável funcionalmente pode não refletir necessariamente a percepção do paciente e seus cuidadores. Portanto, devemos ter extremo cuidado ao privar um paciente de um procedimento que pode salvar a sua vida pela premissa médica de que um escore de mRS 4 não é um desfecho funcional aceitável.

O lado do infarto e o fato de ser acometido o hemisfério dominante sempre foi ponto de grandes discussões quando se aborda o tema da hemicraniectomia descompressiva. Dados do estudo DESTINY-II, revisões sistemáticas e séries de casos não diferenciaram no desfecho funcional, consentimento retrospectivo ou qualidade de vida entre pacientes com infarto em hemisfério dominante ou não dominante (10, 118-120, 127-129, 133). A afasia frequentemente melhora ao longo do tempo e somente raramente permanece completa após o infarto maligno de ACM (136, 137). Contudo, déficits neuropsicológicos e depressão são mais frequentes em infartos do hemisfério não dominante e têm impacto negativo na recuperação e reabilitação destes pacientes (136).

O tempo decorrido do íctus isquêmico até a realização da hemicraniectomia, quando indicada, é outro tema frequentemente debatido. Estudos controlados e randomizados, e a meta-análise destes estudos demonstram evidência de que a realização da hemicraniectomia descompressiva de forma precoce, dentro das primeiras 48h do início dos sintomas, foi o que trouxe maior benefício nos desfechos (10, 118-120). Estes dados definiram que a hemicraniectomia precoce é efetiva e este procedimento não deve ser retardado até o surgimento de achados radiológicos como desvio de linha média ou então esperar a piora clínica do paciente uma vez que o diagnóstico de infarto maligno esteja estabelecido.

## **2.6. EPILEPSIA**

### **2.6.1. ASPECTOS GERAIS DA EPILEPSIA**

A epilepsia é uma doença neurológica frequente, presente em indivíduos em todas as partes do mundo, embora a maioria das pessoas com epilepsia vivam em países subdesenvolvidos. É estimado que, em países em desenvolvimento, 1,5% da população tenha epilepsia e, em países desenvolvidos, 0,5% dos indivíduos (2). São várias as definições para epilepsia: distúrbio cerebral crônico comum, de várias etiologias, caracterizado por manifestações epilépticas recorrentes e com múltiplas apresentações clínicas, entre elas as convulsões. Ou, como Fisher caracterizou em 2005 (138), distúrbio cerebral caracterizado pela pré-disposição persistente do cérebro para gerar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. Necessário entender que a “convulsão” é somente uma das apresentações clínicas da epilepsia, apresentando crises com manifestações motoras abundantes.

Crises epilépticas são distúrbios paroxísticos do sistema nervoso central, causados por descargas súbitas, excessivas e/ou hipersíncronas e geralmente autolimitadas dos neurônios cerebrais. As características clínicas variam dependendo da área cerebral envolvida, tendendo a ser estereotipadas em cada paciente. Podem apresentar-se com alterações motoras, sensoriais, autonômicas e/ou estado de consciência (139). O substrato fisiopatológico comum para todos os tipos de crises epilépticas é o desequilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias sobre os circuitos neuronais. Ou seja, há um estado de

hiperexcitabilidade sustentado pelo predomínio das forças excitatórias sobre as forças inibitórias (140).

Muito importante à diferenciação de *epilepsia*, um distúrbio contínuo da função ou estrutura cerebral, de *crise epiléptica*, uma manifestação eletroclínica intermitente ou isolada, que nem sempre significa epilepsia (138-140). Os fatores de risco mais comuns para epilepsia nos pacientes adultos são: doença cerebrovascular (21%); tumores (11%), traumatismo crânioencefálico (7%) (141). Segundo Forsgren, a provável etiologia de uma primeira crise epiléptica em adultos pode ser determinada em aproximadamente 50% das vezes (141).

Os pacientes com epilepsia apresentam um aumento de risco para distúrbios cognitivos, comportamentais e psicossociais (142, 143). Desta forma, não apenas um pobre controle das crises epilépticas, mas também a presença de variados tipos de comorbidades contribuem para diminuir a qualidade de vida destes pacientes. A depressão é a comorbidade psiquiátrica mais comum, afetando aproximadamente 1/3 dos pacientes com epilepsia e tendo um significativo impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes (144). Encontramos vários trabalhos com evidências crescentes de que, na epilepsia e nos transtornos psiquiátricos, ocorre uma alteração da interação entre neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos com sistemas glutaminérgicos, associado a circuitos neuronais anormais e hiperexcitabilidade. Esta hiperexcitabilidade pode evocar tanto atividade de crise quanto alterações neuropsiquiátricas (145, 146).

## **2.6.2. CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA**

Devido ao considerável avanço no conhecimento das crises epilépticas e epilepsia através da contribuição da vídeo-eletroencefalografia, dos estudos estruturais e funcionais com a neuroimagem (RM e TC) e da aplicação das técnicas genéticas, houve a necessidade da revisão da Classificação das Crises Epilépticas e Epilepsia realizada oficialmente pela *International League against Epilepsy* (ILAE) (140). Como ainda está ocorrendo esta transição de nomenclatura, decidimos apresentar inicialmente a classificação anterior, ainda muito usada, posteriormente apresentaremos as principais mudanças da nova classificação. Importante salientar que, além da Classificação Internacional das Crises

Epilépticas, temos a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas de 1989 (147) e revisada no ano de 2006 (148).

A Classificação Internacional das Crises Epilépticas de 1981 considera três tipos de crises: as parciais ou focais, as crises generalizadas e as não classificáveis (também por vezes chamada de crises difusas) (149). As crises parciais (focais ou locais) são definidas como aquelas em que as primeiras manifestações clínicas e eletrográficas indicam a ativação inicial de um sistema de neurônios limitado a uma parte de um hemisfério cerebral. As crises parciais são subdivididas em crises parciais simples, quando há preservação da consciência e crises parciais complexas quando ocorre o comprometimento da consciência. Ambas podem evoluir para crises secundariamente generalizadas. As crises generalizadas são aquelas em que as primeiras manifestações clínicas indicam o envolvimento inicial de ambos os hemisférios cerebrais. São consideradas crises não classificadas, aquelas que não se enquadram nos dois tipos anteriores (Tabela 02) (149).

**TABELA 02 – Classificação das crises epiléticas (1981)**

CRISES PARCIAIS OU DE INÍCIO FOCAL
Crises Parciais Simples (CPS)
Com sinais motores
Com sinais somatossensoriais
Com sinais ou sintomas autonômicos
Com sintomas psíquicos
Crises Parciais Complexas (CPC)
Com início parcial simples (“aura”) seguido de perturbação da consciência
Com perturbação imediata da consciência
Crises Parciais Secundariamente Generalizadas
CRISES GENERALIZADAS DESDE O INÍCIO
Tônico-clônicas
Crises de ausência típica
Crises de ausência atípica
Crises mioclônicas
Crises tônicas
Crises clônicas
Crises atônicas e acinéticas
CRISES DIFUSAS : ESPASMOS INFANTIS

Na classificação proposta no ano de 2010 (140), crises epiléticas focais são aquelas que se originam em redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, as quais podem ser restritas ou distribuídas de forma mais ampla. Crises focais podem se originar em estruturas subcorticais. Para cada tipo de crise, o início crítico é consistente de uma crise para outra com padrões de propagação preferenciais, e o ritmo ictal pode envolver o hemisfério contralateral. Porém, em alguns casos, há mais do que uma rede neuronal

epileptogênica e mais do que um tipo de crise epiléptica, mas cada tipo de crise individual tem um local de início consistente (140, 150).

Seguindo a classificação de 2010, crises epilépticas generalizadas são aquelas que se originam em algum ponto de uma rede neuronal e rapidamente envolvem e se distribuem em redes neuronais bilaterais. Estas redes podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente todo o córtex. Embora, algumas crises possam parecer localizadas quando analisadas individualmente, a lateralização não é consistente de uma crise para outra. Crises generalizadas podem se assimétricas (140, 150).

A proposta de 2010 considera ainda as crises focais evoluindo para crises epilépticas bilaterais, convulsivas (incluindo componentes tônicos, clônicos ou tônico-clônicos). Esta expressão substitui o termo crises secundariamente generalizadas (140, 148).

Foram feitas as seguintes alterações específicas na Classificação das Crises Epilépticas de 1981 (140, 148, 150):

- Crises neonatais não são consideradas entidades separadas. As crises em neonatos podem ser classificadas no esquema proposto a seguir.
- A subclassificação prévia das crises de ausência foi alterada de forma a se tornar mais simples. São agora reconhecidas as crises de ausência mioclônicas e as mioclonias palpebrais.
- Os espasmos que não eram explicitamente reconhecidos na Classificação das Crises Epilépticas de 1981, agora foram incluídos na classificação. O termo mais genérico “espasmos epilépticos” o qual inclui os espasmos infantis, foi adotado. Como não se sabe se os espasmos deveriam ser classificados como focais, generalizados ou ambos, se decidiu individualizá-los em seu próprio grupo sob o termo “Sem concordância sobre como caracterizar ou classificar” (139, 151).
- Para as crises focais, foram abolidos os termos crises parciais simples e crises parciais complexas. As crises parciais simples devem ser denominadas *crises focais sem perda da consciência ou alerta*. As crises focais devem ser subdivididas em apenas dois grupos: o das crises com

sinais motores ou autonômicos observáveis e o das crises com fenômenos sensitivossensoriais ou psíquicos subjetivos. As crises parciais complexas devem ser denominadas *crises com perda de consciência ou alerta ou discognitivas* (140, 150).

- São reconhecidas as crises mioclônica-atônicas (previamente referidas como “crises mioclônica-astáticas”) (140).

Segue tabela 03 com a nova classificação de 2010. As crises epiléticas que não puderam ser diagnosticadas em uma das características consideradas na tabela devem ser consideradas não classificadas até que informações posteriores permitam que sejam diagnosticadas de forma acurada. Cabe ressaltar que esta não é considerada uma categoria separada na classificação (140, 150).



**TABELA 03 – Classificação das crises epiléticas (2010)****CRISES GERALIZADAS**

Tônico-clônicas (em qualquer combinação)

Ausências:

- Típicas
- Atípicas
- Ausências com características especiais
- Ausências mioclônicas
- Mioclonias palpebrais

Mioclônicas

- Mioclônicas
- Mioclônicas atônicas
- Mioclônicas tônicas

Tônicas

Clônicas

Atônicas

**CRISES FOCAIS**

Sem comprometimento da consciência ou alerta

- Com componentes motores ou autonômicos
- Apenas com fenômenos sensitivossensoriais subjetivos ou fenômenos psíquicos.

Com comprometimento da consciência ou alerta (usar o termo “Discognitivo”)

Evoluindo para crise epilética bilateral, convulsiva\*

**SEM CONCORDÂNCIA COMO CARACTERIZAR OU CLASSIFICAR CLASSIFICAR:**

Espasmos epiléticos

---

\*O termo “convulsivo” foi considerado um termo leigo no Glossário; contudo a Comissão reconheceu que pelo seu amplo uso em Medicina e por ser facilmente traduzido em várias línguas, e deverá ser mantido.

Em relação à epilepsia, foram substituídos os termos idiopático, sintomático e criptogênico como etiologia subjacente de epilepsia, a proposição de 2010 (140, 150) recomenda:

- Genética: a epilepsia é um defeito genético conhecido ou presumido no qual as crises são o sintoma fundamental do distúrbio. Exemplo: alteração no SCN1A – canal de sódio 1A e a Síndrome de Dravet. Presumido, quando for por estudos de famílias afetadas.
- Estrutural/metabólica: neste grupo se incluem as condições estruturais, metabólicas ou doenças associadas ao risco aumentado de desenvolver epilepsia. Exemplo: lesões vasculares, traumáticas e infecciosas.
- Causa desconhecida: quando a natureza da causa subjacente ainda é desconhecida. Pode ser um defeito genético, ou a consequência de um distúrbio ou condição isolada, ainda não reconhecida.

### **2.6.3. INVESTIGAÇÃO NA EPILEPSIA**

Uma causa identificável de epilepsia pode ser encontrada em 20 a 40% dos pacientes. Por exemplo, infecções crônicas do sistema nervoso central, tumores cerebrais, parasitose (cisticercose) ou malformações arteriovenosas (152).

Todo paciente com manifestações iniciais de epilepsia deve ser avaliado por neurologista e ser submetido a um Eletroencefalograma (EEG) e a um estudo de neuroimagem do encéfalo, preferencialmente por ressonância magnética. Estes são os exames mais esclarecedores no diagnóstico da epilepsia, e em grande parte dos pacientes indicam o tipo, a localização do foco e, por vezes, sugerem inclusive a etiologia da epilepsia. A investigação pode envolver também outros exames para identificação de causas, tais como testes metabólicos e rastreamento extensivo de condições genéticas, quando indicado (153, 154).

#### 2.6.4. TRATAMENTO NA EPILEPSIA

O objetivo do tratamento da epilepsia é garantir a melhor qualidade de vida possível para o paciente epilético, e para isso é essencial a busca pelo melhor controle de crises com o mínimo de efeitos adversos, não se esquecendo do tratamento das comorbidades eventualmente associadas a epilepsia. Assim, em cada paciente, é importante tentar identificar fatores desencadeantes ou facilitadores das crises epiléticas (155, 156).

Além de provocar crises clínicas, a atividade do foco epilético pode afetar outras áreas cerebrais, levando a sintomas adicionais e tornando o controle de crises mais difícil à longo prazo. Dados neuroanatômicos e fisiológicos sobre a deterioração de neurônios do hipocampo revelam que a epilepsia pode se tornar um distúrbio progressivo (157-160).

Uma crise epilética subdivide-se temporalmente de acordo com o estado clínico em três períodos de tempo distintos: pré-ictal, ictal (ou peri-ictal) e interictal (período em que não ocorre qualquer atividade rítmica neuronal excessiva sustentada). O alvo principal do tratamento farmacológico da epilepsia é a prevenção do fenômeno ictal. Em geral isto é alcançado em dois terços dos casos (161).

A decisão de iniciar o tratamento farmacológico nem sempre é inequívoca, especialmente após a primeira crise epilética. A recorrência após a primeira crise epilética é de aproximadamente 46% em cinco anos. O uso de anticonvulsivantes reduz a recorrência à curto prazo (dois anos), mas não tem impacto nas taxas de remissão a longo prazo (cinco anos). Pacientes que já apresentaram duas ou mais crises tiveram taxas de recorrência de 57% em um ano e 73% em quatro anos. A epilepsia sintomática está mais relacionada com o risco de recorrência (155, 162, 163). Com base nestes estudos, há a tendência de iniciar o tratamento a partir da primeira crise epilética não provocada, sobretudo em pacientes com fatores preditivos para recorrência. Após a segunda crise, o consenso é de iniciar o uso de drogas antiepiléticas, principalmente se as crises apresentam sintomas significativos ou ocorreram em intervalos curtos (6 a 12 meses) (163).

O passo mais importante para o sucesso terapêutico é a correta identificação do tipo de crise e síndrome epilética, já que os mecanismos de geração e propagação de crises são

diferentes. Além disso, as várias drogas antiepiléticas agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis a cada síndrome.

De forma limitada, sabe-se que estas drogas podem apresentar os seguintes mecanismos de ação (156):

- Bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valpróico e lamotrigina.
- Aumento da inibição GABAérgica: clobazam, clonazepam, vigabatrina.
- Bloqueio dos canais de cálcio tipo T: etossuximida, ácido valpróico.
- Modificação dos canais de cálcio e da liberação de neurotransmissores: gabapentina, pregabalina.
- Ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica: levetiracetam.
- Múltiplos mecanismos (fármacos antiepiléticos de largo espectro): ácido valpróico, topiramato.

De uma forma bastante resumida, podemos dizer que para as crises focais, que é o tipo mais frequente em adultos, a maioria dos anticonvulsivantes é eficaz no seu controle, sendo as drogas de primeira escolha a carbamazepina e a fenitoína. Em relação as crises generalizadas, não há claro benefício de nenhum fármaco, com exceção do ácido valpróico que parece ser superior ao topiramato e à lamotrigina e semelhante em efeito à carbamazepina e fenitoína (156). O levetiracetam, diferente de qualquer outro anticonvulsivante, é um fármaco antiepilético semelhante ao agente nootrópico piracetam. Seu potencial para interação farmacológica é nulo ou praticamente insignificante. Apresenta um bom perfil de tolerabilidade principalmente em relação a função cognitiva e memória. Consolli et al. concluíram em estudo realizado com este fármaco em pacientes com epilepsia pós AVC que o levetiracetam é uma alternativa ao uso de carbamazepina considerando eficácia e segurança, inclusive com vantagens em relação a função cognitiva. Os mesmos autores descrevem que o levetiracetam em monoterapia é uma opção segura e efetiva no tratamento de pacientes idosos com epilepsia pós-AVC (164).

## **2.7. EPILEPSIA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

A doença cerebrovascular é uma etiologia comum de epilepsia secundária. O AVC é responsável por aproximadamente 50% das crises epiléticas em pacientes com mais de 65 anos de idade. Crises epiléticas pós-AVC são responsáveis por 11% de todas as epilepsias (165), são consideradas a condição antecedente mais comum que resulta em epilepsia no paciente idoso (13). A frequência de crises após AVC está estimada entre 8 a 10% (17, 166, 167) e a epilepsia em 2,5% dos pacientes (17). As crises epiléticas ultraprecoces, que ocorrem na apresentação da lesão cerebral representam na maioria das vezes um marcador da gravidade do quadro (165). Crises epiléticas podem acelerar o metabolismo da glicose cerebral resultando no aumento dos níveis de glutamato o que pode aumentar também a área infartada e a gravidade do AVC (168).

Definimos epilepsia pós-AVC de acordo com a mais recente versão da ILAE, onde pacientes com crise epilética única associada a uma condição permanente que possa causar epilepsia (como o AVC) fecham critérios para epilepsia (138, 140).

### **2.7.1. CRISES PRECOSES E TARDIAS APÓS AVC**

As crises epiléticas pós-AVC são frequentemente classificadas como “precoces” ou “tardias”, com definições temporais bastante variáveis nos estudos que avaliaram esta condição (Tabela 04). Crises epiléticas precoces podem ser descritas como ocorrendo entre 24-48h, 1 semana, 2 semanas ou 1 mês após o ictus cerebral (167, 169, 170). Crises epiléticas tardias são descritas geralmente como ocorrendo pelo menos 2 semanas após o evento cerebral (17, 171, 172). Dependendo destas variações na definição, podemos encontrar a frequência de crises precoces entre 2 a 33% com 50 a 78% ocorrendo nas primeiras 24h após o AVC (173). Já a frequência de crises tardias varia entre 3 a 67% (171).

O prognóstico diferente é um dos motivos para a diferenciação em crises epiléticas precoces e tardias, sendo que uma parte dos pacientes com crises precoces não desenvolverão nem crises tardias nem recorrência de crises (168), embora estudo com base populacional demonstrou que pacientes com crises precoces tiveram até 8 vezes mais probabilidade de desenvolver crises na fase tardia e 16 vezes de desenvolver epilepsia

quando comparados a pacientes que não apresentaram crises epiléticas (174). Então, a ocorrência de crises precoces pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de crises epiléticas recorrentes e tardias (173). Crises epiléticas podem ser o marcador de abertura da apresentação de um AVC. Giroud et al., em estudo somente com crises precoces pós-AVC, avaliou 90 pacientes e a crise foi o sinal inicial do evento isquêmico em 80 (89%) destes pacientes (175).

A taxa geral de epilepsia após AVCi está estimada entre 2 a 4%, sendo maior naqueles que tiveram crises tardias (17). A probabilidade cumulativa de ocorrerem crises epiléticas tardias após AVC aumenta de 3% durante o primeiro ano para 7,4% nos 5 primeiros anos pós-AVC. Entre os 5% dos pacientes com crises tardias avaliados no seguimento, 66% desenvolveram epilepsia no período de seguimento que foi de 4,5 anos (176).

Outros estudos também sugerem que crises tardias são um fator de risco independente para o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC. Estudo prospectivo encontrou recorrência de crises em 55% de pacientes com crises tardias pós-AVC (17), dado similar ao observado em estudos com períodos de seguimento maiores (167, 176, 177). Análises multivariadas confirmam que crises tardias (>2semanas pós-AVC) são mesmo um fator de risco independente para epilepsia (*hazard ratio* 12.37; 95% CI, 4.74 a 32.32;  $P < 0.001$ ) (17).

As crises epiléticas podem ocorrer tão logo inicie o processo de isquemia cerebral ou podem ser tardias. Como já citado, a maioria dos estudos clínicos faz distinção entre crises precoces ou tardias baseado nas possíveis diferenças na sua patofisiologia (13). Acredita-se que as crises precoces após o AVCi resultem da disfunção bioquímica celular levando a uma irritabilidade elétrica tecidual. A isquemia aguda aumenta a concentração de glutamato extracelular, um neurotransmissor excitatório que tem sido associado com injúria neuronal secundária (178). Descargas epileptiformes neuronais recorrentes podem ocorrer em redes de neurônios “sobreviventes” expostos ao glutamato (179). Existe uma correlação entre o número e a duração total de eventos despolarizantes e o volume do infarto no processo da isquemia cerebral, talvez devido à redução na perfusão capilar levando a um processo de isquemia mais intenso no tecido na área da penumbra (180).

Diferentemente das crises precoces, as crises tardias seriam causadas pela gliose e processos associados. Modificações nas propriedades da membrana, deafferentação, perda neuronal seletiva, e brotamentos colaterais poderiam resultar em hiperexcitabilidade e sincronia neuronal suficiente para causar crises epiléticas (181).

Estudos em animais sugerem que atividade irritativa repetitiva na área cerebral isquêmica aumenta significativamente o tamanho do infarto e pode prejudicar a recuperação funcional, este efeito poderia ser reduzido com a administração de agentes neuroprotetores (182). Embora crises frequentes e repetitivas sejam sem dúvida, prejudiciais, não está totalmente claro se crises esporádicas piorariam o prognóstico após lesão cerebral experimental. Na realidade, crises epiléticas isoladas, que ocorrem após contusão cortical experimental, parecem estar associadas a uma aceleração dos processos de recuperação comportamental em ratos (183). Ainda não está claro, no entanto, se tal fenômeno é relevante do ponto de vista clínico.

Tabela 04 – Estudos que avaliaram crises epiléticas após AVC.

AUTORES; ANO	TE	TIPO AVC	N	FREQUÊNCIA GERAL CRISES EPILEPTICAS	CRISES PRECOSES (%)	CRISES TARDIAS (%)	FATORES DE RISCO	FREQUÊNCIA E PREDITORES EPILEPSIA; OU OBSERVAÇÕES
Kilpatrick et al.; 1990	P	Isq + Hem	1.000		< 14 dias; 4,4%		Envolvimento cortical	
Kotila and Waltimo; 1992	R	Isq + Hem	200	14%			Sexo feminino	
Lancman et al.; 1993	P	Isq + Hem	219	10,4%	55% do total	45%	AVC hemorrágico; lesão cortical e envolvimento de mais de um lobo cerebral	
Giroud et al.; 1994	P	Isq + Hem	1.640	5,5%	<15 dias; 5,5%		Sexo masculino, dor de cabeça; perda de consciência, hemianopsia+déficit motor	
So et al.; 1996	P	Isq	535	4,7%	< 7 dias; 6%	3% em 1 ano; 7,4% em 5 anos	Etiologia embólica; circulação anterior	3,3%; crises precoces, crises recorrentes
Arboix et al.; 1997	P	Isq + Hem	1.220	2,4%	< 48h; 2,4%		Envolvimento cortical; estado confusional agudo	
Reith et al.; 1997	P	Isq + Hem	1.197	4,2%	< 14 dias; 4,2%		Severidade do AVC	
Burn et al.; 1997	P	Isq + Hem	675		<24h; 2%	5,7% em 1 ano; 11,5% em 5 anos	Severidade do AVC; Infarto de toda circulação anterior	
Bladin et al.; 2000	P	Isq + Hem	1.897	8,9%	< 14 dias; 4,8%	>14 dias 3,8%	Envolvimento cortical; severidade do AVC	2,5%; crises tardias
Labovitz et al.; 2001	P	Isq + Hem	904	4,1%	< 1 sem; 4,1%		Envolvimento cortical	
Cheung et al.; 2003	P	Isq + Hem	1.000	3,4%	< 30 dias; 1,6%	1 ano 1,8%	Sexo masculino; envolvimento cortical	
Lamy et al.; 2003	P	Isq	581	2,4%	< 7 dias; 2,4%	3% em 1ano; 5% em 3 anos	Incapacidade pelo AVC; envolvimento cortical	2,3%; Envolvimento cortical, grandes infartos, crises epiléticas precoces
Lossius et al.; 2005	P	Isq	484		< 7 dias; 5,7%	2,5% em 1 ano; 3,1% 7-8 anos	Severidade AVC; escala Escandinávia AVC < 30	3,1%; Severidade AVC
Kammersgaard et al.; 2005	P	Isq + Hem	1.197		≤ 14 dias; 4,18%			3,2%; idade (mais jovens); severidade do AVC; hemorragia intracerebral; grande extensão lesão; crises epiléticas precoces
Benbir et al.; 2006	P	Isq + Hem+	1.428					3,6%; Trombose venosa cerebral e hemorragia intracerebral



		TVC					
<b>De Reuck et al.; 2008</b>	R	Isq	195*		≤ 14 dias => 34 pacientes	> 14dias => 161 pacientes	89 pacientes desenvolveram epilepsia; Crises epilépticas tardias
<b>Alberti et al.; 2008</b>	P	Isq + Hem	638		≤ 7 dias; 4,8%		Transformação hemorrágica
<b>Strzelczyk et al.; 2010</b>	P	Isq + Hem	264		≤ 14 dias; 4,5%	> 14dias; 6,4%	3,8%
<b>Okuda et al.; 2011</b>	R	Isq + Hem	448	5,1%	≤ 14 dias; 1,1%	> 14dias; 4%	3,3%; envolvimento cortical, grande extensão (principalmente ACM)
<b>Conrad et al.; 2013</b>	R	Isq + Hem+ TVC	421	11,6%	≤ 7 dias; 5,4%	>7 dias; 6,2%	Trombose venosa cerebral; Severidade do AVC 6,6%
<b>Arntz et al.; 2013</b>	P	Isq + Hem	537	10,1%	≤ 7 dias; 2,6%	>7 dias; 7,5%	10% <sup>Ⓛ</sup> ; Obs: epilepsia pós-AVC em pacientes jovens (18-50 anos) tem impacto negativo na recuperação motora
<b>Huang et al.; 2014</b>	P	Isq	10.261		≤ 24h <sup>†</sup> ; 1,5%	> 24h <sup>‡</sup> ; 2,0%	Mais jovens; severidade do AVC Obs: pacientes que apresentam crises epilépticas durante internação hospitalar evoluem com pior prognóstico (maior taxa de admissão em CTI; maior mortalidade e morbidade)

TE= tipo estudo ; R= Retrospectivo; P= Prospectivos; Isq= Isquêmicos; Hem= Hemorrágicos; TVC= Trombose venosa cerebral

\*São 195 pacientes com crises epilépticas, destes 106 tiveram somente uma crise e 89 desenvolveram epilepsia.

<sup>Ⓛ</sup>Pacientes com crise epiléptica única, mas com uma condição que sabidamente cause epilepsia a longo prazo (como o AVC) foram classificados como epilépticos.

<sup>†</sup>Crises epilépticas na apresentação do quadro de AVC isquêmico.

<sup>‡</sup>Crises epilépticas durante a internação pós-AVC

## **2.7.2. FATORES DE RISCO PARA CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS AVC**

Apesar das crises epiléticas já serem bem descritas em pacientes que sofreram um AVC, ainda sabemos relativamente pouco sobre os seus fatores de risco. Alguns estudos epidemiológicos publicados sobre crises epiléticas e AVC diferem no número de pacientes, critérios de inclusão, tempo de seguimento e métodos diagnósticos (Tabela 04), sendo que alguns estudos não diferenciaram nem mesmo AVCh de AVCi em suas análises. Estudos não apontaram para o envolvimento de fatores de risco vasculares como: HAS, DM, doença arterial coronariana, doença valvulares cardíacas, fibrilação atrial isolada, hipercolesterolemia e tabagismo (184). Importante esclarecer que os fatores de risco podem estar associados somente ao desenvolvimento de crises epiléticas e/ou ao desenvolvimento de epilepsia.

### ***2.7.2.1. FATORES DE RISCO PARA CRISES EPILÉPTICAS***

Os fatores mais frequentemente descritos como sendo de risco para o desenvolvimento de crises epiléticas pós-AVC são: envolvimento cortical, gravidade do AVC e sangramento cerebral (17, 169, 173, 176, 185, 186) (Tabela 04). Abaixo discutimos de forma mais aprofundada estes e outros que foram encontrados em alguns trabalhos.

#### **a) Localização Cortical**

São diversos os estudos que apontam o envolvimento cortical como um fator de risco independente para a ocorrência de crises epiléticas pós AVC, em especial as precoces (17, 169, 173, 176, 184, 186, 187). Quando ocorre o comprometimento do córtex, o risco para a ocorrência de crises recentes parece estar aumentado em cerca de 2 vezes no AVCi e cerca de 3 vezes no AVCh (17, 184). A extensão da área cerebral acometida durante o acidente vascular está diretamente correlacionada com o vaso acometido durante o AVC (167). Sendo assim o comprometimento da ACM tem sido particularmente associado a epilepsia pós-AVC. Em termos de incidência, as regiões corticais mais acometidas são os lobos frontal e temporal (em especial o temporal mesial), e a menos acometida é a do lobo occipital (184, 188).

Apesar de infartos lacunares geralmente não causarem crises epiléticas, e a orientação nestes pacientes ser sempre buscar outras etiologias (metabólica, infecciosa), no estudo de Oxfordshire (167), dos 52 pacientes que tiveram crises epiléticas, em 3 casos a etiologia acabou sendo infartos lacunares. Assim, apesar de raras, também ocorrem crises epiléticas decorrentes de AVC em regiões subcorticais, mas geralmente são crises únicas (184). Outro estudo europeu demonstrou que 87,4% dos pacientes que sofreram crises epiléticas tinham apresentado AVC cortical. Os demais pacientes, cerca de 3,8% apresentaram AVCs subcorticais e 1,3% infratentoriais. No restante, não se localizou a área.

Analisando-se isoladamente os AVCs hemorrágicos e isquêmicos, há uma taxa de 86% e 97%, respectivamente, de comprometimento de área cortical. A presença de ilhas viáveis, em que há redução do aporte sanguíneo sem cessação completa do fluxo, também é um fator de risco para a ocorrência de epilepsia após acidente vascular cerebral, visto que os neurônios, apesar de sofrerem injúria importante, podem sobreviver gerando circuitos aberrantes e crises epileptiformes (174, 189, 190).

#### **b) AVC Hemorrágico versus AVC Isquêmico**

A maioria dos estudos reconhece que há um risco maior de ocorrência de crises epiléticas em pacientes que sofrem AVCh quando comparados àqueles que sofrem AVCi (17, 169, 173, 176, 186). Suspeita-se que isso ocorra em função da exposição do cérebro a substâncias irritativas presentes no sangue, tais como a hemossiderina, embora esse fato não esteja totalmente esclarecido. A grande maioria dos estudos demonstra que a incidência de epilepsia após AVC é realmente maior após AVCs hemorrágicos, exceto quando estes são comparados com grandes infartos de circulação anterior (167). A peculiaridade dos grandes infartos de circulação anterior é o envolvimento de áreas muito epileptogênicas nos lobos temporal e frontal nesse tipo de evento, podendo ser o motivo para que a ocorrência de crises epiléticas seja maior nesse tipo de AVCi do que em AVCs hemorrágicos como um todo (137, 167, 191).

Ao analisarmos a incidência da primeira crise epilética de acordo com o tempo, percebe-se que o AVCh possui uma curva unimodal, com o pico nas primeiras 24hs e que

decrece continuamente; por sua vez, o AVCi apresenta uma curva bimodal, com um segundo pico (além das primeiras 24hs) entre seis meses e um ano. Além disso, entre o primeiro e o sexto mês não há diferença estatística entre a incidência da primeira crise. Todavia, a partir do sexto mês, a incidência passa a ser maior na isquemia do que na hemorragia. Portanto, o AVCi causa proporcionalmente mais crises tardias do que precoces em comparação com o AVCh. Outros estudos também mostram que a ocorrência de crises epiléticas tardias é mais comum no AVCi. Essa diferença pode ser explicada pela fisiopatologia dos dois tipos de crise. Enquanto o AVCh pode causar crises por efeitos irritativos locais, as crises observadas após AVCs isquêmicos parecem depender mais de reorganização cortical. Outro fator importante é que, tanto para o AVCi quanto para o AVCh, quase que a totalidade das primeiras crises ocorre em até 1 ano e meio após o AVC. Depois desse período, é rara a ocorrência de um primeiro episódio (165, 174, 189, 191, 192).

### **c) Transformação Hemorrágica do AVC Isquêmico**

Segundo Bladin et al. (17), a transformação hemorrágica das lesões isquêmicas aumenta o risco de crises epiléticas. Outro estudo que avaliou a presença de crises epiléticas no início do AVC, demonstrou uma frequência de crises de 19% nos infartos com transformação hemorrágica, 16% nas hemorragias e 6% nos AVCi sem transformação hemorrágica (193). Em 2008, Alberti et al. encontraram a transformação hemorrágica como fator de risco para crises epiléticas com um *odds ratio* significativo de 6,6 (188). A própria transformação hemorrágica é capaz de potencializar o dano cerebral e causar um aumento da extensão das lesões, havendo possivelmente influência de substâncias presentes no sangue, como o ferro, com aumento da área em sofrimento e dano também em função do edema (165, 174, 188).

### **d) Gravidade do AVC**

Muitos estudos para fatores de risco que não separam os diferentes subtipos de AVC, em geral não encontram associação entre a severidade do evento e a ocorrência de crises

epilépticas. Entretanto, análises estratificadas de acordo com a gravidade (AVC leve, moderado, grave), encontraram que o risco para ocorrência de crises aumenta conforme aumenta a gravidade do AVC isquêmico (14, 17, 174, 188, 194). Nesses estudos, pacientes que desenvolveram crises tinham uma média pior em escores neurológicos do que os pacientes que não as desenvolveram. O AVC isquêmico grave, visto através de escores de desempenho neurológico, foi considerado um fator de risco independente para a ocorrência de crises epiléticas, com *odds ratio* de 2,10 (IC 95% 1,16-3,82) (17). Nesse mesmo estudo, os pacientes com AVCh que desenvolveram crises epiléticas tinham escores neurológicos na chegada e durante os primeiros dias melhores do que os que não as desenvolveram, ao passo que o fenômeno inverso foi observado no AVCi onde os pacientes que desenvolveram crises epiléticas tinham piores escores iniciais.

#### **e) Tamanho da Lesão no AVC**

Diversos estudos apontaram a relação do tamanho do infarto com o risco para crises epileptiformes (167, 187, 188, 195). Sobreviventes de infartos totais de circulação anterior apresentam frequências de crises epiléticas superiores as encontradas em eventos hemorrágicos, com risco descrito em 2 anos de 34% (12 a 57%) (167). Há uma relação direta entre a extensão da lesão e a ocorrência de crises epiléticas, especialmente quando as lesões acometem a artéria cerebral média como demonstrado por estudo japonês recente que utilizou métodos modernos de neuroimagem (196).

#### **f) AVC Embólico**

Esse é um assunto ainda bastante controverso na literatura. Alguns estudos indicaram que haveria um maior risco para a ocorrência de crises epiléticas nessa forma de AVC, devido à fragmentação do trombo e rápida reperusão, além da migração de fragmentos que poderiam embolizar para outros locais (168). Porém quando a severidade do AVC foi controlada, o efeito do AVC embólico em causar crises epiléticas desapareceu (165). Desta forma, a questão permanece indefinida.

### **2.7.2.2. FATORES DE RISCO PARA EPILEPSIA**

Os fatores de risco para epilepsia são menos estudados pela necessidade de um tempo de seguimento maior. Como já dito, a ocorrência de crises epiléticas, tanto precoces quanto tardias, estão entre os principais fatores de risco para a ocorrência de epilepsia após AVC (Tabela 04). Mas, sem dúvida o fator mais significativo para o desenvolvimento de epilepsia é a ocorrência de crises epiléticas tardias, o que é descrito por vários autores (14, 17, 176, 184, 190, 192, 197) (Tabela 04).

O envolvimento cortical, cuja relação como fator de risco para o desenvolvimento de crises epiléticas principalmente precoces está bem definido, parece estar associado ao desenvolvimento de epilepsia (173, 184). Mas, estudos como o de Bladin et al. (17), Kammersgaard & Olsen (174) e mais recentemente Conrad et al. (14) não encontraram associação do envolvimento cortical e epilepsia.

Kammersgaard & Olsen (Estudo de Copenhagen) descreveram que a gravidade do AVC esteve relacionado com o desenvolvimento de epilepsia. Também encontraram um risco maior para pacientes mais jovens, com um incremento de 65% no risco de ocorrência de epilepsia pós-AVC para cada 10 anos a menos de idade em que ocorre o AVC (174).

Diversos estudos são concordantes em apontar os AVCs hemorrágicos (167, 174, 190) e o tamanho das lesões no risco para o desenvolvimento de epilepsia, sendo ambos considerados fatores independentes de risco para epilepsia pós-AVC (165, 173).

### **2.7.3. IMPACTO DAS CRISES EPILÉTICAS E EPILEPSIA SOBRE O PROGNÓSTICO DO AVC ISQUÊMICO**

Crises epiléticas agudas foram associadas com maior taxa de mortalidade em 30 dias após AVC. Entretanto, a presença de crise no período imediato após o AVC parece ser muito mais um sinal de maior severidade do evento do que um preditor de desfecho (198). Surpreendentemente, no Estudo de Copenhagen, o subgrupo de pacientes com isquemia cerebral mais severa que apresentou crises convulsivas precoces teve um melhor desfecho (185). O entendimento para este fato parece estar relacionado ao tamanho da área de penumbra com tecido potencialmente viável, ao contrário do core isquêmico, onde temos

tecido morto. Assim, uma maior área de penumbra viável poderia estar associada a um melhor prognóstico do AVC em geral, porém com maior risco de manutenção de redes neuronais patológicas e potencialmente epileptogênicas (49). Gensicke et al. acompanharam pacientes com trombólise IV por longo período (1 a 10 anos) com média de seguimento de 3 anos, cujo desfecho foi morte ou desfecho excelente (mRS 0-1), encontrou que a probabilidade de estar vivo após 1 ano do AVCi foi 76%, 66% após 3 anos e 53% após 4 anos. Após 3 anos, 37% dos pacientes tinham desfecho excelente (mRS 0-1). Preditores independentes para desfecho desfavorável foram: idade avançada com odds ratio 1,03; maior severidade do AVC com *odds ratio* 1,10; e a presença de crises epiléticas com *odds ratio* de 4,90 (199). Ou seja, pacientes com AVCi tratados com trombolítico IV que tiveram crises epiléticas tiveram 5 vezes mais chance de apresentarem a longo prazo um mRS 2-6 do que os pacientes que não tiveram nenhuma crise epilética pós-AVC. Hemorragia intracraniana, glicose da chegada e a etiologia do AVC não influenciaram no desfecho à longo prazo (199). Bogousslavsky et al. (200) também haviam encontrado que crises epiléticas tardias apresentam um impacto negativo na evolução de pacientes pós-AVCi. Jung et al. (201) avaliaram o impacto de crises epiléticas em pacientes que receberam terapia trombolítica (rt-PA EV e/ou trombólise mecânica) encontrando que pacientes que apresentaram crises epiléticas nas primeiras 24h após o AVCi tiveram maior mortalidade (50% versus 22,3% para pacientes sem crises, com  $p=0.003$ ) e somente 15,4% (versus 46,8%) dos pacientes apresentaram independência funcional (mRS 0-2) ( $p=0.001$ ). Pacientes com crises precoces tiveram 1,6 vezes mais chance de ficar com mRS 3-5, e 2,2 vezes mais chance de morte quando comparados a quem não teve crises epiléticas. Porém, neste mesmo estudo, crises tardias não demonstraram qualquer tipo de associação com o prognóstico (201), mesmo achado encontrado por Paolucci et al. (202).

#### **2.7.4. CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA APÓS HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA**

O risco de crises epiléticas em pacientes que foram submetidos à HD após IM de ACM ainda é pouco conhecido. Também desconhecemos o seu impacto na recuperação ou

qualidade de vida destes pacientes. Estudos realizados com pacientes que foram submetidos a HD por traumatismo craniano mostram que pode ocorrer um aumento do risco de crises epiléticas e/ou epilepsia, com a craniectomia sendo um possível fator de risco para este aumento (203).

Em revisão bibliográfica realizada foram encontrados dois artigos sobre este tema. Creutzfeldt et al. (204) avaliaram 55 pacientes com seguimento médio de 311 dias, 27 pacientes (49%) tiveram pelo menos uma crise tônico-clônica generalizada após a HD. Vinte e cinco pacientes (dos 27) desenvolveram epilepsia, ou seja, 93%. Oito pacientes tiveram epilepsia de difícil controle. Dentro das características dos pacientes, observou-se que somente o gênero teve diferença significativa, com as mulheres tendo uma redução de risco para a ocorrência de crises epiléticas. Outro dado interessante encontrado foi a prevalência das crises após a realização de cranioplastia. Mas, segue indeterminado se o risco de crises epiléticas está associado ao próprio AVC, pela HD, cranioplastia ou a associação destes fatores. Santamarina et al. (205) avaliaram 80 pacientes que foram submetidos à HD por infarto maligno de ACM de novembro de 2002 a janeiro de 2014. Dentre os resultados, 47,5% de todos os pacientes tiveram crises epiléticas, e pela análise de regressão logística somente a demora entre o AVC e a realização da craniectomia descompressiva acima de 42h foi um fator preditor independente para o desenvolvimento de epilepsia (OR 5,166; IC 95% 1,451 – 18,389; p=0.011).

Dos grandes estudos realizados e já citados sobre HD, somente o DECIMAL Trial sugere uma ocorrência de crises epiléticas similares ao estudo relatado acima: 6/15 pacientes, ou seja, 40%, enquanto nos pacientes não levados à HD este número foi de 2/4 sobreviventes. De qualquer forma, estes números são muito diferentes dos 2-15% dos pacientes que tem crises epiléticas após terem tido AVCi (118).

A epilepsia é uma patologia conhecida por ter um forte impacto negativo com consequências sociais e psicológicas. Onde as crises epiléticas ou a epilepsia também podem impactar neste grupo de pacientes, inclusive alterando prognóstico ainda é pouco estudado e desconhecido. Num momento onde a discussão sobre um desfecho aceitável ou não já gera muitas dúvidas, é de extrema relevância termos mais dados para melhores planejamentos terapêuticos.



### **2.7.5. HIPERGLICEMIA E CRISES EPILÉPTICAS PÓS-ISQUEMIA**

O mecanismo das crises epiléticas pós-AVC permanece obscuro. O histórico de diabetes melito é considerado um preditor independente de crises epiléticas pós-AVC (206). Em 1977, ou seja, há mais de 30 anos, Myers e Yamaguchi demonstraram que a hiperglicemia no período pré-isquemia, agrava a lesão isquêmica cerebral (207). Sabe-se que a hiperglicemia na fase aguda do AVC está associada a um aumento de mortalidade e prognóstico pobre, mesmo em pacientes não diabéticos (208). Animais normoglicêmicos submetidos a um processo de isquemia entre 10-20 minutos, sobrevivem sem maiores sintomas neurológicos. Porém, quando animais em estado hiperglicêmico são submetidos a este mesmo processo de isquemia induzida, os danos celulares desenvolvem-se mais rapidamente, e crises pós-isquemia ocorrem entre 18-24 horas (209).

Na maioria das circunstâncias, crises epiléticas podem ser prejudiciais e piorar o processo de lesão subjacente (198). O desenvolvimento do edema cerebral é uma das mais deletérias consequências do AVC e significativamente aumentado pela hiperglicemia (210, 211). Quando as crises manifestam-se clinicamente, o edema agrava-se de forma dramática (210), mas não se sabe se o edema ajuda a precipitar as crises, ou se é resultado da atividade epileptogênica no tecido com comprometimento energético. Porém, mesmo o tratamento mais agressivo falha na tentativa de abortar o processo lesional incorrido. O que sugere que as crises sejam causadas pelo dano maciço ocorrido em sujeitos hiperglicêmicos, que acontece em algumas horas seguindo o insulto isquêmico (209).

Entre os mecanismos propostos como fatores causais para as crises sob condições hiperglicêmicas estão a acidose tecidual (212) e o insulto à porção compacta da substância negra (213). A porção CA3 do hipocampo e o giro dentado também estão envolvidos no insulto isquêmico associado à hiperglicemia (212). Entre os trabalhos mais recentes, temos que o mecanismo de hiperexcitabilidade neuronal após o processo de isquemia está associado à redução da expressão dos canais  $I_A$  que por sua vez, estão associados com crises epiléticas em ratos hiperglicêmicos (214).

### 2.7.6. TROMBÓLISE , CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA

Ao longo dos últimos 50 anos, medicamentos têm sido desenvolvidos com o objetivo de recanalizar artérias coronarianas ocluídas. Este conceito vem sendo expandido nos últimos 20 anos para o tratamento do AVCi agudo (73). Inclusive, o tratamento de intervenção no AVCi é análogo ao tratamento percutâneo no infarto agudo do miocárdio, onde a lesão que está ocluindo o vaso é acessada via sistema vascular e recanalizada com técnicas endovasculares (16) . Saímos dos trombolíticos de primeira geração (uroquinase e estreptokinase), para os de segunda geração (rt-PA também conhecido como alteplase ou pro-urokinase) que são fibrino-seletivos e estudados de forma extensiva no tratamento do AVCi (73). Apesar do grande efeito benéfico do rt-PA na lise e dissolução dos coágulos, têm sido descritos efeitos deletérios sobre os neurônios, devido sua neurotoxicidade sobre o parênquima cerebral, quando ele cruza a barreira hemato-encefálica (73). O ativador do plasminogênio tecidual amplifica as correntes de cálcio através dos receptores NMDA levando a neuroexcitotoxicidade e morte celular (73). O rt-PA ativa diretamente as metaloproteínas de matriz (MMPs), tais como a MMP9 (215), as quais tem um papel fundamental na quebra da barreira hemato-encefálica e consequente lesão neuronal na isquemia. Estas proteases podem aumentar o risco de sangramento cerebral, piorar o edema cerebral, aumentar a inflamação no local agravando a lesão parenquimatosa (52, 216, 217). Entre os fibrinolíticos de terceira geração, estão a desmoteplase , tenecteplase e a reteplase (73). A desmoteplase, uma protease serina retirada da saliva do morcego, foi lançada como sendo mais fibrino específica, menor risco de transformação hemorrágica, meia-vida mais longa e não teria a neurotoxicidade mediada pelo NMDA, em comparação à alteplase (73, 218). Estudos DIAS II, 3 e 4 testaram a desmoteplase no tratamento do AVCi agudo com janela de 3 a 9h (110, 219, 220).

Kim et al. (221), em publicação na Science, descreveram outro mecanismo de neurotoxicidade mediado pela translocação do zinco endógeno como sendo o um dos principais mecanismos que leva a morte seletiva neuronal na isquemia global e nas crises epiléticas. O rt-PA afetaria este mecanismo, reduzindo a neurotoxicidade promovida pelo zinco, independente da sua ação proteolítica. Em cultura de células corticas, o rt-PA atenuou a morte celular induzida pelo mecanismo do zinco, e em estudos animais reduziu a

morte neuronal hipocampal em crises epiléticas quando injetado no líquido. Desta forma, o rt-PA poderia ter um efeito citoprotetor na lesão isquêmica cerebral.

Rodan et al. (222) observaram que pacientes que apresentaram crises epiléticas durante a infusão do rt-PA, evoluíram com melhora dramática do quadro neurológico. Os autores hipotetizaram que a presença de crises na vigência do uso do rt-PA poderia significar um sinal de reperfusão aguda de tecido viável sendo um sinal de prognóstico favorável. De Reuck & Van Maele (223) descreveram que o rt-PA previne parcialmente a ocorrência de crises epiléticas tardias, provavelmente associado a maior reperfusão de áreas isquêmicas cerebrais (Tabela 05).

Em relação ao impacto das crises epiléticas em pacientes tratados com rt-PA, Jung et al. (201) estudaram uma coorte com 805 pacientes. Descreveram uma frequência de 5,5% de crises epiléticas em pacientes que receberam rt-PA, sendo que os pacientes que apresentaram crises epiléticas nas primeiras 24 horas (ultraprecoces) do tratamento com rt-PA tiveram pior evolução comparados aos pacientes que não tiveram crises. Crises ultraprecoces foram um fator preditor independente para desfecho não favorável (mRS >2) ( $p=0.014$ ; odds ratio 4,749; 95% intervalo de confiança, 0,376 – 3,914) e aumento de mortalidade ( $p=0.001$ ; odds ratio 5,861; 95% intervalo de confiança, 0,770 - 2,947) na análise de regressão múltipla. O grande achado deste estudo é que crises epiléticas nas primeiras 24 horas prediz mortalidade e maior incapacidade, com um risco de 1,6 vezes para mRS >2 e 2,2 vezes para morte. Couillard et al. estudaram uma coorte (224) com 400 pacientes tratados com rt-PA, encontraram uma frequência de crises epiléticas de 4% (16 pacientes), sendo que em 10 pacientes (62,5%), as crises ocorreram na primeira semana após o AVCi. Fibrilação atrial foi significativamente ( $p=0.04$ ) mais comum nos pacientes com crises epiléticas (56,3%) do que sem crises epiléticas (36,1%). Gensicke et al. (199) avaliaram 257 pacientes trombolisados com média de seguimento de 3 anos (diferencial em relação a todos os outros estudos), 14,4% (37 pacientes) tiveram crises epiléticas durante o seguimento. Sendo que em 29 dos 37, as crises apresentaram-se de forma tardia. Somente 5% (13 pacientes) apresentaram crises recorrentes. Análise de regressão multivariada deste estudo demonstrou que idade avançada, NIHSS mais elevado na apresentação e a ocorrência de crises epiléticas estiveram associados de forma independente, a prognóstico desfavorável (mRS 2-6). Tan et al. (225) investigaram o papel

do rt-PA no desenvolvimento da epilepsia usando abordagem experimental e clínica, concluíram que a administração terapêutica do rt-PA não influencia na epileptogênese ou no desenvolvimento epilepsia pós-AVC.

Tabela 05 – Estudos que avaliaram crises epilépticas em pacientes submetidos a tratamento trombolítico.

AUTORES; ANO	TIPO ESTUDO	N	FREQUÊNCIA GERAL CRISES EPILÉPTICAS	CRISES PRECOSES (%)	CRISES TARDIAS (%)	FATORES DE RISCO	OBSERVAÇÕES
Rodan et al.; 2006	Relato de caso	3					Pacientes com NIHSS elevado (15-20), que apresentaram crise epiléptica durante o trombolítico e evoluíram com melhora dramática (NIHSS 0-1)
Hafeez et al.; 2007	Relato de caso	1					Paciente com crise epiléptica motora durante infusão do rt-PA, discussão focada na patofisiologia e mecanismo de reperfusão
De Reuck et al.; 2010	R	38	4 (10,5%)	≤ 14 dias; 2 (5%)	> 14 dias; 2 (5%)		
Couillard et al.; 2011	R; coorte	400	16 (4%)	≤ 7 dias; 10 (2,5%)	>7 dias; 6 (1,5%)	Fibrilação atrial	Mortalidade durante admissão foi maior em quem teve crise
Alvarez et al.; 2012	R; caso- controle	28 – casos 100 - controles				Envolvimento cortical; Trombólise	Caso: grupo de pacientes com registro de crise epiléptica; 12 dos 28 pacientes haviam sido trombolisados nos casos; 18 dos 100 pacientes nos controles
Jung et al.; 2012	R; coorte	805	44 (5,5%)	24 horas; 26 (3,23%)	>24horas 18 (2,24%)	*NIHSS mais elevado; mais jovens	
Tan et al.; 2012	R; caso- controle	159 - casos 138 - controles	24 (15%)	≤ 14 dias; 8 (5%)	> 14 dias; 16 (10,1%)	Crises tardias como fator de risco para desenvolvimento epilepsia	Estudo combinado de ciência básica e investigação clínica
Gensicke et al.; 2013	P; coorte	257	37 (14,4%)	≤ 14 dias; 8 (3,1%)	> 14 dias; 29 (11,3%)		Crises epilépticas <sup>a</sup> foram associadas à pior evolução (mRS >1) (OR 4,899; 95% IC 1,349-17,793, p=0.016)
Bentes et al.; 2014	Relato de caso	1					Registro de atividade mioclônica como crise sintomática aguda

R= Retrospectivo

\*Pacientes com crise precoce

<sup>a</sup> Crises epilépticas de forma geral

### 3. JUSTIFICATIVA

Crises epilépticas podem ocorrer na abertura do quadro de AVC, na fase aguda ou como uma complicação tardia. A causa mais comum de novos diagnósticos de epilepsia no idoso é a doença cerebrovascular. Embora este fenômeno clínico seja reconhecido de longa data, muitas questões sobre a epidemiologia das crises epilépticas e epilepsia pós-AVC isquêmico permanecem em discussão. Alguns estudos de base populacional não chegaram nem mesmo a diferenciar AVCi de AVCh na etiologia das crises epilépticas e epilepsia. Alguns fatores de risco como a gravidade do AVC, envolvimento do córtex, presença de sangue, parecem estar bem determinados na causalidade de crises epilépticas.

Ao longo dos últimos 20 anos, basicamente desde que o FDA aprovou o rt-PA, a neurologia vascular passa por uma grande transformação. A frase “tempo é cérebro” remete diretamente para o tecido potencialmente salvável da área de penumbra. Atualmente, temos quatro tratamentos com nível I em evidência, entre eles o rt-PA e a hemicraniectomia descompressiva para o infarto maligno. Não está estabelecido como estas novas terapêuticas afetam o desenvolvimento da epilepsia pós-AVC, uma complicação importante desta doença e a maior causa de epilepsia no idoso e são esses aspectos que estamos estudando neste doutorado.

O tratamento com rt-PA é seguro e efetivo na prática clínica, sendo uma das únicas terapêuticas capaz de reduzir o grau de incapacidade e melhorar o prognóstico dos pacientes. Enquanto vários trabalhos abordam o efeito neurotóxico do rt-PA, alguns abordam um possível efeito de citoproteção. Os principais estudos cujo objetivo foi investigar a trombólise como fator de risco para a ocorrência de crises epilépticas e epilepsia, começaram a ser publicados a partir de 2012. A consequência de crises epilépticas sobre o prognóstico também não está determinada. Existem trabalhos que postulam que as crises epilépticas durante a trombólise podem indicar reperfusão e/ou hiperperusão devido à recanalização de uma artéria intracraniana ocluída agudamente. Por trabalharmos em um hospital que é referência nacional no uso do rt-PA, decidimos por este estudo em 2011, com uma coorte retrospectiva dos pacientes submetidos ao tratamento de reperfusão buscando avaliar a frequência de crises epilépticas e epilepsia comparados a

pacientes com AVCi que não receberam terapêutica de reperfusão, avaliando possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento das crises epiléticas.

Recentemente a intervenção com a realização de hemicraniectomia descompressiva para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média recebeu nível de evidência classe 1. Neste subgrupo de pacientes, que representa entre 1-10% de todos os AVCs, encontramos muitos fatores de risco bem descritos para o desenvolvimento de crises epiléticas e epilepsia, como: envolvimento do córtex já que teremos oclusões de grandes vasos proximais da circulação anterior, como oclusão carotídea podendo causar infartos hemisféricos, ou de artéria cerebral média e por vezes com contiguidade para territórios de artéria cerebral anterior e/ou artéria cerebral posterior; a severidade do AVC com pacientes cujo NIHSS inicial geralmente será acima de 15, com risco de mortalidade acima de 80% quando tratados de forma conservadora (sem hemicraniectomia descompressiva). Pode afetar uma população jovem principalmente quando a etiologia for a dissecação carotídea. Resumindo: envolvimento cortical, gravidade do AVC com grande extensão de área acometida, população jovem, todos os fatores descritos em estudos como causadores de crises epiléticas. Além disso, as zonas mais epileptogênicas são irrigadas pela artéria cerebral média como o lobo temporal mesial. Como antes da hemicraniectomia descompressiva consolidar-se como terapêutica efetiva, esta população apresentava taxas de mortalidade elevadíssima na fase aguda, não havendo tempo suficiente para o surgimento das crises epiléticas e por consequência a epilepsia desenvolver-se.

Entre os pontos que ainda são discutidos na HD estão a idade do paciente, e o tempo para o paciente ser levado ao procedimento cirúrgico. Mas, a maior discussão referente à patologia do IM de ACM tratada com a HD ainda está na condição de sobrevivência destes pacientes, onde a escala que é usada valoriza muito a questão motora. Se as crises epiléticas ou a epilepsia pode ter algum impacto e influenciar a qualidade de vida dos pacientes que sobrevivem ainda não é sabido. A taxa de prevalência de crises epiléticas e epilepsia nesta população é pouco conhecida. Existem alguns dados demonstrando a uma prevalência maior de crises epiléticas ou epilepsia neste grupo de pacientes.

Apesar, do HCPA ser um hospital de referência no tratamento do AVC, buscando ampliar a nossa amostra, associamos pacientes de outro hospital privado de Porto Alegre. Além de determinarmos a frequência de crises epiléticas e epilepsia nesta população,

também buscamos identificar os outros fatores de risco associados, avaliamos indicadores de qualidade como o tempo decorrido até a intervenção cirúrgica, a evolução através do mRS de 6m e 1 ano, e a taxa de re consentimento do procedimento.

Esperamos que este trabalho possa auxiliar a compreender a epilepsia pós-AVC no cenário destes novos tratamentos para o AVCi que seguem buscando modificar a triste condição de ser uma das doenças com maior taxa de mortalidade e incapacidade no mundo.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO**

-Ampliar o conhecimento sobre os tratamentos de reperfusão tecidual, com o uso do rt-PA, e a hemicraniectomia descompressiva e suas possíveis consequências sobre a frequência de crises epilépticas e epilepsia.

### **4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Avaliar a frequência de crises epilépticas após o uso de trombolítico para o tratamento do AVC isquêmico agudo.
- Avaliar a frequência de epilepsia após o uso de trombolítico para o tratamento do AVC isquêmico agudo.
- Avaliar os fatores de risco para crises epilépticas após o uso de trombolítico para o tratamento do AVC isquêmico agudo.
- Avaliar os fatores de risco para epilepsia após o uso de trombolítico para o tratamento do AVC isquêmico agudo.
- Avaliar a frequência de crises epilépticas após a hemicraniectomia descompressiva para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média.
- Avaliar a frequência de epilepsia após a hemicraniectomia descompressiva para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média.
- Avaliar os fatores de risco para crises epilépticas após a hemicraniectomia descompressiva para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média.
- Avaliar os fatores de risco para epilepsia após a hemicraniectomia descompressiva para o tratamento do infarto maligno de artéria cerebral média.

- Avaliar a taxa de reconsentimento retrospectivo na hemicraniectomia descompressiva.

## **5. ARTIGOS (IN ENGLISH)**

**5.1. ARTIGO 1: SEIZURES AND EPILEPSY AFTER THROMBOLYSIS FOR  
ACUTE ISCHEMIC STROKE: A COHORT STUDY**

**Seizures and Epilepsy After Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke:****A cohort study.**

Rosane Brondani (1,2,3)

Pedro Abrahim Cherubini (2,3)

Marina Amaral de Oliveira (2)

Sheila Cristina Ouriques Martins (3)

Andrea Garcia de Almeida (1,2,3)

Marino Muxfeldt Bianchin (1,2,3)

1. Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2. Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (B.R.A.I.N.), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
3. Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

**Address Correspondence to:**

Marino M. Bianchin, [mmbianchin@hotmail.com](mailto:mmbianchin@hotmail.com)

B.R.A.I.N.; Experimental Research Centre

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350,

Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903

## Abstract

**Introduction:** Thrombolytic therapy introduces a new possibility for ischemic stroke treatment. However, in spite of being largely studied, some effects of reperfusion therapy remains poorly investigated. This is the case of acute seizure or post-stroke epilepsy after thrombolysis for stroke.

**Objective:** The objective of this study is to evaluate rates and risk factors for seizures or epilepsy development after thrombolysis for acute ischemic stroke.

**Methods:** Retrospective cohort study of 153 patients submitted to thrombolysis. Variables studied included risk factors for stroke, and variables related to acute stroke and thrombolysis. Variables independently associated with seizures, post-stroke epilepsy or stroke outcome were defined using Cox regression analysis.

**Results:** Seventy-four patients (48.4%) were female; mean age of patients was 67.2 year-old (SD=13.1). Initial NIHSS mean score was, 10.95 (SD=6.25) and 2.09 (SD=3.55) after three months. Hemorrhagic transformation occurred in 22 (14.4%) patients. A good outcome as defined by a mRS of 0-1 was observed in 87 (56.9%) patients. Twenty one (13.7%) patients had seizures and 15 (9.8%) patients developed epilepsy after thrombolysis. Seizures were independently associated with hemorrhagic transformation and with mRS  $\geq 2$  three months after stroke. Early seizures occurred more often in patients who showed favorable outcome. Hemorrhagic transformation and unfavorable outcome, as measured by mRS  $\geq 2$  at three months, were variables independently associated with post-stroke epilepsy. Seizures emerged as an independent factor for poor outcome in stroke thrombolysis.

**Conclusions:** We confirm that seizures or post-stroke epilepsy rates after thrombolysis are comparable with rates from pre-thrombolysis decades. Hemorrhagic transformation and degree of neurological compromise after thrombolysis, but not before, were independently associated with seizures or post-stroke epilepsy. Seizures were an independent risk factor associated with worst outcome after thrombolysis therapy.

**Key words:** reperfusion therapy, post-stroke epilepsy, acute seizures, stroke outcome.

## Introduction

Stroke is a prevalent disorder, responsible for 9.5% of total deaths each year and is the leading cause of disability in the world (Feigin et al., 2014; Go et al., 2014). After stroke, new onset epilepsy might affect a significant proportion of patients and due to large stroke prevalence, post-stroke epilepsy is the leading cause of new diagnoses of epilepsy in patients older than 65 years old (Forsgren et al., 1996; Ramsay et al., 2004). Seizures or post-stroke epilepsy adds additional burden to stroke patients (Bladin et al., 2000). Both seizures and post-stroke epilepsy might increase stroke morbidity and mortality (Arboix et al., 1997; Gensicke et al., 2013; Huang et al., 2014; Labovitz et al., 2001). Drugs used for epilepsy control might decrease rehabilitation and impair patient cognition, having important impact in the quality of life of these patients (Gilad, 2012; Ryvlin et al., 2006).

Since the 1995 NINDS study, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) has been indicated to treat acute ischemic stroke (AIS) (NINDS, 1995). Thrombolysis treatment is associated with reduction of disability as measured by the modified Rankin Scale (MRS) (Jauch et al., 2013). The ECASS (Hacke et al., 2008; Hacke et al., 1995; Hacke et al., 1998), Atlantis (Clark et al., 2000; Clark et al., 1999) and Epithet (Davis et al., 2008) trials, alone or grouped in a systematic review with meta-analysis (Lees et al., 2010), confirmed benefits of stroke thrombolysis. Thrombolytic therapy, associated with development of stroke units (Langhorne et al., 1993) and specialization in stroke treatment (Bianchin and Spanis, 1998a, b) improved stroke outcome. Thrombolysis therapy had impact not only in stroke disability as evaluated by MRS, but it improved overall quality of life in patients. In spite of being largely studied, some effects of reperfusion therapy have not been properly investigated. This is the case of acute seizure after stroke or post-stroke epilepsy, its incidence and its characteristics. To date, only few studies have investigated the development of seizure or epilepsy in patients submitted to thrombolysis (Couillard et al., 2012; De Reuck and Van Maele, 2010; Gensicke et al., 2013; Jung et al., 2012; Rodan et al., 2006; Tan et al., 2012). Even fewer studies have evaluated risk factors for acute seizures or post-stroke epilepsy and its characteristics after thrombolysis. While some authors have observed that rt-PA *per se* might have a protective impact on cerebral tissue (Kim et al., 1999) and acute seizures might be a marker of successful reperfusion (Hafeez et al., 2007; Rodan et al., 2006), others point out that rt-PA might be neurotoxic or might

be a risk factor for post-stroke seizures (Alvarez et al., 2013). Moreover, Tan et al. (2012) designed one study that combined experimental and clinical evidence specifically projected to address the effect of thrombolysis in post-stroke seizures. By using transgenic mice and studying clinical thrombolysis, the authors concluded that overexpression of endogenous t-PA lowers seizure threshold, but does not influence epileptogenesis or the development of acquired post-stroke epilepsy. However, considering all these evidences, the impact of thrombolysis therapy in acute seizures or post-stroke epilepsy remains not fully understood and because of its importance, needs to be further studied.

Here we report results of a retrospective cohort-study of 153 patients submitted to thrombolysis therapy for ischemic stroke, having evaluated risk factors for seizures or epilepsy after AIS thrombolysis. We hope this study helps clarify the incidence rates and characteristics of acute seizures or post-stroke epilepsy in patients receiving thrombolysis therapy for treatment of stroke, also aiding in planning new strategies for reperfusion therapies for acute ischemic stroke.

## **Methods**

### **Patients**

After approval by the Ethics Committee, we selected 153 patients submitted to stroke thrombolysis in our institutions. Among variables studied were age, sex, ethnicity, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking, drinking alcohol, atrial fibrillation and variables associated with stroke like NHISS, stroke etiology, stroke vascular territories, stroke severity, hemorrhagic transformation, and thrombolysis outcome.

Patients were classified in four groups, according to the presence or absence of early-onset seizures (i.e. if seizures developed during the first two weeks after stroke), late onset-seizures (i.e. if seizures started after two weeks), and post-stroke epilepsy. Post-stroke epilepsy was considered if patients had recurrent seizures, showed seizures after attempts to withdraw antiepileptic drugs, or if patients were maintained in treatment with anti-epileptic drugs because of a great chance of seizure recurrence as evaluated by EEG,



neuroimaging, and physician evaluation. For this study, epilepsy was defined according to the recommendations of the International League Against Epilepsy (Fisher et al., 2014). Patients with no seizures were compared to those who presented early seizure, late seizures or post stroke epilepsy in order to determine risk factors for development of seizures or post-stroke epilepsy and for studying other plausible associations. Patients or the person responsible were given consent to participate in this study. Protocol was approved by the Ethics Committee of our institution and it was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Our study is in accordance with the STROBE requirements.

### **Thrombolysis Protocol and Patients Evaluation**

Thrombolytic treatment was administered following the American guideline to thrombolysis in stroke (Jauch et al., 2013). Briefly, patients received an rTPA dose of 0.9 mg/kg starting up to 3 or 4.5 hours from the onset of symptoms. Thrombolytic drug was administered over a period of 1 hour to patients older than 18 years of age with a clinical diagnosis of AIS, screened by computed tomography (Jauch et al., 2013). Stroke severity was evaluated using the National Institute of Health and Stroke Scale (NIHSS), a scale of 0 to 42 points, where minimal or no symptoms are scored as 0 and points are added according to increasing stroke severity. NIHSS scale was validated for the Brazilian population and applied by a neurologist (de Caneda et al., 2006). NIHSS results were recorded before treatment and 3 months later. After thrombolysis, patients were admitted at the stroke unit or the intensive care unit. Response to treatment was evaluated according to the Rankin scale (Wilson et al., 2002) and NIHSS three months after stroke. For analysis, a good outcome was considered if patients showed modified Rankin Scale (mRS) scores of 0 or 1 and a bad outcome was defined as mRS of 2 or above. Bleeding was defined as any central nervous system bleeding, defined according to radiological criteria (Fiorelli et al., 1999).

## Statistical analysis

Categorical data were compared using Fisher's exact test, and results are expressed in odds ratio with 95% confidence interval. Numerical variables were compared by Student's independent t-test. This allowed identification of potential prognostic indicators. Variables with a significance level of  $p < 0.2$  or lower on initial univariate analysis were included in a multivariate Cox proportional hazards regression model. This method allows testing the correlation of specific variables with outcome while taking into account any interactions and associations among those variables, and their variation with time. Cumulative hazard ratios analysis with log-rank test was used to demonstrate independent risk factors detected for post-stroke epilepsy and its variation with time. All results were considered significant if  $p < 0.05$ . The software SPSS version 20.0 was used for statistical analysis.

## Results

The characteristics of 153 patients included in the study are presented in Table 1. Seventy-four patients 74 (48.4%) were female and mean age of patients was 67.2 year-old (SD=13.1). Frequency of vascular risk factors for stroke, among them hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking, drinking alcohol and atrial fibrillation are also present in Table 1. NIHSS mean score was, 10.95 (SD=6.25) and 2.09 (SD=3.55) after three months. Hemorrhagic transformation occurred in 22 (14.4%) patients. A good outcome, defined by MRS of 0-1, was observed in 87 (56.9%) patients. Overall mortality was 28.8%.

---

**Please Insert Table 1 about Here**

---

Of 153 patients, 21 (13.7%) presented seizures. Table 2 presents distribution of seizures according to variables studied. Seizures were more prone to occur in patients with elevated blood levels of glucose (diabetes), in those with higher NIH stroke scores at first evaluation, and also after three months. AIS that involved cortical areas or those with hemorrhagic transformation were also more frequently associated with seizures. No significant differences were observed in the other parameters investigated. As stroke thrombolysis outcome three months later was measured using NIHSS and also mRS, only mRS, dichotomized in favorable or unfavorable outcome, was included in the regression model. After Cox regression (Table 5), only stroke severity, as defined by mRS 2 or higher three months after stroke and hemorrhagic transformation were the only two variable independently associated with seizures. As expected, only patients with cortical involvement presented seizures after stroke. As zero patients with non-cortical involvement presented seizures, an odds ratio could not be adequately estimated. Also, including cortical involvement in logistic regression models resulted in multicollinearity and an absurdly high 95% confidence interval. For this reason we did not include cortical involvement in the Cox regressions analysis.

---

**Please Insert Table 2 about Here**

---

Table 3 presents distribution of patients according with presence of early or late seizures. Six patients showed seizures before two weeks (early seizures) while 15 patients showed seizures after 2 weeks or later (late seizures). We observed that patients with previous diagnosis of hypercholesterolemia showed later seizures more often. Interestingly, those patients who presented early seizures showed better thrombolysis outcome. No significant differences were observed in the other parameters investigated. (Table 3).

---

**Please Insert Table 3 About Here**

---

Of 153 patients, 15 presented epilepsy. Table 4 presents post-stroke epilepsy according to clinical and acute stroke variables studied. Factors associated with post-stroke epilepsy after thrombolysis in AIS were hemorrhagic transformation, involvement of cortical areas, higher NHISS at stroke onset and after 3 months, and mRS of 2 or higher 3 months after stroke. No significant differences were observed in the other parameters investigated. After Cox regression, mRS of 2 or higher 3 months after stroke and hemorrhagic transformation were the only two independent predictors of post-stroke epilepsy (Table 6). The effect of stroke cortical involvement was not included in the model, for reasons explained above, but it is presented as a variable associated with post-stroke epilepsy. Cumulative hazards for post-stroke epilepsy are presented for hemorrhagic transformation, unfavorable outcome as evaluated by mRS of 2 or higher 3 months after stroke, and for cortical involvement (Figure 1).

---

**Please Insert Table 4, 5 and 6 About Here**

---

---

**Please Insert Figure 1 About Here**

---

At this point, it was not established if seizures would be an independent risk factor for unfavorable outcome in stroke thrombolysis or, if alternatively, those patients who had larger strokes or those who had poor reperfusion after thrombolysis would be at risk for seizures. To solve this problem, we analyzed seizures as risk predictors for unfavorable thrombolysis outcome. After corrections for multiple comparisons, we concluded that seizure is really an isolated risk factor for unfavorable outcome after thrombolysis. In this analysis, NIHSS at stroke, hemorrhagic transformation, and size of stroke as evaluated by ASPECTS were also independent risk factors for unfavorable outcome in stroke thrombolysis (Table 7).

---

**Please Insert Table 7 About Here**

---

## **Discussion**

In our cohort, 21 (13.7%) patients had seizures and 15 (9.8%) patients developed epilepsy after thrombolysis for AIS treatment. Seizures were independently associated with hemorrhagic transformation and with mRS  $\geq 2$  three months after stroke. Early seizures occurred more often in patients who showed favorable outcome, while late seizures were more often observed in patients with hypercholesterolemia. Hemorrhagic transformation and unfavorable outcome, as measured by mRS  $\geq 2$  at three months, were variables independently associated with post-stroke epilepsy. An additional analysis confirmed that seizures were an independent factor of poor outcome in stroke thrombolysis.

Post-stroke seizure is a well studied complication of stroke, but many questions remain to be solved, the main question being what defines early seizures, late seizures, or post-stroke epilepsy. These have been defined in heterogeneous ways in the literature, making it difficult to compare results and variables among studies. Here, we attempt to

separate early or late seizures and also to evaluate post-stroke epilepsy. In studies from the last two decades, the frequency of seizures in non-thrombolized stroke patients range from 2.4% to 14%. In pre-thrombolysis years, reported risk factors for post-stroke seizures or epilepsy were multilobar involvement (Lancman et al., 1993), embolic ethiology (So et al., 1996), cortical involvement (Bladin et al., 2000; Cheung et al., 2003; Kilpatrick et al., 1990; Labovitz et al., 2001; Lancman et al., 1993), headache and loss of consciousness during stroke (Giroud et al., 1994), either female or male sex (Cheung et al., 2003; Giroud et al., 1994; Kotila and Waltimo, 1992), hemorrhagic transformation (Alberti et al., 2008), and severity of stroke (Bladin et al., 2000; Burn et al., 1997; Conrad et al., 2013; Huang et al., 2014; Lossius et al., 2005; Reith et al., 1997). In spite of different variables, some of the parameters studied may reflect similar aspects of the same variable, for example severity of the event, extension of cortical involvement, and hemorrhagic transformation. The lack of modern statistical tools in earlier analysis make difficult for the identification of isolated risk factors for post-stroke seizures or post-stroke epilepsy. In a recent systematic review and meta-analysis, Zhang and colleagues (Zhang et al., 2014) described as risk factors for early post-stroke seizures hemorrhagic transformation, stroke severity, and alcoholism. In this same meta-analysis, risk factors for late seizures were cortical involvement and stroke severity. In our study, all patients with seizures or epilepsy had cortical involvement and the inclusion of cortical involvement in logistic regression models resulted in multicollinearity. Cortical involvement in stroke is perhaps better seen as a *sine qua non* condition for seizure or epilepsy to occur rather than as a risk factor such as others. In fact, it is reasonable to expect that virtually all patients with seizure or epilepsy would have some degree of cortical involvement. Although subcortical epilepsy does exist, it is extremely rare and should not affect post-stroke seizures or epilepsy rates. Thus, it is necessary, in the future, to evaluate specific sub-types of cortical regions and the extension of its involvement as risk factors for post-stroke seizures rather than the cortical involvement *per se*.

As large-scale reperfusion therapy is relatively recent, much less is known about seizures or epilepsy after AIS thrombolysis. First reports observed that seizures during or right after thrombolysis could be a marker of successful reperfusion (Hafeez et al., 2007; Rodan et al., 2006). If this would be common, than it would be expected that reperfusion therapy would lead to seizure or post-stroke epilepsy increase. After these first

observations, at least six recent studies reported on frequency of seizures or post-stroke epilepsy in AIS stroke thrombolysis (Alvarez et al., 2013; Couillard et al., 2012; De Reuck and Van Maele, 2010; Gensicke et al., 2013; Jung et al., 2012; Tan et al., 2012). The frequency of seizures after thrombolysis ranged from 4-15%, and it is in the range of pre-thrombolytic decades. In previous studies, the frequency of early seizures, defined as seizures which occurred until 24 hours, 7 days, or up to 14 days after stroke and thrombolysis, ranged from 2.5 to 5%. The frequency of late seizures, again described as seizures occurring after the first 24 hours, 7 days, or after 14 days from stroke, ranged from 1.5% to 11.3% of patients. These studies also evaluated risk factors for seizure development in the thrombolysis scenario. In a case-control study of 28 thrombolysed patients and 100 controls, Alvarez et al. identified thrombolysis itself and cortical involvement as risk factors for seizures after reperfusion therapy (Alvarez et al., 2013). Other risk factors for seizures after stroke thrombolysis were atrial fibrillation (Couillard et al., 2012), younger age, and higher NIHSS at arrival (Jung et al., 2012). Tan et al. (2012) evaluated the role of r-TPA in development of post-stroke epilepsy in mice deficient in t-PA as well as in animals that overexpress t-PA. These authors also evaluated thrombolysis in a clinical scenario comparing post-stroke epilepsy inpatients with or without thrombolysis. They concluded that therapeutic administration of t-PA in humans does not influence the development of acquired post-stroke epilepsy. In spite of this study and of earlier evidences that seizures might be a sign of successful reperfusion (Hafeez et al., 2007; Rodan et al., 2006), patients who showed seizures after thrombolysis might present worst thrombolysis outcome when compared to patients without seizures. This effect was observed in at least two studies (Couillard et al., 2012; Gensicke et al., 2013). Since most studies in post-stroke epilepsy after thrombolysis are few, recent, retrospective in design, and evaluate a relatively small number of patients, their findings need further confirmation. Unfortunately, large randomized controlled multicenter trials for stroke thrombolysis which confirmed the intravenous safety and efficacy of rt-PA for stroke did not report on seizure occurrence or post-stroke epilepsy ('Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group' 1995) ECASS (Hacke et al., 2008; Hacke et al., 1995; Hacke et al., 1998), Atlantis (Clark et al., 2000; Clark et al., 1999); Epithet trials (Davis et al., 2008); SITS-MOST (Wahlgren et al., 2007) and SITS-ISTR (Ahmed et al., 2010). Thus, the magnitude

of seizure occurrence or post-stroke epilepsy and its impact on patient quality of life remains unknown, and prospective studies designed to assess the burden of post-stroke epilepsy in thrombolysis are still necessary. Eventually, these studies would be important for planning and developing new strategies for preventing seizures or epilepsy in AIS reperfusion scenario as well.

Taking all the data together, the clinical risk factors for seizures or post-stroke epilepsy seems to be related to the degree of cortical involvement, the size of the brain region involved and the efficacy of reperfusion. The *sine qua non* condition for post-stroke seizures seems to be related to the cortical involvement itself, for obvious reasons. In our study, neuroimaging of all patients with seizure or epilepsy showed cortical involvement. Secondly, seizures or epilepsy risk might be related to the extension of the cortical involvement. In the DECIMAL trial (DEcompressive Craniectomy In MALignant MCA Stroke) (Vahedi et al., 2007), authors observed greater risk of seizures in patients with malignant middle cerebral artery stroke, independently of decompressive craniectomy, being 6 of 15 survivors (40%) with craniectomy and 2 of 4 survivors (50%) without decompressive hemicraniectomy. Our data showed that initial NIHSS scores correlate with seizures or epilepsy development. However, Cox regression analysis showed that only residual deficits that remained after thrombolysis, as evaluated by mRS unfavorable outcome, were independently associated with seizures or post-stroke epilepsy. This suggests that when reperfusion therapy saves neural tissue, the chance of post-stroke epilepsy decreases. On the other hand, thrombolytic therapy is associated with an increased chance of hemorrhagic transformation in ischemic stroke. Bleeding, on its turn, is associated with increased chance of seizures or post-stroke epilepsy as observed in our study and in line with literature. This is further supported by higher rates of seizures or post-stroke epilepsy after hemorrhagic stroke when compared with ischemic stroke. Thus, patients who experience hemorrhagic transformation after thrombolysis might have an increased risk for seizures or post-stroke epilepsy. Considering hemorrhagic transformation after r-TPA, one might expect increased rates of seizures or post-stroke epilepsy. However, this might not be the case because of the neural tissue saving effects of thrombolysis, that might well counterbalance its hemorrhagic effects. These possibilities are interesting matters for future research. Nevertheless, we observed an increased unfavorable outcome



in patients who develop clinical seizures. This is an interesting finding, in line with the literature, and should also motivate future research.

We recognize that our work has limitations. This is a retrospective study with a relative small sample size, and thus negative associations need to be interpreted with caution because of lack of statistical power. However, we could observe interesting aspects of seizures or post-epilepsy in the thrombolysis scenario. Some of our findings corroborate the literature, and others are new and need confirmation.

In summary, we confirm that seizures or post-stroke epilepsy rates after thrombolysis are comparable with rates from pre-thrombolysis decades. Hemorrhagic transformation and degree of neurological compromise after thrombolysis, but not before, were the only two variables independently associated with seizures or post-stroke epilepsy. Importantly, we also observed that seizures were an independent risk factor associated with a less favorable outcome after thrombolysis therapy.

## **DISCLOSURE**

This study was fully supported by the Brazilian Government research grant agencies CNPq, FAPESP and FAPERGS. Bianchin MM is further supported by CNPq (#485423/2012-0, #307084/2014-0) and PRONEM-FAPERGS/CNPq (#11/2043.0). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

Ahmed, N., Wahlgren, N., Grond, M., Hennerici, M., Lees, K.R., Mikulik, R., Parsons, M., Roine, R.O., Toni, D., Ringleb, P., and investigators, S. (2010). Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *The Lancet. Neurology* 9, 866-874.

Alberti, A., Paciaroni, M., Caso, V., Venti, M., Palmerini, F., and Agnelli, G. (2008). Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular health and risk management* 4, 715-720.

Alvarez, V., Rossetti, A.O., Papavasileiou, V., and Michel, P. (2013). Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *Journal of neurology* 260, 55-61.

Arboix, A., Garcia-Eroles, L., Massons, J.B., Oliveres, M., and Comes, E. (1997). Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 28, 1590-1594.

Bianchin, M.M., and Spanis, C.W. (1998a). Patients with acute stroke should see a specialist. *Lancet* 351, 681.

Bianchin, M.M., and Spanis, C.W. (1998b). Stroke thrombolysis and the stroke specialist. *Mayo Clinic proceedings* 73, 705-706.

Bladin, C.F., Alexandrov, A.V., Bellavance, A., Bornstein, N., Chambers, B., Cote, R., Lebrun, L., Pirisi, A., and Norris, J.W. (2000). Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Archives of neurology* 57, 1617-1622.

Burn, J., Dennis, M., Bamford, J., Sandercock, P., Wade, D., and Warlow, C. (1997). Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Bmj* 315, 1582-1587.

Cheung, C.M., Tsoi, T.H., Au-Yeung, M., and Tang, A.S. (2003). Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *Journal of neurology* 250, 839-843.

Clark, W.M., Albers, G.W., Madden, K.P., and Hamilton, S. (2000). The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke; a journal of cerebral circulation* 31, 811-816.

Clark, W.M., Wissman, S., Albers, G.W., Jhamandas, J.H., Madden, K.P., and Hamilton, S. (1999). Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. Jama* 282, 2019-2026.

Conrad, J., Pawlowski, M., Dogan, M., Kovac, S., Ritter, M.A., and Evers, S. (2013). Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure* 22, 275-282.

Couillard, P., Almekhlafi, M.A., Irvine, A., Jette, N., Pow, J., St Germaine-Smith, C., Pillay, N., and Hill, M.D. (2012). Subacute seizure incidence in thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Neurocritical care* 16, 241-245.

Davis, S.M., Donnan, G.A., Parsons, M.W., Levi, C., Butcher, K.S., Peeters, A., Barber, P.A., Bladin, C., De Silva, D.A., Byrnes, G., et al. (2008). Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *The Lancet. Neurology* 7, 299-309.

de Caneda, M.A., Fernandes, J.G., de Almeida, A.G., and Mugnol, F.E. (2006). [Reliability of neurological assessment scales in patients with stroke]. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 64, 690-697.

De Reuck, J., and Van Maele, G. (2010). Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clinical neurology and neurosurgery* 112, 328-331.

Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., Moran, A.E., Sacco, R.L., Anderson, L., Truelsen, T., et al. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 383, 245-254.

Fiorelli, M., Bastianello, S., von Kummer, R., del Zoppo, G.J., Larrue, V., Lesaffre, E., Ringleb, A.P., Lorenzano, S., Manelfe, C., and Bozzao, L. (1999). Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30, 2280-2284.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.

Forsgren, L., Bucht, G., Eriksson, S., and Bergmark, L. (1996). Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 37, 224-229.

Gensicke, H., Seiffge, D.J., Polasek, A.E., Peters, N., Bonati, L.H., Lyrer, P.A., and Engelter, S.T. (2013). Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 80, 919-925.

Gilad, R. (2012). Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs & aging* 29, 533-538.

Giroud, M., Gras, P., Fayolle, H., Andre, N., Soichot, P., and Dumas, R. (1994). Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 35, 959-964.

Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Blaha, M.J., Dai, S., Ford, E.S., Fox, C.S., Franco, S., et al. (2014). Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129, 399-410.

Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Davalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K.R., Medeghri, Z., Machnig, T., et al. (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 359, 1317-1329.

Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Toni, D., Lesaffre, E., von Kummer, R., Boysen, G., Bluhmki, E., Hoxter, G., Mahagne, M.H., and et al. (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 274, 1017-1025.

Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., Larrue, V., Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., et al. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352, 1245-1251.

Hafeez, F., Razzaq, M.A., Levine, R.L., and Ramirez, M.A. (2007). Reperfusion seizures: a manifestation of cerebral reperfusion injury after administration of recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 16, 273-277.

Huang, C.W., Saposnik, G., Fang, J., Steven, D.A., and Burneo, J.G. (2014). Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology* 82, 768-776.

Jauch, E.C., Saver, J.L., Adams, H.P., Jr., Bruno, A., Connors, J.J., Demaerschalk, B.M., Khatri, P., McMullan, P.W., Jr., Qureshi, A.I., Rosenfield, K., et al. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44, 870-947.

Jung, S., Schindler, K., Findling, O., Mono, M.L., Fischer, U., Gralla, J., El-Koussy, M., Weck, A., Galimanis, A., Brekenfeld, C., et al. (2012). Adverse effect of early epileptic

seizures in patients receiving endovascular therapy for acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 43, 1584-1590.

Kilpatrick, C.J., Davis, S.M., Tress, B.M., Rossiter, S.C., Hopper, J.L., and Vandendriesen, M.L. (1990). Epileptic seizures in acute stroke. *Archives of neurology* 47, 157-160.

Kim, Y.H., Park, J.H., Hong, S.H., and Koh, J.Y. (1999). Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science* 284, 647-650.

Kotila, M., and Waltimo, O. (1992). Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 33, 495-498.

Labovitz, D.L., Hauser, W.A., and Sacco, R.L. (2001). Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57, 200-206.

Lancman, M.E., Golimstok, A., Norscini, J., and Granillo, R. (1993). Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 34, 141-143.

Langhorne, P., Williams, B.O., Gilchrist, W., and Howie, K. (1993). Do stroke units save lives? *Lancet* 342, 395-398.

Lees, K.R., Bluhmki, E., von Kummer, R., Brott, T.G., Toni, D., Grotta, J.C., Albers, G.W., Kaste, M., Marler, J.R., Hamilton, S.A., et al. (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375, 1695-1703.

Lossius, M.I., Ronning, O.M., Slapo, G.D., Mowinckel, P., and Gjerstad, L. (2005). Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 46, 1246-1251.

Ramsay, R.E., Rowan, A.J., and Pryor, F.M. (2004). Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62, S24-29.

Reith, J., Jorgensen, H.S., Nakayama, H., Raaschou, H.O., and Olsen, T.S. (1997). Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 28, 1585-1589.

Rodan, L.H., Aviv, R.I., Sahlas, D.J., Murray, B.J., Gladstone, J.P., and Gladstone, D.J. (2006). Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 67, 2048-2049.

Ryvlin, P., Montavont, A., and Nighoghossian, N. (2006). Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 67, S3-9.

So, E.L., Annegers, J.F., Hauser, W.A., O'Brien, P.C., and Whisnant, J.P. (1996). Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46, 350-355.

Tan, M.L., Ng, A., Pandher, P.S., Sashindranath, M., Hamilton, J.A., Davis, S.M., O'Brien, T.J., Medcalf, R.L., Yan, B., and Jones, N.C. (2012). Tissue plasminogen activator does not alter development of acquired epilepsy. *Epilepsia* 53, 1998-2004.



The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995) *The New England Journal of Medicine* 333, 1581-1587.

Vahedi, K., Vicaut, E., Mateo, J., Kurtz, A., Orabi, M., Guichard, J.P., Boutron, C., Couvreur, G., Rouanet, F., Touze, E., et al. (2007). Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38, 2506-2517.

Wahlgren, N., Ahmed, N., Davalos, A., Ford, G.A., Grond, M., Hacke, W., Hennerici, M.G., Kaste, M., Kuelkens, S., Larrue, V., et al. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369, 275-282.

Wilson, W.J., Penn, C., Saffer, D., and Aghdasi, F. (2002). Improving the prediction of outcome in severe acute closed head injury by using discriminant function analysis of normal auditory brainstem response latencies and amplitudes. *Journal of neurosurgery* 97, 1062-1069.

Zhang, C., Wang, X., Wang, Y., Zhang, J.G., Hu, W., Ge, M., Zhang, K., and Shao, X. (2014). Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 108, 1806-1816.

Table 1 –Characteristics of 153 patients treated with rt-PA

<b>Variables</b>	<b>N° (%)</b>
<b>Age in years, mean (SD)</b>	67.24 (13.13)
<b>Female sex</b>	74 (48.4%)
<b>White ethnicity</b>	140 (91.5%)
<b>Vascular risk factors</b>	
<b>Hypertension</b>	129 (84.3%)
<b>Diabetes mellitus</b>	36 (23.5%)
<b>Hypercholesterolemia</b>	65 (42.5%)
<b>Smoking</b>	52 (34%)
<b>Drinking alcohol</b>	16 (10.5%)
<b>Atrial fibrillation</b>	50 (32.7%)
<b>Previous Stroke</b>	42 (27.5%)
<b>Baseline NIHSS, mean (SD)</b>	10.95 (6.25)
<b>Systolic blood pressure, mmHg (SD)</b>	159.59 (34.6)
<b>Diastolic blood pressure, mmHg (SD)</b>	91.42 (19.5)
<b>Glucose level (mg/dl) (SD)</b>	139.4 (61.9)
<b>Stroke etiology</b>	
<b>Cardioembolism</b>	66 (43.1%)
<b>Large-artery atherosclerosis</b>	52 (34%)
<b>Small-artery occlusion</b>	3 (2%)
<b>Other</b>	23 (15%)
<b>Undetermined</b>	9 (5.9%)
<b>Occlusion location</b>	
<b>Anterior circulation</b>	121 (79.1%)
<b>Posterior circulation</b>	31 (20.3%)
<b>Cortical Involvement</b>	117 (76.5%)
<b>Aspects score</b>	
<b>&gt;7</b>	117 (76.5%)
<b>≤7</b>	36 (23.5%)
<b>Hemorrhagic Transformation(HT)</b>	22 (14.4%)
<b>Outcome</b>	
<b>NIHSS 3 months, mean (SD)</b>	2.09 (3.55)
<b>Rankin Score 3 months</b>	
<b>0-1</b>	87 (56.9%)
<b>2-6</b>	66 (43.1%)
<b>Mortality</b>	44 (28.8%)

Table 2 – Variables according with seizures

Variables	Seizures (n=21)	No Seizures (n=132)	OR	95% CI	p
Age in years, mean (SD)	67.05 (10.8)	67.27 (13.5)	-	-	0.94
Female Sex	10 (47.6%)	64 (48.5%)	0.97	0.38-2.43	1.00
White Ethnicity	19 (90.5%)	121 (91.7%)	1.16	0.24-5.63	0.69
<b>Vascular risk factors</b>					
Hypertension	19 (90.5%)	110 (83.3%)	1.90	0.41-8.75	0.53
Diabetes mellitus	10 (47.6%)	26 (19.7%)	<b>3.71</b>	<b>1.42-9.66</b>	<b>0.01*</b>
Hypercholesterolemia	12 (57.1%)	53 (40.2%)	1.99	0.78 -5.05	0.16
Smoking	7 (33.3%)	45 (34.1%)	0.97	0.36 -2.57	1.00
Drinking alcohol	1 (4.8%)	15 (11.4%)	0.39	0.05 -3.12	0.70
Atrial fibrillation	9 (42.9%)	41 (31.1%)	1.66	0.65-4.26	0.32
Previous Stroke	4 (19%)	38 (28.8%)	0.58	0.18-1.84	0.44
Baseline NIHSS, mean (SD)	13.81 (6.79)	10.49 (6.06)	-	-	<b>0.02*</b>
Systolic blood pressure, mmHg (SD)	172.71 (38.51)	157.51 (33.63)	-	-	0.06
Diastolic blood pressure, mmHg (SD)	94.24 (21.06)	90.98 (19.23)	-	-	0.48
Glucose level (mg/dl) (SD)	164.1 (85.09)	135.45 (56.77)	-	-	0.05
Stroke etiology			-	-	0.44
Cardioembolism	9 (42.9%)	57 (43.2%)			
Large-artery atherosclerosis	10 (47.6%)	42 (31.8%)			
Small-artery occlusion	0	3 (2.3%)			
Other	2 (9.5%)	21 (15.9%)			
Undetermined	0	9 (6.8%)			
Cortical Involvement	21 (100%)	96 (72.7%)	-	-	<b>0.004*</b>
Aspects score			0.50	0.14-1.81	0.41
>7	18 (85.7%)	99 (75%)			
≤7	3 (14.3%)	33 (25%)			
Hemorrhagic Transformation	7 (33.3%)	15 (11.4%)	<b>3.90</b>	<b>1.36-11.20</b>	<b>0.02*</b>
<b>Outcome</b>					
NIHSS 3 months, mean (SD)	5.38 (5.20)	1.46 (2.74)	-	-	<b>&lt;0.001*</b>
Rankin Score - 3 months			<b>3.97</b>	<b>1.45-10.90</b>	<b>0.008*</b>
0-1	6 (28.6%)	81 (61.4%)			
2-6	15 (71.4%)	51 (38.6%)			
Mortality	3 (14.3%)	41 (31.1%)	0.37	0.10-1.33	0.13

Table 3 –Variables according with early or late seizures

Variables	Early Seizures (n=6)	Late Seizures (n=15)	OR	95% CI	p
Age in years, mean (SD)	71 (10.26)	65.47(10.94)	-	-	0.30
Female Sex	2 (33.3%)	8 (53.3%)	2.29	0.32-16.51	0.64
White Ethnicity	4 (66.7%)	15 (100%)	0.21	0.09-0.50	0.07
<b>Vascular risk factors</b>					
Hypertension	6 (100%)	13 (86.7%)	1.46	1.08-1.98	1.00
Diabetes mellitus	2 (33.3%)	8 (53.3%)	2.29	0.32-16.51	0.64
Hypercholesterolemia	1 (16.7%)	11 (73.3%)	<b>13.7</b>	<b>1.21-156.6</b>	<b>0.046*</b>
Smoking	3 (50%)	4 (26.7%)	0.36	0.05-2.60	0.35
Drinking alcohol	0	1 (6.7%)	0.70	0.52-0.93	1.00
Atrial fibrillation	1 (16.7%)	8 (53.3%)	5.71	0.53-61.41	0.18
Previous Stroke	2 (33.3%)	2 (13.3%)	0.31	0.03-2.94	0.54
Baseline NIHSS, mean (SD)	11.17 (6.05)	14.87 (6.98)	-	-	0.27
Systolic blood pressure, mmHg (SD)	192.3 (38.4)	164.87 (36.9)	-	-	0.14
Diastolic blood pressure, mmHg (SD)	91.17 (28.3)	95.47 (18.5)	-	-	0.68
Glucose level (mg/dl) (SD)	156.3 (99.5)	167.2 (82.3)	-	-	0.80
Stroke etiology					0.30
Cardioembolism	1 (16.7%)	8 (53.3%)			
Large-artery atherosclerosis	4 (66.7%)	6 (40%)			
Other	1 (16.7%)	1 (6.7%)			
Aspects score			0.67	0.49-0.92	0.53
>7	6 (100%)	12 (80%)			
≤7	0	3 (20%)			
Hemorrhagic Transformation	1 (16.7%)	6 (40%)	3.33	0.31-36.11	0.61
<b>Outcome</b>					
NIHSS 3 months, mean (SD)	4.83 (8.06)	5.60 (3.91)			0.77
Rankin Score 3 months			<b>13</b>	<b>1.36-124.30</b>	<b>0.031*</b>
0-1	4 (66.7%)	2 (13.3%)			
2-6	2 (33.3%)	13 (86.7%)			
Mortality	0	3 (20%)	0.67	0.48-0.92	0.53

Table 4 – Variables according epilepsy

Variables	Epilepsy (n=15)	No Epilepsy (n=138)	OR	95% CI	p
Age in years, mean (SD)	64.07 (9.75)	67.58 (13.43)	-	-	0.327
Female Sex	6 (40%)	68 (49.3%)	0.69	0.23-2.03	0.591
White Ethnicity	13 (86.7%)	127 (92%)	1.78	0.35-0.84	0.618
<b>Vascular risk factors</b>					
Hypertension	14 (93.3%)	115 (83.3%)	2.80	0.35-22.36	0.468
Diabetes mellitus	6 (40%)	30 (21.7%)	2.40	0.79-7.28	0.12
Hypercholesterolemia	7 (46.7%)	58 (42%)	1.21	0.41-3.52	0.79
Smoking	5 (33.3%)	47 (34.1%)	0.97	0.31-2.99	0.60
Drinking alcohol	1 (6.7%)	15 (10.9%)	0.59	0.07-4.77	1.00
Atrial fibrillation	7 (46.7%)	43 (31.2%)	1.93	0.66-5.67	0.253
Previous Stroke	1 (6.7%)	41 (29.7%)	0.17	0.02-1.33	0.070
Baseline NIHSS score, mean (SD)	15 (7.25)	10.51 (5.99)	-	-	<b>0.008*</b>
Systolic blood pressure, mmHg (SD)	167.73 (35.24)	158.71 (34.54)	-	-	0.339
Diastolic blood pressure, mmHg(SD)	93.07 (22.85)	91.25 (19.14)	-	-	0.732
Glucose level (mg/dl) (SD)	163.87 (86.98)	136.72 (58.32)	-	-	0.107
Stroke etiology			-	-	0.572
Cardioembolism	7 (46.7%)	59 (42.8%)			
Large-artery atherosclerosis	7 (46.7%)	45 (32.6%)			
Small-artery occlusion	0	3 (2.2%)			
Other	1 (6.7%)	22 (15.9%)			
Undetermined	0	9 (6.5%)			
Cortical Involvement	15 (100%)	102 (73.9%)	-	-	<b>0.023*</b>
Aspects score			0.79	0.21-2.99	1.00
>7	12 (80%)	105 (76.1%)			
≤7	3 (20%)	33 (23.9%)			
Hemorrhagic Transformation	6 (40%)	16 (11.6%)	5.08	1.60-16.17	<b>0.009*</b>
<b>Outcome</b>					
NIHSS 3 months (SD)	6.47 (5.55)	1.52 (2.76)	-	-	<b>&lt;0.001*</b>
Rankin Score 3 months			<b>6.22</b>	<b>1.68-23.07</b>	<b>0.004*</b>
0-1	3 (20%)	84 (60.9%)			
2-6	12 (80%)	54 (39.1%)			

Table 5. Independent Risk Factors for Seizures

Variables	Crude O.R. 95% CI	<i>p</i>	Adjusted O.R. 95% CI	<i>p</i>
NIHSS on admission	1.08 (1.01-1.15)	0.03	1.02 (0.94-1.11)	0.584
Hemorrhagic transformation	3.90 (1.36-11.20)	0.015	<b>3.26 (1.08-9.78)</b>	<b>0.035*</b>
mRS $\geq 2$	3.97 (1.45-10.90)	0.008	<b>3.51 (1.20-10.32)</b>	<b>0.022*</b>
Glucose on admission	1.07 (1.00-1.01)	0.058	0.99 (0.99-1.00)	0.564
Hypercholesterolemia	1.99 (0.78-5.05)	0.160	0.84 (0.53-1.31)	0.438
Systolic blood pressure at onset	1.01 (1.00-1.03)	0.065	1.01 (0.99-1.02)	0.127
Diabetes mellitus	3.71 (1.42-9.66)	0.010	2.69 (0.86-8.37)	0.088

Table 6. Independent Risk Factors for Epilepsy

Variables	Crude O.R. 95% CI	<i>p</i>	Adjusted O.R. 95% CI	<i>p</i>
NIHSS on admission	1.10 (1.02-1.19)	0.014	1.05 (0.96-1.49)	0.287
Hemorrhagic transformation	5.08 (1.60-16.17)	0.009	3.55 (1.11-11.34)	<b>0.033*</b>
mRS $\geq 2$	6.22 (1.68-23.07)	0.004	5.82 (1.45-23.42)	<b>0.013*</b>
Glucose on admission	1.01 (1.00-1.01)	0.118	1.00 (0.99-1.00)	0.581
Systolic blood pressure at onset	1.01 (0.99-1.02)	0.338	1.01 (1.00-1.02)	0.108
Diabetes Mellitus	2.40 (0.79-7.28)	0.12	0.37 (0.12-1.15)	0.085

**Table 7. Independent Risk Factor for Unfavorable Outcome in Thrombolysis: The Independent Effect of Seizures.**

<b>Variable</b>	<b>mRS 0-1 (n=67)</b>	<b>mRS 2-6 (n=66)</b>	<b>Crude O.R. 95% CI</b>	<b>Adjusted O.R. 95%CI</b>	<b>Adjusted p</b>
<b>Age, mean (SD)</b>	65.21 (14.52)	69.91 (10.56)	1.03 (1.00-1.06)	1.03 (1.01-1.06)	<b>0.011*</b>
<b>Systolic arterial pressure, mean (SD)</b>	155.40 (32.82)	165.12 (36.33)	1.01(1.00-1.02)	1.00 (0.96-1.01)	0.484
<b>NIHSS, mean (SD)</b>	8.26 (4.29)	14.48 (6.68)	1.23 (1.15-1.34)	1.08 (1.03-1.14)	<b>0.001*</b>
<b>Serum glucose, mean (SD)</b>	127.08 (47.03)	155.61 (74.53)	1.01 (1.00-1.01)	1.00 (0.99-1.00)	0.464
<b>Hemorrhagic transformation</b>	05 (5.7%)	17 (25.8%)	5.69 (1.98-16.39)	0.43 (0.21-0.90)	<b>0.024*</b>
<b>Seizure</b>	06 (6.9%)	15 (22.7%)	3.97 (1.45-10.90)	3.07 (1.22-7.75)	<b>0.018*</b>
<b>Cortical involvement</b>	63 (72.4%)	54 (81.8%)	1.71 (0.78-3.75)	1.51 (0.73-3.14)	0.266
<b>Large Area (ASPECTS<math>\leq</math>7)</b>	09 (11.3%)	27 (40.9%)	6.00 (2.57-13.99)	0.49 (0.26-0.96)	<b>0.036*</b>
<b>Hypertension</b>	69 (79.3%)	60 (90.9%)	2.61 (0.97-7.00)	0.58 (0.24-1.43)	0.239
<b>Diabetes mellitus</b>	15 (17.2%)	21 (31.8%)	2.24 (1.05-4.79)	0.74 (0.34-1.60)	0.444



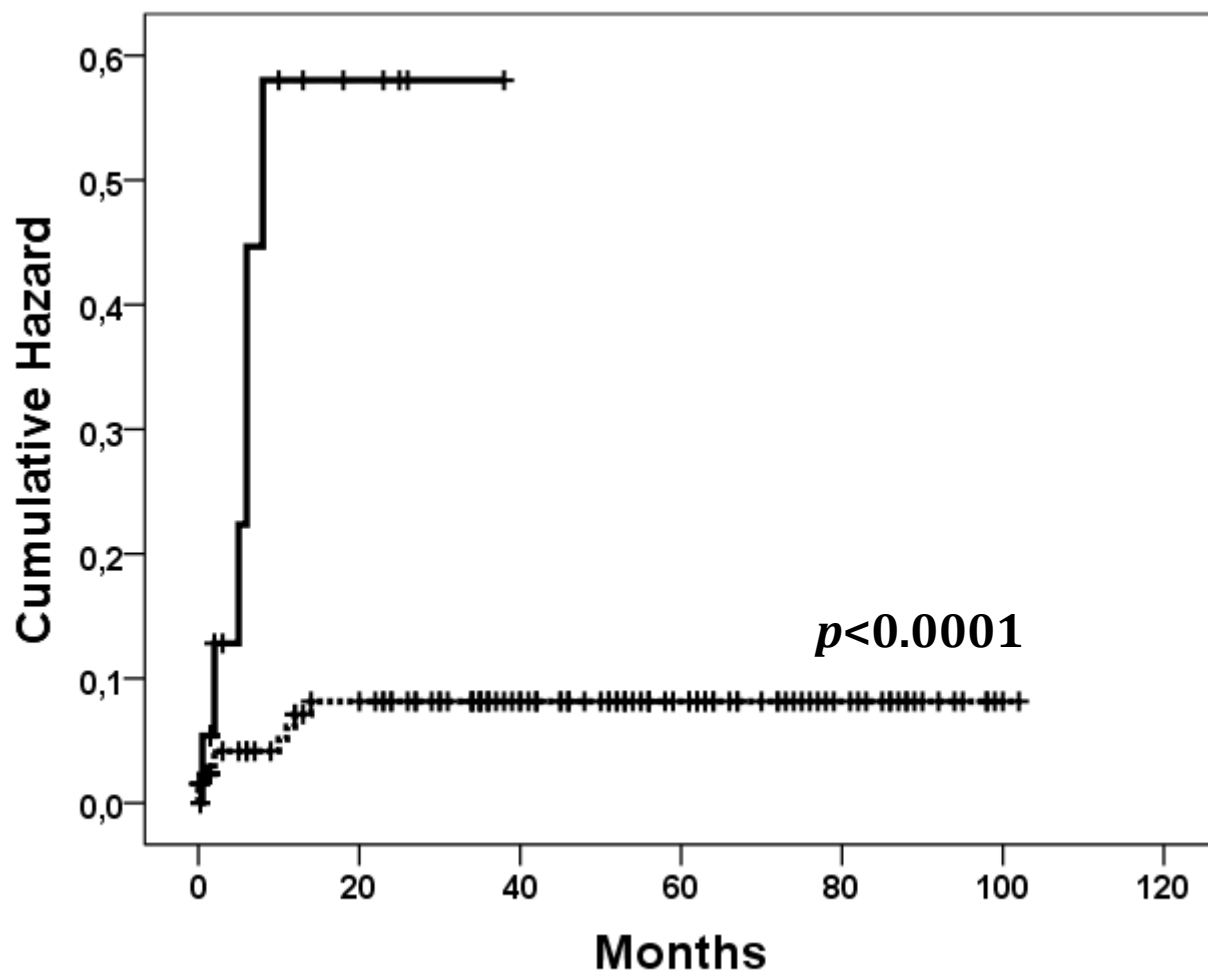


Figura 1. Cumulative hazard for post-stroke epilepsy in patients that presented or not hemorrhagic transformation after rt-PA. Continuous line represents hemorrhagic transformation.

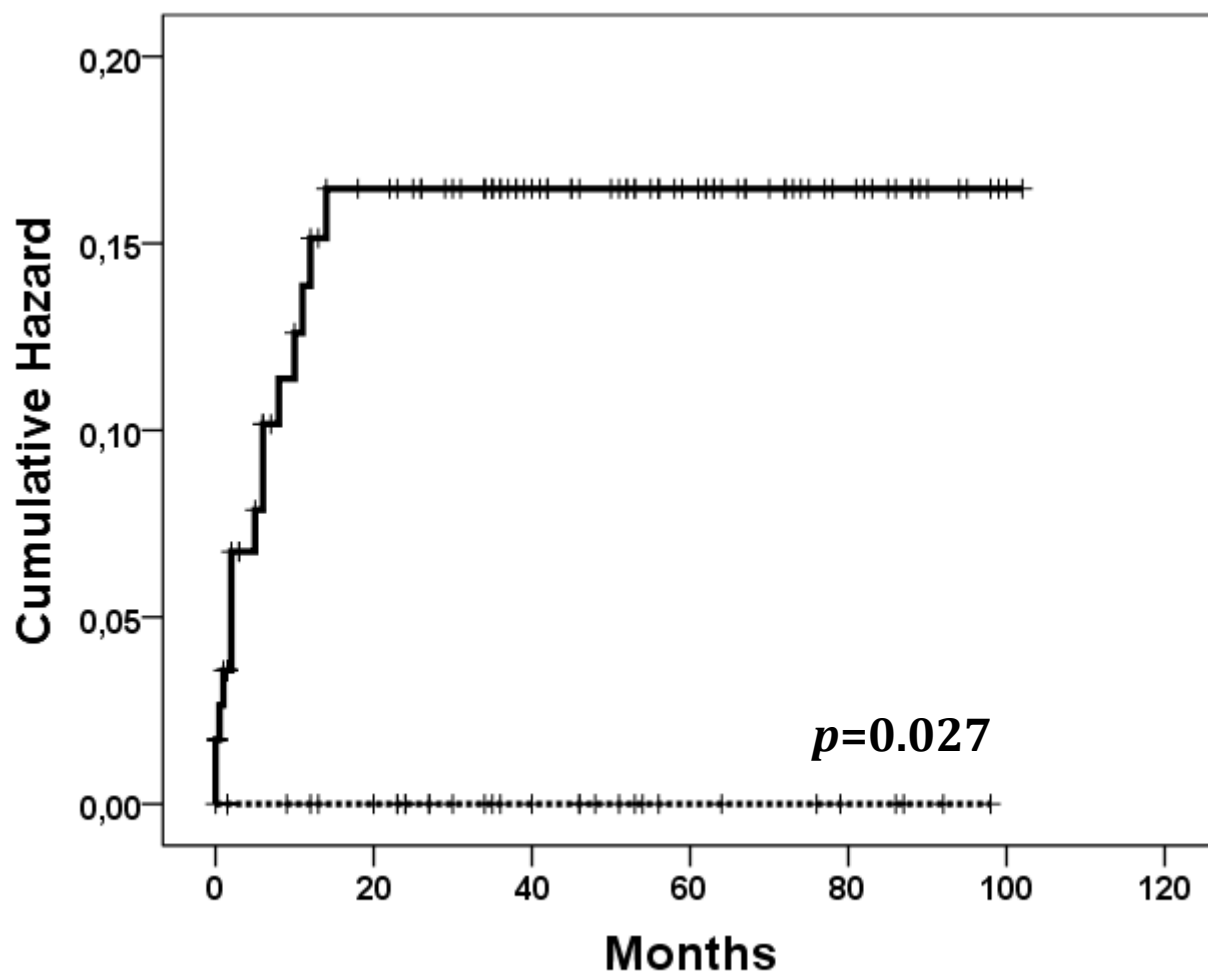


Figura 2. Cumulative hazard for post-stroke epilepsy in patients that presented stroke with cortical involvement. Continuous line represents cortical involvement.

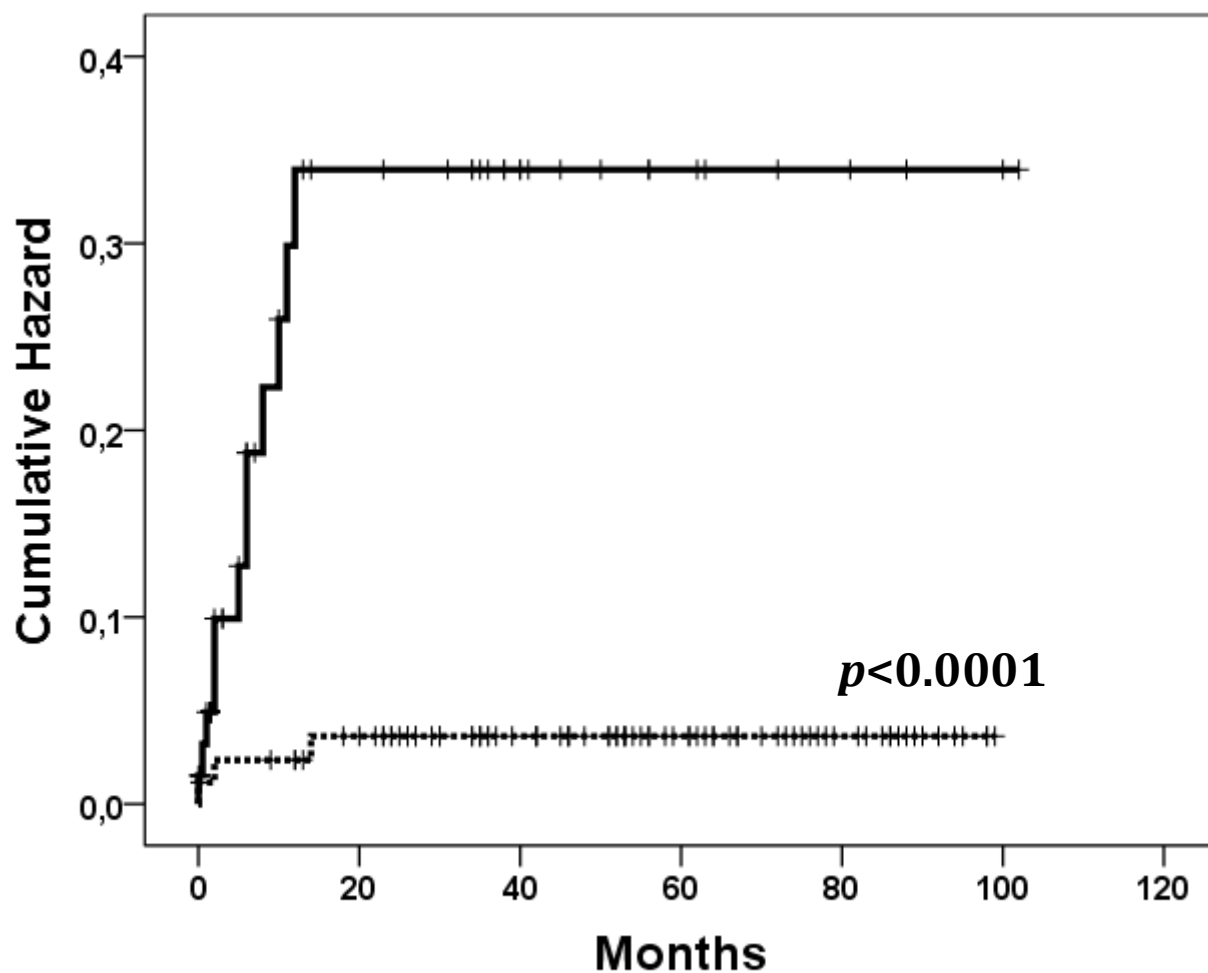


Figura 3. Cumulative hazard for post-stroke epilepsy in patients that presented mRS 2 or higher three months after stroke. Continuous line represents patients with mRS 2 or higher.

**5.2. ARTIGO 2: SEIZURES AND EPILEPSY AFTER DECOMPRESSIVE  
HEMICRANIECTOMY FOR MALIGNANT MIDDLE CEREBRAL ARTERY  
STROKE**

## **Seizures and Epilepsy After Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Stroke**

Rosane Brondani (1,2,3)

Pedro Abraham Cherubini (2,3)

Andrea Garcia de Almeida (1,2,3)

Luiz Carlos de Alencastro (4)

Apio Cláudio Martins Antunes (5)

Marino Muxfeldt Bianchin (1,2,3)

1. Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2. Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (B.R.A.I.N.), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
3. Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
4. Division of Neurosurgery, Hospital Mãe de Deus. Porto Alegre, Brazil.
5. Division of Neurosurgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

### **Address correspondence to:**

Marino M. Bianchin, [mmbianchin@hotmail.com](mailto:mmbianchin@hotmail.com)

B.R.A.I.N.; Experimental Research Centre

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350,

Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903

## Abstract

Stroke is the second most common cause of mortality and the first cause of disability in the world. It is also a common cause of epilepsy, especially in older patients. Large malignant middle cerebral artery strokes are associated with higher rates of seizures and epilepsy. We report here results of a retrospective cohort-study of 36 patients with malignant stroke of the middle cerebral artery (MCA) submitted to decompressive hemicraniectomy (DHC). Timing, incidence, and plausible risk factors for seizure or epilepsy development were analyzed in these patients. Mean patient follow-up time was of 1.086 (SD=1.172) days. Nine patients died before being discharged and after one year eleven patients died, almost 60% had the modified Rankin score  $\leq 4$ . Thirteen patients developed seizures within the first week after stroke. In total, seizures occurred in 22 (61%) of 36 patients. Nineteen patients (56%) out of 34 patients who survived the acute period developed epilepsy after MCA infarcts and DHC. Also, we asked patients or responsible whether they regretted, in retrospect, having authorized DHC at the time of the stroke. It was also asked whether they would authorize DHC again, if necessary. Thirty-two (89%) did not regret having authorized DHC at the time of acute MCA infarct, and would authorize DHC again if necessary. The presence of seizures or epilepsy did not influence this result. Overall, we confirm a high incidence of seizures and epilepsy after malignant MCA infarcts submitted to DHC. However, we observed that seizure might happen precociously in patients who are not submitted to anticonvulsant prophylaxis. No particular variable could be detected as risk or protective factor for seizure or epilepsy development in this stroke subtype. In spite of the high degree of disability, seizures or epilepsy, 32 (89%) of patients or the person

responsible did not regret having authorized DHC at the time of acute MCA infarct and would authorize DHC again if necessary.

**Key Words:** stroke, risk factors for seizures, risk factors for epilepsy.

## **Introduction**

Stroke is the second most common cause of mortality and the first cause of disability in the world (Donnan et al., 2008). It is also a common cause of epilepsy (Bladin et al., 2000; Lamy et al., 2003; So et al., 1996). In patients older than 65 years old, post-stroke epilepsy is the main cause of newly diagnosed epilepsy (Menon and Shorvon, 2009). As the prevalence of post-stroke epilepsy increases with age (Brodie et al., 2009) and world life expectancy is increasing, post-stroke epilepsy is becoming gradually more prevalent, affecting a growing number of individuals for a longer period of time. Seizures or post-stroke epilepsy adds additional burden to stroke. It increases stroke morbidity and mortality (Gensicke et al., 2013). Moreover, drugs used for epilepsy control might decrease rehabilitation and impair patient cognition, having important impact in the quality of life of these patients (LaRoche and Helmers, 2004).

Stroke is not a homogeneous pathology and characteristics of stroke subtypes substantially affect risk and forms of post-stroke seizures and epilepsy (Camilo and Goldstein, 2004). Good examples are the large middle cerebral artery (MCA) strokes, which have been associated with high rates of seizures and epilepsy. Diagnosis of MCA infarction is usually based on typical clinical presentation, evolution and neuroimaging findings. Patients with subtotal or complete MCA infarctions typically present with head and eye deviation, hemiparalysis, severe sensory deficits, and global aphasia when the dominant hemisphere is compromised (Huttner et al., 2008). Patients with malignant MCA infarctions show a progressive deterioration of consciousness over the first 24-48h, and commonly have a reduced ventilatory drive, requiring mechanical ventilation (Huttner and Schwab, 2009). No medical treatment has been proven effective for malignant MCA ischemic stroke (Hofmeijer et al., 2003). Decompressive surgery undertaken within 48



hours of stroke onset reduces mortality and increases the number of patients with favorable functional outcome (Vahedi et al., 2007a). As far as we know, only two previous studies were conducted to specifically investigate the incidence and the risk factors for seizure or epilepsy in malignant stroke of the MCA (Creutzfeldt et al., 2014; Santamarina et al., 2015). Here, we report results of a retrospective cohort-study of 36 patients with malignant stroke of the MCA submitted to decompressive hemicraniectomy (DHC), analyzing incidence and risk factors for seizure or epilepsy development in these patients. We believe these results contribute to the understanding of the characteristics and risk factors for seizures in patients with large MCA strokes, aiding in the planning of new treatment strategies for post-stroke epilepsy in this group of patients.

## **Methods**

### **Patients**

After approval by the Ethics Committee of our institution, we selected all patients submitted to DHC for malignant stroke of the MCA from March 2003 to January 2015. Thirty six patients were eligible and included in this study. Variables studied included age, sex, side of stroke, presence of clinical pathologies, hemorrhagic transformation, time of craniectomy, and Rankin score after one year. Patients were classified in different groups according to the presence of seizures or post-stroke epilepsy, and variables were compared for investigating risk factors for seizures or epilepsy. A patient was considered to have epilepsy if he or she experienced one or more seizure and have to be treated chronically with anticonvulsant drugs, according with definitions of ILAE (Fisher et al., 2014). Considering high incidence of disability and seizures in malignant MCA stroke, we did a

survey asking patients or the person responsible if, in retrospect, they did not regret having authorized DHC as they did at the time of the stroke. We also asked if they would authorize DHC again if necessary. Patients, or the person responsible, signed consent forms in order to participate in this study. The protocol was approved by the Ethics Committee of our institutions and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Our study is in accordance with the STROBE requirements.

### **Surgical procedures**

Patients with large MCA territory ischemic strokes and with risk of herniation were offered a DHC at our institutions during the first 72 hours, but seeking the procedure in the first 48 hours after stroke. In our cohort, most patients were submitted to DHC during the first 48 hours from stroke onset. Decompressive surgery was performed according to that recommended in the literature (Zweckberger et al., 2014). No prophylactic anticonvulsant therapy was used and patients received antiepileptic drugs only if they presented seizures.

### **Statistical analysis**

Categorical data were compared using Fisher's exact test and results are expressed in odds ratio and 95% confidence interval. Numerical variables were compared using the Student's independent t-test and results are expressed in mean and standard deviation. Kaplan–Meier survival analysis was used to express development of seizures during time of patient follow-up. Results were considered significant if  $p < 0.05$ . The software IBM SPSS Statistics version 20.0 was used for statistical analysis.

## Results

Characteristics of patients are presented in Table 1. Mean age of patients was 58.9 (SD=11.9) years. DHC was performed during the first 24 hours in 16 patients, between 24-48 hours in 13 patients and between 48-72 hours in 6 patients. One patient was submitted to DHC after 72 hours of stroke onset. Seizures occurred in 22 (61%) out of 36 patients, with a mean time for occurrence of 35 (SD=56) days (Figure 1). Nineteen (56%) out of 34 patients who survived the acute period were considered to have developed epilepsy. No significant differences were observed between patients who developed seizures or epilepsy and patients who remained without seizures regarding age, sex, side of stroke, presence of the clinical risk factors studied, hemorrhagic transformation, time of craniectomy, and Rankin score after one year of stroke (Table 1 and Table 2). Ten patients (27.7%) who underwent DHC achieved a mRS  $\leq 3$  at 1-year follow-up. Looking retrospectively, 32 (89%) of patients or the person responsible did not regret having authorized DHC at the time of acute ACM infarct and would authorize DHC again if necessary. The presence of seizures or epilepsy did not influence this result.

---

Please Insert Table 1 and Table 2 About Here

---

---

Please Insert Figure 1 2 and 3 About Here

---

## Discussion

We observed that seizures occurred in 22 (61%) out of 36 patients. Nineteen 19 (56%) out of 34 patients who survived the acute period were considered to have developed epilepsy after malignant MCA infarcts and DHC. These high rates are comparable to those reported by two recent previous studies which have examined this question before (Creutzfeldt et al., 2014; Santamarina et al., 2015). In our study, no variables were detected as risk factors for seizure or epilepsy development in this stroke subtype. Looking retrospectively, and considering the high degree of disability, seizures or epilepsy, 32 (89%) of patients or the person responsible did not regret having authorized DHC at the time of acute ACM infarct and would authorize DHC again if necessary. Taken together, our results confirm that seizures or epilepsy are very frequent in patients with malignant MCA infarcts submitted to DHC, but no particular variable could be detected as a risk factor for its development.

To date, relatively few studies have reported frequencies of seizures or post-stroke epilepsy after malignant MCA infarcts submitted to DHC. The high proportion of seizures or epilepsy observed by us is in line with that which has been previously reported in the literature (Creutzfeldt et al., 2014; Santamarina et al., 2015). However, since all data regarding seizure or post-stroke epilepsy in DHC MCA infarction are retrospective, and studies have evaluated relatively small number of patients, these observed frequencies are in need of further confirmation with prospective studies. Two randomized controlled multicenter trials for DHC after malignant MCA stroke were conducted, HAMLET (Hemicraniectomy After MCA infarction with Life-threatening Edema Trial) (Hofmeijer et al., 2009) and DESTINY (DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant Infarction of the MCA) (Juttler et al., 2007) but, unfortunately, did not report on risk

factors for seizures, seizure incidence, timing of seizure appearance, or its effect on mortality or patient quality of life. Thus, risk factors for post-stroke seizures or epilepsy, or its magnitude and its impact on morbidity, mortality or patient quality of life need further confirmation from large prospective studies designed to assess the burden of post-stroke epilepsy as well. If rates of seizures or post-stroke epilepsy were confirmed, strategies to prevent this complication would be necessary and should motivate future research.

Although DHC has proven to have a significant reduction in mortality, the degree of disability of its survivors has provoked intense discussion in the literature (Juttler et al., 2014; Rahme et al., 2012). This important question has been overlooked because most studies evaluated disability based exclusively on the Rankin scale. Few studies have evaluated other aspects of DHC for large MCA stroke, such as its impact in epilepsy development or in the quality of life of patients. In this venue, Creutzfeldt et al. retrospectively reviewed 55 patients submitted to DHC for malignant MCA infarcts (Creutzfeldt et al., 2014). Twenty-seven of these patients (49%) had seizures and 25 (45%) of them developed post-stroke epilepsy. These results are consistent with those reported recently by Santamarina et al., who evaluated 80 patients and observed seizures occurrence in 47.5% of all patients and in 53.7% of the survivors (Santamarina et al., 2015). However, differently from our patients, who developed most seizures during the first week, in both previous studies by Creutzfeldt et al. (2014) and Santamarina et al. (2015), the median time from stroke to first seizure were 222 and 221 days, respectively. The earlier seizures observed by us is compatible with other studies where the highest risk for seizures in ischemic stroke patients without DHC was observed also within the first week, and declined over the next months (So et al., 1996). This discrepancy in time for seizures between studies observed among Creutzfeldt et al. (2014), Santamarina et al.

(2015) and our group might be explained by absence of early anticonvulsant prophylaxis. Thus, it is possible that anticonvulsant prophylaxis can prevent acute seizures, but not epilepsy development, in these patients. This situation is observed for seizures after traumatic brain injury, where evidences suggest that prophylactic anticonvulsants prevent early seizures, but not late seizures (Beghi, 2003). Based on these evidences, the American Academy of Neurology recommend the use of anticonvulsant prophylaxis during the first weeks after traumatic brain injury (Chang et al., 2003). Therefore, and considering the high prevalence of seizure or epilepsy after DHC for malignant MCA infarcts, it is possible that the benefits of anticonvulsant prophylaxis for these patients could be similarly relevant. Thus, prospective studies need to be conducted for the evaluation of potential benefits of anticonvulsant seizure prophylaxis in DHC for malignant MCA. Also, in our study, we could not observe any clear association or clusters of seizure around the time of cranioplasty. Since the frequency of seizures observed in the studies is equally high, if there is some effect of cranioplasty in seizure or epilepsy development, it should be small. This is further supported by Walcott et al., who estimated that cranioplasty would be responsible for increasing the risk of new seizures in only 3.3% of patients (Walcott et al., 2013). Creutzfeldt et al. (2014) and Santamarina et al. (2015) also studied several plausible variables as risk factors for seizures or epilepsy development after stroke. Male sex and timing of DHC were the only factors associated with an increased risk for seizure or epilepsy development after DHC for malignant MCA infarcts by these authors. In our study, we failed to observe any risk factor for seizure or epilepsy development after DHC for malignant MCA infarcts. However, as we performed DHC no longer than 72 hours after stroke for all patients, except for one, with most patients treated before 48 hours, and since we studied a smaller number of patients, we could not appropriately evaluate the

effect of timing of DHC in seizure onset. Also, we could not confirm if gender affects seizure predisposition. However, the question of gender in epilepsy has been studied in other situations. For example, in one study, Burneo et al. (Burneo et al., 2006) reported that females failed more than male in becoming seizure-free after epilepsy surgery, a finding not confirmed later (Bianchin et al., 2007; Burneo et al., 2008). Also, female (Kotila and Waltimo, 1992) and male sex (Giroud et al., 1994) were both associated with increased predisposition for seizures or epilepsy after stroke, findings that could not be confirmed by posterior studies. Thus, the question of an effect of timing of DHC or gender as risk factors for seizure or epilepsy development after DHC for malignant MCA infarcts is interesting, but remains to be confirmed.

In our view, it is possible that no isolated risk factor for seizure or epilepsy in malignant MCA infarcts can be easily identified. We discuss three possibilities for this. First, the greatest risk factor for post-stroke seizures in DHC seems to be related with the large cortical involvement itself. Cortical involvement is a well-known factor associated with post-stroke seizures (Zhang et al., 2014). In the DECIMAL trial (DEcompressive Craniectomy In MALignant MCA Stroke) (Vahedi et al., 2007b), authors observed that 6 (40%) of 15 patients developed seizures after DHC, but 2 (50%) of 4 survivors without DHC also presented seizures, an observation suggesting that seizures or epilepsy are characteristics of the large MCA stroke area and cannot be attributed solely to DHC. Secondly, the degree of inflammatory response must also be considered. Preclinical evidences suggest that there is an important inflammatory response after large MCA infarcts (Chu et al., 2014). Recent evidence suggests an important role of inflammation in seizure or epilepsy development (Marchi et al., 2014). Thus, the inflammatory response that follows malignant MCA stroke might well have a role on seizure or epilepsy

development in these patients. Lastly, large middle cerebral infarction encompasses the motor cortex and might evolve to the temporal lobe as well, regions commonly involved in seizures or epilepsy (Santamarina et al., 2015). These three characteristics are common to large MCA infarcts and may contribute significantly for seizure or epilepsy development. Therefore, they might overshadow other eventual clinical variables studied as risk factors for seizure or epilepsy in these patients. In our view, these aspects, associated with the relatively small number of patients included in the studies of seizures or epilepsy after DHC for malignant MCA infarcts, could explain the absence of clinical variables identified as predictors of seizures or epilepsy in these patients. On the other hand, it is also important to emphasize that about half of the patients do not experience seizures or epilepsy after MCA malignant stroke (Creutzfeldt et al., 2014; Santamarina et al., 2015). Thus, it is perhaps time to ask why roughly half of patients present seizures while the other half, who have a very similar pathology, don't. In our view, genetic, epigenetic or other molecular factors might be relevant for seizure or epilepsy development in malignant MCA infarcts. Determining these factors is important because they would eventually allow for early identification of patients prone to develop seizures or epilepsy after DHC for malignant MCA infarcts, or even post-stroke epilepsy in other groups of patients.

Because of significant rates of seizures and epilepsy in malignant MCA infarction, and its implications for functional recovery and patient quality of life, we agree with other authors that it is perhaps time to consider strategies for preventing seizures or epilepsy development in this group of patients (Creutzfeldt et al., 2014; Santamarina et al., 2015). According to our observations, seizures might occur very early if patients are not submitted to seizure prophylaxis. Thus, our results reinforce the need for prospective randomized and controlled trials for seizure prophylaxis in these patients. Ideally, the drugs employed



should take into account that some antiepileptics might have more deleterious effects on cognition than others, having significant impact in the functional recovery of these patients. Because of high rates of epilepsy in this population, it is time perhaps to also consider strategies for decreasing epileptogenesis itself in these patients. Recent data suggest that levetiracetam could prevent epileptogenesis (Belcastro et al., 2011; Gajda et al., 2011) and this drug could be prospectively tested in this scenario.

We recognize that our study has limitations. It is a retrospective study with a relatively small sample size. Thus, negative results need to be interpreted with caution because of lack of statistical power. However, our patients had similar seizure or epilepsy rates reported by other authors, and functional outcome of patients overlap with those of other studies of DHC for stroke.

In summary, we confirmed a high incidence of seizures and epilepsy in malignant MCA infarcts and observed that it could happen precociously in patients who are not submitted to anticonvulsant prophylaxis. Considering the high rates of seizures and epilepsy in these patients, trials with anticonvulsant prophylaxis are welcome. If anticonvulsant prophylaxis does not reduce epileptogenesis, they could reduce seizures during the first weeks, perhaps having a positive impact in mortality or functional recovery in this catastrophic form of stroke.

**DISCLOSURE**

This study was fully supported by the Brazilian Government research grant agencies CNPq, FAPESP and FAPERGS. Bianchin MM is further supported by CNPq (#485423/2012-0, #307084/2014-0) and PRONEM-FAPERGS/CNPq (#11/2043.0). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

Beghi, E. (2003). Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 44 Suppl 10, 21-26.

Belcastro, V., Pierguidi, L., and Tambasco, N. (2011). Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain & development* 33, 289-293.

Bianchin, M.M., Velasco, T.R., Martins, A.P., and Sakamoto, A.C. (2007). Sex as a prognostic factor for surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology* 64, 288; author reply 288-289.

Bladin, C.F., Alexandrov, A.V., Bellavance, A., Bornstein, N., Chambers, B., Cote, R., Lebrun, L., Pirisi, A., and Norris, J.W. (2000). Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Archives of neurology* 57, 1617-1622.

Brodie, M.J., Elder, A.T., and Kwan, P. (2009). Epilepsy in later life. *The Lancet. Neurology* 8, 1019-1030.

Burneo, J.G., Black, L., Martin, R., Devinsky, O., Pacia, S., Faught, E., Vasquez, B., Knowlton, R.C., Luciano, D., Doyle, W., et al. (2006).

Race/ethnicity, sex, and socioeconomic status as predictors of outcome after surgery for temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology* 63, 1106-1110.

Burneo, J.G., Villanueva, V., Knowlton, R.C., Faught, R.E., and Kuzniecky, R.I. (2008). Kaplan-Meier analysis on seizure outcome after epilepsy surgery: do gender and race influence it? *Seizure* 17, 314-319.

Camilo, O., and Goldstein, L.B. (2004). Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 35, 1769-1775.

Chang, B.S., Lowenstein, D.H., and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2003). Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60, 10-16.

Chu, H.X., Kim, H.A., Lee, S., Moore, J.P., Chan, C.T., Vinh, A., Gelderblom, M., Arumugam, T.V., Broughton, B.R., Drummond, G.R., and Sobey, C.G. (2014). Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34, 450-459.

Creutzfeldt, C.J., Tirschwell, D.L., Kim, L.J., Schubert, G.B., Longstreth, W.T., Jr., and Becker, K.J. (2014). Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85, 721-725.

Donnan, G.A., Fisher, M., Macleod, M., and Davis, S.M. (2008). Stroke. *Lancet* 371, 1612-1623.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.

Gajda, Z., Torok, R., Horvath, Z., Szantai-Kis, C., Orfi, L., Keri, G., and Szente, M. (2011). Protein kinase inhibitor as a potential candidate for epilepsy treatment. *Epilepsia* 52, 579-588.

Gensicke, H., Seiffge, D.J., Polasek, A.E., Peters, N., Bonati, L.H., Lyrer, P.A., and Engelter, S.T. (2013). Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 80, 919-925.

Giroud, M., Gras, P., Fayolle, H., Andre, N., Soichot, P., and Dumas, R. (1994). Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 35, 959-964.

Hofmeijer, J., Kappelle, L.J., Algra, A., Amelink, G.J., van Gijn, J., van der Worp, H.B., and investigators, H. (2009). Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *The Lancet Neurology* 8, 326-333.

Hofmeijer, J., van der Worp, H.B., and Kappelle, L.J. (2003). Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Critical care medicine* 31, 617-625.

Huttner, H.B., Juttler, E., and Schwab, S. (2008). Hemicraniectomy for middle cerebral artery infarction. *Current neurology and neuroscience reports* 8, 526-533.

Huttner, H.B., and Schwab, S. (2009). Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *The Lancet Neurology* 8, 949-958.

Juttler, E., Schwab, S., Schmiedek, P., Unterberg, A., Hennerici, M., Woitzik, J., Witte, S., Jenetzky, E., Hacke, W., and Group, D.S. (2007).

Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38, 2518-2525.

Juttler, E., Unterberg, A., Woitzik, J., Bosel, J., Amiri, H., Sakowitz, O.W., Gondan, M., Schiller, P., Limprecht, R., Luntz, S., et al. (2014).

Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *The New England journal of medicine* 370, 1091-1100.

Kotila, M., and Waltimo, O. (1992). Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 33, 495-498.

Lamy, C., Domigo, V., Semah, F., Arquizan, C., Trystram, D., Coste, J., Mas, J.L., Patent Foramen, O., and Atrial Septal Aneurysm Study, G. (2003). Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60, 400-404.

LaRoche, S.M., and Helmers, S.L. (2004). The new antiepileptic drugs: clinical applications. *Jama* 291, 615-620.

Marchi, N., Granata, T., and Janigro, D. (2014). Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends in neurosciences* 37, 55-65.

Menon, B., and Shorvon, S.D. (2009). Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy research* 87, 1-11.

Rahme, R., Zuccarello, M., Kleindorfer, D., Adeoye, O.M., and Ringer, A.J. (2012). Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? *Journal of neurosurgery* 117, 749-754.

Santamarina, E., Sueiras, M., Toledo, M., Guzman, L., Torne, R., Riveiro, M., Quintana, M., Salas Puig, X., Sahuquillo, J., and Alvarez Sabin, J. (2015). Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy research* 112, 130-136.

So, E.L., Annegers, J.F., Hauser, W.A., O'Brien, P.C., and Whisnant, J.P. (1996). Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46, 350-355.

Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., Vicaut, E., George, B., Algra, A., Amelink, G.J., Schmiedeck, P., Schwab, S., Rothwell, P.M., et al. (2007a). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 6, 215-222.

Vahedi, K., Vicaut, E., Mateo, J., Kurtz, A., Orabi, M., Guichard, J.P., Boutron, C., Couvreur, G., Rouanet, F., Touze, E., et al. (2007b). Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38, 2506-2517.

Walcott, B.P., Kwon, C.S., Sheth, S.A., Fehnel, C.R., Koffie, R.M., Asaad, W.F., Nahed, B.V., and Coumans, J.V. (2013). Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients. *Journal of neurosurgery* 118, 757-762.

Zhang, C., Wang, X., Wang, Y., Zhang, J.G., Hu, W., Ge, M., Zhang, K., and Shao, X. (2014). Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 108, 1806-1816.

Zweckberger, K., Juettler, E., Bosel, J., and Unterberg, W.A. (2014). Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovascular diseases* 38, 313-323.

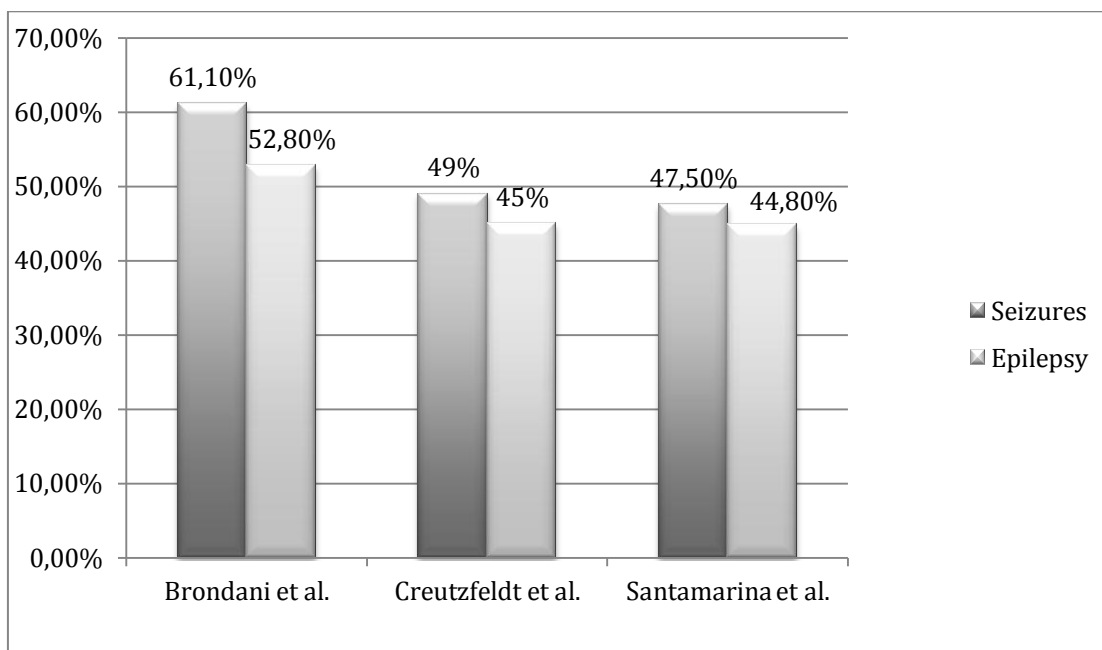


**Table 1 – Characteristics of patients with decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke**

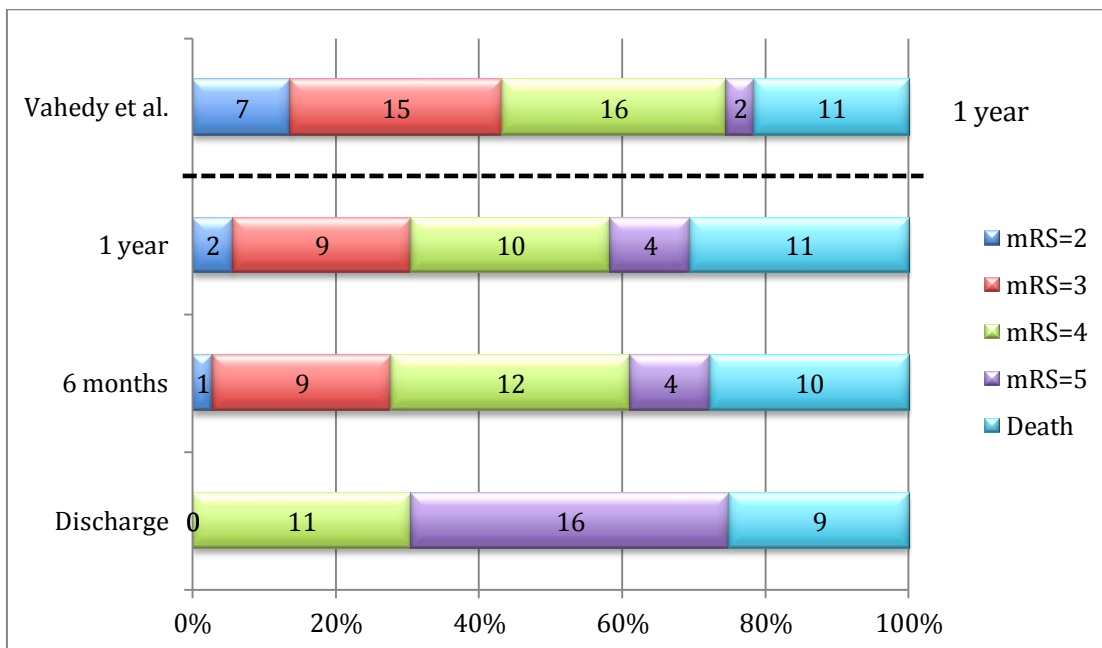
<b>Variables</b>	<b>All patients (n=36)</b>
<b>Age in years, mean (SD)</b>	58.9 (11.9)
<b>Female Sex</b>	17 (47.2%)
<b>Male Sex</b>	19 (52.8%)
<b>White Ethnicity</b>	33 (91.7%)
<b>Vascular risk factors</b>	
<b>Hypertension</b>	31 (86.1%)
<b>Diabetes mellitus</b>	10 (27.8%)
<b>Hypercholesterolemia</b>	6 (16.7%)
<b>Smoking</b>	12 (33.3%)
<b>Drinking alcohol</b>	4 (11.1%)
<b>Atrial fibrillation</b>	13 (36.1%)
<b>Previous Stroke</b>	7 (19.4%)
<b>Glucose level (mg/dl) (SD)</b>	
<b>Hemisphere (right)</b>	22 (61.1%)
<b>Aphasia</b>	16 (44.4%)
<b>Reperfusion Therapy</b>	12 (33.3%)
<b>Stroke etiology</b>	
<b>Cardioembolism</b>	12 (33.3%)
<b>Large-artery atherosclerosis</b>	11 (30.5%)
<b>Carotid dissection</b>	7 (19.5%)
<b>Undetermined</b>	6 (16.7%)
<b>Carotid occlusion</b>	13 (36.1%)
<b>Infarct territory</b>	
<b>MCA only</b>	26 (72.2%)
<b>MCA+ACA/PCA</b>	7 (19.4%)
<b>MCA+ACA+PCA</b>	3 (8.3%)
<b>Baseline Aspects score</b>	
<b>&gt;7</b>	8 (22.3%)
<b>≤7</b>	24 (66.6%)
<b>ECASS score</b>	
<b>1-2</b>	11 (30.5%)
<b>&gt;2</b>	13 (36.2%)
<b>Baseline NIHSS, mean (SD)</b>	17.41 (6.07)
<b>Craniectomy NIHSS, mean (SD)</b>	22.08 (5.81)
<b>Baseline NIHSS, 1a</b>	
<b>Alert</b>	17 (47.2%)
<b>Non-alert</b>	19 (52.7%)
<b>Craniectomy NIHSS, 1a</b>	
<b>Non alert</b>	36 (100%)
<b>Time stroke – craniectomy</b>	
<b>&lt; 24 hours</b>	16 (44.4%)
<b>24 - 48 hours</b>	13 (36.1%)
<b>48 - 72 hours</b>	6 (16.7%)
<b>&gt; 72 hours</b>	1 (2.8%)
<b>Retrospective Consent</b>	32 (88.9%)
<b>Hypothermia</b>	6 (16.7%)

Table 2 – Variables according with seizures

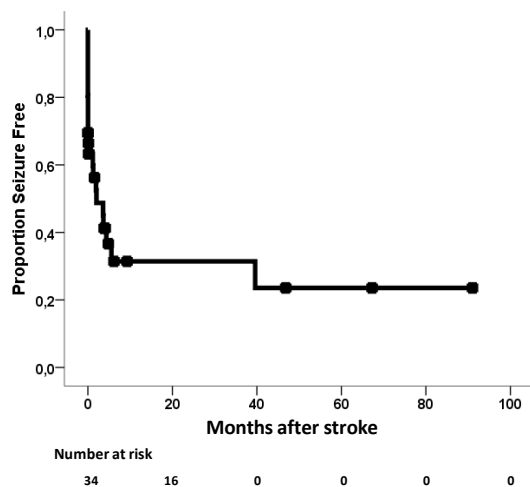
Variables	Seizures (n=22)	No Seizures (n=14)	OR	95% CI	p
Age in years,mean (SD)	57.73 (10.32)	60.86 (14.26)	-	-	0.450
Female Sex	11 (50%)	6 (42.9%)	1.33	0.34-5.14	0.742
White Ethnicity	21 (95.5%)	12 (85.7%)	0.29	0.02-3.49	0.547
<b>Vascular risk factors</b>					
Hypertension	18 (81.8%)	13 (92.9%)	0.35	0.03-3.47	0.628
Diabetes mellitus	8 (36.4%)	2 (14.3%)	3.43	0.61-19.35	0.255
Hypercholesterolemia	3 (13.6%)	3 (21.4%)	0.58	0.10-3.38	0.658
Smoking	8 (36.4%)	4 (28.6%)	1.43	0.33-6.08	0.727
Drinking alcohol	0	4 (28.6%)	0.31	0.19-0.52	0.017
Atrial fibrillation	6 (27.3%)	7 (50%)	0.37	0.09-1.53	0.286
Previous Stroke	4 (18.2%)	3 (21.4%)	0.81	0.15-4.35	1.000
Glucose level (mg/dl) (SD)	130.7 (50.2)	140.3 (36.6)	-	-	0.685
Hemisphere (right)	14 (63.6%)	8 (57.1%)	0.76	0.19-2.99	0.482
Aphasia	9 (40.9%)	7 (50%)	0.69	0.18-2.67	0.734
Reperfusion therapy	8 (36.4%)	4 (28.6%)	1.43	0.33-6.08	0.727
<b>Stroke etiology</b>					
Cardioembolism	6 (27.3%)	6 (42.9%)	-	-	0.792
Atherothrombotic	8 (36.3%)	3 (21.4%)	-	-	
Carotid Dissection	4 (18.2%)	3 (21.4%)	-	-	
Undetermined	4 (18.2%)	2 (14.3%)	-	-	
<b>Infarct territory</b>					
MCA only	18 (81.8%)	8 (57.1%)	-	-	0.411
MCA+ACA/PCA	3 (13.6%)	4 (28.6%)	-	-	
MCA+ACA+ACP	1 (4.5%)	2 (14.3%)	-	-	
<b>Baseline Aspects score</b>					
>7	5 (22.7%)	3 (21.4%)	1.00	0.19-5.22	1.000
≤7	15 (68.2%)	9 (64.2%)	-	-	
<b>Hemorrhagic Transformation</b>					
ECASS 1-2	16 (72.7%)	8 (57.1%)	2.00	0.49-8.23	0.471
ECASS > 2	6 (27.2%)	5 (35.7%)	3.00	0.62-14.47	0.267
<b>Baseline NIHSS, mean (SD)</b>					
Baseline NIHSS, mean (SD)	18.2 (6.8)	17.1 (5.5)	-	-	0.636
<b>Craniectomy NIHSS, mean (SD)</b>					
Craniectomy NIHSS, mean (SD)	22.5 (5.9)	21.4 (5.8)	-	-	0.597
<b>Baseline NIHSS, 1a</b>					
Alert	10 (45.5%)	7 (50%)	1.20	0.31-4.60	1.000
Non-alert	12 (54.6%)	7(49.9%)	-	-	
<b>Time stroke – craniectomy</b>					
< 24 hours	8 (36.4%)	8 (57.1%)	-	-	0.278
24 - 48 hours	10 (45.5%)	3 (21.4%)	-	-	
48 - 72 hours	4 (18.2%)	2 (14.3%)	-	-	
> 72 hours	0	1 (7.1%)	-	-	
<b>Rankin Score discharge</b>					
0 – 4	8 (36.4%)	3 (21.4%)	0.48	0.10-2.24	0.467
> 4	14 (63.6%)	11 (78.6%)	-	-	
<b>Rankin Score 6 months</b>					
0 – 3	6 (22.7%)	4 (28.6%)	-	-	1.00
4	9 (40.9%)	3 (21.4%)	-	-	
> 4	7 (31.8%)	7 (50%)	-	-	
Depression	14 (63.6%)	4 (28.6%)	4.37	1.03-18.63	0.086
Mortality	6 (27.3%)	6 (42.9%)	0.50	0.12-2.06	0.471



**Figure 1. Comparison chart frequency of epileptic seizures and epilepsy after decompression hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction among the three studies: Brondani et al., Creutzfeldt et al., Santamarina et al.**



**Figure 2. Outcome on modified Rankin Scale at discharge, 6 and 12 months after stroke onset. The well from the top bar shows the results for patients randomized to decompressive hemicraniectomy (DHC) in the pooled analysis of three multicentre randomized controlled trials of DHC for malignant middle cerebral artery stroke.**



**Figure 3. Kaplan-Meier seizure-free survival curve after decompressive hemicraniectomy for large middle cerebral artery ischaemic stroke.**

**Time zero is the stroke onset.**

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acidente vascular cerebral e epilepsia são doenças neurológicas crônicas que estão entre os problemas de saúde mais comuns e graves em todo o mundo. Ao longo dos últimos 20 anos, após a aprovação do rt-PA pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, a neurologia vascular tem procurado superar limites, tais como maximizar resultados na estreita janela de tempo para o tratamento agudo, reduzindo mortalidade sempre focando na diminuição da incapacidade dos pacientes, um dos grandes problemas do AVC. Com as técnicas modernas de neuroimagem, busca-se a melhor seleção de pacientes com a redução de riscos e ampliação do tempo disponível para o início do tratamento. Estas estratégias, aliadas às campanhas de reconhecimento de sinais e sintomas do AVC têm possibilitado um aumento na taxa de elegibilidade para o tratamento trombolítico, que atualmente está entre 4-5% em grandes centros.

Nesta tese, buscamos contribuir para o entendimento do impacto de crises e epilepsia pós-AVC nos pacientes submetidos a duas das principais terapêuticas modernas desenvolvidas para o tratamento do AVC que tem impacto na morbidade e mortalidade desta doença. Esperamos com isso estarmos contribuindo para o desenvolvimento de estratégia de novos tratamentos, contribuindo desta forma para a diminuição de morbidade e mortalidade no AVC.

No primeiro estudo, observamos que 21 (13,73%) pacientes desenvolveram crises epiléticas e 15 (9,8%) pacientes evoluíram com epilepsia após o tratamento de reperfusão para o AVCi. Dos 21 pacientes com crises, 6 apresentaram crises epiléticas precoces e destes 4 pacientes (66,7%) evoluíram com epilepsia. Em relação as crises epiléticas tardias, dos 15 pacientes, 11 (73,3%) foram diagnosticados com epilepsia pós- AVC. Estes resultados estão de acordo com a literatura pré-trombólise onde a frequência geral de crises epiléticas descritas foi de 2,4% a 14%. Esses resultados parecem estar em linha com as incipientes observações relacionadas a epilepsia pós-AVC no cenário da reperfusão aguda. Em relação às crises precoces e tardias, a revisão da literatura nos deixa bem claro dois fatos, tanto a ocorrência de crises precoces como tardias aumentam o risco de desenvolvimento de epilepsia. O que parece algo bastante óbvio, já que a definição moderna de epilepsia é o aparecimento de crises recorrentes em um cérebro com

predisposição para desenvolver epilepsia. Em relação a nossa amostra, mais de 80% dos pacientes era de hipertensos, em torno de 40% dislipidêmicos e aproximadamente 20% apresentavam diabetes melito. Quanto a etiologia do AVCi, aproximadamente 70% foram classificados como cardioembólicos e aterosclerose de grandes vasos. Chama a atenção a pequena quantidade de eventos lacunares, que pode ser explicado por tratar-se de uma coorte com pacientes submetidos à trombólise. Estes pacientes geralmente apresentam NIHSS mais baixos, por vezes apresentando déficits sensitivos e dessa forma podem ter sido sub-representados no nosso estudo. Como sabemos que estes pacientes dificilmente evoluem com crises epiléticas, entendemos também uma frequência de crises alta e mais próxima ao limite superior do encontrado na literatura.

Em nosso estudo, pacientes com NIHSS mais elevados na chegada ao hospital, transformação hemorrágica, evolução não favorável com classificação  $\geq 2$  na escala de Rankin, níveis séricos mais elevados de glicose na admissão, níveis sistólicos de pressão mais elevados na admissão e presença de diabetes melito estiveram associados com o aumento da frequência de crises epiléticas e ocorrência de epilepsia após o uso de trombolítico. A hipercolesterolemia esteve associada somente ao aumento de crises epiléticas. Após a análise por regressão múltipla, a transformação hemorrágica e o maior grau de comprometimento após a trombólise, tal como medido pelo mRS  $\geq 2$  seguiram como fatores de risco independentes para crises epiléticas e também para a ocorrência de epilepsia. Em recente revisão sistemática e meta-análise, Zhang et al (226) também encontraram a transformação hemorrágica e a severidade do AVC como fatores de risco para crises precoces. Eles encontraram também que o envolvimento cortical e a severidade do AVC foram fatores de risco para crises epiléticas tardias pós-AVC. O envolvimento cortical esteve presente em 100% dos nossos pacientes com crises epiléticas e epilepsia. Sendo assim, o envolvimento cortical é, na verdade, uma condição *si ne qua non* para o desenvolvimento de epilepsia entendemos que ele seria quase uma condição para o desenvolvimento de epilepsia. O tratamento de reperfusão para o AVCi agudo é uma terapia capaz de reduzir incapacidade, poupando tecido viável da penumbra isquêmica. A frequência de crises epiléticas encontradas não foi diferente daquela encontrada em outros estudos que avaliaram o efeito do trombolítico no desenvolvimento de crises epiléticas pós-AVC. Isso é um tanto paradoxal, já que o aumento de transformação hemorrágica é associado ao uso de trombolíticos, e o sangramento é, por sua vez, associado ao aumento

de crises. Isso, talvez possa ser entendido porque o trombolítico também promove uma diminuição da área comprometida e o grau de comprometimento cortical é diretamente associado ao desenvolvimento de crises. Dessa forma, é possível que maior frequência de transformação hemorrágica nos pacientes que recebem o rt-PA e uma eventual neurotoxicidade deste fármaco seja contrabalançada pelos efeitos positivos do salvamento de tecido cerebral. Esse é um interessante aspecto que precisa ser melhor estudado no futuro.

Estudos que avaliaram epilepsia e crises epiléticas pós-AVC associadas ao desfecho dos pacientes, concluíram que tanto a curto (durante internação) como à longo prazo (até 10 anos de seguimento), os pacientes que apresentaram crises e/ou epilepsia tiveram prognóstico pior em relação aos que não apresentaram esta condição (199, 227, 228). Ocorrência de crises epiléticas é um preditor independente de pior evolução motora à longo prazo e associado a maior mortalidade no AVC (199, 228). Pacientes que desenvolveram epilepsia tiveram razão de chances 5 vezes de evoluírem com mRS 2-6 do que pacientes que não tiveram epilepsia (199). Nosso estudo vem ao encontro destes dados, demonstrando que os pacientes que apresentam crises epiléticas têm uma razão de chance 3 vezes maior de evoluírem com mRS  $\geq 2$ . As crises epiléticas são, na verdade, um fator de risco isolado para a evolução não favorável nos pacientes submetidos ao tratamento de reperfusão por AVC isquêmico.

No segundo estudo, avaliamos o papel da hemicraniectomia descompressiva no desenvolvimento de crises epiléticas e epilepsia. A hemicraniectomia descompressiva também consolidou-se como tratamento capaz de reduzir mortalidade e incapacidade nos pacientes com infartos malignos de ACM, o que representa aproximadamente 1-10% dos AVCs isquêmicos. Porém, este subtipo de AVC é considerado uma doença devastadora pela sua alta taxa de mortalidade (acima de 80% com tratamentos conservadores) e o severo grau de incapacidade dos sobreviventes. Encontramos uma frequência de crises epiléticas de 61,10% e 52,80% dos pacientes evoluíram com epilepsia. Resultados um pouco mais elevados do que os descritos por Creutzfeldt et al. (204) e Santamarina et al. (205). Porém, Creutzfeldt et al descreve que dos 55 pacientes, 28 não aceitaram participar ou não foram localizados, como 7 pacientes haviam falecido, os resultados referem-se a uma amostra de 20 pacientes. Em relação ao Rankin, observamos que houve uma melhora



evolutiva da alta hospitalar até o seguimento de 1 ano. Aproximadamente 60% dos nossos pacientes apresentaram-se com  $mRS \leq 4$  em 1 ano. Somente 4 pacientes (11,1%) foram classificados como  $mRS=5$  em 1 ano, ou seja, pacientes completamente dependentes e restritos ao leito. Uma das grandes discussões em torno da hemicraniectomia descompressiva era o quanto este procedimento poderia reduzir mortalidade às custas de indivíduos completamente dependentes e sem qualidade de vida. Resultados encontrados neste estudo, em um hospital público e outro privado, demonstram que é possível indicar este procedimento sem receios de estarmos somente reduzindo mortalidade. Outro resultado que confirma este achado foi que 88,9% re consentiria o procedimento da hemicraniectomia descompressiva, sem qualquer tipo de diferença entre os dois hospitais. O fato dos pacientes apresentarem frequência elevada de epilepsia não mudou esse aspecto.

Possivelmente, a profilaxia com anticonvulsivante possa prevenir crises epiléticas agudas mas não o desenvolvimento de epilepsia em pacientes com grandes AVCs de artéria cerebral média. Considerando a alta frequência de crises epiléticas nos pacientes com infarto maligno de ACM tratados com hemicraniectomia descompressiva, é possível que os benefícios da profilaxia anticonvulsivante sejam relevantes no período agudo. Como uma grande quantidade de pacientes necessitam manterem-se anticoagulados para a prevenção secundária, o uso de anticonvulsivantes que tenham menor grau possível de interação com os antagonistas da vitamina K é uma necessidade. Um fármaco que preenche este critério e vem sendo estudado no contexto da redução da epileptogênese é o levetiracetam.

Nós reconhecemos que nossos estudos têm limitações. Eles são estudos retrospectivos, realizados com uma amostra relativamente pequena de pacientes. Desta forma, resultados negativos precisam ser interpretados com certo cuidado, e os achados positivos necessitam confirmação posterior com estudos prospectivos conduzidos com um maior número de pacientes. Acreditamos, no entanto, que os nossos estudos contribuem com o conhecimento atual da epilepsia pós trombólise ou pós hemicraniectomia descompressiva, terapêuticas modernas, cujo impacto ainda não está completamente definido. Acreditamos também que os nossos resultados possam servir para o desenvolvimento de novas estratégias no futuro, com objetivo de tratar melhor crises e

epilepsia nesses pacientes e possivelmente impactando de forma positiva na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde. RIPSAs: Rede Interagencial das Informações para a Saúde (Internet) Brasília: OPAS; c2012. Disponível em <http://www.ripsa.org.br>.
2. Pickrell WO, Lacey AS, Bodger OG, Demmler JC, Thomas RH, Lyons RA, et al. Epilepsy and deprivation, a data linkage study. *Epilepsia*. 2015;56(4):585-91.
3. Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2011;364(22):2138-46.
4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1581-7.
5. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *Jama*. 2015;313(14):1451-62.
6. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):263-6.
7. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *Jama*. 2014;311(16):1632-40.
8. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;9:CD000197.
9. Neugebauer H, Juttler E. Hemispherectomy for malignant middle cerebral artery infarction: current status and future directions. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(4):460-7.
10. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):215-22.
11. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2009;8(10):949-58.
12. England MJ, Austin JK, Beck V, Escoffery C, Hesdorffer DC. Erasing epilepsy stigma: eight key messages. *Health promotion practice*. 2014;15(3):313-8.

13. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(7):1769-75.
14. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure*. 2013;22(4):275-82.
15. Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2012;366(20):1914-22.
16. Taqi MA, Vora N, Callison RC, Lin R, Wolfe TJ. Past, present, and future of endovascular stroke therapies. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S213-20.
17. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Archives of neurology*. 2000;57(11):1617-22.
18. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371(9624):1612-23.
19. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
20. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
21. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(6):581-98.
22. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *Bmj*. 2012;344:e356.
23. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79(17):1781-7.
24. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.

25. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *Jama*. 2013;309(11):1136-44.
26. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
27. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *The Lancet Neurology*. 2007;6(2):182-7.
28. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54.
29. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(4):736-43.
30. Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Botker HE, Sorensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology*. 2014;82(4):340-50.
31. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive care medicine*. 2014;40(5):640-53.
32. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2003;12(3):119-26.
33. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1881-5.
34. Adams HP, Jr. Secondary prevention of atherothrombotic events after ischemic stroke. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(1):43-51.
35. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(12):1143-50.

36. Park JH, Ovbiagele B. Optimal combination secondary prevention drug treatment and stroke outcomes. *Neurology*. 2015;84(1):50-6.
37. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2007;6(12):1063-72.
38. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126(17):2105-14.
39. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989-2009. *NCHS data brief*. 2012(95):1-8.
40. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Toren K, Bjorck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(9):2388-93.
41. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Trends and survival between ethnic groups after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(2):380-7.
42. Sacco RL, Dong C. Declining stroke incidence and improving survival in US communities: evidence for success and future challenges. *Jama*. 2014;312(3):237-8.
43. Xian Y, Holloway RG, Chan PS, Noyes K, Shah MN, Ting HH, et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. *Jama*. 2011;305(4):373-80.
44. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2276-93.
45. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(6):1174-80.

46. Sanders LM, Srikanth VK, Blacker DJ, Jolley DJ, Cooper KA, Phan TG. Performance of the ABCD2 score for stroke risk post TIA: meta-analysis and probability modeling. *Neurology*. 2012;79(10):971-80.
47. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(4):866-72.
48. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996;47(4):884-8.
49. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011;31(9):1836-51.
50. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(11):2729-35.
51. Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovascular diseases*. 2004;17 Suppl 1:1-6.
52. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(5):399-415.
53. Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(19):7724-32.
54. Marshall JW, Duffin KJ, Green AR, Ridley RM. NXY-059, a free radical--trapping agent, substantially lessens the functional disability resulting from cerebral ischemia in a primate species. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(1):190-8.
55. Donnan GA. The 2007 Feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(1):242.
56. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.
57. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10(1):14-20.

58. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(5):502-8.
59. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342(8868):395-8.
60. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
61. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(5):917-23.
62. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):CD000197.
63. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists C. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(9):2536-40.
64. Cadilhac DA, Ibrahim J, Pearce DC, Ogden KJ, McNeill J, Davis SM, et al. Multicenter comparison of processes of care between Stroke Units and conventional care wards in Australia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(5):1035-40.
65. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovascular diseases*. 2005;20(4):239-44.
66. Maldonado NJ, Kazmi SO, Suarez JI. Update in the management of acute ischemic stroke. *Critical care clinics*. 2014;30(4):673-97.
67. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(3):870-947.



68. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Archives of neurology*. 1996;53(4):309-15.
69. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology*. 2010;67(8):965-9.
70. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama*. 1995;274(13):1017-25.
71. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
72. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *The Journal of biological chemistry*. 1982;257(6):2912-9.
73. Kirmani JF, Alkawi A, Panezai S, Gizzi M. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S119-25.
74. Marder VJ, Novokhatny V. Direct fibrinolytic agents: biochemical attributes, preclinical foundation and clinical potential. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(3):433-44.
75. Collen D, Lijnen HR. Molecular basis of fibrinolysis, as relevant for thrombolytic therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;74(1):167-71.
76. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
77. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.

78. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(10):2418-24.
79. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(11):2119-25.
80. Gonzalez RG, Furie KL, Goldmacher GV, Smith WS, Kamalian S, Payabvash S, et al. Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3109-13.
81. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):893-903.
82. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862-7.
83. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
84. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(8):2761-8.
85. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.
86. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
87. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(7):1432-8.

88. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1019-30.
89. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1009-18.
90. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2015;10(3):439-48.
91. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(7):1952-5.
92. Prabhakaran S, McNulty M, O'Neill K, Ouyang B. Intravenous thrombolysis for stroke increases over time at primary stroke centers. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(3):875-7.
93. Schumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2004. *Annals of emergency medicine*. 2007;50(2):99-107.
94. Moradiya Y, Crystal H, Valsamis H, Levine SR. Thrombolytic utilization for ischemic stroke in US hospitals with neurology residency program. *Neurology*. 2013;81(23):1986-95.
95. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *Jama*. 2013;309(23):2480-8.
96. Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(8):2911-44.

97. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123(7):750-8.
98. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama*. 2000;283(9):1145-50.
99. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.
100. Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(4):777-81.
101. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, et al. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(5):1048-50.
102. Janssen PM, Visser NA, Dorhout Mees SM, Klijn CJ, Algra A, Rinkel GJ. Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovascular diseases*. 2010;29(2):137-9.
103. Gonzalez RG. Current state of acute stroke imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3260-4.
104. Warren DJ, Musson R, Connolly DJ, Griffiths PD, Hoggard N. Imaging in acute ischaemic stroke: essential for modern stroke care. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1017):409-18.
105. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26 Suppl 1:S75-95.
106. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(1):63-74.
107. Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, Fox AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology*. 2003;229(2):347-59.

108. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(8):1534-42.
109. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999;210(1):155-62.
110. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(1):66-73.
111. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *Journal of neurology*. 2007;254(3):340-6.
112. Schaefer PW, Pulli B, Copen WA, Hirsch JA, Leslie-Mazwi T, Schwamm LH, et al. Combining MRI with NIHSS thresholds to predict outcome in acute ischemic stroke: value for patient selection. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(2):259-64.
113. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(9):2021-8.
114. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Annals of neurology*. 2006;60(5):508-17.
115. Hirano T. Searching for salvageable brain: the detection of ischemic penumbra using various imaging modalities? *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(5):795-8.
116. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute

Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(11):2280-4.

117. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(6):1330-5.

118. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(9):2506-17.

119. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):326-33.

120. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(9):2518-25.

121. Jaramillo A, Gongora-Rivera F, Labreuche J, Hauw JJ, Amarenco P. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a postmortem analysis. *Neurology*. 2006;66(6):815-20.

122. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnhardt FG, Kohrmann M, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Annals of neurology*. 2010;68(4):435-45.

123. Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, Koziol JA, Schwab S, Steiner T. Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery*. 2001;94(5):693-6.

124. Staykov D, Gupta R. Hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(2):513-6.

125. Kostov DB, Singleton RH, Panczykowski D, Kanaan HA, Horowitz MB, Jovin T, et al. Decompressive hemicraniectomy, strokectomy, or both in the treatment of malignant middle cerebral artery syndrome. *World neurosurgery*. 2012;78(5):480-6.
126. Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, Chyatte D, Rosengart AJ, Kordeck C, et al. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: randomized pilot clinical trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(3):781-7.
127. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1091-100.
128. Zhao J, Su YY, Zhang Y, Zhang YZ, Zhao R, Wang L, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocritical care*. 2012;17(2):161-71.
129. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):539-43.
130. McKenna A, Wilson CF, Caldwell SB, Curran D. Functional outcomes of decompressive hemicraniectomy following malignant middle cerebral artery infarctions: a systematic review. *British journal of neurosurgery*. 2012;26(3):310-5.
131. Lucas C, Thines L, Dumont F, Leclerc X, Riegel B, Cordonnier C, et al. Decompressive surgery for malignant middle cerebral artery infarcts: the results of randomized trials can be reproduced in daily practice. *European neurology*. 2012;68(3):145-9.
132. Mitchell P, Gregson BA, Crossman J, Gerber C, Jenkins A, Nicholson C, et al. Reassessment of the HAMLET study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):602-3; author reply 3-4.
133. Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, et al. Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(2):270-4.
134. Puetz V, Campos CR, Eliasziw M, Hill MD, Demchuk AM, Calgary Stroke P. Assessing the benefits of hemicraniectomy: what is a favourable outcome? *The Lancet Neurology*. 2007;6(7):580; author reply -1.

135. Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? *Journal of neurosurgery*. 2012;117(4):749-54.
136. Walz B, Zimmermann C, Bottger S, Haberl RL. Prognosis of patients after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Journal of neurology*. 2002;249(9):1183-90.
137. Kastrau F, Wolter M, Huber W, Block F. Recovery from aphasia after hemicraniectomy for infarction of the speech-dominant hemisphere. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(4):825-9.
138. Fisher RS, 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*. 2005;46(4):470-2.
139. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
140. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
141. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia*. 1990;31(3):292-301.
142. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2005;7(1):37-50.
143. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-44.
144. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;12:CD010682.
145. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(1):39-45.



146. Kanner AM, Mazarati A, Koepp M. Biomarkers of epileptogenesis: psychiatric comorbidities (?). *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2014;11(2):358-72.
147. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
148. Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy research*. 2006;70 Suppl 1:S5-10.
149. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
150. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*. 2012;53(3):399-404.
151. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia*. 2003;44(12):1592-5.
152. Unver O, Keskin SP, Uysal S, Unver A. The Epidemiology of Epilepsy in Children: A Report From a Turkish Pediatric Neurology Clinic. *Journal of child neurology*. 2014.
153. Engel J, Jr., International League Against E. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
154. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(11):1255-6.
155. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9476):2007-13.
156. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-120.

157. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, et al. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 8):1818-31.
158. Coste S, Ryvlin P, Hermier M, Ostrowsky K, Adeleine P, Froment JC, et al. Temporopolar changes in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI-based study. *Neurology*. 2002;59(6):855-61.
159. Ostrowsky K, Desestret V, Ryvlin P, Coste S, Mauguiere F. Direct electrical stimulations of the temporal pole in human. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2002;4 Suppl 1:S23-7.
160. Ryvlin P, Coste S, Hermier M, Mauguiere F. Temporal pole MRI abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2002;4 Suppl 1:S33-9.
161. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2008;12(4):501-39.
162. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-72.
163. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:3-6.
164. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(4):282-9.
165. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(9 Suppl 5):S21-6.
166. De Reuck J, Sieben A, Van Maele G. Characteristics and outcomes of patients with seizures according to the time of onset in relation to stroke. *European neurology*. 2008;59(5):225-8.
167. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Bmj*. 1997;315(7122):1582-7.
168. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy research*. 2009;87(1):1-11.

169. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(8):1590-4.
170. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1988;51(2):273-6.
171. Kraus JA, Berlitz P. Cerebral embolism and epileptic seizures--the role of the embolic source. *Acta neurologica Scandinavica*. 1998;97(3):154-9.
172. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Archives of neurology*. 1990;47(2):157-60.
173. Lamy C, Domingo V, Semah F, Arquizán C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003;60(3):400-4.
174. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2005;14(5):210-4.
175. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia*. 1994;35(5):959-64.
176. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46(2):350-5.
177. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *The New England journal of medicine*. 1998;338(7):429-34.
178. Luhmann HJ. Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function. *Progress in neurobiology*. 1996;48(2):131-66.
179. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(10):2344-50.
180. Pinard E, Nallet H, MacKenzie ET, Seylaz J, Roussel S. Penumbra microcirculatory changes associated with peri-infarct depolarizations in the rat. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(2):606-12.

181. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(11):2135-44.
182. Williams AJ, Tortella FC. Neuroprotective effects of the sodium channel blocker RS100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat. *Brain research*. 2002;932(1-2):45-55.
183. Feeney DM, Bailey BY, Boyeson MG, Hovda DA, Sutton RL. The effect of seizures on recovery of function following cortical contusion in the rat. *Brain injury*. 1987;1(1):27-32.
184. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *Journal of the neurological sciences*. 2008;271(1-2):127-30.
185. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(8):1585-9.
186. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57(2):200-6.
187. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G, Proot P. The cortical involvement of territorial infarcts as a risk factor for stroke-related seizures. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(1-2):100-6.
188. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular health and risk management*. 2008;4(3):715-20.
189. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia*. 2005;46(8):1246-51.
190. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *European neurology*. 2000;43(1):3-8.
191. De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011;77(20):1794-800.

192. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006;114(1):8-12.
193. Davalos A, Cendra E, Genis D, Lopez-Pousa S. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1988;51(11):1464.
194. Carrera E, Michel P, Despland PA, Maeder-Ingvar M, Ruffieux C, Debatisse D, et al. Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology*. 2006;67(1):99-104.
195. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(12):1477-81.
196. Okuda S, Takano S, Ueno M, Hamaguchi H, Kanda F. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21(7):583-6.
197. Misirli H, Ozge A, Somay G, Erdogan N, Erkal H, Erenoglu NY. Seizure development after stroke. *International journal of clinical practice*. 2006;60(12):1536-41.
198. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia*. 2008;49(6):974-81.
199. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer PA, et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2013;80(10):919-25.
200. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, Despland PA, Bolyn S. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Archives of neurology*. 1992;49(4):385-8.
201. Jung S, Schindler K, Findling O, Mono ML, Fischer U, Gralla J, et al. Adverse effect of early epileptic seizures in patients receiving endovascular therapy for acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(6):1584-90.
202. Paolucci S, Silvestri G, Lubich S, Pratesi L, Traballese M, Gigli GL. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia*. 1997;38(3):266-70.
203. Honeybul S, Ho KM. Long-term complications of decompressive craniectomy for head injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(6):929-35.

204. Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL, Kim LJ, Schubert GB, Longstreth WT, Jr., Becker KJ. Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(7):721-5.
205. Santamarina E, Sueiras M, Toledo M, Guzman L, Torne R, Riveiro M, et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy research*. 2015;112:130-6.
206. Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, Steinmetz H, Foerch C, Arbeitsgruppe Schlaganfall H. Predictors of acute poststroke seizures. *Cerebrovascular diseases*. 2010;30(6):584-9.
207. Myers RE, Yamaguchi S. Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. Preservation of vision. *Archives of neurology*. 1977;34(2):65-74.
208. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(10):2426-32.
209. Uchino H, Smith ML, Bengzon J, Lundgren J, Siesjo BK. Characteristics of postischemic seizures in hyperglycemic rats. *Journal of the neurological sciences*. 1996;139(1):21-7.
210. Warner DS, Smith ML, Siesjo BK. Ischemia in normo- and hyperglycemic rats: effects on brain water and electrolytes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1987;18(2):464-71.
211. Morimoto Y, Morimoto Y, Warner DS, Pearlstein RD. Acute changes in intracranial pressure and pressure-volume index after forebrain ischemia in normoglycemic and hyperglycemic rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(8):1405-9; discussion 10.
212. Li PA, Shamloo M, Katsura K, Smith ML, Siesjo BK. Critical values for plasma glucose in aggravating ischaemic brain damage: correlation to extracellular pH. *Neurobiology of disease*. 1995;2(2):97-108.
213. Smith ML, Kalimo H, Warner DS, Siesjo BK. Morphological lesions in the brain preceding the development of postischemic seizures. *Acta neuropathologica*. 1988;76(3):253-64.

214. Lei Z, Zhang H, Liang Y, Cui Q, Xu Z, Xu ZC. Reduced expression of IA channels is associated with postischemic seizures in hyperglycemic rats. *Journal of neuroscience research*. 2014;92(12):1775-84.
215. Tsuji K, Aoki T, Tejima E, Arai K, Lee SR, Atochin DN, et al. Tissue plasminogen activator promotes matrix metalloproteinase-9 upregulation after focal cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(9):1954-9.
216. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*. 2002;39(3):279-91.
217. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2003;23(8):879-94.
218. Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Ali C, Maubert E, Petersen KU, Berezowski V, et al. Recombinant Desmodus rotundus salivary plasminogen activator crosses the blood-brain barrier through a low-density lipoprotein receptor-related protein-dependent mechanism without exerting neurotoxic effects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):1036-43.
219. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):141-50.
220. von Kummer R, Albers GW, Mori E, Committees DS. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2012;7(7):589-96.
221. Kim YH, Park JH, Hong SH, Koh JY. Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science*. 1999;284(5414):647-50.
222. Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, Murray BJ, Gladstone JP, Gladstone DJ. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology*. 2006;67(11):2048-9.
223. De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(4):328-31.

224. Couillard P, Almekhlafi MA, Irvine A, Jette N, Pow J, St Germaine-Smith C, et al. Subacute seizure incidence in thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Neurocritical care*. 2012;16(2):241-5.
225. Tan ML, Ng A, Pandher PS, Sashindranath M, Hamilton JA, Davis SM, et al. Tissue plasminogen activator does not alter development of acquired epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(11):1998-2004.
226. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang JG, Hu W, Ge M, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*. 2014;108(10):1806-16.
227. Huang CW, Saposnik G, Fang J, Steven DA, Burneo JG. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology*. 2014;82(9):768-76.
228. Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology*. 2013;81(22):1907-13.