

EXAMES SUBSIDIÁRIOS PREDITIVOS DE CRISES EPILÉPTICAS APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA*, JOSÉ OSMAR CARDEAL**

RESUMO - Na tentativa de detectar fatores preditivos para ocorrência de crises epiléticas após acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), estudamos exames laboratoriais de glicemia, hematócrito, colesterol total e frações e triglicérides, além de eletrocardiograma, eletrencefalograma (EEG), líquido cefalorraquiano e tomografia computadorizada do crânio (TC) em 35 pacientes com AVCI que evoluíram com crises epiléticas após pelo menos 24 horas a partir da instalação do AVCI (grupo 1 ou G1), que foram comparados a 35 pacientes com AVCI que evoluíram sem crises epiléticas (grupo 2 ou G2). Encontramos significância na análise EEG na comparação dos grupos, sendo a alteração mais frequente o alentecimento focal da atividade elétrica cerebral no G1. A presença de lesão extensa na TC também associou-se ao G1. A associação de EEG anormal e lesão extensa na TC pode ser considerado elemento preditivo para ocorrência de crises epiléticas após AVCI com coeficiente de concordância de 34%. Os demais exames estudados não mostraram significância na comparação entre os grupos G1 e G2.

PALAVRAS-CHAVE: doença cerebrovascular, infarto cerebral, epilepsia, eletrencefalograma, tomografia.

Epileptic seizures after ischemic stroke: are there any predictive laboratory test?

ABSTRACT - We studied subsidiary laboratorial tests such as serum glucose, red blood cell count, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol and triglycerides, electrocardiogram, electroencephalogram (EEG), cerebrospinal fluid, and CT scan of 35 patients with cerebral infarction who developed epileptic seizures (group 1 or G1), and compared them to a group of 35 patients who had cerebral infarction but have not developed epileptic seizures (group 2 or G2). The EEG analysis showed significance in the comparison between the groups; focal lentification of the electrical cerebral activity was the most frequent abnormality found in G1. Extensive infarcts were also more frequent in G1. The association of abnormal EEG and extensive lesion on CT may be considered a predictive factor for occurrence of epileptic seizures after cerebral infarction. The analysis of the other tests showed no significance on the comparison between the groups.

KEY WORDS: stroke, cerebral infarction, epilepsy, epileptic seizures, electroencephalography, tomography.

As crises epiléticas constituem importante complicação dos acidentes vasculares cerebrais (AVC), ocorrendo em 3,3 a 4,3% dos AVC na fase aguda, isto é, nos primeiros 14 dias desde sua instalação, e em 3 a 19% dos AVC na fase tardia, ou seja, após 14 dias da sua instalação^{9,17,19,20,23,25}. Há dois principais mecanismos fisiopatológicos para explicar a ocorrência de crises epiléticas relacionadas ao AVC. As crises da fase aguda ocorreriam devido a alterações metabólicas citotóxicas consequentes à lesão cerebral, que poderiam induzir crises epiléticas por si só, ou poderiam ocorrer

Este estudo faz parte da Tese de Mestrado "Crises epiléticas após acidente vascular cerebral por infarto cerebral: estudo de 35 pacientes"¹⁰, aprovada no Curso de Pós-Graduação de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e realizada no Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da EPM- UNIFESP. *Neurologista pela EPM - UNIFESP; **Professor Adjunto da Disciplina de Neurologia da EPM - UNIFESP. Aceite: 25-outubro-1996.

Dra. Marcia Maiumi Fukujima - Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP - Rua Botucatu 740 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil. Fax 011 575 5240. E-mail: Maiumi@sti.com.br

sobre um substrato adjacente favorável, como por exemplo, um AVC antigo ou predisposição genética; nesses casos, com a normalização das alterações metabólicas, as crises cessariam. O outro mecanismo refere-se à recorrência crônica de crises, associada a fase tardia, que seria causada pela lesão estrutural decorrente do AVC^{4,15,16,29}. Apesar da associação entre crises epiléticas e AVC isquêmico (AVCI) ser bem estabelecida e ser motivo de extensos estudos, não foram ainda bem delineadas as características do grupo de pacientes com AVCI que evoluem com essas crises, diferenciando-o do grupo que não as apresenta.

Este estudo tem o objetivo de identificar fatores laboratoriais que possam ser preditivos ou estar associados a ocorrência de crises epiléticas em pacientes com AVCI. Dentre esses fatores laboratoriais, estudamos alguns daqueles que fazem parte do protocolo de investigação e controle de AVCI do nosso Serviço.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 35 pacientes atendidos no período de 1990 a 1992 que apresentaram crises epiléticas com início pelo menos 24 horas após a instalação do AVCI e com pelo menos uma recorrência da crise (grupo 1 ou G1), sendo 20 homens e 15 mulheres, com idade entre 32 e 85 anos. Estes foram comparados a 35 pacientes controle (grupo 2 ou G2), que não apresentaram crises após o AVCI por um período de até 1860 dias, já que o critério para definir o grupo controle foi o tempo entre o AVCI e a primeira crise epilética, sendo o G2 formado por 24 homens e 11 mulheres com idades entre 20 e 84 anos. Optamos por estudar as crises de ocorrência após 24 horas da instalação do AVCI porque as crises que ocorrem nesse período inicial são, em geral, decorrentes de fatores outros que não o AVCI (distúrbios metabólicos, hemodinâmicos, abstinência a drogas e álcool, por exemplo).

O diagnóstico de AVCI foi feito pelo quadro clínico e estudo tomográfico do crânio (TC) e classificados segundo a Classificação de Doenças Cerebrovasculares III, de 1990, do National Institute of Neurological Disorders and Stroke²⁸. Foram excluídos os pacientes: que desenvolveram síndrome de abstinência alcoólica, submetidos a intervenções cirúrgicas intracranianas ou a cirurgias neurovasculares, com história de crises epiléticas prévias ao AVCI, que proporcionaram informações insuficientes para o diagnóstico de crises epiléticas, com antecedente de encefalopatia por trauma craniocéfálico, anóxia, infecções e tumor, portadores de neurocisticercose, cujo exame de líquido cefalorraquiano (LCR) ou TC foi sugestivo de lesão hemorrágica, inflamatória, tumoral ou traumática, e que tenham tido crises epiléticas apenas durante a instalação do AVC.

Exames subsidiários de rotina para investigação ambulatorial da etiologia e controle de tratamento de AVC foram realizados, e dentre eles, neste estudo, foram analisados os seguintes: hematócrito (%), glicemia (mg/dl), colesterol total e frações HDL e LDL (mg/dl), triglicérides (mg/dl), eletrocardiograma (ECG), eletroencefalograma (EEG), TC e exame do LCR.

Os ECG foram obtidos em 31 pacientes do G1 e em 28 do G2. As anormalidades foram agrupadas em: arritmia/distúrbios de condução, isquemia e sobrecarga de câmaras.

Os EEG foram realizados em aparelhos Berger ou Grass com eletrodos posicionados segundo a Sistema Internacional 10-20. Os registros foram obtidos fora do período de crise epilética, durante a vigília em todos os pacientes, com duração mínima de 20 minutos (120 páginas). Os registros foram inicialmente classificados como normais ou anormais. As anormalidades consideradas foram: 1 - alentecimento focal da atividade elétrica cerebral; 2 - alentecimento difuso da atividade elétrica cerebral; 3 - descargas paroxísticas anormais.

As TC foram feitas durante a fase de internação hospitalar e repetidas em todos os casos no período de 3 meses após a instalação do AVCI. Foram consideradas neste estudo as seguintes anormalidades: 1 - atrofia cerebral difusa, levando-se em conta a idade, 2 - imagens hipodensas sugestivas de infarto cerebral. Foram consideradas lesões extensas aquelas que acometeram mais do que um lobo cerebral ou que mediram mais do que 5 cm no seu maior diâmetro, e lesões não extensas quando se retringiram a um lobo cerebral ou com maior diâmetro menor ou igual a 5 cm. As imagens foram classificadas de acordo com o número em: única e múltiplas; e de acordo com a topografia cortical predominante em: frontal, parietal, temporal e occipital, e, quando não cortical, em capsulonuclear e de fossa posterior.

Os exames do LCR foram obtidos em 30 pacientes do G1 e 18 do G2 e classificados como normal ou anormal. As seguintes anormalidades foram consideradas: pleocitose (mais que 4 células por mm³), hiperpro-

teinorraquia (taxa de proteínas maior que 25 mg/100 ml no líquido cisternal, ou maior que 45 mg/100 ml no líquido lombar pelo método de Denis e Ayer), hiper ou hipoglicorraquia (taxa de glicose normal no LCR considerada: 50 a 90 mg/100 ml, pelo método de Folin-Wu); reações imunológicas para cisticercose (reação de fixação de complemento de Moses) e para sífilis (reação de Wasserman)²¹.

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes estatísticos: 1 - Teste de Mann-Whitney²⁶, com a finalidade de comparar as variáveis estudadas (hematócrito, glicemia, colesterol total, HDL e LDL e triglicérides) segundo os grupos G1 e G2. Este teste foi feito com aproximação à curva normal (z) quando o tamanho da amostra assim o exigiu; 2 - Teste do quiquadrado para tabelas 2 X 2, com a finalidade de analisar as associações entre as variáveis estudadas. Quando observadas as restrições de Cochran, foi aplicado o teste exato de Fisher²⁶; 3 - Teste do quiquadrado para tabelas de contingência²⁶, com a finalidade de comparar os dois grupos estudados em relação às alterações eletrocardiográficas, resultado do exame de LCR, alterações eletrencefalográficas, topografia das lesões hemisféricas, localização quanto ao lado das lesões e para comparar o tempo em que o EEG foi obtido em relação às alterações desse exame; 4 - Teste da partição do quiquadrado para tabelas 2 X N, com objetivo de comparar alterações do EEG e presença de lesão extensa em cada grupo de pacientes⁶; 5 - Teste kappa de concordância¹⁴, com o objetivo de estudar as concordâncias entre os resultados (normal e anormal) do EEG e da TC, quanto à presença de lesão extensa; 6 - Teste de McNemar²², como complemento do teste kappa de concordância, com a finalidade de estudar as discordâncias entre os mesmos resultados do item anterior. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha < 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade e foram assinalados com um asterisco (*) os valores significantes.

RESULTADOS

A análise dos exames laboratoriais de sangue (glicemia, hematócrito, colesterol total e frações HDL e LDL e triglicérides) não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G2 (Tabela 1).

Tabela 1. Resultado do teste de Mann-Whitney para hematócrito, glicemia, colesterol total, frações HDL e LDL e triglicérides dos pacientes do grupo1 (G1) e do grupo2 (G2).

	G1 X G2		M X F	
	M	F	G1	G2
Hematócrito	Zcalculado = 0,30 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 45,00 Ucrítico = 36,00 (NS)	Ucalculado = 82,00 Ucrítico = 67,00 (NS)	Zcalculado = 2,58* Zcrítico = 1,96 (M>F)
Glicemia	Zcalculado = 0,66 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 61,50 Ucrítico = 33,00 (NS)	Ucalculado = 112,50 Ucrítico = 67,00 (NS)	Zcalculado = 0,85 Zcrítico = 1,96 (NS)
Colesterol total	Zcalculado = 0,95 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 35,00 Ucrítico = 22,00 (NS)	Ucalculado = 66,00 Ucrítico = 49,00 (NS)	Zcalculado = 0,70 Zcrítico = 1,96 (NS)
HDL	Zcalculado = 0,04 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 35,50 Ucrítico = 26,00 (NS)	Ucalculado = 39,50 Ucrítico = 26,00 (NS)	Zcalculado = 0,91 Zcrítico = 1,96 (NS)
LDL	Zcalculado = 1,47 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 29,00 Ucrítico = 17,00 (NS)	Ucalculado = 31,00 Ucrítico = 26,00 (NS)	Zcalculado = 0,66 Zcrítico = 1,96 (NS)
Triglicérides	Zcalculado = 0,44 Zcrítico = 1,96 (NS)	Ucalculado = 39,50 Ucrítico = 22,00 (NS)	Ucalculado = 60,00 Ucrítico = 41,00 (NS)	Zcalculado = 1,15 Zcrítico = 1,96 (NS)

M, masculino; F, feminino; NS, não significante

Tabela 2. Pacientes do G1 e do G2 segundo alterações eletrocardiográficas (ECG), líquóricas (LCR) e eletrencefalográficas (EEG).

ECG	G1		G2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Arritmia/condução	11	45,8	12	37,5	23	41,1
Isquemia	5	20,8	11	34,4	16	28,6
Sobrecarga	8	33,4	9	28,1	17	30,3
Total	24	100	32	100	56	100

χ^2 calculado = 1,24; χ^2 crítico = 5,99

LCR	G1		G2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Normal	19	63,3	14	73,7	33	67,3
Pleocitose	1	3,3	3	15,8	4	8,2
Hiperproteinorraquia	10	33,4	2	10,5	12	24,5
Total	30	100	19	100	49	100

χ^2 calculado = 4,87; χ^2 crítico=5,99

EEG	G1		G2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Paroxismo	3	10,7	0	0,0	3	8,1
Alentecimento difuso	4	14,3	2	22,2	6	16,2
Alentecimento focal	21	75,0	7	77,8	28	75,7
Total	28	100	9	100	37	100

Não analisável

A porcentagem de ECG anormais foi significativamente maior nos homens (84,2%) do que nas mulheres (15,8%) do G2 ($p=0,0441^*$), porém sem diferença significativa entre os grupos G1 (58,1%) e G2 (71,4%). O resultado do estudo das anormalidades é apresentado na Tabela 2.

O LCR foi anormal em 36,7% dos pacientes do G1 e em 26,3% do G2; as alterações são mostradas na Tabela 2.

A porcentagem de EEG anormais foi significativamente maior no G1 (74,3%) do que no G2 (25,7%), tanto para o sexo masculino ($p<0,01^*$) como para o feminino ($p=0,0105^*$). Os tipos de alterações no EEG são mostrados na Tabela 2. Apenas 7 pacientes realizaram o EEG antes da primeira crise epiléptica, porém a distribuição das anormalidades comportou-se de maneira semelhante aos dos pacientes que realizaram o EEG após a crise.

Tabela 3. Topografia das lesões segundo a TC nos pacientes do G1 e do G2.

Topografia (TC)	G1		G2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Frontal	11	15,7	4	9,1	15	13,2
Temporal	22	31,4	8	18,2	30	26,3
Parietal	29	41,4	24	54,5	53	46,5
Occipital	6	8,6	2	4,5	8	7,0
Capsulonuclear	2	2,9	6	13,6	8	7,0
Total	70	100	44	100	114	100

χ^2 calculado = 8,80; χ^2 crítico = 9,49

A análise das TC não evidenciou diferença entre os grupos G1 e G2 quanto à presença de atrofia cerebral e quanto ao número de lesões. Houve associação entre lesão extensa e pacientes do G1, tanto para homens ($p < 0,001^*$), quanto para mulheres ($p < 0,01^*$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à topografia das lesões, porém os dados sugerem haver menor frequência de lesões capsulonucleares, ou seja, profundas, do que lesões lobares, envolvendo córtex cerebral, nos pacientes do G1, como mostra a Tabela 3. Não houve diferença significativa na análise do hemisfério acometido (direito ou esquerdo). Não houve lesão isolada na fossa posterior no G1 (3 pacientes apresentam lesões na fossa posterior, porém associadas a lesões extensas lobares); no G2, em 4 dos 5 pacientes com comprometimento da fossa posterior, as lesões eram únicas.

A análise da associação entre anormalidades do EEG e anormalidades estruturais do cérebro com importância para a ocorrência de crises epiléticas após o AVC identificáveis à TC (Tabela 4) mostrou significância entre presença de lesão extensa na TC e EEG anormal ($P < 0,001^*$). O teste de McNemar mostrou discordância significativa entre presença de lesão extensa na TC e anormalidade no EEG, ou seja, a presença de lesão extensa com EEG normal ou ausência de lesão extensa com EEG anormal constituem resultados significativamente discordantes ($p = 0,0466^*$). O teste kappa de concordância mostrou significância com coeficiente Kw de 0,34, isto é, houve associação entre presença de lesão extensa e EEG anormal e entre ausência de lesão extensa e EEG normal com significância de 34%.

Tabela 4. Associação entre anormalidades no EEG e presença de lesão extensa na TC nos pacientes do G1 e do G2.

EEG/TC	G1		G2		Total	
	N	%	N	%	N	%
EEG nl s/ lesão ext.	3	8,6	25	71,4	28	40,0
EEG anl s/ lesão ext.	9	25,7	7	20,0	16	22,9
EEG nl c/ lesão ext.	6	17,1	1	2,9	7	10,0
EEG anl c/ lesão ext.	17	48,6	2	5,7	19	27,1
Total	35	100	35	100	70	100

χ^2 calculado = 28,81*; χ^2 crítico = 7,82.

nl, normal; anl, anormal; ext, extensa.

DISCUSSÃO

Há poucos estudos a respeito de exames subsidiários de sangue como fatores de risco para ocorrência de crises epiléticas após AVC. Cocito et al.⁷ comparando também dois grupos de pacientes, um com doença cerebrovascular oclusiva com crises epiléticas e outro sem crises epiléticas, não obtiveram diferença entre os grupos para a presença de dislipidemia e de hiperglicemia.

O achado de alentecimento focal em 75% dos EEG dos pacientes do G1 é semelhante ao do estudo de Blandin et al.³, que relataram esta alteração em 72% dos casos e de Gupta et al.¹², que encontraram este achado em 61%. No nosso estudo, a análise comparativa dos achados do EEG nos pacientes do G1 e G2 ficou prejudicada devido a diferenças no intervalo de tempo entre o AVCI e o registro do EEG nos dois grupos.

Os achados mais específicos relatados nesses casos são as descargas epileptiformes paroxísticas lateralizadas (PLEDs), porém são pouco frequentes^{3,4,12,18,24}. Esses achados relacionaram-se a crises recorrentes nos estudos de Gupta et al.¹². Já Blandin et al.³ concluíram que PLEDs foram específicas para a ocorrência de crises epiléticas após AVC, mas não foram preditivos para recorrência. Outros correlacionaram a presença de PLEDs a crises de difícil controle agudamente mas com bom prognóstico quanto a recorrência de crises^{4,17,24}. Acredita-se que o EEG feito logo após a instalação do AVC tenha valor prognóstico para a recorrência de crises epiléticas tardiamente¹³. Barolin², no entanto, mostrou que o EEG foi normal na maioria dos casos estudados, e não mostrou alterações esperadas em epilepsia mesmo em registros obtidos durante as crises; este autor ressalta que a ausência de descargas eletrencefalográficas típicas não afasta o diagnóstico de epilepsia. Os estudos são heterogêneos quanto ao período em relação à crise epilética em que o EEG foi obtido.

A análise das TC mostrou que a extensão da lesão relacionou-se ao G1. Geralmente são necessárias lesões corticais para produzir crises epiléticas, mas estas, por sua vez, podem não ser detectáveis à TC; por outro lado, lesões vasculares assintomáticas, diagnosticadas pela TC podem ser causa de crises epiléticas. Epilepsia após AVC tem sido relacionada mais frequentemente a lesões do território carotídeo, tanto em estudo anatomopatológico²³ como clínico^{7,25}. Numa revisão realizada por Shinton et al.²⁵ não foi encontrado relato de epilepsia após AVC em pacientes com lesões restritas ao território vertebrobasilar; lesões profundas, sem comprometimento cortical, como causa de epilepsia, têm sido observadas ocasionalmente^{20,25} e infartos lacunares são raramente referidos como etiologia de epilepsia^{1,8,27}, sendo que o tamanho do infarto parece ter relação com crises epiléticas¹². Os nossos achados foram, portanto, concordantes com a literatura, tendo sido o quadro clínico também indicativo de acometimento carotídeo nos pacientes do G1¹¹.

O EEG anormal e a presença de lesão extensa à TC, ou seja, a presença do conjunto de alterações relacionou-se ao G1, e a ausência do conjunto de alterações relacionou-se ao G2, podendo ser considerado elemento preditivo para ocorrência de crises epiléticas após AVCI, porém com fraco grau de concordância ($Kw=0,34$). Por outro lado, ao comparar as discordâncias, o teste de McNemar mostrou que a porcentagem de EEG anormais (50,0%) foi significativamente maior do que a porcentagem observada de lesão extensa pela TC (37,1%), ou seja, EEG anormal com tomografia do crânio sem lesão extensa foi mais frequente do que EEG normal com lesão extensa na TC, com significância estatística. Isso mostra que lesão cerebral envolvendo grande extensão do córtex não foi necessária para ocasionar alterações do EEG em muitos casos. Acredita-se que, numa lesão vascular cerebral, a área infartada raramente seja capaz de sustentar descargas epiléticas, o que poderia acarretar ampliação da área lesada².

Agradecimentos - Agradecemos aos Prof. Dr. José Geraldo de Camargo Lima pela orientação da tese, ao Prof. Dr. Neil Ferreira Novo e Profa. Dra. Yara Juliano pela orientação da análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Avrahami E, Drory MJ, Rabey MJ, Cohn DF. Generalized epileptic seizures as presenting symptom of lacunar infarction in the brain. *J Neurol* 1988;235:472-474.
2. Barolin GS. The cerebrovascular epilepsies. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982;35 (Suppl):287-295.
3. Blandin CF, Johnston PJ, Norris JW. Stroke Research Unit, University of Toronto, Canada for The Seizures after Stroke Study Group (Canada, Australia, Israel, Italy). *Stroke* 1993;24:49.
4. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epleptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1964;17:177-193.
5. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Appl Physiol* 1962;17:696-700.
6. Cochran WG. Some methods for strengthening the common χ^2 test. *Biometrics* 1954;10:417-451.
7. Cocito L, Favale E, Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. *Stroke* 1982;13:189-195.
8. De la Sayette V, Cosgrove R, Melanson D, Ethier R. CT findings in late-onset epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1987;14:286-289.
9. Fentz V. Epileptische Anfallsfaenomenen Patienten mit Apoplexia cerebri. *Nord Med* 1971;86:1023-1025.
10. Fukujima MM. Crises epilépticas após acidente vascular cerebral por infarto cerebral: estudo de 35 pacientes. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1994.
11. Fukujima MM, Cardeal JO, Lima JGC. Estudo de fatores clínicos preditivos para crises epilépticas após acidente vascular cerebral isquêmico. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:207-211.
12. Gupta SR, Nahedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures: a clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481.
13. Holmes GL. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarctions. *Clin Electroencephalogr* 1980;11:83-86.
14. Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
15. Lesser R, Luders H, Dinner DS, Morris HH. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985;26:622-630.
16. Levitt P, Wilson WP, Wildins RH. The effects of subarachnoid blood on the electrocorticogram of the cat. *J Neurosurg* 1971;35:185-191.
17. Louis S, McDowell F. Epileptic seizures in nonembolic cerebral infarction. *Arch Neurol* 1967;17:414-418.
18. Markand ON, Daly DD. Pseudoperiodic lateralized paroxysmal discharge in electroencephalogram. *Neurology* 1971;21:975-981.
19. Moskowitz E, Lightbody FEH, Freitag NS. Long-term follow-up of the poststroke patient. *Arch Phys Med Rehab* 1972;53:167-172.
20. Olsen TS, Hogenhaven H, Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology* 1987;37:1209-1211.
21. Reis JB, Bei A, Reis Filho JB. Líquido cefalorraquiano. São Paulo: Sarvier, 1980:167-196.
22. Remington RD, Shork MA. Statistics with applications to the biological and health sciences. New Jersey: Prentice-Hall, 1970.
23. Richardson EP, Dodge PR. Epilepsy in cerebral vascular disease: a study of the incidence and nature of 104 consecutive proven cases of cerebral infarction and hemorrhage. *Epilepsia* 1954;3:49-74.
24. Scharwartz MS, Prior PF, Scott DF. The occurrence and evolution in the EEG of a lateralized periodic phenomenon. *Brain* 1973;96:613-622.
25. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizure at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:273-276.
26. Siegel S. Estadística no paramétrica. México: Ed Trillas, 1975:346.
27. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990;237:166-170.
28. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, Little JR, Marler JR, Millikan CH, Petito CK, Price TR, Raichle ME, Robertson JT, Thiele B, Walker MD, Zimmerman RA. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 1990;21:637-676.
29. Willmore LJ, Herd RW, Syper GW. Epileptiform activity initiated by pial iontophoresis of ferrous and ferric chlorid on rat cerebral cortex. *Brain Res* 1978;152:406-410.