



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Fernanda Furlanetto Bellentani

**Avaliação dos efeitos das medicações antiepilépticas na
conectividade cerebral de pacientes com epilepsia do
lobo temporal por meio da neuroimagem.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

**Botucatu
2017**

Fernanda Furlanetto Bellentani

Avaliação dos efeitos das medicações
antiepilépticas na conectividade cerebral de
pacientes com epilepsia do lobo temporal por
meio da neuroimagem.

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em
fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bellentani, Fernanda Furlanetto.

Avaliação dos efeitos das medicações antiepilépticas na conectividade cerebral de pacientes com epilepsia do lobo temporal por meio da neuroimagem / Fernanda Furlanetto Bellentani. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luiz Eduardo Garcia Gomes Betting
Capes: 40101070

1. Epilepsia. 2. Fármacos. 3. Anticonvulsivantes.
4. Lobo temporal. 5. Neuroimagem.

Palavras-chave: Atrofia hipocampal; Epilepsia do lobo temporal mesial; Fármacos antiepilépticos; Neuroimagem; RMf.

Dedico esse trabalho aos meus queridos pais, Sergio Antônio Bellentani e Vera Inês Furlanetto Bellentani. Ser motivo de orgulho para vocês é o que me move.

AGRADECIMENTOS

A Deus e ao meu anjo da guarda por me fornecerem oportunidades, iluminarem os caminhos e permitirem que eu chegasse até aqui.

Aos gigantes nos quais me apoiei; meus pais, que me incentivaram e apoiaram incondicionalmente e incansavelmente, sem dúvida os maiores responsáveis pela decisão em aceitar esse desafio; e meu orientador, Prof. Dr. Luiz Eduardo G. G. Betting, cuja competência e tranquilidade, dignas de admiração, foram indispensáveis para execução e conclusão desse trabalho.

À minha querida irmã, Camila Furlanetto Bellentani, por me acolher em cada momento de angústia e por comemorar comigo cada vitória. Essa conquista é nossa.

Às minhas amigas de todas as horas, Andressa T. Silva, Ellen Silvestre, Juliane Santinelli, Miriam P. Martins, Natale Fonseca e Nathalia Moraes, por tornarem meus dias mais leves e por sempre trazerem consigo palavras e energias positivas tão necessárias durante esse processo.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Estadual de Bauru, que acompanharam minha trajetória e me auxiliaram em inúmeros momentos para que eu conseguisse cumprir todas as metas exigidas pelo programa de pós-graduação.

Às minhas amigas e colegas de profissão, Cássia Nova e Patrícia Sanches, pelo exemplo que são e por muitas vezes acreditarem em minha capacidade mais que eu mesma.

À Mara Faria, pela sua presença indispensável nos momentos mais

difíceis. Sua forma de enxergar as situações e seus conselhos ajudou-me a manter o equilíbrio emocional tão necessário nesses momentos.

À minha melhor amiga, Débora V. de Oliveira, que mesmo distante fez questão de acompanhar minha vida durante esses 4 anos.

Aos meus alunos, que me permitiram amadurecer como professora, profissão que tanto estimo. Se busco me aperfeiçoar a cada dia é pela esperança que tenho em vocês.

Às minhas coordenadoras Susy C. Pereira e Daniela Nicolielo, por me abrirem as portas do mundo acadêmico e por me incentivarem a ser cada vez melhor.

À Janete e Andrea da pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela delicadeza e consideração com que lidam com os alunos.

À minha grande família e a todas as pessoas que estiveram envolvidas, direta ou indiretamente, com esse trabalho, me apoiando ou realizando alguma parte desse projeto. A todos vocês meus sinceros agradecimentos.

E, finalmente, aos pacientes que se dispuseram a fazer parte desse trabalho. Agradeço a compreensão e a grandiosidade desse ato.

*“If I have seen further it is by standing
on the shoulders of Giants”* – Isaac
Newton

RESUMO

A conectividade funcional é anormal na epilepsia do lobo temporal mesial (ELTm). O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de fármacos antiepilépticos (FAES) na conectividade funcional de pacientes com ELTm. Para isso, 31 pacientes com ELTm (16 à direita e 15 à esquerda) e 36 controles foram investigados. Sequências 3D volumétricas T1 e imagens funcionais a partir de sinal BOLD foram adquiridas em um equipamento 3T. Os dados da ressonância magnética funcional (RMf) em repouso foram processados e analisados utilizando o programa CONN. Para cada sujeito, duas formas de análise foram realizadas: uma de correlação entre as várias regiões de interesse e outra de região interesse para todos os voxels. A análise de grupos foi feita utilizando um modelo linear geral com nível de significância de $p < 0,05$ corrigido para múltiplas comparações. Foram realizadas comparações entre pacientes com ELTm (direita ou esquerda) e controles, seguidas de comparações de acordo com a carga de FAEs. A partir dessas análises, foi constatado uma redução de conectividade com volume total de 9092 mm^3 ($p < 0,0001$), em pacientes com ELTm esquerda e 5234 mm^3 ($p < 0,0001$), em pacientes com ELTm direita. Quando considerada a carga de medicação, pacientes com ELTm esquerda, recebendo doses altas, apresentaram redução de conectividade nas regiões temporais. Nos pacientes que recebiam doses baixas, essa redução atingiu uma área total mais extensa, no córtex frontal medial, na região posterior do cíngulo e pré-cúneo. Para o lado direito, em pacientes recebendo doses altas, a redução de conectividade foi observada apenas na área do córtex frontal medial. Nos que receberam doses baixas, 2 áreas com redução foram observadas (córtex frontal medial e região posterior do cíngulo) e com uma extensão maior. A análise de correlação envolvendo regiões de interesse mostrou, para ambos os lados, que o circuito amígdalo-hipocampal e a rede de modo padrão apresentaram maior conectividade quando utilizadas maiores

doses de FAEs. Com base nesses resultados, foram confirmadas áreas de conectividade funcional anormal em pacientes com ELTm e que se apresentam mais difusas em pacientes com ELTm esquerda. Conclui-se também que as doses de medicamentos podem influenciar nestas observações, uma vez que o aumento de dose tende a normalizar a conectividade funcional cerebral.

Palavras chaves: Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Rmf. Neuroimagem. Atrofia Hipocampal. Fármacos Antiepilépticos.

ABSTRACT

The functional connectivity is abnormal in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). The objective of this study was to investigate the effects of antiepileptic drugs (AED) laterality and medication effect in the functional connectivity of MTLE. For this, 31 patients with MTLE (16 right and 15 left) and 36 controls were investigated. 3D volumetric sequences T1 and functional images from BOLD signal were acquired in a 3T equipment. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) data were processed and analyzed using the CONN program. Two forms of analysis were performed for each patient: one of correlation between the various regions of interest and other of region of interest for all the voxels. The group analyzes was done following a general linear model with a level of significance of $p < 0,05$ corrected for the multiple comparisons. Comparisons were made between patients with MTLE (right or left) and controls, following of comparisons according to the AED. From these analysis, it was observed that in patients with left MTLE, there was a reduction in connectivity with total volume of 9092 mm^3 ($p < 0,0001$) and in patients with right MTLE, the areas of decreased connectivity totaled 5234 mm^3 ($p < 0,0001$). When considering the medication load, patients with left MTLE receiving high doses presented reduced connectivity in the temporal regions and in patients receiving low doses, this reduction reached a more extensive total area, in the medial frontal cortex, in the posterior region of the cingulate and pre-cuneous. To the right side, in patients receiving high doses, a reduced connectivity was observed only in the area of the medial frontal cortex, whereas in those receiving low doses, 2 areas with reduction were observed (medial frontal cortex and posterior cingulate region). The analysis of correlation involving regions of interest showed, to both sides that the amygdalo-hippocampal circuit and the network pattern mode presented greater connectivity when higher doses of AED. Based on these results were confirmed areas of abnormal functional connectivity in

patients with MTLE and are more diffuse in patients with left MTLE. It was also concluded that drug doses can influence these observations, once the doses increase tends to normalize functional brain connectivity.

Key Words: Mesial Temporal Lobe Epilepsy. fMRI. Neuroimaging. Hippocampal Atrophy. Antiepileptic Drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELTm	Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
FAEs	Fármacos antiepilépticos
EH	Esclerose Hipocampal
EEG	Eletroencefalograma
RM	Ressonância Magnética
GABA	Ácido gama-aminobutírico
VBM	<i>Voxel Based Morphometry</i>
AH	Atrofia Hipocampal
RMf	Ressonância Magnética Funcional
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
DDP	Dose Diária Prescrita
DDD	Dose Diária Definida
3D	Três dimensões
MPRAGE	<i>Magnetization prepared Rapid Gradient Echo</i>
TR	Tempo de Repetição
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
FOV	<i>Field of View</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
NEX	Número de Excitações
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
NifTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
ICBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
GLM	Modelo linear geral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL.....	13
1.2 QUADRO CLÍNICO.....	14
1.3 ETIOLOGIA E MECANISMOS BÁSICOS.....	15
1.4 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	16
1.5 TRATAMENTO.....	17
1.6 NEUROIMAGEM QUANTITATIVA E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL.....	20
1.7 ESTUDOS DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL.....	21
 2 HIPÓTESE.....	 24
 3 OBJETIVO.....	 25
 4 MÉTODOS.....	 26
4.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
4.2. SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	26
4.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	27
4.3.1. Aquisição dos exames.....	27
4.3.2. Processamento das imagens.....	29
 5 RESULTADOS.....	 32
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE EEG.....	32
5.1.1. Características Clínicas.....	32
5.1.2. EEG.....	33
5.2. CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEM.....	33
5.3. ANÁLISE DE CONECTIVIDADE.....	38

6 DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	45
REFÊRENCIAS.....	46
ANEXOS.....	52
ANEXO A: Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	52
ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido – pacientes.....	53
ANEXO C: Termo de consentimento livre e esclarecido – controle.....	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, compreendida por crises epiléticas recorrentes (intervalo superior a 24 horas) ou com elevada predisposição a recorrência sem que haja um fator desencadeante agudo ou imediato, tais como condições tóxicometabólicas e febris (FISHER et al., 2014). Por sua vez, as crises epiléticas são manifestações clínicas relacionadas a descargas anormais, excessivas e rápidas que ocorrem no córtex cerebral.

A fisiopatologia da epilepsia configura-se como um desequilíbrio, ainda em estudo, entre excitação e inibição do sistema nervoso central. Há fortes indícios da participação de neurotransmissores envolvidos com a inibição, como o GABA (ácido γ -aminobutírico) (BRIGGS & GALANOPOULOU, 2011).

Estima-se que entre 60 e 100 milhões de pessoas tenham epilepsia o que a torna a condição neurológica crônica grave mais comum no mundo (FISHER et al., 2014; SONG et al., 2002; W.H.O., 2015).

De acordo com as características clínicas e eletroencefalográficas as epilepsias são divididas em epilepsias focais e epilepsias generalizadas (BERG et al., 2010; ROGER, 1989). Quando a disfunção temporária ocorre em um conjunto de neurônios de parte restrita do encéfalo, a epilepsia é classificada como focal, enquanto que quando proveniente de uma área mais extensa, abrangendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais, é classificada como generalizada (GUERREIRO et al., 2002). Além disso, durante as crises focais, quando não há preservação da consciência, pode-se denominá-la como uma crise epilética focal sem perda de consciência (parcial simples), porém, quando há alteração do nível de consciência, atribuímos à denominação de crise focal com perda de consciência (parcial complexa) (FERNANDES, 2013)

As crises epiléticas focais compõem cerca de 50% a 70% de todas as epilepsias e são refratárias ao tratamento medicamentoso em até 60% dos pacientes (BLUME et al., 2001; ENGEL, 2001; MOHANRAJ & BRODIE, 2005). Dentre as epilepsias focais a epilepsia de lobo temporal mesial (ELTm) constitui a forma mais frequente de epilepsia refratária do indivíduo adulto (PANAYIOTOPOULOS, 2002). Apesar da associação entre epilepsia e atrofia hipocampal (AH) serem reconhecidas desde 1825, a síndrome de ELTm foi claramente descrita mais recentemente, deste modo, existem poucas informações epidemiológicas mais detalhadas (ENGEL et al., 2008).

1.2 QUADRO CLÍNICO

As crises epiléticas começam no final da primeira década de vida e geralmente respondem bem ao tratamento com fármacos antiepiléticos (FAEs) no início. Tipicamente, os pacientes permanecem bem e até mesmo livre de crises por longos anos. Entretanto, as crises retornam na adolescência ou no início da idade adulta e tornam-se refratárias ao tratamento medicamentoso. Destes pacientes com crises refratárias ao tratamento medicamentoso, a grande maioria apresenta história de convulsões febris complicadas ou algum outro evento precipitante inicial (ENGEL et al., 2008).

Os pacientes com ELTm podem apresentar crises focais sem perda de consciência (auras), crises focais com perda de consciência e crises tônico-clônicas generalizadas que corresponde a generalização das crises focais (ANGELES, 1981; BERG et al., 2010). Qualquer combinação entre estas crises pode estar presente.

A manifestação ictal na ELTm pode ser dividida em componentes subjetivos e objetivos. O componente subjetivo corresponde às crises focais sem perda de consciência. Estas crises são muito comuns ocorrendo em mais que 90% dos pacientes. A descrição mais comum

realizada pelos pacientes é de uma sensação de mal estar epigástrico ascendente. Outras descrições como medo, déjà vu, jamais vu, micropsia, macropsia, alucinações olfatórias, sensações de despersonalização ocorrem, mas são bem menos frequentes (ANGELES, 1981; ENGEL et al., 2008).

As manifestações objetivas geralmente descritas por familiares ou filmadas ocorrem quando o paciente apresenta alteração da consciência (crise focal com perda de consciência). Estas crises iniciam com parada dos movimentos, olhar fixo e dilatação pupilar. Em seguida, atividades motoras sem um propósito bem definido (automatismos) podem ocorrer. Automatismos oro-alimentares apesar de não serem específicos são altamente característicos da ELTm. Estes automatismos consistem em movimentos dos lábios, mastigatórios ou de deglutição. Outros movimentos estereotipados como movimentos de apanhar objetivos ou gesticulação também são característicos da ELTm. Postura distônica unilateral pode ocorrer em 15-70% dos casos e é tipicamente contralateral ao início da crise (ENGEL et al., 2008).

As crises raramente evoluem para generalização secundária e o período pós-ictal em geral é prolongado. Nesta fase, o paciente pode apresentar confusão mental, desorientação e distúrbio de linguagem.

1.3 ETIOLOGIA E MECANISMOS BÁSICOS

A esclerose hipocampal (EH) é o substrato patológico mais comum da ELTm e se caracteriza histopatologicamente pela perda neuronal e gliose, sobretudo nas sub-regiões CA1 (corno de Ammon 1), CA3 (corno de Ammon 3), hilo, seguida da reorganização sináptica das células sobreviventes (GLOOR, 1991; SLOVITER, 2005).

Por sua vez, essa reorganização gera uma hipersincronização e hiperexcitabilidade, que afeta todo o circuito amigdaló-hipocampal criando assim uma rede neural anômala responsável pelas crises nestes

pacientes (MATHERN et al., 1995; SLOVITER, 2005).

Existe uma predisposição genética para o desenvolvimento desta forma de epilepsia que associada a um estímulo nocivo inicial precoce provavelmente gerariam as perdas celulares e a reorganização neural responsáveis pelo desenvolvimento da ELTm. Além disso, existem evidências que sugerem que este processo, uma vez iniciado, continua progredindo com o tempo (MATHERN et al., 1995).

A ELTm também pode ainda ser secundária a lesões estruturais diversas como tumores, cistos, neurocisticercose e displasias corticais focais (BIANCHIN et al., 2015; MARTINONI et al., 2016; MATSUBARA et al., 2013; SOEDER et al., 2009). Portanto, é regularmente considerada uma doença complexa uma vez que danos no cérebro saudável podem ser responsáveis por parte do fenótipo clínico.

1.4 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Para o diagnóstico da ELTm a história clínica é a principal ferramenta. A história deve ser detalhada com o paciente e com pelo menos uma testemunha das crises. Estes pacientes apresentam exame neurológico normal. Entretanto, a avaliação neuropsicológica pode revelar alterações de memória e de aprendizado.

O eletroencefalograma (EEG) é bastante útil na avaliação dos pacientes com ELTm. O resultado do EEG de escalpo interictal em pacientes com ELTm indica a presença de descargas epileptiformes, tipo onda aguda, ou onda aguda-onda lenta, distribuídas nas regiões temporais anteriores e em quase metade dos casos de forma bilateral. A atividade ictal no EEG de escalpo é composta por ondas teta rítmica, de amplitude crescente e frequência decrescente, mais comumente observada ipsilateral à zona de início ictal, mas que pode se apresentar no lobo temporal contralateral, como confirmado por registros de EEG invasivos (WILLIAMSON et al., 1993).

O vídeo-EEG ictal é um exame bastante utilizado, sobretudo nos pacientes com ELTm refratária e com indicação para o tratamento cirúrgico. O vídeo-EEG documenta as crises em vídeo concomitante ao registro de EEG.

A ressonância magnética (RM) pode demonstrar a atrofia hipocampal (AH) em uma elevada porcentagem dos pacientes com ELTm (BERKOVIC et al., 1991). Para o diagnóstico mais preciso, a aquisição de cortes anatômicos menores que 3 milímetros nas sequências ponderadas em T1 e T2 perpendiculares ao eixo longo do hipocampo é fundamental. O achado característico da AH é a redução do volume do hipocampo nas sequências T1 e hipersinal do hipocampo nas sequências T2 (BERKOVIC et al., 1991).

1.5 TRATAMENTO

Atualmente a maioria dos pacientes com epilepsia de difícil controle faz uso de politerapia, particularmente com novas drogas (SATISHCHANDRA & TRIMBLE, 2001).

Entre as principais medicações de escolha para o tratamento da ELTm estão a carbamazepina, clobazam, lamotrigina e o topiramato (BETTING & GUERREIRO, 2008). Fenobarbital e a fenitoína podem ser utilizados. O valproato e o clonazepam são mais frequentemente utilizados para o tratamento das epilepsias generalizadas. Entretanto, devido aos seus mecanismos de ação distintos, podem ser utilizados em algumas ocasiões nas epilepsias focais.

A carbamazepina constitui a primeira escolha para o tratamento em monoterapia das crises focais devido ao perfil de tolerabilidade, custo, disponibilidade na rede pública e baixo número de efeitos adversos. Seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio de canais de sódio inibindo descargas repetidas de elevada frequência (ROWAN et al., 2005).

O clobazam é um benzodiazepínico com composição diferenciada

que atua aumentando a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA) por meio da ligação nos receptores GABA_A (RUDOLPH et al., 1999). A metabolização é hepática por meio de desmetilação (PATSALOS, 2005). O clobazam não tem propensão a interagir com outros FAEs. Entretanto, seu metabolismo é aumentado por medicações indutoras hepáticas reduzindo suas concentrações séricas. É utilizado na maioria das vezes como tratamento adjuvante junto com outro FAE.

A lamotrigina é um FAE de amplo espectro de ação. Pode ser utilizada para epilepsias focais e generalizadas. Estudos sugerem um melhor perfil de tolerabilidade da lamotrigina em comparação com outros FAEs favorecendo sua escolha para monoterapia inicial em pacientes com epilepsia focal (MARSON et al., 2007). Rash cutâneo pode aparecer em 5% dos adultos e em menos que 1% dos casos pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson (DICTER & BRODIE, 1996). A titulação lenta diminui o risco de efeitos adversos mais sérios. O mecanismo de ação da lamotrigina está relacionado com a inibição dos canais de sódio e, possivelmente, os canais de cálcio, de modo a impedir a liberação de aminoácidos excitatórios, principalmente o glutamato (CHEUNG et al., 1992; PATSALOS, 2005).

O topiramato também constitui boa opção para o tratamento das epilepsias focais. Representa boa escolha para pacientes que apresentem obesidade ou migrânea como comorbidades. Sua titulação deve ser realizada de forma muito lenta minimizando efeitos adversos que ocorrem, sobretudo na esfera cognitiva. Existe risco aumentado de litíase renal. Apresenta múltiplos mecanismos de ação entre eles bloqueio dos canais de sódio e aumento da ação inibitória do GABA (DICTER & BRODIE, 1996).

Já o valproato é principalmente utilizado no tratamento das epilepsias generalizadas, porém, apresenta boa eficácia no tratamento das epilepsias focais. Os principais efeitos adversos são tremores, queda de cabelo, irregularidades menstruais, ganho de peso e edema. O

valproato não leva a indução enzimática e sua associação pode elevar o nível de outros FAEs. O mecanismo de ação do valproato está relacionado aos canais de sódio e a inibição neuronal mediada pelo GABA (DICTER & BRODIE, 1996).

O fenobarbital é um medicamento de segunda linha para o tratamento de crises tônico-clônicas generalizadas e focais (ANDERSON, 1995). É uma medicação de baixo custo, e, portanto, continua a ser importante nos países em desenvolvimento. No países desenvolvidos, onde o custo é um fator menos determinante, é menos atraente do que seus sucessores mais bem tolerados (LEACH, 2014). Parece realçar a ação do GABA por meio dos receptores GABA_A, ou seja, promove um aumento do efeito inibitório do GABA, além de inibir a ação do glutamato, obstruindo os canais de sódio (SILVA & CABRAL, 2008).

Fármacos como a fenitoína, que bloqueiam canais de sódio, são importantes no tratamento de crises focais e tônico-clônicas generalizadas. Acredita-se que o maior efeito antiepiléptico da fenitoína venha de sua capacidade em bloquear o recrutamento de células neuronais vizinhas do foco epiléptico, evitando a propagação das descargas (SILVA & CABRAL, 2008). É principalmente eliminada por hidroxilação, reação catalisada no fígado (TANAKA, 1999)

Na presença de focalidades e congruência entre a semiologia-exame neurológico, EEG e neuroimagem, o encaminhamento para o tratamento cirúrgico deve sempre ser considerado. Um atraso no tratamento cirúrgico em pacientes com indicação clara pode ser prejudicial. Os resultados cirúrgicos são bons em pacientes com focalidades congruentes. Na ELTm, 60-70% dos adultos submetidos ao tratamento cirúrgico ficaram livres de crises (ENGEL et al., 2003).

1.6 NEUROIMAGEM QUANTITATIVA E EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL

A neuroimagem quantitativa estrutural consiste na aplicação de algoritmos matemáticos por meio de programas de computador nos exames de RM. Estas técnicas de análise de imagem são inúmeras e são utilizadas principalmente para pesquisa. Uma das ferramentas de análise quantitativa mais utilizada é a morfometria baseada em voxel (VBM, do inglês “*Voxel Based Morphometry*”). Esta técnica permite a comparação entre grupos de imagens.

Existem vários estudos utilizando a neuroimagem quantitativa em pacientes com ELTm. Estes estudos auxiliaram na criação e modificação de vários conceitos relacionados à patologia. Um dos principais conceitos introduzidos é que a fisiopatologia da ELTm não é limitada ao sistema amigdaló-hipocampal. Existe uma extensa rede neural alterada que contribui para a gênese e manutenção das crises (BONILHA et al., 2004). Esta alteração ocorre tanto em pacientes com atrofia hipocampal AH como também em pacientes sem AH (MUELLER et al., 2010). Reduções volumétricas ipsilaterais a AH envolvem áreas no lobo temporal (giro parahipocampal, giro temporal superior, amígdala e giro fusiforme), núcleos da base, insula, tálamo, e áreas nos lobos frontal, parietal, occipital e no cerebelo (YASUDA et al., 2010). Estudos utilizando a VBM foram capazes inclusive de detectar alterações contralaterais a AH localizadas no cerebelo e nas regiões frontal, parietal e occipital. Atrofia do tálamo e dos lobos frontais são bem documentadas na literatura enfatizando a participação desta rede neural principalmente na difusão das crises (YASUDA et al., 2010).

1.7 ESTUDOS DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL

O cérebro é constituído de pequenas unidades celulares interconectadas (Y CAJAL, 1909). Geralmente, as células neurais formam estruturas especializadas no processamento de uma determinada função (BEAR et al., 2007). Os agrupamentos formam sistemas que vão desde o simples arco-reflexo (GOLDBERG et al., 2000) até múltiplas regiões corticais envolvidas simultaneamente em processos mais complexos como a linguagem. Mesmo modulares, os sistemas não são independentes e suas interconexões podem atingir distâncias de grande escala anatômica (HILGETAG et al., 2000). O objetivo do estudo da conectividade cerebral é descrever os mecanismos de comunicação entre diferentes regiões cerebrais.

Conectividade possui vários significados em neurociência e os conceitos de conectividade anatômica e funcional são fundamentais para seu entendimento. A conectividade anatômica é o conjunto de ligações sinápticas e processos biofísicos de transmissão de sinal presentes na estrutura cerebral. Já a conectividade funcional mede características dinâmicas / estocásticas (correlação, coerência, causalidade) entre sinais de diferentes regiões durante o processo de informação cerebral (GILSON, 2011).

Atualmente, o estudo da conectividade funcional em humanos pode ser realizado por meio de técnicas não invasivas de monitoramento da atividade cerebral, como o EEG e a Ressonância Magnética funcional (RMf). O EEG mede variações do potencial elétrico próximo à superfície cortical que representam diretamente a atividade neuronal (SANEI & CHAMBERS, 2013). A RMf mede variações no nível de oxigênio sanguíneo nas proximidades das células neuronais que representam indiretamente a atividade neuronal (MASUDA & AIHARA, 2004).

Por quantificar alterações hemodinâmicas locais de forma não invasiva, a RMf constitui uma técnica poderosa na localização de regiões

cerebrais durante uma condição experimental. Estas alterações hemodinâmicas estão relacionadas ao chamado sinal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). O sinal BOLD, na realidade, é um sinal bastante complexo controlado por diversos parâmetros dependentes não só da oxigenação sanguínea, mas também de todo fluxo sanguíneo e volume cerebral (OGAWA et al., 1998). Este sinal reflete um aumento no fluxo sanguíneo cerebral que ocorre para suprir a demanda cerebral de oxigênio durante uma determinada tarefa (FOX et al., 1988).

Durante a RMf adquirida em repouso, existem flutuações de baixa frequência do sinal BOLD. As regiões que apresentam estas flutuações são definidas como redes do estado de repouso e provavelmente refletem alguma forma de conectividade entre sistemas neuroanatomicos distintos (FOX & RAICHLE, 2007). Deste modo, a RMf em repouso auxilia na avaliação da integração entre múltiplos sistemas cerebrais.

A rede de modo padrão (*Default Mode Network*) é uma das principais redes de repouso (RAICHLE et al., 2001). Esta rede permanece ativa durante o repouso e é relativamente inativa durante a atividade. Sua anatomia é extensa envolvendo principalmente as seguintes regiões: córtex prefrontal medial, córtex frontal lateral, córtex parietal medial (cíngulo posterior) e lateral e o lobo temporal medial e antero-lateral (ANDREWS-HANNA et al., 2014). Esta rede está envolvida sobretudo em funções cognitivas de alto nível.

Há relatos de alterações na maioria das principais redes de repouso em pacientes com ELTm (CATALDI et al., 2013). Em um estudo com 17 pacientes apresentando AH à esquerda, os autores observaram redução da conectividade das áreas de linguagem durante o repouso nos pacientes com epilepsia (WAITES et al., 2006). Mais recentemente, um estudo com 35 pacientes mostrou redução da conectividade entre o hipocampo, região temporal anterior, córtex pré-central e as redes em repouso e sensitivomotora (VOETS et al., 2012).

Alterações cognitivas como efeito adverso dos FAEs são bem

conhecidos. Entretanto seu mecanismo ainda é pouco compreendido. Os efeitos ocasionados pelo uso do topiramato são os mais frequentemente descritos e investigados (BELTRAMINI et al., 2015). Alterações funcionais, sobretudo durante tarefas também foram descritas com a carbamazepina, lamotrigina e com o valproato (BELTRAMINI et al., 2015). Contudo, estudos ainda são bastante escassos e o impacto das medicações na RM funcional em repouso ainda não está estabelecido.

2 HIPÓTESE

Como há efeitos diretos das drogas antiepilépticas no sistema nervoso central, provavelmente existem alterações nas redes neurais de repouso e em sua conectividade com o lobo temporal em pacientes com ELTm em uso de FAEs.

3 OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos dos FAEs na conectividade funcional do cérebro de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial utilizando a neuroimagem.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo # 4192/2012) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP (ANEXO A).

Todos os sujeitos envolvidos foram devidamente informados sobre os detalhes do projeto bem como de seus objetivos. Uma vez aceita a participação, foi solicitado o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B). Cada indivíduo recebeu duas vias do TCLE, uma foi assinada e devolvida ao grupo de pesquisadores e outra, do paciente, para seus arquivos pessoais e futuro contato, caso necessário.

4.2 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

O presente estudo incluiu de forma prospectiva 31 pacientes com ELTm e 36 indivíduos controles voluntários selecionados de forma aleatória junto à comunidade local sem antecedentes de patologias neurológicas.

Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) por meio da história clínica e do exame neurológico.

Os critérios de inclusão considerados foram: pacientes com história clínica, exame neurológico e/ou EEG interictal de rotina compatíveis com ELTm (BERG et al., 2010); presença de atrofia em pelo menos um dos hipocampus; indivíduos em uso de FAEs; desejo de participar da presente pesquisa e ausência de contraindicações para realização do exame de RM.

Os critérios de exclusão foram: desejo de sair do estudo; indivíduos durante a investigação que apresentaram diagnóstico de outros tipos de epilepsia ou crises não epiléticas e indivíduos com dupla patologia.

Os indivíduos com suspeita de ELTm foram submetidos ao EEG de rotina. O EEG interictal foi registrado utilizando aparelho da marca Nihon-Kohden (Japão) de 32 canais, por 20 minutos com montagem internacional 10-20 incluindo dois eletrodos adicionais para melhor cobertura das regiões temporais e eletrocardiograma para facilitar a visualização de artefatos. A leitura do exame foi realizada pelos pesquisadores deste projeto. Após realização do EEG os pacientes foram submetidos à RM.

Dados clínicos e relacionados às medicações em uso foram obtidos no dia da realização do exame de RM diretamente com o paciente e com acompanhantes. A carga de FAEs foi calculada como a somatória da razão dose diária prescrita (DDP) / dose diária definida (DDD) pela Organização Mundial da Saúde para cada medicação (DECKERS et al., 1997), seguindo portanto a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{DDP medicação x}}{\text{DDD de x}} + \frac{\text{DDP medicação y}}{\text{DDD de y}} + \dots = \text{carga de FAEs} \quad (1)$$

4.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

4.3.1 Aquisição dos exames

Todos os sujeitos foram submetidos ao exame de RM com equipamento da marca Siemens Healthcare (Alemanha), modelo MAGNETOM® Verio 3T (Tesla), disponível no setor de diagnóstico por imagem do Hospital de Clínicas de Botucatu – FMB – Unesp. A bobina de crânio de 12 canais foi utilizada seguindo um protocolo elaborado

especificamente para a investigação de ELTm.

Os exames de RM realizados cobriram aquisições nos planos coronal, sagital e axial do cérebro, além de aquisição em 3D (três dimensões) – volumétrica, para a reconstrução *a posteriori* das imagens em qualquer plano ou inclinação.

Os parâmetros de imagem para as diferentes aquisições foram:

1. Gradiente Eco Volumétrica ponderada em T1 MPRAGE (*Magnetization prepared Rapid Gradient Echo*) com voxels isotrópicos de 1 mm, adquiridos no plano sagital com 1 mm de espessura; ângulo de excitação 9°; TR (tempo de repetição), 2300 ms; TE (tempo de excitação), 2,47 ms; TI (tempo de inversão), 1100 ms; matriz, 256x256 e FOV (campo de visão, do inglês *Field of View*) 256 mm.
2. Axial FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) com 4,0 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR, 9000 ms; TE, 80 ms; TI, 2500 ms; matriz, 208x256 e FOV 220 mm.
3. Volumétrica ponderada em T2 *single shot* com voxels isotrópicos de 1 mm de espessura, adquiridos no plano sagital; TR, 2800 ms; TE, 489 ms; matriz, 256x256, FOV 256 mm e voxels de 0,5 x 0,5 x 1 mm.
4. Coronal T2 perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 120°; TR, 4000 ms; TE, 135 ms; matriz, 230x256 e FOV 180 mm.
5. Coronal T1 STIR perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR, 2100 ms; TE, 9,5 ms; TI, 499 ms; matriz, 230x256 e FOV 180 mm.
6. Coronal T2 STIR perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR, 4300 ms; TE, 74 ms; matriz, 128x128; FOV 180 mm.

7. Difusão (DTI) com 2,0 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR, 9100 ms; TE, 96 ms; TI, 200 ms; matriz, 230x256; FOV 230 mm; 12 direções de gradientes; NEX (Número de Excitações) de 4.
8. Funcional em repouso (BOLD) EPI (*Echo Planar Imaging*) com os olhos aberto e fixos no teto do scanner; 36 cortes; 3,0 mm de espessura; resolução de 3 x 3 mm; FOV, 192mm; matriz, 64x64 mm; TR, 3000 ms; TE, 30 ms; tempo de aquisição, 6.08 min; número total de volumes, 120; ângulo de excitação, 90°.

4.3.2 Processamento das imagens

As imagens adquiridas no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) foram convertidas, com o auxílio do programa MRICron (RORDEN e BRETT, 2000), para o formato NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) permitindo o processamento feito nas etapas a seguir.

4.3.2.1 Análise estrutural

O programa Freesurfer (versão 5.3) (DALE et al., 1999; FISCHL, et al., 1999), com arquitetura de processamento a partir de algoritmos padrão, foi utilizado para a volumetria dos hipocampus e a obtenção dos volumes intracranianos totais, a partir das imagens volumétricas adquiridas dos pacientes.

A partir destes arquivos de imagens o programa, automaticamente, inicia uma série de etapas como: correções para artefatos de movimentos, remoção de tecidos extra-cerebrais, normalização das imagens no espaço de Talairach (TALAIRACH & TOURNOUX, 1988), segmentação das estruturas corticais e por fim, a modelagem dos limites entre substância cinzenta e branca (FISCHL et al., 2004).

Os volumes obtidos em unidades de milímetros cúbicos foram normalizados de acordo com o volume intracraniano total e padronizados em relação ao volume dos indivíduos do grupo controle. O índice de assimetria foi calculado com base no volume hipocampal normalizado padrão. Resultados acima ou abaixo de dois desvios-padrão foram considerados como anormais.

4.3.2.2 *Análise funcional*

Para análise de conectividade funcional, foi utilizado o programa CONN (*Functional Connectivity Toolbox*; WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012) associado ao SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk), rodando sobre a plataforma Matlab R2012b (MathWorks; Natick, Estados Unidos da America).

As imagens estruturais T1 volumétricas foram registradas no espaço padrão do *Montreal Neurological Institute - International Consortium for Brain Mapping* (ICBM; COLLINS et al., 1995) e as substâncias branca e cinzenta segmentadas com a abordagem conhecida como segmentação unificada utilizando o algoritmo DARTEL (ASHBURNER, 2007).

O processamento das imagens funcionais consistiu em realinhamento, correção temporal e para artefatos de movimento, normalização (ICBM) e suavização espacial com filtro de 4,0 mm (*Full Width at Half Maximum*). As imagens funcionais de cada sujeito foram registradas com a sequência volumétrica T1. Em seguida as imagens foram submetidas a um algoritmo para redução de ruído que aplica regressão linear e filtragem para remoção de artefatos fisiológicos e outros efeitos artefatuais que poderiam ser confundidos com o sinal BOLD. Para cada sujeito, duas formas de análise foram realizadas: uma de correlação entre as várias regiões de interesse e outra de região interesse para todos os voxels. A extração dos mapas de conectividade foi feita por meio de um

modelo linear geral (GLM) para medidas ponderadas de regressão / correlação entre as séries temporais e as áreas de interesse.

A análise de grupos foi feita também utilizando o GLM com nível de significância de $p < 0,05$ corrigido para múltiplas comparações (*False Discovery Rate*). Idade, sexo e os parâmetros de realinhamento foram introduzidos como covariáveis. Nesta análise de grupos foram feitas comparações estatísticas dos mapas de conectividade. Para cada lado de AH (direita ou esquerda) foram feitas as seguintes comparações analisando o hipocampo e a amígdala ipsilateral para todos os demais voxels: todos os pacientes com atrofia ipsilateral versus controles, pacientes utilizando doses altas versus controles e, pacientes utilizando doses baixas versus controles. Uma análise de áreas de interesse avaliando a conectividade amígdalo-hipocampal e da rede de modo padrão para 136 regiões de interesse também foi realizada para cada lado. Neste caso, apenas a correlação entre a conectividade e a carga de FAEs foi investigada.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE EEG

5.1.1 Características clínicas

Foram avaliados 67 indivíduos dentre os quais 36 saudáveis (18 mulheres, média de idade de $33,0 \pm 11,0$ anos, 21,0 – 57,0), como grupo controle e, 31 pacientes com diagnóstico de ELTm (20 mulheres, média de idade de $44,0 \pm 12,0$ anos, 20,0 – 68,0), como grupo amostral. Não foram observadas diferenças entre sexo (qui-quadrado, $p = 0,231$). A idade apresentou diferença estatística significativa entre os grupos (Mann-Whitney, $p < 0,001$).

A média de idade para o início das crises epiléticas foi de $12,0 \pm 9,0$ anos (1,0 – 42,0); no período da realização dos exames de RM a média da frequência de crises foi de 5 ± 5 por mês (0 – 20), (Tabela 1).

A média do número de medicações utilizadas entre os pacientes foi de $2,0 \pm 0,6$ (1,0 – 3,0). Em média, a carga de FAEs foi de $7,0 \pm 5,1$ (0,6 – 17,0), sendo consideradas cargas altas todas aquelas acima desse valor e cargas baixas todas que ficaram abaixo. Mesmo as dosagens mais altas encontravam-se dentro do intervalo adequado para fins terapêuticos sem ser tóxicas aos pacientes. A medicação mais utilizada foi a carbamazepina (23 pacientes) seguida por clobazam (21 pacientes), lamotrigina (5 pacientes), fenitoína (4 pacientes), topiramato (4 pacientes), fenobarbital (4 pacientes) e ácido valpróico (3 pacientes), (Tabela 2).

No grupo de pacientes com AH direita utilizando doses altas de FAEs foram incluídos 9 pacientes, 5 mulheres, média de idade de $47,7 \pm 11,6$ (32,0 – 62,0) anos. A carga de FAEs foi de $12,8 \pm 3,4$ (8,2 – 17,5). No grupo de pacientes com AH direita utilizando doses baixas de FAEs foram incluídos 7 pacientes, 5 mulheres, média de idade de $37,6 \pm 11,3$ (20,0 – 58,0) anos. A carga de FAEs foi de $2,5 \pm 0,8$ (1,5 – 3,9). No grupo de

pacientes com AH esquerda utilizando doses altas de FAEs foram incluídos 7 pacientes, 3 mulheres, média de idade de $47,3 \pm 10,0$ (28,0 – 58,0) anos. A carga de FAEs foi de $9,1 \pm 2,1$ (7,0 – 13,0). No grupo de pacientes com AH esquerda utilizando doses baixas de FAEs foram incluídos 8 pacientes, 7 mulheres, média de idade de $44,4 \pm 13,5$ (22,0 – 68,0) anos. A carga de FAEs foi de $2,6 \pm 1,6$ (0,6 – 6,0).

5.1.2 Eletroencefalograma

A avaliação do EEG interictal apontou que dentre os 31 pacientes com ELTm, 12 apresentaram atividade epileptiforme temporal anterior esquerda, 9 à direita e quatro bilateral. Dos restantes, três pacientes apresentaram exames normais, dois com alteração da atividade de base e por fim, um paciente não realizou o exame previsto (Tabela 1).

5.2 CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEM

A avaliação das neuroimagens dos 31 pacientes com ELTm revelou que 11 pacientes apresentaram AH à esquerda, 15 à direita e por fim 5, bilateralmente, quatro com predomínio à esquerda e um à direita. Estes achados foram confirmados pelos dados de volumetria (Tabela 1).

A média de volume dos hipocampus direito para os indivíduos do grupo controle foi de 4412 ± 362 (3682 – 5268) e, de 3426 ± 644 (2010 – 4469) mm³ para os pacientes com diagnóstico de ELTm. Em paralelo, a média de volume dos hipocampus esquerdo para os indivíduos do grupo controle foi de 4315 ± 363 (3428 – 4961) e, de 3528 ± 917 (2205 – 5233) mm³ para os pacientes com diagnóstico de ELTm. Após a normalização desses dados, obteve-se a média do z - escore de $-2,2 \pm 2,4$ (-7,2 – 3,0) para os hipocampus direito e, $-1,9 \pm 2,9$ (-6,7 – 3,8) para os hipocampus esquerdo. Além disso, a média do índice de assimetria foi de $-0,8 \pm 7,3$ (-11,0 – 9,2).

Tabela 1. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem de 31 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

N	AH	Dose	Idade (anos)	Sexo	Primeira	Freq/mês	EEG	Vol HD	z HD	Vol HE	z HE	z IA
1	E	Alta	52	M	8	0	Normal	3766	0,9	2422	-4,4	9,1
2	E	Alta	58	H	25	3	Esquerda	3894	-0,3	2866	-3,9	6,3
3	D	Alta	43	M	1	2	Direita	2911	-3,4	4213	1,6	-8,6
4	D	Alta	59	M	13	3	Esquerda	3169	-3,3	4644	1,9	-8,8
5	D	Alta	33	H	11	2	Bilateral	2809	-4,3	3700	-1,2	-6,5
6	B (D)	Alta	62	H	24	4	Esquerda	2010	-7,2	3268	-3,3	-11,0
7	E	Alta	28	M	12	2	Esquerda	3919	-0,4	2532	-5,3	9,0
8	E	Baixa	37	M	10	4	Esquerda	4469	1,4	3907	-0,2	2,5
9	E	Baixa	22	M	7	3	Base	4122	1,2	2805	-3,5	7,9
10	E	Alta	58	H	3	3	Esquerda	4153	3,1	2749	-2,5	8,5
11	B (E)	Baixa	49	M	2	0	Direita	2489	-4,6	2411	-5,1	0,2
12	D	Baixa	26	H	17	8	Direita	3846	-2,7	4248	-1,5	-2,7
13	D	Baixa	39	M	10	4	Direita	3814	-2,1	4633	0,7	-4,8
14	D	Alta	61	M	13	6	Direita	3629	-1,3	4600	2,4	-5,7
15	B (E)	Alta	51	M	17	15	Base	3562	-2,1	2977	-4,1	3,5
16	D	Baixa	42	M	28	20	Direita	4133	-0,9	4405	0,3	-2,0

Nota: n: Número dos pacientes; AH: Atrofia hipocampal (D – Direita, E – Esquerda, B – Bilateral); Dose: grupo com relação a medicação; Idade: em anos; Sexo: M – mulher, H – homem; Primeira: Idade da primeira crise em anos; Freq/mês: número estimado de crises mensais; EEG: resultado do exame com indicação da lateralização da atividade epileptiforme; Vol HD: volume do hipocampo direito (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo direito; Vol HE: volume do hipocampo esquerdo (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HE: z – escore do hipocampo esquerdo; z IA: z – escore do índice de assimetria.

Tabela 1. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem de 31 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (continuação).

N	AH	Dose	Idade (anos)	Sexo	Primeira	Freq/mês	EEG	Vol HD	z HD	Vol HE	z HE	z IA
17	D	Alta	32	H	14	5	Direita	3246	-4,8	5233	0,9	-10,9
18	E	Baixa	39	M	10	4	Esquerda	4392	0,7	2884	-4,3	8,7
19	E	Alta	41	H	10	2	Esquerda	4304	0,9	3349	-2,2	5,1
20	D	Alta	37	M	12	20	Direita	3110	-4,0	3967	-1,3	-5,8
21	E	Baixa	37	M	5	12	Esquerda	3353	-1,1	2372	-4,9	7,1
22	D	Alta	57	H	-	0	Normal	3552	-2,2	5215	3,8	-8,9
23	D	Alta	45	M	13	0	Esquerda	2778	-4,4	3967	-0,3	-8,3
24	D	Baixa	38	M	13	2	Direita	2687	-4,3	4003	0,5	-9,2
25	D	Baixa	40	M	21	10	Bilateral	3017	-3,6	4494	1,7	-9,2
26	B (E)	Baixa	60	M	7	1	Bilateral	2918	-4,1	2205	-6,7	5,7
27	B (E)	Baixa	43	M	5	4	Esquerda	2442	-5,1	2231	-6,2	1,5
28	E	Alta	43	H	2	2	-	3899	-0,6	2503	-5,5	9,2
29	D	Baixa	58	M	42	8	Bilateral	3420	-1,3	3852	0,6	-3,1
30	E	Baixa	68	H	7	-	Esquerda	3818	-1,5	2835	-4,8	6,1
31	D	Baixa	20	H	4	3	Normal	2577	-5,4	3888	-1,2	-9,5

Nota: n: Número dos pacientes; AH: Atrofia hipocampal (D – Direita, E – Esquerda, B – Bilateral); Dose: grupo com relação a medicação; Idade: em anos; Sexo: M – mulher, H – homem; Primeira: Idade da primeira crise em anos; Freq/mês: número estimado de crises mensais; EEG: resultado do exame com indicação da lateralização da atividade epileptiforme; Vol HD: volume do hipocampo direito (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo direito; Vol HE: volume do hipocampo esquerdo (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HE: z – escore do hipocampo esquerdo; z IA: z – escore do índice de assimetria.

Tabela 2. Características medicamentosas de 31 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

n	Medicações	CBZ	TPM	FNT	CLB	AV	LMT	FNB	Carga
1	3	1200	0	0	60	0	100	0	7,3
2	2	0	0	0	20	0	300	0	7,0
3	2	0	300	300	0	0	0	0	16,0
4	3	800	0	0	40	0	0	200	16,9
5	3	1400	0	0	20	1000	0	0	11,9
6	2	0	0	0	10	1500	0	0	13,5
7	2	0	0	0	40	0	450	0	11,1
8	3	1000	0	0	20	0	0	50	6,0
9	1	1000	0	0	0	0	0	0	1,5
10	2	0	0	300	10	0	0	0	8,8
11	2	1200	0	0	10	0	0	0	2,4
12	2	600	0	0	20	0	0	0	2,1
13	1	1200	0	0	0	0	0	0	1,8
14	2	600	0	0	0	0	400	0	8,6
15	3	1000	200	0	40	0	0	0	9,1
16	2	1200	0	0	20	0	0	0	3,0

Nota: n: Número dos pacientes; Medicações: número de medicações em uso; Medicações: Dose diária em miligramas dos fármacos antiepiléticos em uso na época da aquisição da ressonância magnética (CBZ – Carbamazepina, TPM – Topiramato, FNT – Fenitoína, CLB – Clobazam, AV – Ácido Valpróico, LMT – Lamotrigina, FNB – Fenobarbital); Carga: carga de medicações antiepiléticas (Deckers et al., 1997).

Tabela 2. Características medicamentosas de 31 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (continuação).

n	Medicações	CBZ	TPM	FNT	CLB	AV	LMT	FNB	Carga
17	3	0	0	0	20	1000	400	0	17,5
18	2	1200	0	0	40	0	0	0	4,2
19	2	400	0	0	0	0	0	100	7,3
20	3	400	400	0	40	0	0	0	13,4
21	2	1200	0	0	20	0	0	0	3,0
22	1	0	0	300	0	0	0	0	8,2
23	3	1000	250	0	20	0	0	0	9,2
24	2	800	0	0	20	0	0	0	2,4
25	2	200	0	0	60	0	0	0	3,9
26	2	0	0	0	10	0	0	0	0,6
27	1	1200	0	0	0	0	0	0	1,8
28	2	600	0	200	0	0	0	100	13,0
29	1	1000	0	0	0	0	0	0	1,5
30	1	1000	0	0	0	0	0	0	1,5
31	2	1200	0	0	20	0	0	0	3,0

Nota: n: Número dos pacientes; Medicações: número de medicações em uso; Medicações: Dose diária em miligramas dos fármacos antiepilépticos em uso na época da aquisição da ressonância magnética (CBZ – Carbamazepina, TPM – Topiramato, FNT – Fenitoína, CLB – Clobazam, AV – Ácido Valpróico, LMT – Lamotrigina, FNB – Fenobarbital); Carga: carga de medicações antiepilépticas (Deckers et al., 1997).

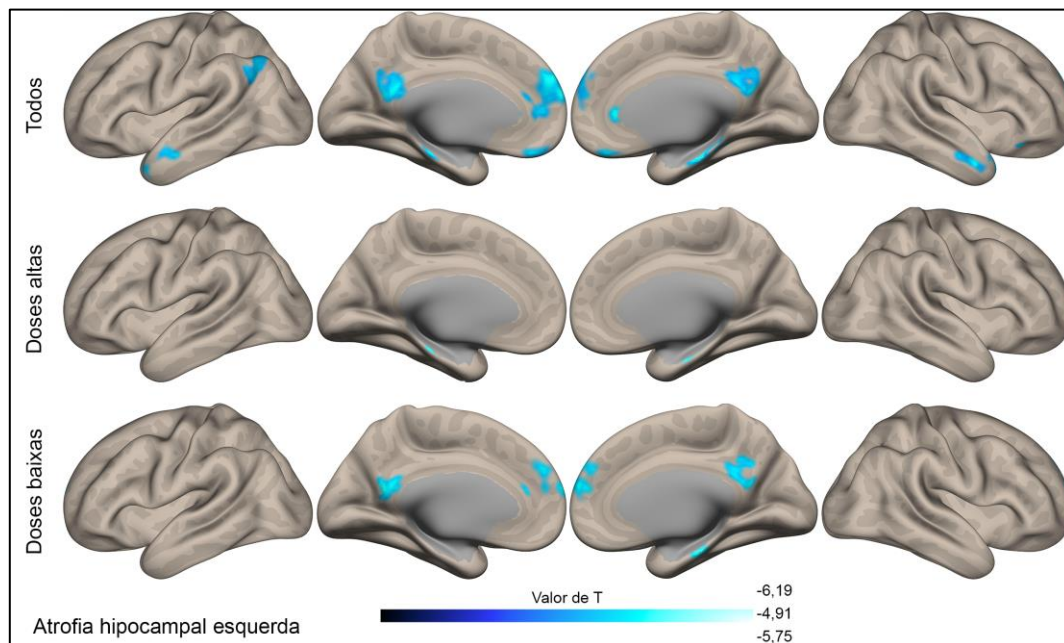
5.3 ANÁLISE DE CONECTIVIDADE

Para o lado esquerdo, a análise de todos os pacientes mostrou 9 áreas com redução de conectividade com volume total de 9092 mm³ sendo a maior com 1978 mm³ (coordenadas *Montreal Neurological Institute* $x = -04$, $y = +44$, $z = +30$; $p < 0,0001$). Nos pacientes recebendo doses altas, 2 áreas com redução de conectividade nas regiões temporais foram observadas com volume total de 1014 mm³ sendo a maior área com 584 mm³ ($x = +28$, $y = -02$, $z = -22$; $p < 0,01$). Nos pacientes recebendo doses baixas, 3 áreas com redução de conectividade, referentes ao córtex frontal medial, região posterior do cíngulo e pré-cúneo, foram observadas com volume total de 3100 mm³ sendo a maior área com 1278 mm³ ($x = +12$, $y = +60$, $z = +14$; $p < 0,0001$). A figura 1 ilustra estes resultados.

Para o lado direito, a análise de todos os pacientes mostrou 4 áreas com redução de conectividade com volume total de 5234 mm³ sendo a maior com 2488 mm³ ($x = -06$, $y = +46$, $z = +14$; $p < 0,0001$). Nos pacientes recebendo doses altas, foi observada 1 área no córtex frontal medial com redução de conectividade, com volume total de 930 mm³ ($x = +12$, $y = +52$, $z = +12$; $p = 0,0001$). Nos pacientes recebendo doses baixas, 2 áreas com redução de conectividade, localizadas no córtex frontal medial e região posterior do cíngulo, foram observadas com volume total de 1350 mm³ sendo a maior área com 746 mm³ ($x = -06$, $y = +44$, $z = -06$; $p < 0,0001$). A figura 2 ilustra estes resultados.

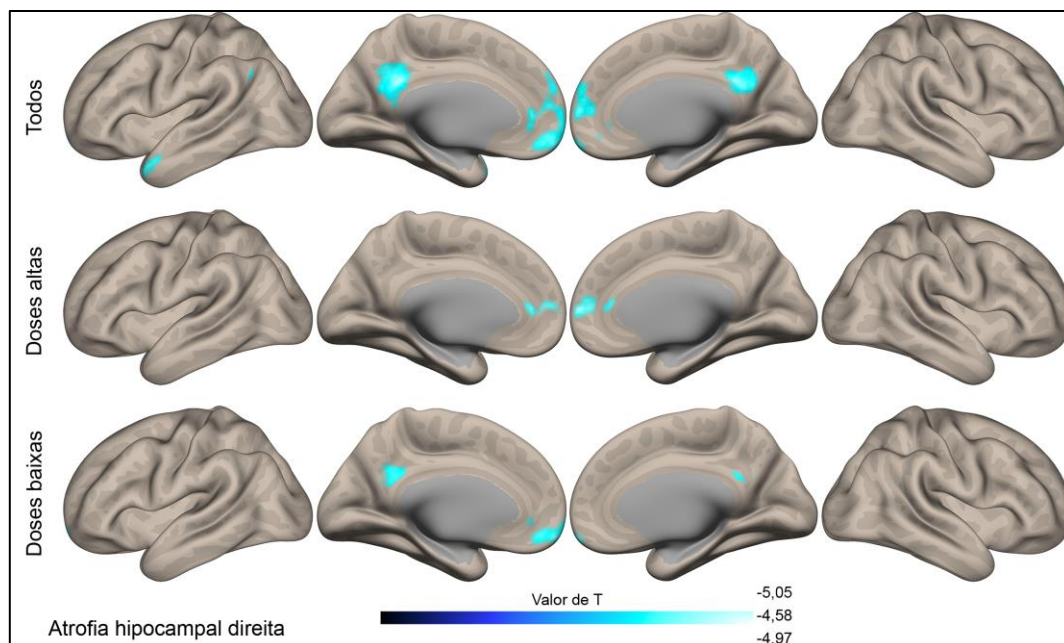
A análise de correlação envolvendo regiões de interesse mostrou para ambos os lados de AH uma correlação positiva com a carga dos FAEs. A distribuição anatômica foi semelhante independente do lado. Deste modo, o circuito amígdalo-hipocampal e a rede de modo padrão apresentaram maior conectividade quando utilizadas maiores doses de FAEs. As principais regiões envolvidas nestas redes foram o lobo temporal, córtex frontal medial, giro angular, pré-cúneus e cíngulo posterior. A figura 3a e 3b ilustra os achados.

Figura 1 - Resultados das análises de conectividade da amígdala e do hipocampo esquerdo com todo o cérebro para pacientes com atrofia hipocampal esquerda.



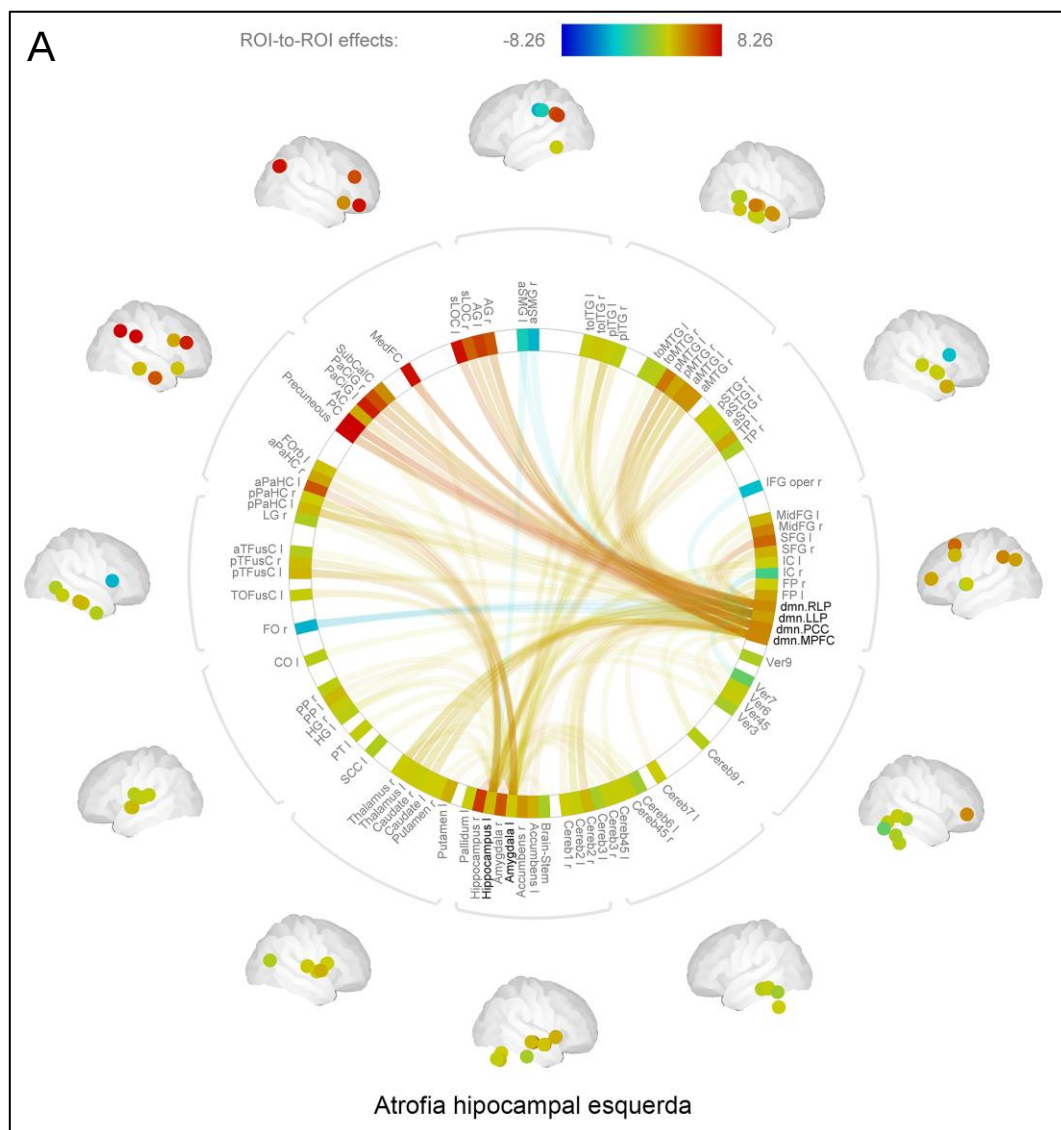
Nota: A linha superior mostra o resultado da comparação de todos os pacientes com controles, na linha do meio, pacientes utilizando doses altas de fármacos antiepilépticos com controles e na linha inferior, pacientes com doses baixas com controles. O resultado é um mapa estatístico colorido de acordo com a escala na porção inferior da figura. Os modelos tridimensionais do cérebro representam o hemisfério cerebral esquerdo porções lateral e medial (primeira e segunda colunas respectivamente) e o hemisfério cerebral direito porções medial e lateral (terceira e quarta colunas respectivamente).

Figura 2 - Resultados das análises de conectividade da amígdala e do hipocampo direito com todo o cérebro para pacientes com atrofia hipocampal direita.



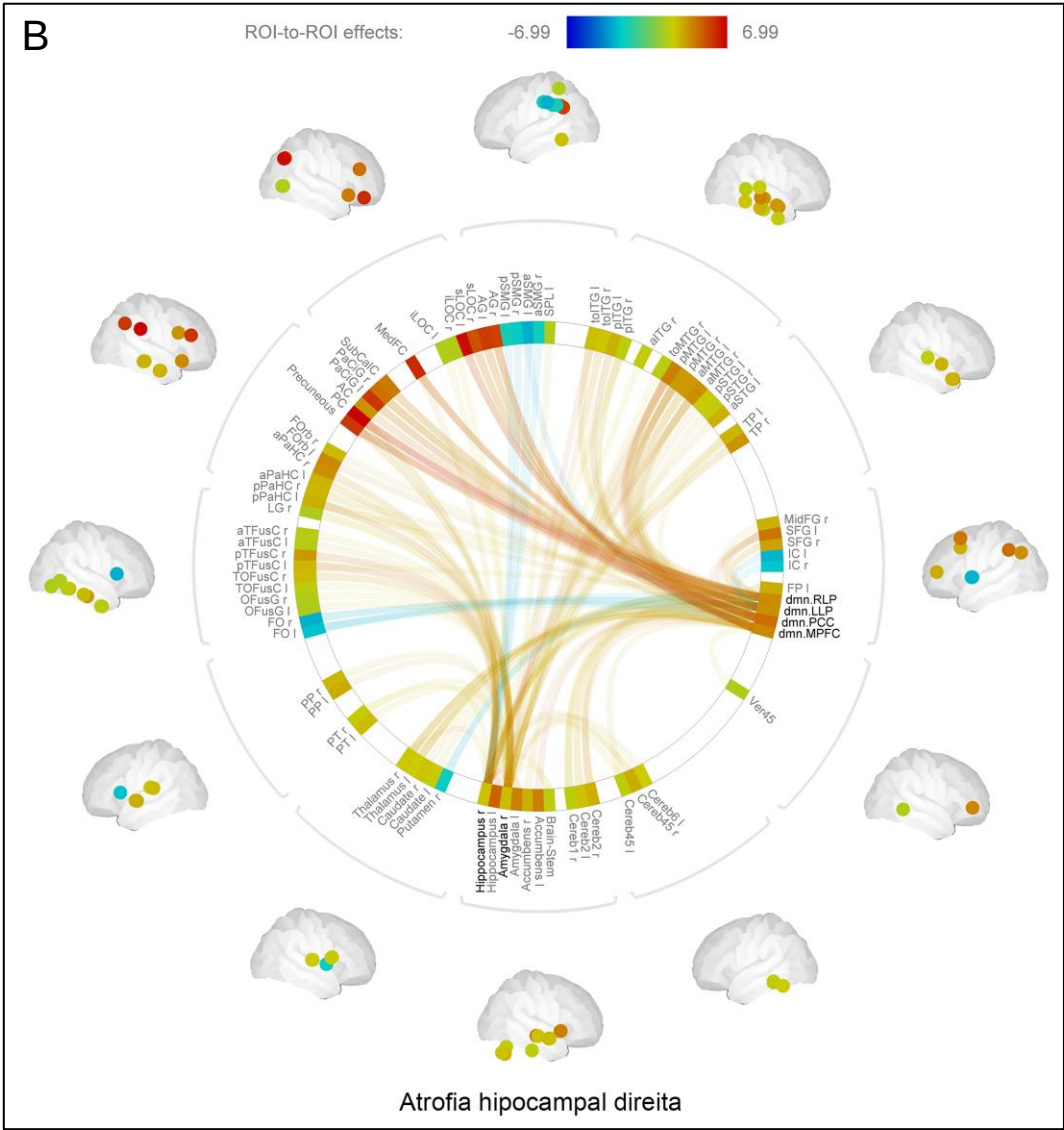
Nota: A linha superior mostra o resultado da comparação de todos os pacientes com controles, na linha do meio, pacientes utilizando doses altas de fármacos antiepilépticos com controles e na linha inferior, pacientes com doses baixas com controles. O resultado é um mapa estatístico colorido de acordo com a escala na porção inferior da figura. Os modelos tridimensionais do cérebro representam o hemisfério cerebral esquerdo porções lateral e medial (primeira e segunda colunas respectivamente) e o hemisfério cerebral direito porções medial e lateral (terceira e quarta colunas respectivamente).

Figura 3a - Correlação entre a carga de fármacos antiepilépticos e a conectividade das regiões do hipocampo, amígdala e rede de modo padrão esquerda com outras 136 regiões de interesse.



Nota: A figura representa o valor estatístico de acordo com a barra de cores na porção superior (cores quentes correlação positiva e cores frias correlação negativa).

Figura 3b - Correlação entre a carga de fármacos antiepilépticos e a conectividade das regiões do hipocampo, amígdala e rede de modo padrão esquerda com outras 136 regiões de interesse.



Nota: A figura representa o valor estatístico de acordo com a barra de cores na porção superior (cores quentes correlação positiva e cores frias correlação negativa).

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, áreas de conectividade funcional anormal foram observadas nos pacientes com ELTm. Nos pacientes, cuja atrofia hipocampal era à esquerda, observou-se uma pronunciada redução de conectividade em 9 áreas, totalizando 9092 mm³. Por outro lado, a anormalidade em pacientes com atrofia hipocampal à direita foi menor, apresentando apenas 4 áreas com diminuição de conectividade, em um total de 5234 mm³. Investigando 9 pacientes com ELTm a direita e 9 pacientes a esquerda, um estudo divulgou a conectividade funcional prejudicada nestes pacientes mais acentuada ipsilateralmente a AH e também com predomínio em pacientes com ELTm esquerda (PEREIRA et al., 2010).

Achados em investigações de conectividade estrutural, utilizando a conectometria por meio da imagem de tensor de difusão, também parece corroborar com os resultados funcionais, mostrando diferentes padrões de redução da anisotropia fracionada entre pacientes com AH direita e esquerda. Os autores sugerem que a fisiopatologia da ELTm influencia diretamente a arquitetura das redes globais (BESSON et al., 2014).

Em pacientes com epilepsia, declínio cognitivo e perda de eficiência de redes neurais são descritos (VLOOSWIJK et al., 2011) mas o impacto de medicamentos neste processo ainda é incerto. Algumas investigações tentaram resolver esta questão, especialmente em pacientes em uso de topiramato, cujos efeitos adversos cognitivos são bem conhecidos. Em um estudo com 16 pacientes com ELTm, Szaflarski e Allendorfer (2012), demonstraram que esta medicação provavelmente tem um efeito direto sobre a RMf da rede da linguagem. Além disso, o sinal foi afetado de modo dependente da dose. Resultados semelhantes foram encontrados por Yasuda et al. (2013), que destacou o envolvimento da rede de modo padrão.

No presente estudo, áreas distintas de conectividade funcional foram alteradas em pacientes com ELTm dependendo da dosagem dos FAEs. Pacientes com ELTm esquerda, recebendo doses altas, apresentaram redução de conectividade nas regiões temporais e nos pacientes recebendo doses baixas, a redução de conectividade atingiu uma área total mais extensa, no córtex frontal medial, na região posterior do cíngulo e pré-cúneo. Para o lado direito, em pacientes recebendo doses altas, a redução de conectividade foi observada apenas na área do córtex frontal medial. Nos pacientes que receberam doses baixas, 2 áreas com redução foram observadas (córtex frontal medial e região posterior do cíngulo) e com uma extensão maior. Portanto, para ambos os lados, o grupo que utilizava dosagens mais altas de FAEs apresentou um padrão de conectividade funcional mais próxima do normal. Reforçando esses achados, foi demonstrado, por meio das análises de correlação, que o circuito amígdalo-hipocampal e a rede de modo padrão apresentaram maior conectividade quando utilizadas maiores doses de FAEs.

A investigação dos efeitos dos FAEs, entretanto, apresenta uma série de limitações que exige uma interpretação cautelosa dos resultados encontrados. Em primeiro lugar, os pacientes avaliados estavam sob regime heterogêneo de medicamentos e, portanto, a implicação real de cada FAE é impossível de ser determinada. Outro aspecto importante foi o uso da dosagem prescrita e não os níveis séricos para a determinação de doses altas e baixas. Um estudo utilizando metodologia semelhante para determinação da carga de FAEs mostrou que os efeitos adversos dos FAEs não estão correlacionados com esta taxa, mono ou politerapia (CANEVINI et al., 2010). Portanto, um paciente pode atingir a dose máxima tolerada, mesmo usando uma dosagem considerada baixa. Outro ponto importante que pode ser cuidadosamente visto é a metodologia de aquisição BOLD. O "estado de repouso" completo é difícil de alcançar e, portanto, as imagens são suscetíveis a artefatos que podem não ser identificados prontamente.

CONCLUSÃO

Áreas de conectividade funcional anormal estão presentes em pacientes com ELTm, sendo apresentadas em padrão mais difuso na ELTm esquerda. Além disso, também foi constatado uma alteração na conectividade funcional relacionada a carga de FAEs, demonstrando que pacientes utilizando doses maiores de FAEs apresentam conectividade funcional mais próxima da normalidade.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, G. D. Phenobarbital: Biotransformation. In: LEVY, R.H. et al.(Eds). **Antiepileptic Drugs**, 3. ed. New York: Raven Press, 1995, p. 305-312.

ANDREWS-HANNA, J. R.; SMALLWOOD, J.; SPRENG, R. N. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1316, n. 1, p. 29-52, 2014.

ANGELES, De K. F. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 22, n. 4, p. 489-501, 1981.

ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. **Neuroimage**, v. 38, n. 1, p. 95-113, 2007.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. (Ed.).**Neuroscience**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

BELTRAMINI, G. C.; CENDES, F.; YASUDA, C. L. The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 5, n. 2, p. 238-246, 2015.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BERKOVIC, S. F. et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. **Annals of neurology**, v. 29, n. 2, p. 175-182, 1991.

BESSON, P. et al. Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 100, p. 135-144, 2014.

BETTING, L. E.; GUERREIRO, C. A. M. Tratamento das epilepsias parciais. **Journal of Epilepsy**, v. 14, n. 2, p. 25-31, 2008.

BIANCHIN, M. M. et al. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy research**, v. 116, p. 34-39, 2015.

BLUME, W. T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal

semiology:report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1212-1218, 2001.

BONILHA, L. et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. **Archives of neurology**, v. 61, n. 9, p. 1379-1384, 2004.

BRIGGS, S. W.; GALANOPOULOU, A. S. Altered GABA signaling in early life epilepsies. **Neural Plasticity**, v. 2011, p. 16, 2011.

CATALDI, M.; AVOLI, M.; VILLERS-SIDANI, E. Resting state networks in temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 54, n. 12, p. 2048-2059, 2013.

CANEVINI, M. P. et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 797-804, 2010.

CHEUNG, H.; KAMP, D.; HARRIS, E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. **Epilepsy research**, v. 13, p. 107-112, 1992.

COLLINS, D. Louis et al. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. **Human brain mapping**, v. 3, n. 3, p. 190-208, 1995.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, 1989. 30(4): p. 389-99.

DALE, A. M.; FISCHL, B.; SERENO, M. I. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. **Neuroimage**, v. 9, n. 2, p. 179-194, 1999.

DECKERS, C. L. P. et al. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. **Epilepsia**, v. 38, n. 5, p. 570-575, 1997.

DICHTER, M. A.; BRODIE, M. J. New antiepileptic drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 24, p. 1583-1590, 1996.

ENGEL, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 6, p. 796-803, 2001.

ENGEL JR, J.; WIEBE, S.; FRENCH, J. American Epilepsy Society;

American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. **Neurology**, v. 60, n. 4, p. 538-547, 2003.

ENGEL, J.; PEDLEY, T. A.; AICARDI, J. (Ed.). **Epilepsy: a comprehensive textbook**. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

FERNANDES, M. J. S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estudos avançados**, v. 27, n. 77, p. 85-98, 2013.

FISCHL, B.; SERENO, M. I.; DALE, A. M. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. **Neuroimage**, v. 9, n. 2, p. 195-207, 1999.

FISCHL, B. et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral cortex**, v. 14, n. 1, p. 11-22, 2004.

FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014

FOX, P. T. et al. Glucose During Focal Physiologic Neural Activity Nonoxidative Consumption. **Science**, v. 241, p. 462-464, 1988.

FOX, M. D.; RAICHLE, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 700-711, 2007.

GILSON, V. **Modelagem matemática-computacional da conectividade cerebral em ressonância magnética funcional para o estudo do estado de repouso**. 2011. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa Interunidades de Informática, Universidade de São Paulo, 2011.

GLOOR, P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: LUDERS, H. O. (Ed.). **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press, p.6889-6903, 1991.

GOLDBERG, M. E.; HUDSPETH, A. J. Principles of neural science. **Principles of neural science**, 2000.

GUERREIRO, C.A.M. et al. (eds). Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

HILGETAG, C. et al. Anatomical connectivity defines the organization of

clusters of cortical areas in the macaque and the cat. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 355, n. 1393, p. 91-110, 2000.

LEACH, J. P. Antiepileptic Drug Therapy. In: Daroff, R.B.; Aminoff, M. J. **Encyclopedia of the neurological sciences**. Academic press, 2014. p. 224-232.

MARSON, A. G. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 369, n. 9566, p. 1000-1015, 2007.

MARTINONI, M. et al. Pathology-Based Approach to Seizure Outcome After Surgery for Pharmacoresistant Medial Temporal Lobe Epilepsy. **World neurosurgery**, v. 90, p. 448-453, 2016.

MASUDA, N.; AIHARA, K. Global and local synchrony of coupled neurons in small-world networks. **Biological cybernetics**, v. 90, n. 4, p. 302-309, 2004.

MATHERN, G. W. et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 118, n. 1, p. 105-118, 1995.

MATSUBARA, T. et al. The patient had a normal magnetic resonance imaging and temporal lobe epilepsy secondary to a porencephalic cyst but showed structural lesions (hippocampal sclerosis). **Epilepsy & behavior case reports**, v. 1, p. 153-156, 2013.

MOHANRAJ, R.; BRODIE, M. J. Outcomes in newly diagnosed localizationrelated epilepsies. **European Journal of Epilepsy**, v. 14, n. 5, p. 318-323, 2005.

MUELLER, S. G. et al. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis. **Epilepsia**, v. 51, n. 8, p. 1436-1445, 2010.

OGAWA, S. et al. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. **Annual review of biophysics and biomolecular structure**, v. 27, n. 1, p. 447-474, 1998..

PANAYIOTOPOULOS, C. P. **A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: Based on the new ILAE diagnostic scheme**. Bladon Medical Pub, 2002.

PATSALOS, P. N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. **Epilepsia**, v. 46, n. s9, p. 140-148, 2005.

RAICHLE, M. E. et al. A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 2, p. 676-682, 2001.

PEREIRA, F. R. S. et al. Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. **BMC neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 66, 2010.

ROGER, J. et al. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, v. 30, p. 389-399, 1989.

RORDEN, C.; BRETT, M. Stereotaxic display of brain lesions. **Behavioural neurology**, v. 12, n. 4, p. 191-200, 2000.

ROWAN, A. J. et al. New onset geriatric epilepsy A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. **Neurology**, v. 64, n. 11, p. 1868-1873, 2005.

RUDOLPH, U. et al. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acidA receptor subtypes. **Nature**, v. 401, n. 6755, p. 796-800, 1999.

SANEI, S; CHAMBERS, J. A. **EEG signal processing**. John Wiley & Sons, 2013.

SATISHCHANDRA, P.; TRIMBLE, M. R. On being seizure-free. **Epilepsy & Behavior**, v. 2, n. 1, p. 4-7, 2001.

SILVA, A. V. da; CABRAL, F. R. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, p. 39-45, 2008.

SLOVITER, R. S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. **Comptes Rendus Biologies**, v. 328, n. 2, p. 143-53, 2005.

SOEDER, B. M. et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 80, n. 8, p. 894-899, 2009.

SONG, S. K. et al. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. **NeuroImage**, v. 17, n. 3, p. 1429-1436, 2002.

SZAFLARSKI, P.; ALLENDORFER, J. B. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 24, n. 1, p. 74-80, 2012.

TALAIRACH, J.; TOURNOUX, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. 1988.

TANAKA, E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 87-92, 1999.

VLOOSWIJK, M. C. G. et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. **Neurology**, v. 77, n. 10, p. 938-944, 2011.

VOETS, N. L. et al. Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 135, n. 8, p. 2350-2357, 2012.

WAITES, A. B. et al. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. **Annals of neurology**, v. 59, n. 2, p. 335-343, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (W.H.O.). **Epilepsy**. CENTRE, M. Geneva: WHO - Media centre 2015.

WHITFIELD-GABRIELI, Susan; NIETO-CASTANON, Alfonso. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. **Brain connectivity**, v. 2, n. 3, p. 125-141, 2012.

WILLIAMSON, P. D. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. **Annals of Neurology**, v. 34, n. 6, p. 781-7, 1993.

YASUDA, C. L. et al. Voxel-based morphometry and epilepsy. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 10, n. 6, p. 975-984, 2010.

YASUDA, C. L. et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. **Epilepsy research**, v. 105, n. 1, p. 250-255, 2013.

Y CAJAL, S. R. Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés. **Maloine**, Paris, p. 774-838, 1909.

ANEXO A

APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

 Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609 e-mail secretaria: capeliup@fmb.unesp.br kleber@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
--	---	--

Botucatu, 08 de dezembro de 2016 OF. 126/2016-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
DD. Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Caro Dr. Luiz Eduardo,

Atendendo a solicitação de Vossa Senhoria, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4192/2012) "Investigação das epilepsias focais utilizando análise quantitativa do vídeoencefalograma e da neuroimagem", aprovado por esse CEP em 07/12/2012, foi desenvolvido pela aluna **Fernanda Furlanetto Bellentani**, com objetivo de Tese de Doutorado, sobre orientação de Vossa Senhoria.

Através de documento postado no CEP em 07/12/2016, o título do Projeto sofreu alteração, passando a denominar-se "Avaliação dos efeitos das medicações antiepilépticas na conectividade cerebral de pacientes com epilepsia do lobo temporal por meio de neuroimagem" por sugestão da banca de qualificação.

Após a defesa do referido projeto é necessário entrar no site do CEP onde está disponível o **Modelo de Relatório Final de Atividades**, o qual deverá ser elaborado e enviado para análise final, e consequente arquivamento.

Atenciosamente,


Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTES



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Protocolo de Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DAS EPILEPSIAS FOCAIS UTILIZANDO ANÁLISE QUANTITATIVA DO VÍDEO- ELETROENCEFALOGRAMA E DA NEUROIMAGEM

Convidamos o (a) senhor (a) a participar deste estudo sobre epilepsia que será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e terá como duração média de 48 meses. A epilepsia é uma doença cerebral que leva a crises epiléticas (convulsivas) e tem diversas causas.

Solicitamos o seu consentimento para utilizarmos as informações contidas no seu prontuário, onde serão analisados os dados referentes aos sintomas de sua doença (por exemplo, como evoluiu ao longo do tempo, como foi o tratamento) e resultados de exames já existentes (eletroencefalograma, tomografia e ressonância de crânio).

O senhor (a) será submetido a um eletroencefalograma com duração de 20 minutos. O eletroencefalograma é um exame que faz parte da avaliação rotineira das epilepsias, dura de 20-30 minutos, não provoca nenhuma dor e é realizado por meio de eletrodos colocados no couro cabeludo fixados com uma pasta. No caso de crises frequentes e incontroláveis com remédio, um exame de vídeo-eletroencefalograma que filma as crises apresentadas pelo senhor será realizado.

Em seguida, será agendada uma data para realização de um exame de ressonância magnética de crânio. A ressonância é uma técnica radiológica que permite a visualização de imagens do interior do nosso corpo de maneira não invasiva sem uso de radiação. Este exame também não provoca dor, e o senhor deverá ficar deitado em uma superfície plana situada abaixo de um aparelho que cobrirá sua cabeça e seu pescoço, por aproximadamente 30-45 minutos. Quanto aos riscos, não há, até o momento, documentação de efeitos adversos significativos da ressonância magnética no corpo humano.

Garantimos que o senhor (a) terá acesso, a qualquer momento, às informações relacionadas à pesquisa, tendo total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar deste estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade de seu atendimento neste hospital.

Gostaríamos também de salientar que o (a) senhor (a) terá garantido o sigilo e a privacidade durante e após o andamento desta pesquisa, isto é, não será possível identificar sua pessoa (citação de seu nome, seu registro de prontuário, etc).

Informamos que não haverá qualquer tipo de pagamento ou remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Os possíveis benefícios incluem proporcionar maior grau de conhecimento sobre esta doença, podendo contribuir no tratamento de outros indivíduos em condições semelhantes futuramente.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



INFORMAÇÕES DE NOMES, TELEFONES E E-MAIL DO RESPONSÁVEL PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Patrícia Sanches / Prof. Dr. Luiz Eduardo Betting: (14) 3811 6260
e-mail: lebetting@hotmail.com

"Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143."

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

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Serão realizadas duas cópias e eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

data

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CONTROLES



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Protocolo de Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DAS EPILEPSIAS FOCAIS UTILIZANDO ANÁLISE QUANTITATIVA DO VÍDEO- ELETROENCEFALOGRAMA E DA NEUROIMAGEM

Convidamos o (a) senhor (a) a participar deste estudo sobre epilepsia que será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e terá como duração média de 48 meses. A epilepsia é uma doença cerebral que leva a crises epiléticas (convulsivas) e tem diversas causas.

O senhor (a) será submetido a um exame de ressonância magnética de crânio. A ressonância é uma técnica radiológica que permite a visualização de imagens do interior do nosso corpo de maneira não invasiva sem uso de radiação. Este exame também não provoca dor, e o senhor deverá ficar deitado em uma superfície plana situada abaixo de um aparelho que cobrirá sua cabeça e seu pescoço, por aproximadamente 30-45 minutos. Quanto aos riscos, não há, até o momento, documentação de efeitos adversos significativos da ressonância magnética no corpo humano.

Garantimos que o senhor (a) terá acesso, a qualquer momento, às informações relacionadas à pesquisa, tendo total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar deste estudo.

Gostaríamos também de salientar que o (a) senhor (a) terá garantido o sigilo e a privacidade durante e após o andamento desta pesquisa, isto é, não será possível identificar sua pessoa (citação de seu nome, seu registro de prontuário, etc).

Informamos que não haverá qualquer tipo de pagamento ou remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Os possíveis benefícios incluem proporcionar maior grau de conhecimento sobre esta doença, podendo contribuir no tratamento futuramente.

**INFORMAÇÕES DE NOMES, TELEFONES E E-MAIL DO RESPONSÁVEL
PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA**

Patrícia Sanches / Prof. Dr. Luiz Eduardo Betting: (14) 3811 6260
e-mail: lebetting@hotmail.com

“Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de
Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.”



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



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

Nome do participante ou responsável

____ Assinatura do participante ou responsável data

Nome da testemunha

____ Assinatura da testemunha data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o
objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e
vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento.
Serão realizadas duas cópias e eu me comprometo a fornecer uma cópia desse
formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador

____ Assinatura do pesquisador data