MAURÍCIO LIMA LOBATO

**Epilepsias generalizadas idiopáticas: fatores clínicos e de
neuroimagem relacionados ao difícil controle medicamentoso**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lobato, Maurício Lima
Epilepsias generalizadas idiopáticas : fatores
clínicos e de neuroimagem relacionados ao difícil
controle medicamentoso / Maurício Lima Lobato. --
São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Luiz Henrique Martins Castro.

Descritores: 1.Epilepsia 2.Mioclonia 3.Substância
branca 4.Imagem por ressonância magnética
5.Epilepsia tipo ausência 6.Convulsões
7.Eletroencefalografia

USP/FM/DBD-100/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Raimundo e Juciléa

A quem dedico mais este passo no meu caminho pela Medicina

AGRADECIMENTOS

Aos **pacientes** participantes do estudo e às suas famílias, os quais, cientes de sua valorosa colaboração, doaram seu tempo e esforço em contribuição ao desenvolvimento do conhecimento neurológico a respeito das epilepsias generalizadas idiopáticas.

Aos voluntários integrantes do **grupo controle**, cuja participação foi fundamental para que pudéssemos ampliar o conhecimento médico sobre as epilepsias e assim auxiliar pacientes com essa doença.

Aos meus pais, **Raimundo e Juciléa**, que me inspiraram e me estimularam a seguir pelo caminho dos estudos e da Medicina, estando ao meu lado em todos os passos desse caminho.

À minha esposa **Andrea**, minha companheira em todos os momentos, pelo apoio e compreensão sobre os caminhos que optei na Medicina e na vida.

Às minhas filhas **Camila e Aline**, razões originais que me levaram a seguir pelo caminho da pós-graduação e das realizações.

Ao **Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro**, referência de conhecimento médico e compromisso com a Medicina, pela paciência e orientações durante o período de elaboração do estudo, assim como durante toda minha trajetória na neurologia desde a residência médica.

Ao **Dr. Lucas Ávila Lessa Garcia**, com quem tive a oportunidade de compartilhar os momentos de elaboração do estudo, pelo auxílio nos assuntos neurorradiológicos.

À **Dra. Carmen Lisa Jorge**, exemplo de conhecimento neurológico e atenção aos aprendizes da Medicina, pela paciência e orientações durante a qualificação da Tese.

Ao **Dr. Erich Talamoni Fonoff** e ao **Dr. Ellison Fernando Cardoso**, amigos e companheiros desde a Faculdade de Medicina e de quem tive a oportunidade de receber valorosas orientações durante a qualificação da Tese.

Ao **Dr. Edson Amaro Júnior**, pelo suporte ao nosso projeto de pesquisa e acolhimento de nosso estudo junto ao InRad.

À **Dra. Rosa Maria Valério**, pelo apoio na rotina de atendimento no ambulatório de epilepsia e auxílio na análise de traçados eletrencefalográficos.

À **Dra. Bettina Martins Castro** e à **Dra. Juliana Passos de Almeida**, que nos auxiliaram nos primeiros momentos de nosso estudo junto aos procedimentos e rotinas do LIM 44.

Ao **Dr. Khalil Taverna Chaim** e à **Dra. Maria Concepción García Otaduy**, pelo auxílio nas tarefas relacionadas ao processamento de imagens do nosso projeto.

Ao **Dr. Fábio de Aquino Capelli** e ao **Dr. Leandro Luongo de Matos**, pela amizade e auxílio na elaboração da Tese.

Ao **Gilson Vieira**, pelo auxílio na elaboração da análise estatística de nosso estudo.

A **Thais Figueira**, pelo suporte junto às questões administrativas durante o período de nossa pesquisa.

À **Vera Santos**, pelo carinho e apoio junto à rotina de atendimento no ambulatório de neurologia.

À **Rosana Maurelli**, pelo auxílio e orientações junto à rotina de realização do exame de ressonância magnética.

À **Mara** e à **Adelinda**, pela colaboração no atendimento aos pacientes e voluntários no setor de ressonância magnética e no LIM 44.

“Creio para compreender, e compreendo para crer melhor.”

Santo Agostinho

(354 - 430)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação e dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva do Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Epilepsias generalizadas idiopáticas.....	6
2.1.1 Perspectiva histórica das epilepsias generalizadas idiopáticas	6
2.1.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos das epilepsias generalizadas idiopáticas.....	9
2.1.3 Aspectos eletrencefalográficos nas EGI	16
2.1.4 Aspectos anatômicos e fisiopatológicos	20
2.1.5 Aspectos terapêuticos e farmacológicos.....	23
2.1.6 Aspectos genéticos e hereditários	28
2.1.7 Refratariedade nas epilepsias generalizadas idiopáticas	31
2.2 Neuroimagem nas epilepsias generalizadas idiopáticas.....	33
2.2.1 RM convencional nas EGI	33
2.2.2 DTI.....	34
2.2.3 Volumetria.....	37
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivos primários	41
3.2 Objetivos secundários.....	42
4 MÉTODOS	42

4.1 Desenho do estudo	42
4.2 Ética	43
4.3 Casuística	43
4.3.1 Participantes do estudo (pacientes e controles)	43
4.4 Análise de características clínicas, eletrencefalográficas e farmacológicas	46
4.4.1 Aspectos clínicos	46
4.4.2 Aspectos farmacológicos	47
4.5 Exame de Ressonância Magnética	48
4.5.1 Equipamento	48
4.5.2 Posicionamento	48
4.5.3 Protocolo de aquisição de imagens	48
4.5.4 Sequências de pulso	49
4.6 Análise das imagens de RM	50
4.6.1 Análise das imagens de DTI	51
4.6.1.1 Pré-processamento	51
4.6.1.2 Processamento	52
4.6.2 Análise volumétrica das imagens	54
4.7 Análise estatística	56
5 RESULTADOS	58
5.1 Demografia das amostras	58
5.2 Análise de parâmetros clínicos	60
5.3 Análise de parâmetros de DTI	68
5.4 Análise de parâmetros volumétricos	87
6 DISCUSSÃO	91
6.1 Seleção da amostra	91
6.2 Refratariedade nas EGI	92
6.3 Características clínicas	93
6.4 Padrões eletrencefalográficos	95
6.5 Aspectos de DTI nas EGIs	96

6.6 Aspectos de análise volumétrica nas EGIs	98
6.7 Confrontação de métodos de neuroimagem avançada.....	100
6.8 Limitações do estudo	100
6.9 Perspectivas.....	101
7 CONCLUSÕES	103
8 ANEXOS	104
ANEXO A: Documento de aprovação para a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP.....	104
ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	105
ANEXO C: Análise volumétrica I	109
ANEXO D: Análise volumétrica II	110
ANEXO E: Análise volumétrica III	111
ANEXO F: Análise volumétrica IV	112
ANEXO G: Análise volumétrica V	113
ANEXO H: Análise volumétrica VI.....	114
ANEXO I: Fórmula e doses padrão para cálculo da carga de drogas antiepilépticas	115
ANEXO J: Cálculo do volume normalizado.....	115
ANEXO K: Identificação e dados demográficos dos pacientes do grupo refratário (GR).....	115
ANEXO L: Identificação e dados demográficos dos pacientes do grupo não refratário (GNR)	116
ANEXO M: Identificação e dados demográficos dos participantes do grupo controle (GC)	117
ANEXO N: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas forceps minor e forceps major nos parâmetros DA, DR, DM e AF.....	118
ANEXO O: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas radiação talâmica anterior direita e radiação talâmica anterior esquerda nos parâmetros DA, DR, DM e AF.....	119
ANEXO P: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas feixe angular do cíngulo direito e feixe angular do cíngulo esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF.....	120

ANEXO Q: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas giro do cíngulo direito e giro do cíngulo esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF	121
ANEXO R: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo longitudinal inferior direito e fascículo longitudinal inferior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF	122
ANEXO S: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo parietal longitudinal superior direito e fascículo parietal longitudinal superior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF	123
ANEXO T: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo temporal longitudinal superior direito e fascículo temporal longitudinal superior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF	124
ANEXO U: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo uncinado direito e fascículo uncinado esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF	125
ANEXO V: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo controle para análise volumétrica (áreas alteradas)	126
ANEXO X: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo não refratário para análise volumétrica (áreas alteradas)	127
ANEXO Z: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo refratário para análise volumétrica (áreas alteradas)	128
9 REFERÊNCIAS	129

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Anisotropia fracional
ANOVA	Analysis of variance (análise de variância)
CBZ	Carbamazepina
CEOL	Complexo espícula-onda lenta
CLB	Clobazam
CTCG	Crises tônico-clônicas generalizadas
CZP	Clonazepam
CNB	Convulsões neonatais benignas
DA	Difusividade axial
DAE	Droga anti-epiléptica
DM	Difusividade média
DR	Difusividade radial
DTI	Diffusion tensor imaging (imagem por tensor de difusão)
EAI	Epilepsia ausência da infância
EAJ	Epilepsia ausência da juventude
ECTCD	Epilepsia com crises tônico-clônicas do despertar
EEG	Eletrencefalograma
EGI	Epilepsia generalizada idiopática

EMBL	Epilepsia mioclônica benigna do lactente
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
EPMEA	Epilepsia precipitada por modos específicos de ativação
ESM	Etossuximida
PB	Fenobarbital
PHT	Fenitoína
ILAE	International League Against Epilepsy
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
OEGI	Outras epilepsias generalizadas idiopáticas
OXC	Oxcarbazepina
PE	Poliespícula
RM	Ressonância magnética
TBSS	Tract-based spatial statistics (estatística espacial baseada em tratos)
TPM	Topiramato
TRACULA	Tracts constrained underlying anatomy (anatomia subjacente constrita a tratos)
VBM	Voxel based morphometry (morfometria baseada em voxels)
VPA	Vaproato de sódio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha do tempo com epileptologistas de destaque na compreensão e estudo das EGI. Fonte: Arquivos German Epilepsy Museum Kork.	8
Figura 2: Padrão eletrencefalográfico generalizado (complexo espícula-onda lenta a 3 Hz). Fonte: Arquivos HCFMUSP.	19
Figura 3: Teoria centrencefálica. Fonte: Arquivos German Epilepsy Museum Kork.	23
Figura 4: Diagrama com seleção de pacientes e controles.....	44
Figura 5: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: giro do cíngulo direito; 2: fascículo uncinado direito.....	72
Figura 6: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial	72
Figura 7: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fascículo uncinado direito; 2: fórceps major	73
Figura 8: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial	73
Figura 9: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps minor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado direito ..	76
Figura 10: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial	76
Figura 11: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps minor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: giro do cíngulo esquerdo; 4: giro do cíngulo direito; 5: fascículo longitudinal inferior; 6: fascículo longitudinal superior parietal direito; 7: fascículo longitudinal superior temporal direito	77
Figura 12: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial	77

Figura 13: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps menor; 2: giro do cíngulo direito; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado direito 81

Figura 14: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial 81

Figura 15: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps menor; 2: giro do cíngulo esquerdo; 3: giro do cíngulo direito; 4: fascículo longitudinal inferior direito; 5: fascículo longitudinal superior parietal direito; 6: fascículo longitudinal superior temporal direito 82

Figura 16: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial 82

Figura 17: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps menor; 2: radiação talâmica anterior esquerda; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado esquerdo 85

Figura 18: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial 85

Figura 19: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps menor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: radiação talâmica anterior esquerda 86

Figura 20: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial 86

Figura 21: Identificação de áreas comprometidas em análise volumétrica nos pacientes do grupo não refratário (GNR), incidências sagital, axial e coronal. 1: córtex cerebelar direito; 2: córtex cerebelar esquerdo; 3: tálamo direito; 4: hipocampo esquerdo; 5: hipocampo direito; 6: diencéfalo ventral esquerdo; 7: diencéfalo ventral direito; 8: corpo caloso segmento médio-posterior; 9: corpo caloso segmento central 90

Figura 22: Identificação de áreas comprometidas em análise volumétrica nos pacientes do grupo refratário (GR), incidências sagital, axial e coronal. 1: hipocampo esquerdo; 2: hipocampo direito; 3: núcleo acumbens direito; 4:

amígdala direita; 5: diencéfalo ventral esquerdo; 6: diencéfalo ventral direito; 7: corpo caloso segmento médio-posterior	90
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela comparativa das classificações ILAE de 1989, 2001 e 2010	15
Tabela 2: Demografia das amostras	59
Tabela 3: Perfil geral de DAEs	61
Tabela 4: Utilização de DAEs habituais – usuários e doses	62
Tabela 5: Utilização de DAEs não habituais – usuários e doses.....	63
Tabela 6: Utilização de benzodiazepínicos – usuários e doses	64
Tabela 7: Carga total média de drogas antiepiléticas.....	65
Tabela 8: Antecedentes familiares e pessoais	65
Tabela 9: Síndromes epiléticas	66
Tabela 10: Perfil eletrencefalográfico	67
Tabela 11: Perfil global de áreas e parâmetros de DTI	69
Tabela 12: Análise de Anisotropia Fracional (AF)	71
Tabela 13: Análise de Difusividade Média (DM).....	75
Tabela 14: Análise de Difusividade Radial (DR).....	80
Tabela 15: Análise de Difusividade Axial (DA)	84
Tabela 16: Análise volumétrica	89

RESUMO

Lobato ML. *Epilepsias generalizadas idiopáticas: fatores clínicos e de neuroimagem relacionados ao difícil controle medicamentoso* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) associam-se a controle satisfatório de crises e a exames de neuroimagem convencionais normais. Métodos de neuroimagem avançada, como DTI (diffusion tensor imaging) e VBM (voxel based morphometry), permitiram melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no comportamento clínico das EGIs. O objetivo do estudo foi avaliar diferenças clínicas entre pacientes com EGI não refratária e refratária, assim como avaliar as diferenças entre pacientes com EGI não refratária, refratária e indivíduos saudáveis através de ressonância por DTI e VBM. Avaliamos 40 pacientes com características clínicas e eletroencefalográficas de EGI, sendo 22 pacientes com EGI não refratária (GNR) e 18 pacientes com EGI refratária (GR). Participaram do estudo 20 indivíduos saudáveis, os quais compuseram o grupo controle (GC). O grupo GR apresentava maior número de pacientes usuários de fármacos benzodiazepínicos ($p=0,01$) e de fármacos antiepilépticos não-valproato ($p=0,02$). Pacientes do grupo GR também utilizavam doses maiores de VPA que os pacientes do grupo GNR ($p=0,03$) e recebiam maior carga total média de fármacos antiepilépticos ($p=0,04$). Observou-se, em relação aos 16 feixes e tratos avaliados nos índices de DTI (AF, DM, DR, DA) que houve diferença estatística do grupo GNR em relação ao GC em duas áreas do índice AF (anisotropia fracional), seis áreas do índice DM (difusividade média), seis áreas do índice DR (difusividade radial) e seis áreas do índice DA (difusividade axial), assim como houve diferença estatística do grupo GR em relação ao GC em duas áreas do índice AF, sete áreas do índice DM, seis áreas do índice DR e três áreas do índice DA. Entre as 94 regiões estudadas por VBM, observou-se redução volumétrica estatística em nove áreas de interesse no GNR quando em comparação ao GC e em sete áreas de interesse no GR quando em comparação ao GC. Não se observaram diferenças entre os grupos GNR e GR nos parâmetros avaliados por DTI ou por VBM. Como esperado, observamos que pacientes com EGI refratária mais frequentemente utilizam fármacos antiepilépticos de segunda linha ou não habituais a este tipo de epilepsia. O estudo permitiu concluir que o comprometimento encefálico nas EGIs analisadas é difuso e envolve áreas habitualmente não associadas a estas epilepsias, como o hipocampo e outras áreas temporais, e que os achados imagenológicos não se associam à refratariedade clínica dos pacientes.

Descritores: Epilepsia; Mioclonia; Substância Branca; Imagem por Ressonância Magnética; Epilepsia Tipo Ausência; Convulsões; Eletroencefalografia.

ABSTRACT

Lobato ML. *Generalized idiopathic epilepsies: clinical and neuroimaging patterns related to drug-resistance* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Generalized idiopathic epilepsies (IGEs) are usually associated with good seizure control and normal conventional neuroimaging exams. Advanced neuroimaging methods, such as DTI (diffusion tensor imaging) and VBM (voxel based morphometry) have provided a better understanding of the IGEs. This study's primary objective was to evaluate clinical differences between refractory and non-refractory IGEs, and to compare advanced MRI methods (DTI and VBM) findings in refractory and non-refractory IGE patients. Forty IGE patients were divided in two groups: 22 non-refractory (NRG) patients and 18 refractory (RG) patients. Twenty healthy subjects were enrolled as a control group (CG). RG patients received benzodiazepines ($p=0,01$) and non-valproate antiepileptic drugs ($p=0,02$) more often than NRG patients. RG group also received a higher mean total of antiepileptic drug load ($p=0,04$) than NRG group. Regarding neuroimaging methods, DTI index analysis (FA, MD, RD, AD) statistically demonstrated that NRG group had two compromised areas on FA (fractional anisotropy) index, six areas on MD (mean diffusivity) index, six areas on RD (radial diffusivity) index and six areas on AD (axial diffusivity) index, when compared to CG. On RG group, DTI index analysis statistically demonstrated that this group had two compromised areas on FA index, seven areas on MD index, six areas on RD index and three areas on AD index, when compared to CG, of 16 analyzed areas of interest. VBM analysis of 94 regions of interest showed reduced volumes in nine areas in the NRG group when compared to CG and in seven areas of interest in the RG group when compared to CG. We found no differences on DTI and VBM parameters comparing NRG and RG groups. As expected, refractory IGE patients received second line or non-usual antiepileptic drugs for this epilepsy type more often than non-refractory patients. We concluded that brain involvement's in IGEs is diffuse and affects areas usually not related to this epilepsy type, such as the hippocampus and other temporal areas. Advanced neuroimaging findings in IGEs were not associated with clinical refractoriness.

Descriptors: Epilepsy; Myoclonus; White Matter; Magnetic Resonance Imaging; Epilepsy, Absence; Seizures; Electroencephalography.

1 INTRODUÇÃO

As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) caracterizam-se pela ocorrência de crises epiléticas de padrão primariamente generalizado, cuja apresentação clínica decorre de descargas elétricas cerebrais anormais com projeção difusa. Semiologicamente, as crises clínicas podem apresentar-se como crises mioclônicas, crises de ausência e crises primariamente tônico-clônicas (Berg et al., 1999).

Neste tipo de epilepsia, os padrões eletrográficos mais comumente encontrados são os de espícula-onda, poliespícula-onda e poliespículas isoladas, ambos com projeção difusa. No entanto, não é infrequente pacientes com EGI apresentem exames de eletrencefalograma com características de normalidade. Alguns pacientes apresentam exames normais durante a vida toda. Nestes casos, o diagnóstico é estabelecido pela história clínica do paciente e pela interpretação correta da semiologia das crises. Descargas epiléticas focais não são habituais, porém se ocorrem em baixa frequência não descartam o diagnóstico. A atividade de base nos eletrencefalogramas dos pacientes com EGI é habitualmente normal, embora pacientes com formas refratárias da doença possam apresentar ao longo dos anos padrões de desorganização focal ou difusa (Clemens et al., 2000).

As EGI dividem-se em subsíndromes epiléticas: epilepsia ausência da infância (EAI), epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), epilepsia ausência da juventude (EAJ), epilepsia com crises tônico-clônicas do despertar (ECTCD), as OEGI (outras epilepsias generalizadas idiopáticas), as convulsões neonatais

benignas (CNB), as epilepsias mioclônicas benignas do lactente (EMBL) e as epilepsias precipitadas por modos específicos de ativação (EPMEA). Estas diferenciam-se de acordo com os tipos de crises apresentadas, idade de instalação, padrão eletrográfico e características evolutivas, tendo por base os critérios diagnósticos e sistematização definidos pela ILAE 1989 (Seino, 2006; Rizzutti et al., 2000).

As EGIs têm substrato etiológico genético, sendo diversas as famílias de genes que se associam a esta forma de epilepsia, levando a comportamento anormal de receptores neuronais e canais transmembrana, e ao consequente desequilíbrio eletroquímico neuronal responsável pelo desencadeamento das crises epiléticas. Defeitos em receptores em canais de sódio voltagem-dependentes (SCN1B, SCN1A e SCN2A) e em receptores gabaérgicos (GABRG2) são particularmente bem estudados e descritos como envolvidos na geração de crises em pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas (Lopes-Cendes et al., 2013; Sander et al., 2000).

Do ponto de vista imagenológico, considera-se que pacientes com EGI apresentam exames de neuroimagem dentro de parâmetros de normalidade, sobretudo no que concerne a técnicas mais tradicionais de análise, como a tomografia computadorizada e cortes estruturais de ressonância magnética.

O avanço de técnicas de ressonância magnética, como a tractografia por tensor de difusão (DTI - diffusion tensor imaging) e a ressonância magnética com técnicas morfométricas, como o VBM (voxel based morphometry), permitiu uma avaliação do encéfalo de maneira mais pormenorizada e específica, sendo evidenciadas anormalidades anatômicas e fisiológicas que antes não se podiam identificar nos exames tradicionais, levando a significativo avanço para

o entendimento e diferenciação entre os diversos tipos de síndromes epiléticas.

O advento da ressonância com tractografia por DTI permitiu o estudo da estrutura de feixes e fibras de toda a substância branca encefálica, não apenas na epilepsia, mas também em outras condições neurológicas.

A análise de medidas de anisotropia em feixes de substância branca em pacientes com EGI permitiu que se verificasse, entre as diversas subsíndromes que compõem o grupo de pacientes com EGI, estados de menor integridade fisiológica de conexões neuronais entre o tálamo e regiões frontais mesiais mais destacadamente.

No que se refere às formas mais prevalentes de EGI, como a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) e a epilepsia de ausência de infância (EAI), os achados evidenciados nas séries de tractografia por DTI são ainda mais específicos, no que diz respeito à localização das anormalidades em medidas anisotrópicas. Foram constatados em estudos em pacientes com EMJ padrões alterados de anisotropia no córtex frontal mesial (Focke et al., 2014). Por outro lado, em pacientes com EAI, as alterações puderam ser evidenciadas mais comumente no tálamo (Luo et al., 2011; Yang et al., 2012). Descrições de alterações de difusividade e anisotropia mais difusas foram observadas em pacientes com EGI, tanto nos com EMJ ou EAI, como nos demais.

Raros estudos se concentraram em verificar associações entre tais estados de anormalidades em tratos e características semiológicas como refratariedade clínica ou mesmo com os padrões eletrográficos evidenciados nestas apresentações de epilepsia. Da mesma forma, o desenvolvimento de linhas de pesquisa acerca das características clínicas das EGIs nos estudos

com DTI é recente (Jiang et al., 2017) e com pouca informação disponível para que se possa comparar as constatadas alterações no DTI de pacientes com EGI com a população geral (grupos controles) ou com outras formas de epilepsia (não-EGI).

Alterações de difusividade e medidas de anisotropia em pacientes com EGI parecem ter um impacto na evolução clínica destes pacientes, levando a estigmas de maior refratariedade clínica evolutiva, como frequência maior de crises, necessidade de doses maiores de drogas antiepilépticas (DAEs) e evolução para padrões eletrográficos de pior evolução, com presença de lentificações em linha de base ou atividade generalizada ocorrendo de maneira mais sistemática.

Em consonância com os estudos em tractografia por DTI, as séries de análises por ressonância magnética com VBM ofereceram à radiologia e à neurologia um imenso arsenal de informações relativas ao estudo e compreensão das epilepsias de um modo geral e mais especificamente, em relação às EGIs (Wang et al., 2012).

Mais tradicionalmente utilizada em estudos de pacientes com epilepsias focais, como as epilepsias do lobo temporal por esclerose mesial temporal, tanto para o estabelecimento diagnóstico e programação pré-operatória destas, técnicas de análise volumétrica e morfométrica foram desenvolvidas também para estudos de outras formas de epilepsia, como as EGI.

Os estudos com técnicas de VBM demonstraram um conjunto de anormalidades volumétricas em áreas comumente associadas às EGI. Foi possível constatar perda volumétrica em áreas como o córtex mesial frontal superior e frontal basal, ocorrendo em pacientes com diversas formas de

apresentação de EGI, porém mais destacadamente em pacientes com EMJ e EAI. Associadamente a estes achados, outros estudos puderam verificar alterações volumétricas na substância cinzenta das regiões talâmicas bilaterais, sendo estas anormalidades mais comumente descritas em pacientes com EAI (Saini et al., 2013; Ronan et al., 2012).

O desafio de analisar a integridade e a morfometria encefálica global também de áreas específicas do cérebro em epilepsias consideradas classicamente não lesionais permitiu que pesquisadores pudessem constatar significativas alterações em áreas de deflagração e propagação de crises primariamente generalizadas, subvertendo o conceito de que as EGIs sejam formas de epilepsias desprovidas de anormalidades encefálicas estruturais (Shinnar et al., 2001).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epilepsias generalizadas idiopáticas

2.1.1 Perspectiva histórica das epilepsias generalizadas idiopáticas

Embora Tissot no século XVIII (1770) tivesse relatado um caso no qual um paciente de 14 anos apresentava um quadro clínico caracterizado por crises de “parada comportamental” e crises associadas compatíveis com crises tônico-clônico generalizadas (Karbowski, 2001), o que futuramente viria a ser considerada a primeira descrição objetiva de uma crise de ausência, foi apenas no século XIX que o entendimento sobre as características clínicas em torno das EGI se tornaria mais evidente (Panteliadis et al., 2017).

A busca por uma caracterização clínica mais detalhada entre os diferentes tipos de epilepsia remonta de maneira mais evidente ao século XIX, quando o psiquiatra francês Jean-Étienne Dominique Esquirol procurou estabelecer distinções entre crises epiléticas ligeiras (“Petit mal”) de crises mais graves e duradouras (“Grand mal”). Tal esforço permitiu que mais adiante, no mesmo século, Louis-Florentin Calmeil pudesse caracterizar de maneira mais clara e objetiva crises epiléticas de curta duração e sem fenômenos motores associados, as quais denominou crises de ausência. Calmeil seria ainda o primeiro a estabelecer uma correlação clínica entre crises de “Grand mal” e estado de mal epilético (Magiorkinis et al., 2014).

Ainda no século XIX, o neurologista britânico John Russel Reynolds foi o primeiro a considerar a existência de epilepsias “genuínas”, desprovidas de lesões cerebrais, e aparentemente sem causas diagnosticáveis à época, às quais viriam a ser chamadas de epilepsias idiopáticas, visto que alguns pacientes que apresentavam crises epiléticas não exibiam qualquer alteração em exame neurológico ou psíquico (Eadie, 2007).

A existência de pacientes que relatavam eventos clínicos descritos como tremores ou espasmos matinais e sem perda de consciência associada fez com que Herpin descrevesse em 1867 um tipo específico de epilepsia, a qual denominou epilepsia mioclônica juvenil. No século XX (1957), Janz e Christian apresentariam uma caracterização clínica mais detalhada da epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), com descrição de aspectos evolutivos e eletrencefalográficos, tendo em seus estudos utilizado também a denominação “Petit mal impulsivo” para descrever tais quadros. Futuramente, este tipo de síndrome epilética viria a ser chamada também de síndrome de Janz (Pearce, 2005).

A relação entre crises epiléticas e o ciclo circadiano é bem conhecida ao longo da história da medicina, porém a definitiva caracterização da associação entre EGI e sono, tendo por base a privação de sono como um dos clássicos desencadeantes de crise nos pacientes com essa forma de epilepsia foi melhor entendida apenas no século XX (Sato et al., 1973).

Consequentemente aos avanços obtidos sobre o entendimento das EGI ao longo do século XIX e início do século XX, outras características clínicas mais específicas relativas a estas puderam ser caracterizadas. Gowers, em

1885, descreveu grupos de pacientes que apresentavam o que foi inicialmente denominado de fenômeno de fotossensibilidade, posteriormente associado ao que se convencionou chamar de epilepsias fotossensíveis (Eadie, 2011).

No século XX, destaca-se ainda a contribuição de Henri Jean Pascal Gastaut e a descrição da fotoestimulação como um objetivo fator de ativação de crises e de alterações eletrencefalográficas associadas, além de importante contribuição para a descrição do envolvimento do tálamo na origem de crises generalizadas idiopáticas, estudos que desenvolveu juntamente com Wilder Penfield e Herbert Jasper (Magiorkinis et al., 2014).

Figura 1: Linha do tempo com epileptologistas de destaque na compreensão e estudo das EGI. Fonte: Arquivos German Epilepsy Museum Kork.

2.1.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos das epilepsias generalizadas idiopáticas

As síndromes epiléticas que compõem o grupo das chamadas epilepsias generalizadas idiopáticas, tendo por base a classificação ILAE 1989, são: epilepsia ausência da infância (EAI), epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), epilepsia ausência da juventude (EAJ), epilepsia com crises tônico-clônicas do despertar (ECTCD), outras epilepsias generalizadas idiopáticas (OEGI), as convulsões neonatais benignas (CNB), epilepsia mioclônica benigna do lactente (EMBL) e a epilepsia precipitada por modos específicos de ativação (EPMEA) (Kumar, 2000).

A EAI, também denominada picnolepsia, caracteriza-se pela ocorrência de crises de ausência típica, nas quais há uma súbita perda de contato com o ambiente, habitualmente com duração de segundos, sem perda associada de tônus ou presença de fenômenos motores de outra natureza, cursando com completa recuperação da consciência após este período e sem fenômenos pós-ictais. A faixa etária de início das crises tem seu pico por volta dos 5 a 7 anos de idade. Há tendência a remissão completa das crises em cerca de 35% dos casos (Wirrell et al., 1996). Outros tipos de crises podem ocorrer, porém de maneira infrequente, como crises mioclônicas, crises tônico-clônico generalizadas ou mesmo apresentações diversas das crises de ausência. Entre os principais desencadeantes de crises entre os pacientes com EAI, destacam-se a hiperventilação e a fotossensibilidade, a qual pode ocorrer em variáveis frequências (Poleon et al., 2017). Ocorrem predominantemente em crianças do sexo feminino e há forte suscetibilidade genética nesta forma de epilepsia

(Wallace et al., 1998). As EAI representam aproximadamente 10% das epilepsias em idade escolar (de Figueiredo Gomes et al., 2013).

A EMJ, ou síndrome de Janz, destaca-se pela ocorrência de crises mioclônicas, habitualmente descritas pelo paciente como uma sensação de “tremor” ou breves “espasmos” em segmentos axiais (tronco, cabeça) do corpo, braços ou pernas. As crises são de breve duração, da ordem de segundos ou minutos, porém podem ocorrer de maneira sucessiva. Não há perda de consciência durante as crises e as mesmas são descritas na maioria das vezes como não incapacitantes pelos pacientes, não os impedindo de realizar suas atividades habituais. De incidência predominantemente matinal, possui como destacado desencadeante de crises a ocorrência de fotoestímulo em variáveis frequências (Poleon et al., 2017). A faixa etária habitual de início das crises é dos 12 aos 18 anos de idade. É considerada uma forma de epilepsia com tendência a controle satisfatório de crises, embora a remissão completa seja incomum (Baykan et al., 2008). Crises de ausência ou tônico-clônico generalizadas podem ocorrer em associação em cerca de 14 a 39% dos casos e quando ocorrem sugerem uma evolução clínica mais refratária. As EMJ representam cerca de 2,9 a 9% das epilepsias. Há histórico familiar em aproximadamente 17 a 50% dos casos e de crises febris em cerca de 4% dos casos (Bastos et al., 2009; Figueiredo et al., 1999; Gelisse et al., 2001).

A EAJ caracteriza-se pela ocorrência de crises de ausência típica, como nas EAI, porém com idade de início em faixa etária mais posterior, habitualmente dos 10 aos 17 anos. Além de ocorrer de maneira mais tardia que as EAI, possui característica clínica evolutiva associada a uma menor

frequência de crises, porém com uma tendência a uma maior duração das crises (6 segundos na EAI, 16 segundos na EAJ). O padrão eletrográfico habitual é ritmado como nas EAI, porém ocorrendo em maior frequência (3,5 a 4 Hz). Os fatores desencadeantes mais habituais são os mesmos das EAI, e crises mioclônicas ou tônico-clônico generalizadas podem ocorrer associadamente. Há boa resposta terapêutica na maioria dos casos (Bastos et al., 2009).

Forma de EGI descrita por Janz, a ECTCD corresponde a grupo de pacientes que se caracterizam pela ocorrência de crises primariamente tônico-clônicas logo após o despertar, preferencialmente durante as primeiras 2 horas após acordar. É uma forma rara de epilepsia. A ocorrência de outros tipos de crises não é habitual neste grupo de pacientes. A faixa etária de início das crises é dos 6 aos 20 anos de idade, havendo elevada taxa de recorrência de crises após suspensão das DAEs (63 a 83% dos casos). Histórico familiar é descrito em cerca de 10% dos casos (Rizzutti et al., 2000).

As OEI correspondem a grupo de pacientes com crises clínicas compatíveis com crises primariamente generalizadas (ausências típicas, mioclônicas, CTG) porém ocorrendo em frequência extremamente variável, havendo, no entanto, uma ocorrência maior de CTG em relação aos outros tipos de crises. Não há, neste grupo de pacientes, um padrão relativamente homogêneo de apresentação clínica no que diz respeito a características evolutivas. No entanto, há características comuns a outras formas de EGI, como padrão eletrencefalográfico generalizado, evolução clínica benigna e boa

resposta a DAEs habitualmente utilizadas para casos de EGI (Kumar, 2000; Mullins et al., 2007).

Os pacientes com CNB representam grupo predisposto a evoluir para o diagnóstico de uma EGI excepcionalmente (Aso et al., 1992). São pacientes que, apesar de apresentarem uma evolução clínica neonatal dentro de parâmetros de normalidade em termos de desenvolvimento neuropsicomotor para a faixa etária, podem passar a apresentar crises clínicas com características predominantemente clônicas ou de apneia, com predominância em crianças do sexo masculino. Habitualmente, tais crises costumam ocorrer entre a quarta e sexta semana de vida, quando então há uma forte tendência de remissão das crises após este período. Quando as crises persistem após este período, pode ocorrer evolução para uma EGI. Nestes casos, há forte componente hereditário nesta forma de epilepsia (CNBF) (Petit et al., 1980).

A EMBL é uma forma muito rara de epilepsia, na qual ocorrem crises com características mioclônicas em crianças com desenvolvimento neuropsicomotor e clínico absolutamente normal, embora uma minoria significativa (21 a 41%) possa apresentar distúrbios comportamentais ou cognitivos no futuro, sugerindo uma inadequação do termo “benigno” a estes pacientes. As crises iniciam-se durante o período lactente e ocorrem, em sua maioria, em crianças do sexo masculino. Antecedente familiar de epilepsia ou de crise febril podem ocorrer em cerca de 14 a 29% dos casos. Nos casos em que há antecedente familiar de primeiro ou segundo grau, há uma predisposição maior de que estas crianças venham a desenvolver no futuro alguma outra forma de EGI (Fejerman, 1996).

As EPMEA, cuja denominação na literatura médica é tão variável quanto as formas de ativação descritas, e frequentemente descritas como “epilepsias reflexas”, são uma forma peculiar de EGI na qual os fatores precipitantes distinguem-se dos fatores habituais desencadeantes de crises epilépticas generalizadas ou mesmo focais. Eventos clínicos ou habituais do dia a dia como música (epilepsia musicogênia), leitura (epilepsia primária da leitura), sons específicos (epilepsia acusticogênica), estímulos táteis ou mesmo nociceptivos (epilepsia reflexa somatossensitiva), crises de vertigens (epilepsia vestibular) são formas raras de epilepsia, na qual as crises habitualmente se manifestam na forma de crises primariamente generalizadas (tônicas, CTCG, ausências ou mioclônicas) em pessoas com desenvolvimento motor normal e ocorrência de padrão eletrencefalográfico generalizado, fazendo com que tal forma de epilepsia seja compreendida como uma EGI (Stefansson et al., 1977; Arican et al., 2017).

A ocorrência de desenvolvimento neuropsicomotor absolutamente normal, ausência de disfunções cognitivas associadas, exames estruturais convencionais de neuroimagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio, sem alterações, associados a forte tendência a controle satisfatório de crises é característica clínica evolutiva comum a todas as formas de EGI.

Na grande maioria dos casos, as EGIs têm sua fase inicial na infância ou adolescência, porém são descritos casos de início na idade adulta, os quais apresentam comportamento clínico semelhante aos das EGI habituais, apresentando, porém, uma tendência maior a apresentar crises

desencadeadas por fatores específicos (Marini et al., 2003; Nicolson et al., 2004).

O entendimento clínico habitual é o de que as CTCG nos pacientes com EGI ocorrem de maneira mais ocasional e em pacientes mais refratários, à exceção dos pacientes com ECTCD (Gesche et al., 2017). No entanto, há literatura dissonante desta compreensão, demonstrando que as CTCG são a forma mais prevalente de crises em pacientes com EGI (Mullins et al., 2007).

Os termos e denominações utilizados para o entendimento e classificação desta forma de epilepsia (EGI) evoluíram ao longo do tempo, demonstrando, ao mesmo tempo, uma evolução na compreensão desta síndrome epilética e também uma dificuldade em classificar as mesmas, tamanha a heterogeneidade de apresentações clínicas dentro de um mesmo espectro clínico evolutivo e de padrões eletrográficos (Tabela 1).

Tabela 1: Tabela comparativa das classificações ILAE de 1989, 2001 e 2010

ILAE 1989	ILAE 2001	ILAE 2010
Epilepsias e síndromes generalizadas idiopáticas	Epilepsias generalizadas idiopáticas	Síndromes eletroclínicas agrupadas por idade de início
Convulsão neonatal benigna	Epilepsia de ausência mioclônica	Epilepsia mioclônica do lactente
Epilepsia mioclônica benigna do lactente	Epilepsia mioclônica benigna da infância	Epilepsia com ausência mioclônica
Epilepsia de ausência da infância	Epilepsia de ausência da infância	Epilepsia de ausência da infância
Epilepsia de ausência da juventude	Epilepsia idiopática com fenótipos variáveis	Epilepsia de ausência da juventude
Epilepsia mioclônica juvenil	Epilepsia de ausência com mioclonias palpebrais	Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia com crises TC do despertar	Epilepsia por ausência de fixação	Epilepsia com crises TC somente
Outras epilepsias generalizadas idiopáticas (não classificáveis)	Epilepsias generalizadas idiopáticas não classificáveis	Epilepsia de causa desconhecida (não síndrômica)
Epilepsias com crises precipitadas por modos específicos de ativação	Epilepsia fotossensível	Epilepsias reflexas
Legenda: Evolução da Classificação ILAE ao longo dos anos.		

2.1.3 Aspectos eletrencefalográficos nas EGI

Sob o ponto de vista eletrencefalográfico, os padrões paroxísticos habituais de atividade elétrica cortical que podem ser captados no EEG de escalpo nos pacientes com EGI são as poliespículas (PE) e os complexos espícula-onda lenta (CEOL), ambos com projeção generalizada (Poleon et al., 2017; Renzel et al., 2016).

A sincronicidade é outra característica relevante e muito típica dos exames de EEG de muitos pacientes com EGI. A presença de CEOL na frequência de 3 Hz é um padrão muito característico das EAI e corresponde, em conjunto com outros achados clínicos, ao fator primordial para o diagnóstico desta determinada síndrome de EGI. Já nas EAJ, o padrão síncrono pode igualmente ocorrer, porém não de forma tão prevalente e estereotipada, com grande variabilidade na frequência da sincronicidade.

No caso das EMJ, forma mais comum de EGI, o paroxismo mais frequentemente observado são as PE, as quais costumam se apresentar de maneira difusa, porém sem o sincronismo observado nos CEOL.

Na grande maioria dos pacientes com EGI a atividade eletrencefalográfica de base é normal, sobretudo na faixa etária de início das crises, não sendo observados padrões de lentificação focal ou difusa. No entanto, em pacientes que apresentam EGI e ocorrência de crises frequentes, ou seja, fora do padrão habitual de controle ou remissão de crises, ondas lentas podem ocorrer tanto com uma apresentação mais focal ou localizada, mas também de forma mais difusa (Clemens et al., 2000). Tal característica

eletrencefalográfica corresponde a uma evolução clínica que pode ser associada a uma maior predisposição a refratariedade durante o curso de uma EGI ao longo da vida.

A ocorrência de atividade epileptiforme focal em pacientes com EGI não é habitual, visto que o padrão de paroxismos é generalizado e frequentemente típico destas síndromes epiléticas (Figura 2). É possível, no entanto, que descargas epiléticas focais ocorrendo em baixa frequência possam ser observadas em pacientes com EGI, o que, dentro de um contexto clínico compatível, não exclui o diagnóstico de alguma das síndromes de EGI (Seneviratne et al., 2014). A presença de tal característica neurofisiológica é atribuída na literatura médica a uma evolução clínica possível em pacientes com EGI em pacientes em idade adulta. A descrição da entidade clínica GOFE (generalized onset seizures with focal evolution), refere-se a este grupo de pacientes, cujo entendimento clínico e fisiopatológico é de fundamental importância na medida em que o diagnóstico destes pacientes pode ser confundido em algum momento com uma epilepsia focal, levando a equívocos diagnósticos e dificuldades clínicas para se conduzir o caso (Linane et al., 2016).

Descargas focais podem ainda ser observadas em pacientes com *dual pathology*, visto que um mesmo paciente pode apresentar dois tipos associados de síndromes epiléticas, uma generalizada e outra focal (Khaing et al., 2014). Nestes casos, habitualmente as descargas focais são mais localizadas e estereotipadas, devendo estas serem investigadas com exames de neuroimagem a fim de se esclarecer se há alguma lesão encefálica focal

associada e qual é a natureza da mesma. As alterações focais mais frequentemente descritas em casos de *dual pathology* são das displasias focais corticais, embora lesões de outra natureza também possam ocorrer, como má-formação arteriovenosa, esclerose múltipla ou esclerose de hipocampo (Sharma et al., 2014).

Da mesma forma, a presença de outros padrões eletrográficos não habituais para pacientes com EGI podem ocorrer, como lentificações difusas e presença de ritmo alfa em regiões anteriores (Clemens et al., 2000).

Drogas antiepiléticas comumente utilizadas no tratamento das EGI podem também levar a modificações no padrão eletrográfico destes pacientes. A utilização de valproato de sódio, droga antiepilética mais utilizada no tratamento deste grupo de pacientes, pode ao longo do tempo provocar atenuações na apresentação da atividade epileptiforme de um determinado paciente, ou até mesmo o desaparecimento dos paroxismos em humanos e em modelos experimentais (Rassner et al., 2015; Ziyatdinova et al., 2015; Clemens et al., 2014).

Figura 2: Padrão eletrencefalográfico generalizado (complexo espícula-onda lenta a 3 Hz). Fonte: Arquivos HCFMUSP.

2.1.4 Aspectos anatômicos e fisiopatológicos

A presença de um padrão eletrencefalográfico generalizado e típico das EGI, assim como a apresentação clínica dos casos, correlaciona-se com modelos de ativação de circuitos neurais que envolvem áreas encefálicas mais específicas, como o tálamo e conexões tálamo-corticais, e foram bem caracterizados por Jasper na década de 40 (Hunter e Jasper, 1949), visto que foi possível constatar nestas regiões um padrão de disparos neuronais que se alternava entre uma atividade tônica e uma atividade oscilatória de disparos, as quais apresentaram associação clínica nos modelos estudados. É sugerido também que este aspecto fisiopatológico envolvido no deflagrar de uma crise primariamente generalizada ocorra em consequência de disfunções do controle talâmico ou mesmo de gânglios da base sobre estas vias. Em consonância aos achados gráficos em modelos animais, estudos com cintilografia puderam identificar padrões de hipermetabolismo talâmico em pacientes em crises de ausência, reforçando a ideia de que estas regiões estariam envolvidas na fisiopatologia das EGI. Os mecanismos envolvidos nesta teoria, a qual foi denominada teoria centrencefálica (Figura 3), foram de fundamental importância para o entendimento da origem das crises epiléticas primariamente generalizadas (Prevett et al., 1995).

A teoria da origem neocortical das crises primariamente generalizadas observadas em casos de pacientes com EGI foi observada em modelos animais, sugerindo que outras áreas encefálicas disfuncionais poderiam igualmente estar envolvidas no deflagrar de crises das EGI, sobretudo em crises

com padrão de atividade eletrencefalográfica tipo espícula-onda. Estes estudos puderam ainda evidenciar que os padrões gráficos generalizados observados não se iniciavam de maneira bilateral e síncrona, mas de maneira rapidamente espalhada. O avanço na compreensão sobre o envolvimento neocortical na origem das crises primariamente generalizadas veio se associar ou mesmo a se contrapor aos estudos que sugeriam origem centrencefálica para a origem de tais crises, constituindo um debate presente ainda no dias atuais (Steriade e Contreras, 1998; Anazini et al., 1996).

O papel da substância negra *pars reticulata* (SNPR) nos sistemas de origem das crises em pacientes com EGI tem sido progressivamente estudado, sendo observada esta associação em modelos que apresentavam crises com características mioclônicas. Nestes estudos, pôde-se observar que a SNPR poderia atuar como região moduladora das ativações gabaérgicas envolvidas na origem das crises (Deransart et al., 2001).

Em associação ao papel de estruturas anatômicas envolvidas no deflagrar de crises de ausência ou mioclônicas, o papel de canais transmembrana neuronais iônicos e não iônicos na origem das EGI é amplamente discorrido na literatura médica (Hahn e Neubauer, 2009). A disfunção de canais neuronais de sódio e cálcio é frequentemente associada à origem das crises, assim como à perda de atuação de neurotransmissores inibitórios (gabaérgicos) e a um aumento da atuação de neurotransmissores excitatórios (glutamato, aspartato) sobre receptores pós-sinápticos. Da mesma forma, o esclarecimento do papel genético na origem de alterações fisiológicas dos canais transmembrana neuronais tem sido progressivamente especificado,

levando epilepsias que apresentem este perfil genético e fisiopatológico a serem denominadas canalopatias (Kullmann, 2010).

Os principais neurotransmissores envolvidos nas disfunções do controle neuronal sobre o deflagrar das crises em pacientes com EGI são os sistemas glutamatérgico (sistema tálamo-cortical) e gabaérgico (células reticulares do tálamo), os quais desempenham atividade oposta durante a ocorrência das crises, sendo o primeiro responsável por estimular áreas neocorticais envolvidas no deflagrar das crises e o segundo envolvido na inibição desta atividade em nível talâmico. Os receptores benzodiazepínicos também foram associados ao deflagrar das crises (Savic et al., 1994; Benedek et al., 2016), sendo observada hiperexpressão dos mesmos em núcleos cerebelares e uma redução da atividade benzodiazepínica nos núcleos talâmicos durante crises de ausência.

A ocorrência de fatores relacionados a autoimunidade na origem das epilepsias tem sido uma linha de pesquisa de avanço crescente na neurologia. A presença de anticorpos anti-GM1 e anti-GAD em pacientes com formas refratárias de epilepsias focais pôde ser demonstrada. Tais anticorpos foram identificados em baixa prevalência em pacientes com EMJ (1%) e sua identificação não pôde ser associada a evolução clínica mais refratária (Aykutlu et al., 2005; Peltola et al., 2000). No entanto, a demonstração de que 34% dos pacientes com epilepsia apresentavam algum anticorpo relacionado a condições médicas autoimunes pode sugerir que o impacto da autoimunidade na apresentação clínica de uma determinada forma de epilepsia pode ser muito maior do que o atualmente conhecido (Brey e Escalante, 1998).

Figura 3: Teoria centrencefálica. Fonte: Arquivos German Epilepsy Museum Kork.

2.1.5 Aspectos terapêuticos e farmacológicos

O arsenal de drogas antiepiléticas (DAEs) utilizado para o tratamento das EGIs é vasto, sendo ampla a literatura médica que evidencia evolução clínica com excelente controle de crises em pacientes com escolhas terapêuticas apropriadas ao caso. Entre as medicações habitualmente utilizadas para o tratamento de pacientes com EGI, destacam-se o valproato de

sódio, a etossuximida, a lamotrigina, o topiramato, o levetiracetam e os benzodiazepínicos, como o clobazam e o clonazepam.

A DAE mais comumente utilizada para casos de EGI é o valproato de sódio (VPA), frequentemente a primeira opção terapêutica para a maioria dos casos. Sua ação farmacodinâmica primordial atua como agonista das vias gabaérgicas envolvidas na modulação das crises primariamente generalizadas. A medicação é habitualmente bem tolerada, porém a ocorrência de efeitos adversos (queda de cabelo, tremores, hepatotoxicidade) e sintomas de intolerabilidade gástrica podem contribuir para uma baixa adesão do paciente ao tratamento, prejudicando o ideal controle das crises (Nicolson et al., 2004; Kim et al., 2016).

Embora o valproato de sódio seja a medicação de primeira linha em pacientes com EGI, a exacerbação na frequência de crises na vigência deste fármaco é descrita (Beuchler et al., 2007). Este comportamento paradoxal do VPA em pacientes com esta forma de epilepsia é incomum.

A etossuximida (ESM) é, juntamente ao VPA, uma DAE de primeira escolha no tratamento das EAI e de uso exclusivo a estas, oferecendo satisfatório controle clínico à maioria dos pacientes. Embora seja considerada medicação de primeira linha nas EAI, há literatura que aponte que a ESM deve ser considerada DAE de primeira linha nos casos de EAI e o VPA de segunda linha, tendo em vista melhor controle de crises com ESM nestes casos (Garzon et al., 2016). O mecanismo de ação deste fármaco consiste no bloqueio dos canais de cálcio de localização talâmica. Habitualmente bem tolerada, pode, no

entanto, apresentar intolerância por efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, dispepsia).

A utilização da lamotrigina (LTG) em monoterapia ou mesmo em politerapia tem sido crescente entre as DAEs indicadas para pacientes com EGI. Seu mecanismo farmacodinâmico principal consiste no bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e seus respectivos disparos repetitivos de ativação, assim como na inibição de sistemas de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e o aspartato. Tal fármaco é habitualmente bem tolerado, provido de efeitos colaterais clínicos ou neurologicamente significativos. A LTG é indicada preferencialmente no tratamento de pacientes com crises de ausência, sendo relatada piora no controle de crises em pacientes com crises mioclônicas (Nicolson et al., 2004; Kim et al., 2016; Beran et al., 1998).

A opção terapêutica pela utilização do topiramato (TPM) para o tratamento de casos de EGI tem sido preconizada quase que exclusivamente em regime de politerapia e raramente como medicação de primeira escolha. Sua farmacodinâmica se dá por mecanismos múltiplos de ação, como ativação de vias gabaérgicas de controle, modulação dos canais de sódio voltagem-dependentes e ação potencializadora nos receptores NMDA. A ocorrência de nefrolitíase é efeito colateral bem relatado, porém associado a casos de utilização por longos períodos e em doses mais elevadas (Nicolson et al., 2004).

Análogo do piracetam, o levetiracetam (LEV) é DAE de utilização crescente em pacientes com EGI. O levetiracetam tem seu mecanismo de ação

caracterizado pela inibição parcial das correntes intraneuronais de cálcio em associação à reversão parcial das correntes de entrada de GABA e de glicina. Acredita-se que este fármaco atue adicionalmente na fusão das vesículas envolvidas na exocitose de neurotransmissores. Os efeitos adversos mais frequentemente observados nesta medicação são a sonolência e a astenia (Krauss et al., 2003).

O uso de medicações benzodiazepínicas, como clobazam (CLB) e o clonazepam (CZP), ocorre em situações específicas como períodos de ajuste de dosagem de medicação, sobretudo em pacientes com elevada frequência de crises durante o curso da doença. De tal forma, sua utilização nunca ocorre em regime de monoterapia ou como primeira escolha. Sua ação farmacológica decorre por ativação de sistemas gabaérgicos inibidores envolvidos na modulação das crises e por ação direta nos receptores benzodiazepínicos associados a estas vias. Os efeitos colaterais habituais são relacionados a sonolência e perda de concentração.

No acompanhamento clínico de um paciente com EGI, não é raro que este grupo de pacientes passe pela experiência de utilizar alguma DAE que não seja habitualmente indicada para este perfil de pacientes. A utilização de medicações como carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), fenitoína (PHT) ou fenobarbital (PB) é frequentemente relatada em séries de pacientes com EGI, evidenciando que muitas vezes a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico mais preciso pode levar a equívocos de escolha terapêutica, prejudicando o controle clínico e levando o paciente a vir ser considerado como “refratário”, quando na verdade ele está apenas na vigência de um tratamento

inadequado ao seu caso. Por outro lado, pacientes com EGI podem passar a apresentar durante o curso de sua doença certos padrões eletrencefalográficos de natureza focal, levando os médicos a optar pela utilização de medicações sem clara indicação para uma determinada síndrome generalizada idiopática. Da mesma forma, há pacientes com EGI que podem apresentar semiologia clínica de crises muito semelhante ou indistinguível das crises de pacientes portadores de epilepsias focais, como no caso de mioclonias assimétricas ou com versões cefálicas associadas, as quais podem ser clinicamente confundidas com crises parciais simples motoras, ou como no caso de crises de ausência que podem vir a ser interpretadas como crises parciais complexas (Gelisse et al., 2004; Thomas et al., 2006; Kenyon et al., 2014; Genton et al., 2000).

O valproato de sódio (e suas formas derivadas como o ácido valproico e divalproato de sódio) é o fármaco antiepiléptico de primeira escolha para pacientes com EGI, porém, há pacientes que não toleram esta linhagem de medicação mesmo em doses baixas. Neste sentido, medicações que habitualmente são consideradas de segunda escolha ou para serem utilizadas em regime de politerapia de forma coadjuvante, passam a ser, na prática, as medicações de primeira escolha para certos pacientes e estes não devem obrigatoriamente ser considerados como refratários (Beran et al., 1998).

Há que se ressaltar que a apropriada escolha da medicação antiepiléptica a ser utilizada é um dos critérios necessários para que se possa determinar uma epilepsia como controlada ou como refratária (Kwan et al., 2011).

2.1.6 Aspectos genéticos e hereditários

O avanço na compreensão do pano de fundo genético envolvido na origem das EGI fez com que as sociedades internacionais de estudo e pesquisa em epilepsia passassem a denominá-las epilepsias genéticas, embora tal termo não seja ainda corrente na prática clínica e também devido ao fato de que o papel genético na origem de crises epiléticas não esteja restrito às EGIs.

Apenas uma minoria das EGIs se deve a uma expressão monogenética (2 a 8%) e estas, quando ocorrem, habitualmente expressam a formação de disfunções de canais transmembrana como os canais de sódio voltagem-dependentes ou potássio-dependentes, permitindo a apropriada utilização do termo canalopatia para se referir a epilepsias decorrentes de disfunção da atuação de canais neuronais transmembrana (Nicita et al., 2012).

Na maioria das vezes, no entanto, a expressão clínica de uma determinada EGI se deve a combinações complexas de genes que codificam canais iônicos ou não iônicos disfuncionais participantes dos mecanismos de deflagração de crises epiléticas primariamente generalizadas. A chance de um gêmeo monozigótico de um paciente com EGI vir a apresentar crises convulsivas é estimada em 70 a 95%, assim como a de um parente em primeiro grau de um paciente com EGI pode vir a ter crises em 5 a 8% das situações, comportamento clínico que infere um papel genético na origem desta forma de epilepsia (Lopes-Cendes et al., 2013).

As EAI foram associadas à presença do gene CHRNA4 (cromossomo 20q), porém estudos em famílias de pacientes com esta apresentação clínica identificaram associação com os genes KCNA1B, CLCN2, SLC8A3, SLC4A3, SLC2A1, SCN1A, os quais puderam também ser associados a outras formas de epilepsia (Sander et al., 2000; Striano et al., 2012; Mullen et al., 2010).

As EAJ foram associadas a combinações alélicas dos genes GR1K1 e OPRM1, o qual também tem sido implicado na origem de outras formas de EGI (Prasad et al., 2013).

A EMJ foi associada ao gene BRD2 (cromossomo 6p), cuja codificação pode resultar em estados de hiperexcitabilidade neocortical e desorganização da conectividade neural. O gene ME2 (cromossomo 18q) também tem sido implicado na expressão clínica das EMJ, frequentemente em interação com outras famílias de genes, como no caso do BRD2. Outros genes também são associados à expressão clínica das EMJ, frequentemente em associação a outros genes, como o CX36 (cromossomo 15q), EFHC1, GABRG2, LG14, CLCN2, CHRNA7, (cromossomo 15q) CACNB4, CHRM3 (cromossomo 5q), MAST4 (cromossomo 5q) e o GABRA1, sendo que este também pôde ser identificado em pacientes com epilepsia de ausência (Pal et al., 2003; Delgado-Escueta et al., 2002).

Em pacientes com ECTCD, mutações no gene SCN1A foram identificadas, as quais também foram encontradas em formas não remissivas de EAI e em pacientes com GEFS+.

Os genes SCN1A, SCN1B, SCN2A e GABRG2 foram associados às GEFS+ (*generalized epilepsies with febrile seizures*), grupo específico de

pacientes com EGI cujo comportamento clínico caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma EGI em pacientes com histórico de crises febris (Wallace et al., 1998; Scheffer e Berkovic, 1997; Helbig et al., 2015; Camfield, 2015). Nesta forma de epilepsia, observa-se comportamento hereditário de padrão autossômico dominante.

Mutações localizadas nos cromossomos 19q, 2q e 12q também foram associadas a formas de EGI, embora nenhum gene específico associado a estes cromossomos tenha sido identificado.

O espectro de genes que pode atuar na expressão clínica de uma determinada forma de epilepsia é diverso, imenso e ainda não completamente especificado. Procura-se diferenciar genes que atuam diretamente no processo de epileptogênese de genes que atuam como cofatores neste processo, sendo apenas responsáveis pela alteração da regulação de outros genes envolvidos, habitualmente aumentando a suscetibilidade dos mesmos em direção a uma apresentação clínica, sendo estes denominados de genes de suscetibilidade.

Os genes de suscetibilidade atuam como moduladores de alterações genéticas primárias (mutações) e podem ser identificados em diversas formas de epilepsias, focais ou generalizadas, idiopáticas ou lesionais, como o CHRNA4, cujas mutações foram identificadas tanto em pacientes com EAI como em pacientes com epilepsia focal (epilepsia do lobo frontal autossômica dominante) ou mesmo em outras doenças de natureza neurológica como a doença de Parkinson idiopática (Lee et al., 2007).

Nas EGIs, o padrão autossômico dominante de herança é o mais frequentemente observado e pode estar associado a diversas alterações genéticas primárias ou a genes de suscetibilidade.

Embora o perfil genético dos pacientes com EGI seja progressivamente estudado e elucidado, a determinação de polimorfismos que possam se associar a formas mais refratárias da doença ainda representa um desafio. Pacientes com EGI e perfil genotípico ABCB1 se associaram a melhor evolução clínica que pacientes com genótipo CYP2C9, CYP2C19, UGT e SCN1A (Sanchez et al., 2010) em estudo que avaliou o comportamento clínico de diversas formas de epilepsia e mecanismos de resistência terapêutica, sugerindo que os mecanismos de refratariedade possam estar relacionados a falhas no metabolismo e transporte dos fármacos antiepiléticos.

2.1.7 Refratariedade nas epilepsias generalizadas idiopáticas

As características clínicas avaliadas na grande maioria dos estudos sobre epilepsias generalizadas idiopáticas as descrevem em termos de síndromes caracterizadas nas classificações ILAE, sendo a classificação ILAE 1989 a mais comumente utilizada. A utilização da terminologia referente a esta classificação, não apenas na prática clínica como também na literatura médica, evidencia a complexidade envolvida em seu entendimento, a despeito dos esforços de epileptologistas em aprimorar o modo como se avalia e diagnostica estas formas de epilepsia (Kumar, 2000; Dreifuss, 1989).

Os estudos acerca da refratariedade das EGIs ainda são relativamente escassos, de modo que a grande maioria dos estudos não as avalia quanto ao comportamento refratário que se observa em seu aspecto clínico, sendo que estas podem demonstrar características de difícil controle em sua evolução, como tratamento farmacológico em regime de politerapia e utilização de fármacos de linhagem benzodiazepínica (Gomez-Ibanez et al., 2017).

A pobreza de estudos acerca da refratariedade clínica das EGIs, em contraponto à vasta literatura médica que avalia estas epilepsias ocorre provavelmente pelo pressuposto de que esta forma de epilepsia caracteriza-se por apresentar uma evolução clínica favorável no que se refere ao controle de crises e boa inserção do paciente no contexto social, embora a grande maioria dos pacientes com EGI necessite do uso contínuo de fármacos antiepilépticos ao longo da vida (Deckers, 2002).

O termo refratário é frequentemente utilizado nos estudos, sendo razoavelmente homogêneo no conhecimento neurológico saber que uma determinada forma de epilepsia é refratária e aquela outra não. A opção de utilização do termo “epilepsia droga-resistente” em sua tradução literal, (*drug-resistant epilepsy*) por parte da ILAE, que é definida como epilepsia na qual foram feitas tentativas de controle de crise com pelo menos duas DAEs adequadas em regime de monoterapia ou politerapia, demonstra o papel central em que a escolha do fármaco antiepiléptico exerce neste relevante conceito, embora tal conceito não contemple de maneira objetiva a definição do que seja controle de crise (Kwan et al., 2011). Há que se distinguir, no entanto, o que se denomina refratário do que se concebe por refratariedade.

O conceito de refratariedade pode ser utilizado de forma diversa e heterogênea para os diferentes tipos de epilepsia (Garzon, 2002), tendo em vista a subjetividade do impacto de algumas crises na vida do paciente.

É possível fazer uma distinção daquilo que se pretende definir como refratariedade de outros conceitos frequentemente utilizados, como recorrência, intratabilidade ou cronicidade das epilepsias, embora as dificuldades em uniformizar os conceitos sejam as mesmas (Alvarenga et al., 2007).

A evolução clínica refratária de uma EGI pode ocorrer ainda por uma falta de suspeita clínica desta forma de epilepsia na faixa etária adulta, visto que, na maioria das vezes, seu início clínico se manifesta na infância ou adolescência (Grunewald et al., 1994).

2.2 Neuroimagem nas epilepsias generalizadas idiopáticas

2.2.1 RM convencional nas EGI

No que concerne às epilepsias generalizadas idiopáticas, métodos de neuroimagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética tradicional reforçaram por muito tempo o entendimento de que as síndromes de EGI caracterizavam-se por ausência de lesões encefálicas, em contraste com outras síndromes epiléticas, nas quais era possível evidenciar através destes métodos lesões focais ou padrões específicos de anormalidades estruturais.

A natureza idiopática das síndromes de EGI passou a ser, no entanto, reavaliada na medida em que ocorreu o avanço das técnicas de neuroimagem, sobretudo com a disponibilização de aparelhos de RM com maior campo magnético e maior sofisticação técnica. A partir de meados da década de 90, estudos com RM passaram a descrever a presença de anormalidades estruturais em pacientes com EGI, mais especificamente em pacientes com EMJ, nos quais foi possível observar padrões imagenológicos compatíveis com microdisgenesia cortical e espessamento de substância branca nas regiões meso-frontais, porém sem estabelecer àquela altura um claro nexo de causalidade entre estas alterações e o quadro clínico de EMJ (Woermann et al., 1999). Padrões compatíveis com atrofia cerebelar e em áreas mesiais foram descritos em pacientes com crises generalizadas idiopáticas, obedecendo também padrão visto em outras formas de epilepsia (Bekkelund et al., 1996).

Embora com menor sensibilidade em relação a outros métodos de neuroimagem avançada, a RM convencional permitiu evidenciar que 24% dos pacientes com EGI apresentavam anormalidades estruturais identificáveis, porém estas apresentavam natureza inespecífica e não necessariamente correlacionadas à origem das crises daqueles pacientes (Betting et al., 2006).

2.2.2 DTI

A técnica de DTI (diffusion tensor imaging) representou significativo avanço no que diz respeito à identificação de anormalidades estruturais encefálicas que pudessem se associar ao quadro clínico das EGI, iluminando a

interpretação clínica quanto às informações outrora evidenciadas nos exames de RM convencional e permitindo reconsiderar a visão clássica da natureza idiopática deste tipo de síndrome epiléptica (Yang et al., 2017; Correa et al., 2017).

Através desta técnica, é possível analisar o estado de integridade e a fisiologia dos feixes e tratos de substância branca encefálicos, os quais são analisados tendo por base alterações no movimento browniano das moléculas de água que compõem o ambiente intracelular dos neurônios dos feixes e tratos avaliados. É possível, desta forma, avaliar o processo de difusão da água nas áreas de interesse. A difusão da água é avaliada de acordo com a interação de vetores que representam o movimento da água dentro de estruturas encefálicas. A difusão da água dentro de fibras mielinizadas é denominada difusão anisotrópica e caracteriza-se pelo deslocamento das moléculas de água por uma direção primária. A difusão isotrópica caracteriza-se pelo movimento multidirecional e não restrito da água, o que ocorre em estruturas contendo líquido cefalorraquidiano, por exemplo.

Desta forma, as características da difusão anisotrópica das moléculas de água em tecidos neuronais podem ser utilizadas como parâmetro da integridade e do comportamento fisiológico destes tecidos. As principais propriedades avaliadas na RM por DTI são a difusividade média (DM) e a anisotropia fracional (AF) das áreas avaliadas, de forma que a difusividade média representa a magnitude de difusão da água e a anisotropia fracional corresponde ao estado de integridade das fibras avaliadas.

Os tensores correspondem a parâmetros direcionais representativos do movimento das moléculas de água, os quais são equacionados e transformados em imagem através de algoritmo de processamento gráfico. A ocorrência de aumento da difusividade média (DM) ou de diminuição da anisotropia fracional (AF) pode corresponder a disfuncionalidade fisiológica na área avaliada ou lesão de substância branca no feixe ou trato observado.

Contrapondo-se ao entendimento habitual de que as EGIs se caracterizam por ausência de anormalidades estruturais ou com anormalidades de caráter inespecífico, a RM por DTI pôde demonstrar através de diversos estudos a presença de uma série de anormalidades em feixes e tratos de substância branca. Em estudos realizados em pacientes com EAI, a presença de redução nos valores de AF e elevação nos índices de DM foram observadas em estruturas como o joelho do corpo caloso, gânglios da base (caudado, putâmen, globo pálido) e circuito tálamo-cortical (Luo et al., 2011; Yang et al., 2012; Liang et al., 2015) o que foi verificado também em modelos animais (Chahboune et al., 2009) de epilepsias de ausências.

Nos pacientes com EMJ, estudos com RM por DTI demonstraram anormalidades microestruturais em feixes de substância branca ocorrendo de maneira mais difusa e mais pronunciadamente no giro frontal superior. Foram observadas também alterações em áreas comuns a outras formas de EGI, como corpo caloso, trato corticoespinal, fascículos longitudinais superior e inferior, e área motora suplementar (Focke et al., 2014; Keller et al., 2011; O'Muirheartaigh et al. 2011; Kim et al., 2012).

Desta forma, a RM por DTI representa técnica mais sensível que a RM convencional para a detecção de anormalidades microestruturais em pacientes com EGI, permitindo também um avanço na compreensão e na assistência clínica ao diagnóstico das EGI.

A particularidade desta técnica de neuroimagem avançada, na qual é permitido avaliar com riqueza de informações características de feixes e tratos de substância branca, ou seja, áreas encefálicas possivelmente envolvidas na origem das crises das EGIs, não foi o suficiente para que se desenvolvesse entre os epileptologistas uma sólida literatura médica sobre refratariedade nas EGIs. A maioria dos estudos de refratariedade com esta técnica se concentra na avaliação das epilepsias focais, destacadamente nas epilepsias do lobo temporal.

2.2.3 Volumetria

O desenvolvimento de técnicas de RM para análise morfométrica de áreas de interesse imagenológico veio conferir ao estudo das epilepsias novo arsenal de ferramentas de imagem para melhor compreensão desta condição médica, assim como auxiliar na tomada de decisões durante a prática clínica.

As técnicas de RM com análise de segmentação permitem avaliar áreas encefálicas específicas no que concerne à espessura cortical, área de superfície e composição volumétrica. Com a utilização deste recurso é possível, através de algoritmos de processamento gráfico, determinar, de

acordo com as características segmentares de uma determinada região de interesse, seu aspecto morfológico, tendo por base a utilização de técnicas de morfometria baseada em voxels (VBM) e análise baseada em superfície (SBA). Estas técnicas de reconstrução de imagem vieram conferir ao entendimento das EGI informações complementares aos estudos realizados em outras técnicas estruturais (Kim et al., 2014).

No estudo das epilepsias generalizadas idiopáticas, as técnicas volumétricas demonstraram alterações microestruturais em áreas encefálicas tanto em pacientes com EAI como em pacientes com EMJ. Há, no entanto, diferenças entre as subsíndromes de EGI no que concerne às áreas comprometidas e quanto à extensão das anormalidades. Em pacientes cujas crises são predominantemente mioclônicas, o padrão mais observado de comprometimento envolve estruturas como o giro pós-central, giro do cíngulo, córtex órbito-frontal e occipital lateral, onde é possível observar significativa diminuição da espessura cortical e do volume local. Em grupos nos quais há pacientes com crises de ausência, é possível identificar a mesma localização e natureza de alterações (perda volumétrica, diminuição da espessura cortical), porém estas se apresentam de maneira mais difusa devido ao comprometimento associado de outras áreas, como o tálamo, córtex temporal inferior e a substância branca cerebelar (Park et al., 2015; Braga et al., 2015; Tae et al., 2008; Keller et al., 2012).

Além de áreas comumente associadas à fisiopatologia das EGI, como o córtex frontal mesial e o tálamo (Saini et al., 2013), em áreas frequentemente associadas à epileptogênese focal também foi possível demonstrar, através de

estudos com VBM, que estas podiam apresentar padrões de anormalidade volumétrica em pacientes com EGI. A redução de volume no lobo temporal (Goldberg et al., 2014), e mais especificamente no hipocampo (Zhou et al., 2015), pode ocorrer em pacientes com quadro clínico compatível com EGI.

O caráter difuso de anormalidades microestruturais evidenciadas por morfometria pode, no entanto, ocorrer em qualquer forma de EGI, sendo observados padrões de perda de espessura cortical e redução volumétrica ocorrendo bilateralmente em pacientes com EMJ ou EAI (Ronan et al., 2012). A existência de morfologias corticais anormais em pacientes com EGI submetidos a estudos com RM pôde também ser evidenciada nos moldes de alterações compatíveis com girificação e espessamento cortical em áreas diversas como córtex cingulado, polo occipital e córtex temporal inferior, sugerindo que pacientes com EMJ podem apresentar anormalidades imagenológicas difusas e não apenas no córtex frontal mesial (Ronan et al, 2012).

A observação de mais de um padrão de crise é um fator que se correlacionou com anormalidades microestruturais mais intensas e difusas (Park et al., 2015).

Alterações volumétricas podem ser observadas de maneira localizada e unilateral em pacientes com EGI, sugerindo que esta forma de epilepsia pode se associar a disfunções microestruturais encefálicas focais.

No entanto, a procura pelo estabelecimento de um padrão a ser evidenciado em estudos morfométricos ou volumétricos em pacientes com EGI, no sentido de procurar definir quais áreas são mais comumente afetadas e correlacioná-las a uma determinada subsíndrome de EGI tem encontrado

obstáculos devido à grande variabilidade de padrões observados nestes estudos, sendo possível encontrar literatura constatando até mesmo ausência de diferenças entre pacientes com EGI e voluntários saudáveis, no que diz respeito a análise morfométrica (McGill et al., 2014) ou mesmo pacientes com aumento da espessura cortical em áreas habitualmente correlatas às EGI (Alhusaini et al., 2013; Curwood et al., 2015), enquanto a maioria dos estudos evidencia diminuição da espessura cortical.

A presença de alterações volumétricas em pacientes com EMJ quando comparados a controles saudáveis é fortemente destacada em um grande número de estudos realizados com a utilização desta técnica (Cao et al., 2013) sendo possível observar até mesmo padrões de elevação de volume de substância cinzenta em áreas como o giro frontal medial bilateral e giro do cíngulo, assim como padrões de redução de volume de substância cinzenta nos tálamos.

Verifica-se na literatura que as anormalidades morfométricas podem persistir mesmo após um curso autolimitado de pacientes com EGI, como no caso de pacientes com EAI que evoluíram com remissão das crises (Curwood et al., 2015).

Os dados da literatura mostram uma grande variedade de padrões de comprometimento morfológico em pacientes com EGI, havendo, no entanto, o acometimento de algumas áreas preferenciais bem determinadas como no caso das EGI mais prevalentes como a EAI e a EMJ.

A persistência de anormalidades morfométricas em pacientes com EGI de comportamento remissivo pode levar a dificuldades em se estabelecer

associações entre padrões ou áreas encefálicas volumetricamente alteradas e EGI refratárias. Apesar das dificuldades em se definir objetivamente o conceito de EGI refratária, é surpreendentemente escassa a literatura neurológica no que tange à avaliação imagenológica por métodos avançados como a ressonância por volumetria na diferenciação de pacientes com evolução mais desfavorável daqueles que evoluem com controle satisfatório de crises (Kim et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos primários

- Avaliar as diferenças clínicas entre pacientes com EGI não refratária e EGI refratária.
- Avaliar e comparar as anormalidades estruturais em ressonância magnética com tractografia por DTI entre pacientes com EGI não refratária, EGI refratária e indivíduos saudáveis.
- Avaliar e comparar as anormalidades estruturais com ressonância magnética por técnica de volumetria (VBM) entre pacientes com EGI não refratária, EGI refratária e indivíduos saudáveis.

3.2 Objetivos secundários

- Estabelecer associações entre as características clínicas dos grupos de pacientes avaliados e as anormalidades encontradas em DTI e em VBM.
- Estabelecer associações entre as anormalidades encontradas em DTI com as anormalidades encontradas em VBM.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente projeto é um estudo transversal com análise de dois grupos de pacientes e um grupo controle, os quais foram comparados entre si, tendo por variáveis características clínicas semiológicas, eletrencefalográficas e imagenológicas.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Epilepsia do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em cooperação com o LIM 44 do setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia (InRad) da mesma instituição.

A coleta dos dados apresentados foi realizada no período de abril de 2014 a abril de 2016.

4.2 Ética

O projeto de pesquisa relativo ao estudo foi aprovado (ANEXO A) pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (número 0516/10).

Todos os participantes do estudo preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B).

4.3 Casuística

4.3.1 Participantes do estudo (pacientes e controles)

Os pacientes que participaram do estudo foram selecionados após revisão de 4.252 prontuários do ambulatório de epilepsia do Departamento de Neurologia do HCFMUSP, dos quais 278 foram identificados como diagnosticados com uma das síndromes de EGI ou com suspeita clínica das mesmas. Destes pacientes, 52 foram convidados aleatoriamente a participar de avaliação clínica neurológica, com o propósito de verificar se os mesmos preencheriam os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Após esta fase de pré-seleção, foram incluídos no estudo 40 pacientes, os quais foram selecionados segundo critérios de inclusão e exclusão. Doze dos pacientes convocados foram excluídos pois não preenchiam critérios clínicos e eletrográficos compatíveis com EGI (Figura 4).

O grupo controle foi composto por voluntários sem antecedentes de crises convulsivas, epilepsia ou histórico de lesões neurológicas de qualquer natureza, convocados junto a pessoas conhecidas de membros integrantes de

nosso grupo de pesquisa ou acompanhantes dos pacientes. Este grupo composto por 20 indivíduos com características demográficas semelhantes às dos grupos de pacientes.

Figura 4: Diagrama com seleção de pacientes e controles

Critérios de inclusão:

- Pacientes acompanhados em regime ambulatorial com diagnóstico clínico compatível com EGI e que, após avaliação neurológica clínica, apresentavam exame neurológico normal e semiologia clínica (por anamnese) de crises compatível com crises de EGI;
- Exame eletrencefalográfico com padrão compatível com EGI;
- Exame neurológico clínico normal;
- Idade entre 18 e 55 anos.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com crises sugestivas de origem focal;
- Pacientes com diagnóstico de epilepsia focal;
- Exame neurológico alterado;
- Lesões encefálicas de qualquer natureza evidenciadas por exame em RM convencional;
- Exame de eletrencefalograma com padrão predominantemente focal;
- Presença de contraindicações à realização de exame de RM.

Os pacientes participantes do estudo foram divididos em dois grupos, segundo os seguintes critérios de refratariedade:

Grupo Não refratário (GNR):

- Pacientes sem crises epiléticas incapacitantes por período igual ou superior a 6 meses, em uso regular de pelo menos uma medicação antiepilética apropriada;

- Este grupo foi composto por 22 pacientes.

Grupo Refratário (GR):

- Pacientes com pelo menos uma crise epilética incapacitante nos últimos 6 meses, em uso regular de pelo menos uma medicação antiepilética apropriada;
- Este grupo foi composto por 18 pacientes.

O grupo controle (C) foi composto por 20 indivíduos saudáveis, sem histórico clínico de crises convulsivas, com idade entre 18 e 55 anos e sem contraindicações à realização de exame de RM.

4.4 Análise de características clínicas, eletrencefalográficas e farmacológicas

4.4.1 Aspectos clínicos

Os pacientes participantes do estudo foram avaliados quanto às variáveis clínicas abaixo descritas:

- Idade de início das crises epiléticas;
- Antecedente pessoal de crise febril;
- Antecedente familiar de crise febril (em primeiro grau);
- Antecedente familiar de epilepsia;
- Diagnóstico de síndrome de EGI.

Em relação aos achados eletrencefalográficos, os traçados dos pacientes participantes do estudo foram avaliados quanto às características abaixo descritas:

- Atividade elétrica cerebral de base do exame de EEG, classificadas como normal ou anormal.
- Presença de padrão complexo espícula-onda lenta (CEOL);
- Presença de padrão poliespícula (PE);
- Frequência de atividade ritmada (FARit);
- Presença de paroxismos focais isolados (PFI);
- Localização dos PFI.

4.4.2 Aspectos farmacológicos

O perfil da terapêutica com fármacos antiepilépticos dos pacientes participantes do estudo foi avaliado quanto às características descritas abaixo:

- Perfil de drogas antiepilépticas utilizado durante a realização do estudo;
- Doses de drogas antiepilépticas;
- Carga de drogas antiepilépticas (ANEXO I);
- Pacientes em uso de benzodiazepínicos;
- Pacientes em uso de DAEs não habituais para EGIs (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital e outras);
- Pacientes com tratamento em regime de monoterapia;
- Pacientes com tratamento em regime de politerapia.

4.5 Exame de Ressonância Magnética

4.5.1 Equipamento

Todas as imagens avaliadas nos grupos de pacientes e controles participantes do presente estudo foram adquiridas em aparelho de 3.0 Tesla (3T) Intera Achieva (PHILIPS Healthcare, Best, Holanda), sendo utilizada bobina de prótons (H^1) de cabeça com 8 canais.

4.5.2 Posicionamento

Os participantes do estudo foram adequadamente posicionados em decúbito dorsal horizontal para a aquisição das imagens. Para estabilização da cabeça no interior da bobina foram utilizadas espumas laterais para acolchoamento e fita adesiva na região frontal, com o objetivo de manter a cabeça do participante imóvel durante o tempo de realização do exame, com o menor desconforto possível.

4.5.3 Protocolo de aquisição de imagens

Os indivíduos participantes do estudo foram submetidos ao mesmo protocolo de exame de RM, que incluiu imagens de RM estruturais ponderadas em T1, imagens por DTI e análise volumétrica por técnica de VBM com a utilização do software Freesurfer versão 5.1.0.

4.5.4 Sequências de pulso

- Sequência ponderada em T1 com a técnica Fast Field Echo (3DT1 - FFE), tridimensional, no plano sagital com parâmetros: tempo de eco (TE)= 3,2 ms; tempo de repetição (TR)= 7000 ms; tempo de inversão (TI) = 900 ms; flip angle = 8°; campo de visão (Field of view-FOV) = 240 x 240 x 180 mm³ ; matriz= 240 x 240; espessura do corte= 1 mm, sem espaçamento entre os cortes; resolução final isotrópica do voxel reconstruído = 1,0 mm³ . Tempo de aquisição: 6 minutos.
- Sequência ponderada em T2 com a técnica Turbo Spin Echo (TSE) no plano coronal oblíquo com parâmetros: TE = 80 ms; TR = 2675 ms; FOV = 78 x 230 x 184 mm³; 3 mm de espessura com espaçamento entre os cortes de 0,3 mm; Tempo de aquisição: 2 minutos e 3 segundos.
- Sequência FLAIR plano coronal oblíquo com parâmetros: TE= 120 ms; TR= 1100 ms; TI= 2800 ms; FOV = 72 x 180 x 180 mm³; espessura de corte = 3 mm; espaçamento entre os cortes = 0,3 mm; Tempo de aquisição: 3 minutos e 40 segundos.
- Sequência FLAIR no plano axial com parâmetros: TE= 130 ms; TR= 1100 ms; TI= 2800 ms; FOV = 230 x 139 x 182 mm³; espessura de corte = 4,5 mm; espaçamento entre os cortes = 0,5 mm; Tempo de aquisição: 3 minutos e 51 segundos.
- Sequências de DTI foram adquiridas com sequência de pulso spin-eco (SE) ponderada em difusão (diffusion weighted-DW) com utilização de tecnologia de aquisição de imagem em paralelo (SENSE). Foram

obtidos 70 cortes no plano axial, sem angulação, com 2 mm de espessura e escaneamento de toda a cabeça sem espaçamento entre cortes. Resolução final do voxel reconstruído = $2,0 \times 2,0 \times 2,0 \text{ mm}^3$. O valor máximo de b foi de 1000 s/mm^2 utilizando 32 direções de gradientes de difusão, não colineares. Imagens de referência com $b=0 \text{ s/mm}^2$, sem ponderação em difusão, foram também adquiridas. FOV = $256 \times 140 \times 256 \text{ mm}^3$; 48 matriz = 128×128 ; TR= 8500 ms, TE= 61 ms. Para aumentar a relação sinal-ruído das imagens, as sequências foram repetidas duas vezes no mesmo plano e localização. Tempo total de aquisição: 14 minutos.

4.6 Análise das imagens de RM

As imagens estruturais obtidas dos indivíduos participantes do estudo foram devidamente revisadas de modo a avaliar possíveis alterações ou lesões estruturais que contraindicassem a participação do indivíduo no estudo. Não foram identificadas nos exames de RM estrutural dos indivíduos incluídos no projeto alterações morfológicas que os excluísse do estudo.

4.6.1 Análise das imagens de DTI

4.6.1.1 Pré-processamento

A fase inicial de pré-processamento caracterizou-se pela conversão dos dados brutos obtidos para o formato Nifti por meio do programa r2aGUI (versão 2.7). O r2aGUI consiste em um script do MATLAB (software destinado à análise e modelagem de sistemas e algoritmos) que converte dados brutos originados em aparelhos de RM PHILIPS em formato REC/PAR, para o formato Analyze ou Nifti.

As imagens obtidas, em formato Nifti, foram reordenadas para que as imagens sem ponderação em difusão antecedessem as imagens pesadas em difusão.

As duas aquisições foram submetidas a registro linear, dando origem a uma matriz de transformação 4 x 4. No processo de registro linear foram corrigidas as distorções nas imagens de difusão induzidas pelas correntes de Foucault e pela movimentação da cabeça.

Uma vez registradas, as duas aquisições foram submetidas a manipulação matemática, sendo somadas e, posteriormente, extraída a média das duas aquisições.

A imagem final, obtida por meio da média das duas aquisições, foi a imagem utilizada para o processamento dos dados de DTI.

O processo de registro de imagens e correção de movimentos foi possível com a utilização das ferramentas Brain Extraction Tool (BET) 150 e FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT) 151, todos componentes do

FSL (FMRIB software library). O FSL consiste em um conjunto de ferramentas para análise de imagens obtido em (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) na versão 5.0.

4.6.1.2 Processamento

Os mapas de difusão utilizados foram extraídos de modo que as imagens de difusão e a respectiva tabela de gradientes (DTI Gradient TableCreator), através da qual é possível calcular a lista de vetores que descrevem as direções de difusão usadas, fossem carregadas no software Bioluminescence Suite versão 3.0.

Uma máscara binária da região encefálica foi criada e aplicada aos volumes de imagens ponderadas em difusão. O tensor de difusão foi, então, calculado apenas para os pontos pertencentes a esta máscara. Após o cálculo do tensor de difusão, foram extraídos os mapas de anisotropia fracional (AF), difusividade média (DM), difusividade radial (DR) e DA (difusividade axial), além dos autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3).

O registro da máscara de feixes e tratos obtido a partir do software Freesurfer com os mapas de difusão efetuou-se pela imagem ponderada em T1 segmentada de cada participante, a qual foi binarizada para originar uma máscara contendo os feixes e tratos de substância branca a serem analisados. Estas máscaras foram, então, registradas aos respectivos mapas de AF, DM, DR e DA. Os processos de registro foram realizados utilizando as ferramentas do FSL descritas anteriormente.

Os valores de AF (anisotropia fracional), DM (difusividade média), DR (difusividade radial) e DA (difusividade axial), e seus desvios padrão foram, então, calculados para cada um dos 16 feixes e tratos avaliados pelo estudo em todos os participantes (pacientes e controles). As áreas anatômicas avaliadas sob os respectivos parâmetros de DTI são descritas nas tabelas de resultados.

Para a comparação estatística das imagens utilizando o formato TBSS (*tract based spatial statistics*), os mapas de cada indivíduo participante devem estar no mesmo espaço estereotático, onde um voxel de determinada imagem corresponde a uma coordenada. Para isto, os mapas de AF, DM, DR e DA de cada sujeito participante são normalizados usando ferramenta de registro não linear do FMRIB. Após a normalização destes mapas, obtém-se média baseada nos dados de todos os indivíduos. O mapa alinhado de cada parâmetro de análise de cada um dos indivíduos é projetado no esqueleto do respectivo parâmetro, constituído pela média obtida e projetada sobre os feixes e tratos de substância branca.

As imagens tractográficas foram também processadas no formato TRACULA (*tracts constrained underlying anatomy*), no qual há a reconstrução automática dos feixes e tratos de substância branca obtidas através de um conjunto de imagens de RM ponderadas em difusão. Esta ferramenta utiliza o método de tractografia probabilística global com antecedentes anatômicos para a reconstrução das imagens, ocorrendo a separação de áreas de interesse tractográfico de demais áreas avaliadas pelo software Freesurfer. Este mecanismo permite a automatização da aquisição de imagens para a aplicação da tractografia. A determinação sobre quais feixes ou tratos de substância

branca possam estar comprometidos dá-se através da análise valores brutos determinados pelo *software*, tendo por parâmetro AF, DM, DR e DA, permitindo que a partir destes dados sejam configuradas as imagens em TRACULA.

4.6.2 Análise volumétrica das imagens

As imagens volumétricas com sequências ponderadas em T1 foram pós-processadas utilizando-se o software Freesurfer na versão 5.1.0. Este software possui ferramentas para o estudo automático da anatomia cortical e subcortical, permitindo, através de técnica de VBM, a reconstrução com morfometria volumétrica de imagens de RM.

O fluxo de processamento da análise de imagens de um determinado paciente é composto por um fluxo de segmentação cortical baseado nas superfícies cerebrais associado a um fluxo de segmentação subcortical baseado em volumetria, a partir de um atlas anatômico probabilístico.

Na etapa de segmentação cortical baseada nas superfícies cerebrais, são construídos modelos representando as interfaces entre a substância branca e a substância cinzenta cortical, assim como entre o córtex e a superfície pial. A partir destes parâmetros, é possível realizar a medida de diversos parâmetros anatômicos como espessura cortical, área de superfície, curvatura e a superfície normal a cada ponto no córtex.

A segmentação volumétrica subcortical executa, automaticamente, a classificação neuroanatômica (segmentação) para cada voxel num volume de RM. A classificação baseia-se em estatísticas sobre a probabilidade de uma

estrutura ou segmento específico estar em um determinado local do cérebro. Esta informação probabilística é estimada automaticamente a partir de um grupo de treinamento de segmentação manual, ou seja, um grupo de indivíduos cujos cérebros (superfícies ou volumes) foram segmentados manualmente.

Após a fase de pré-processamento, realiza-se a segmentação do volume. As diretrizes utilizadas para a separação das estruturas são: a probabilidade de um determinado ponto pertencer a uma localização específica no atlas, a probabilidade de que um dado ponto pertença a um local, dada a classificação dos seus pontos vizinhos e a intensidade de sinal do voxel.

Este procedimento é estatisticamente indistinguível de avaliadores manuais e relativamente insensível a variações nos parâmetros de aquisição.

A segmentação subcortical e cortical do pacote do software Freesurfer utilizado no presente estudo avaliou 94 áreas e parâmetros de análise, representados e descritos na Tabela 17 e nos ANEXOS C a H.

As áreas segmentadas são avaliadas em termos de distância ao longo do eixo mais longo destas, sendo possível, a partir destas informações, estabelecer as medidas de volume das áreas em análise. Os dados brutos obtidos com as medidas numéricas de volume foram recalculados através de fórmula de normalização de volume (ANEXO J).

Após o processamento automático, a segmentação neuroanatômica de todos os participantes foi inspecionada e reavaliada para correção de eventuais erros de classificação.

4.7 Análise estatística

Os dados obtidos nas amostras dos três grupos de participantes no presente estudo foram submetidos a testes de análise da variância, através dos quais pôde-se determinar as médias e desvios padrões das variáveis a serem analisadas e desta forma verificar se houve diferença estatística significativa entre os três grupos, seja na análise dos parâmetros de neuroimagem quanto na análise de dados clínicos nas situações em que foi necessário efetuar a comparação entre os três grupos (GNR, GR e C).

A visualização da dispersão de uma variável foi realizada pela análise de gráficos box-plot, visando a identificar padrões de dispersão paramétricos ou não paramétricos e, desta forma, definir a sequência de testes estatísticos a ser utilizado.

Para as análises de amostras paramétricas, foi utilizado o teste ANOVA para identificar a presença ou não de diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos avaliados, em associação ao teste de Tukey para análise post hoc comparativa grupo a grupo (dois a dois). Na análise de amostras com características não paramétricas, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis em substituição ao ANOVA, associado ao teste de Wilcoxon em substituição ao teste de Tukey.

Na análise post hoc das amostras com diferenças estatísticas relevantes ($p < 0,05$) foi realizado o teste de Tukey para as amostras que utilizaram o ANOVA como teste de análise de variância. Nas amostras em que foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, o teste de Wilcoxon foi utilizado em

substituição ao teste de Tukey para a identificação de diferenças entre os três grupos, em comparações dois a dois (GNR-C, GR-C, GNR-GR).

Para a análise de dados clínicos onde se compararam exclusivamente as variáveis dos grupos GNR e GR, foram utilizados para a comparação das médias de dois grupos os testes de Welch para a análise de amostras paramétricas e o teste de Wilcoxon para a análise de amostras não paramétricas.

Foi ainda utilizado o teste de Fisher na avaliação de dados clínicos na comparação entre o GNR e o GR, a fim de se definir possível existência de associação estatística entre uma determinada variável para um determinado grupo.

Para a comparação de amostras que não puderam ser representativas de uma determinada população, foi demonstrada a proporcionalidade das variáveis observadas entre os grupos analisados.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e os valores de $0,05 < p < 0,1$ foram considerados relevantes a título de comparação entre as amostras.

Foi utilizado o Software R versão 3.1 para a execução dos cálculos estatísticos.

5 RESULTADOS

5.1 Demografia das amostras

Participaram do estudo 40 pacientes (ANEXOS K e L) com critérios clínicos e eletrográficos compatíveis com EGI, respeitando critérios de inclusão e exclusão previamente especificados. Os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo os critérios de refratariedade do estudo: 22 pacientes compuseram o grupo não refratário (GNR) e 18 pacientes compuseram o grupo refratário (GR).

O grupo não refratário foi composto por 15 pacientes do sexo feminino e sete do sexo masculino. Os participantes deste grupo apresentavam uma média de idade de $32,0 \pm 9,7$ anos, com idade mínima de 18 anos e máxima de 50 anos. Neste grupo, os participantes apresentavam escolaridade média de $11,0 \pm 2,9$ anos.

O grupo refratário foi composto por 12 pacientes do sexo feminino e seis pacientes do sexo masculino. Os participantes deste grupo apresentavam média de idade de $32,9 \pm 8,3$ anos, com idade mínima de 20 anos e idade máxima de 50 anos. Neste grupo, os participantes apresentavam escolaridade média de $10,6 \pm 1,4$ anos.

O grupo controle (ANEXO M) foi composto por 20 indivíduos saudáveis, sendo 11 do sexo feminino e nove do sexo masculino. Os participantes deste grupo apresentavam uma média de idade de $34,1 \pm 9,8$ anos, com idade

mínima de 19 anos e máxima de 51 anos. Neste grupo, os participantes apresentavam escolaridade média de $11,2 \pm 2,5$ anos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2) no que concerne às variáveis idade, gênero e escolaridade durante a participação do projeto.

Tabela 2: Demografia das amostras

	GNR (N = 22)	GR (N = 18)	C (N = 20)
Idade (DP)	32,0 (9,7)	32,9 (8,3)	34,1 (9,8)
	18-50	20-50	19-51
Escolaridade (DP)	11,0 (2,9)	10,6 (1,4)	11,2 (2,5)
Feminino	15 (68,1%)	12 (66,6%)	11 (55%)
N (%)			
Legenda: GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; N = número de pacientes; DP: desvio-padrão; %: percentual de pacientes. Estatística: ANOVA, teste de Tukey, teste de Kruskal-Wallis, teste de Wilcoxon, teste exato de Fisher.			

5.2 Análise de parâmetros clínicos

Os grupos de pacientes (GNR e GR) participantes do estudo foram avaliados do ponto de vista clínico quantos a variáveis previamente definidas.

Na análise da variável idade de início da epilepsia, os pacientes do grupo GNR apresentaram idade média de $13,0 \pm 3,9$ anos, enquanto o grupo GR apresentou idade média de $11,6 \pm 4,2$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Na análise do perfil geral de DAEs utilizadas pelos grupos de pacientes, observou-se diferença estatística entre os grupos no número de usuários de fármacos de linhagem benzodiazepínica (maior no GR; $p = 0,01$) e de drogas antiepilépticas não-valproato de sódio (maior no GR; $p = 0,02$), sendo os dados encontrados demonstrados na Tabela 3.

Os pacientes foram analisados ainda quanto à utilização de DAEs em regime de politerapia, seja com a utilização de duas DAEs ou com três ou mais DAEs. Observou-se maior utilização de medicação antiepiléptica em regime de politerapia no grupo GR, destacando-se maior utilização de politerapia com três ou mais DAEs no GR ($p = 0,08$), porém sem atingir significância estatística.

Tabela 3: Perfil geral de DAEs

Perfil de DAEs	GNR (N = 22)	GR (N = 18)	p
	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)	
Uso de VPA	18 (81,8)	15 (83,3)	
Uso de DAEs não-VPA (Mono ou politerapia)	6 (27,3)	12 (66,7)	p = 0,02
Uso de DAEs não habituais	1 (4,5)	2 (11,1)	
Uso de BZDs	1 (4,5)	7 (38,9)	p = 0,01
Monoterapia	18 (81,8)	8 (44,5)	
Politerapia	4 (18,2)	10 (55,5)	
2DAEs	4 (18,2)	7 (38,8)	
3DAEs+	0 (0)	3 (16,6)	p = 0,08
Legenda: GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; DAEs: drogas antiepilépticas; BZDs: benzodiazepínicos; não-VPA: não-valproato; 2DAEs: 2 DAEs; 3DAEs+: 3 DAEs ou mais. Teste exato de Fisher.			

A análise de doses de DAEs utilizadas pelos grupos de pacientes comparou doses médias de uma determinada DAE dentro de um grupo (Tabelas 4, 5 e 6) e a carga total de drogas antiepilépticas por grupo (Tabela 7). Na avaliação de doses por DAE, foi evidenciada diferença estatisticamente significativa apenas para a dose de VPA, onde pacientes do grupo GR utilizavam maiores doses deste fármaco em comparação ao grupo GNR ($p = 0,03$). Não se observou diferença estatística entre os grupos quando

analisadas as demais DAEs. Na análise estatística da carga total de drogas antiepilépticas, observou-se maior carga de DAEs no grupo GR comparado ao grupo GNR ($p = 0,04$).

Tabela 4: Utilização de DAEs habituais – usuários e doses

	DAEs	GNR (N = 22)	GR (N = 18)	p
VPA	% Pacientes (número de pacientes)	82 (18)	83 (15)	
	Dose média	694,4	1216,6	$p = 0,03$
LTG	% Pacientes (número de pacientes)	18 (4)	33 (4)	
	Dose média	362,5	300	
TPM	% Pacientes (número de pacientes)	5 (1)	11 (2)	
	Dose média	50	125	
PB	% Pacientes (número de pacientes)	5 (1)	0 (0)	
	Dose média	100	0	
LEV	% Pacientes (número de pacientes)	0 (0)	0 (0)	
	Dose média	0	0	
Legenda: VPA: valproato de sódio; LTG: lamotrigina; TPM; topiramato; PB: fenobarbital; LEV: levetiracetam; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; DAEs: drogas antiepilépticas; %: percentual. Teste de Welch.				

Tabela 5: Utilização de DAEs não habituais – usuários e doses

DAEs não habituais		GNR (N = 22)	GR (N = 18)
CBZ	% Pacientes (número de pacientes)	5 (1)	6 (1)
	Dose média	900	1000
OXC	% Pacientes (número de pacientes)	0 (0)	0 (0)
	Dose média	0	0
PHT	% Pacientes (número de pacientes)	0 (0)	6 (1)
	Dose média	0	300
Legenda: CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; PHT: fenitoína; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; DAEs: drogas antiepiléticas; %: percentual. Teste exato de Fisher.			

Tabela 6: Utilização de benzodiazepínicos – usuários e doses

Benzodiazepínicos		GNR (N = 22)	GR (N = 18)
CLB	% Pacientes (número de pacientes)	0 (0)	11 (2)
	Dose média	0	10
CZP	% Pacientes (número de pacientes)	5 (1)	22 (4)
	Dose média	2	1,75
NTZ	% Pacientes (número de pacientes)	0 (0)	6 (1)
	Dose média	0	5
Legenda: CLB: clobazam; CZP: clonazepam; NTZ: nitrazepam; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; DAEs: drogas antiepiléticas; %: percentual. Teste exato de Fisher.			

Tabela 7: Carga total média de drogas antiepilépticas

	GNR (N = 22)	GR (N = 18)	p
Carga total média de drogas antiepilépticas	1,06	2,13	p = 0,04
Legenda: GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; N = número de pacientes. Teste de Welch.			

A análise de antecedentes familiares para epilepsia e de crise febril não revelou diferenças estatisticamente significativas (Tabela 8):

Tabela 8: Antecedentes familiares e pessoais

Antecedentes	GNR (N = 22)	GR (N = 18)
	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Epilepsia (Familiares)	5 (23)	5 (28)
Crise Febril (Familiares)	1 (5)	1 (6)
Crise Febril (Pessoal)	1 (5)	4 (22)
Legenda: GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; Nº: número; %: percentual. Teste exato de Fisher.		

Os grupos de pacientes GNR e GR foram também analisados quanto ao perfil de síndromes epiléticas que apresentavam, onde foi possível identificar diferenças entre as amostras, porém sem impacto estatístico significativo (Tabela 9):

Tabela 9: Síndromes epiléticas

	GNR (22)	GR (18)
ILAE 1989	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Epilepsia de ausência da infância	2 (9)	3 (17)
Epilepsia de ausência da juventude	0 (0)	2 (11)
Epilepsia mioclônica juvenil	12 (55)	8 (44)
Epilepsia com CTCG do despertar	0 (0)	0 (0)
Outras epilepsias generalizadas idiopáticas	8 (36)	5 (28)
Legenda: ILAE 1989: Classificação ILAE 1989; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário; Nº: número; %: percentual. Teste exato de Fisher.		

Os pacientes foram avaliados também quanto ao perfil eletrencefalográfico de seus respectivos traçados, sendo observadas diferenças entre os grupos GNR e GR (Tabela 10), as quais, no entanto, não representaram impacto estatístico.

Tabela 10: Perfil eletrencefalográfico

EEG	GNR (15)		GR (14)	
	Nº de pacientes	(%)	Nº de pacientes	(%)
Atividade de base normal	15	(100)	9	(64,2)
Poliespículas	7	(46,6)	1	(7,1)
Complexos espícula-onda lenta	11	(73,3)	13	(92,8)
Frequência média de atividade ritmada	3,9 (3 a 5)		3,3 (3 a 4,5)	
Traçado generalizado (apenas laudo)	7	(31,8)	4	(22,2)
Paroxismos focais isolados	1	(6,6)	2	(14,2)
Localização dos paroxismos focais isolados	Tbi (ondas agudas)		CPbi (ondas agudas), Tbi (ondas agudas)	
Legenda: GNR: grupo não refratário, GR: grupo refratário; EEG: eletroencefalograma; Tbi: temporal bilateral; CPbi: centroparietal bilateral; Tbi: temporal bilateral. Teste exato de Fisher.				

5.3 Análise de parâmetros de DTI

Nas sequências de DTI, os 3 grupos (GNR, GR, C) foram avaliados tendo por base os índices de AF, DM, DR e DA, através dos quais foram analisadas 16 áreas de interesse em ambos os grupos (ANEXOS N a U).

O grupo GNR apresentou alteração em parâmetros de DTI, quando comparado ao grupo controle, em duas áreas tendo por base o índice de AF, seis áreas no índice de DM, seis áreas no índice de DR e seis áreas no índice de DA. Quando analisado o grupo GR, em comparação ao grupo controle, foram evidenciadas alterações em duas áreas tendo por base o índice de AF, sete áreas no índice de DM, seis áreas no índice de DR e três áreas no índice de DA (Tabela 11).

Na análise comparativa entre os três grupos no parâmetro de AF (Tabela 12), houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo refratário e o grupo controle, sendo observada redução da AF no GR nas áreas fórceps major do corpo caloso e no fascículo uncinado do hemisfério direito.

Observou-se tendência a diferença estatística significativa na comparação entre o grupo não refratário (GNR) e o grupo controle no giro do cíngulo direito e no fascículo uncinado direito.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise dos demais feixes e tratos avaliados.

Não houve diferença estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes refratários e não refratários.

A expressão imagenológica dos dados brutos numéricos obtidos para análise de tractografia por DTI no índice AF foi realizada através dos formatos TRACULA e TBSS (Figuras 5, 6, 7 e 8).

Tabela 12: Análise de Anisotropia Fracional (AF)

Feixe/Trato		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
		mm ² /s x 10 ⁻²	mm ² /s x 10 ⁻²	mm ² /s x 10 ⁻²	
Fórceps major		44,2(5,1)	43,6(3,2) **	47,2(3,6)	**p = 0,03
Fórceps minor		43,1(3,2)	44,2(3,5)	44,5(3,4)	
Radiação talâmica anterior	Esquerda	40(2,2)	39,5(3,1)	40,2(2,4)	
	Direita	41(3)	41,2(2,7)	41,5(3,5)	
Feixe angular do cíngulo	Esquerdo	32,4(3,3)	31,1(2,3)	32,6(4,1)	
	Direito	29,6(3,4)	30,5(3)	30,3(2,5)	
Giro do cíngulo	Esquerdo	44,4(5,6)	44,6(3,2)	46,7(4,4)	
	Direito	41,4(2,4) *	42,5(4,5)	44,2(4,4)	*p = 0,06
Fascículo longitudinal inferior	Esquerdo	43,2(2,7)	43,4(2,6)	44,6(2,3)	
	Direito	42,7(2,4)	42,6(2,5)	43,4(3)	
Fascículo longitudinal superior parietal	Esquerdo	42(3,4)	42,4(3)	43,2(3,2)	
	Direito	40,3(3,1)	41,2(3,4)	41(2,6)	
Fascículo longitudinal superior temporal	Esquerdo	45,6(2,6)	46,1(3,2)	45(2,5)	
	Direito	41,5(3)	41,7(2,6)	42,6(1,6)	
Fascículo uncinado	Esquerdo	37,6(2)	37,4(2,7)	37,3(3,4)	
	Direito	37,4(3,4) *	37,6(1,2) **	39(2,6)	*p = 0,06
					**p = 0,03

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; AF: anisotropia fracional (mm²/s x 10⁻²); *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C. Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

Figura 5: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: giro do cíngulo direito; 2: fascículo uncinado direito

Figura 6: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial

Figura 7: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fascículo uncinado direito; 2: fórceps major

Figura 8: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de AF no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial

Na análise comparativa entre os três grupos no parâmetro de DM (Tabela 13), houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo refratário, sendo observadas alterações da difusividade média no fórceps menor do corpo caloso, na radiação talâmica anterior do hemisfério direito, giro do cíngulo do hemisfério esquerdo, fascículo longitudinal inferior do hemisfério direito, fascículo longitudinal superior parietal do hemisfério direito e fascículo longitudinal superior do hemisfério direito. Observou-se também tendência a diferença estatística significativa entre os grupos GR e C no giro do cíngulo direito.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo não refratário no fórceps menor do corpo caloso, radiação talâmica anterior do hemisfério direito, fascículo longitudinal inferior do hemisfério direito, fascículo longitudinal superior parietal do hemisfério direito, fascículo longitudinal superior temporal do hemisfério direito e tendência à diferença estatística significativa entre estes grupos no fascículo uncinado do hemisfério direito.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise dos demais feixes e tratos avaliados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes refratários e não refratários.

A expressão imagenológica dos dados brutos numéricos obtidos para análise de tractografia por DTI no índice DM foi realizada através dos formatos TRACULA e TBSS (Figuras 9, 10, 12 e 12).

Tabela 13: Análise de Difusividade Média (DM)

Feixe/Trato		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
		mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	
Fórceps major		89(1,8)	80(3,7)	79(3,8)	
Fórceps minor		79(2,6)*	80(3,5)**	76(2,0)	<i>*p < 0,01</i> <i>**p < 0,001</i>
Radiação talâmica anterior	Esquerda	72(2,7)	72,4(2,1)	70,1(1,9)	
	Direita	71,7(2,9) *	71,8(1,4) **	70,5(2,6)	<i>*p = 0,01</i> <i>**p = 0,01</i>
Feixe angular do cíngulo	Esquerdo	85,5(4,9)	85,8(3,3)	89,9(3,5)	
	Direito	85,1(3,6)	83,6(2,5)	83,1(2,9)	
Giro do cíngulo	Esquerdo	73,5(4,2)	74,4(3,9)**	71,3(1,8)	<i>**p = 0,03</i>
	Direito	73,5(3,5)	74,3(2,8)**	71,5(3,3)	<i>**p = 0,06</i>
Fascículo longitudinal inferior	Esquerdo	80,2(2,7)	81,6(3,3)	79,8(2,8)	
	Direito	80,7(2,8)*	80,6(2,6)**	78,1(1,8)	<i>*p < 0,01</i> <i>**p = 0,01</i>
Fascículo longitudinal superior parietal	Esquerdo	72,8(2,7)	73,5(3,9)	72,3(2,4)	
	Direito	72,1(2,7)*	72,1(2,7)**	70(2,3)	<i>*p = 0,03</i> <i>**p = 0,03</i>
Fascículo longitudinal superior temporal	Esquerdo	72,2(2,4)	73,2(2,9)	72,2(2,4)	
	Direito	71,9(2,6)*	71,9(2,2)**	69,7(1,8)	<i>*p < 0,01</i> <i>**p = 0,01</i>
Fascículo uncinado	Esquerdo	78,2(2,9)	78,3(2,8)	76,8(2,6)	
	Direito	77,6(2,3)*	77,5(2,2)	75,9(2,1)	<i>*p = 0,09</i>

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; DM: difusividade medial (mm²/s x 10⁻⁵); *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C. Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

Figura 9: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps menor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado direito

Figura 10: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial

Figura 11: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps menor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: giro do cíngulo esquerdo; 4: giro do cíngulo direito; 5: fascículo longitudinal inferior; 6: fascículo longitudinal superior parietal direito; 7: fascículo longitudinal superior temporal direito

Figura 12: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DM no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial

Na análise comparativa entre os três grupos no parâmetro de DR (Tabela 14), houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo refratário, com aumento na DR no fórceps minor do corpo caloso, giro do cíngulo direito, fascículo longitudinal inferior do hemisfério direito e fascículo longitudinal superior temporal do hemisfério direito, sendo possível também observar uma tendência à diferença estatística significativa entre os grupos GR e C no giro do cíngulo esquerdo e fascículo longitudinal superior parietal do hemisfério direito.

Observou-se ainda diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo não refratário, com aumento na DR no fórceps minor do corpo caloso, giro do cíngulo do hemisfério direito, fascículo longitudinal inferior do hemisfério direito e fascículo longitudinal superior temporal do hemisfério direito, sendo possível também observar uma tendência à diferença estatística significativa entre os grupos GNR e C no fascículo longitudinal superior parietal do hemisfério direito e fascículo uncinado direito.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise dos demais feixes e tratos avaliados.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes refratários e não refratários.

No parâmetro DR de análise, verificou-se que as mesmas áreas comprometidas no grupo refratário foram também comprometidas no grupo não refratário.

A expressão imagenológica dos dados brutos numéricos obtidos para análise de tractografia por DTI no índice DR foi realizada através dos formatos TRACULA e TBSS (Figuras 13, 14, 15 e 16).

Tabela 14: Análise de Difusividade Radial (DR)

Feixe/Trato		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
		mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	
Fórceps major		66,9(1,7)	60,3(6,6)	56,7(3,7)	
Fórceps minor		59,9(3,3)*	59(3,6)**	55,8(2,4)	*p < 0,001
					**p < 0,01
Radiação talâmica anterior	Esquerda	56,1(2,4)	56,3(2,2)	54,7(2,9)	
	Direita	55,2(3,3)	55,4(2,1)	54,1(2,2)	
Feixe angular do cíngulo	Esquerdo	70,8(4,5)	71,2(3,3)	69,6(3,0)	
	Direito	69,6(1,1)	70,9(4,9)	69,5(2,5)	
Giro do cíngulo	Esquerdo	53,7(4,4)	55(4,4)**	52,1(3,4)	**p = 0,07
	Direito	56,1(3,8)*	56,8(4,5)**	53,3(3,6)	*p = 0,04
					**p = 0,04
Fascículo longitudinal inferior	Esquerdo	60,9(2,2)	60,7(3,8)	59,2(2,9)	
	Direito	61,2(2,9)*	61,7(3,0)**	58,6(1,9)	*p < 0,01
					**p < 0,01
Fascículo longitudinal superior parietal	Esquerdo	56(3,04)	56,7(4,4)	55,1(2,8)	
	Direito	56(2,9)*	56,1(3,4)**	53,9(2,3)	*p = 0,07
					**p = 0,06
Fascículo longitudinal superior temporal	Esquerdo	53(2,7)	54,2(3,2)	53,6(2,4)	
	Direito	55,2(2,8)*	55,3(2,7)**	52,9(1,8)	*p = 0,01
					**p = 0,01
Fascículo uncinado	Esquerdo	61,8(3,2)	62,2(3,3)	61,1(3,4)	
	Direito	61,4(3,1)*	61,2(2,1)	59(3,12)	*p = 0,08

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; DR: difusividade radial (mm²/s x 10⁻⁵); *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C. Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

Figura 13: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps menor; 2: giro do cíngulo direito; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado direito

Figura 14: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial

Figura 15: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps menor; 2: giro do cíngulo esquerdo; 3: giro do cíngulo direito; 4: fascículo longitudinal inferior direito; 5: fascículo longitudinal superior parietal direito; 6: fascículo longitudinal superior temporal direito

Figura 16: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DR no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial

Na análise comparativa entre os três grupos no parâmetro de DA (Tabela 15), observou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo refratário, com maiores valores de DA no fórceps menor do

corpo caloso, radiação talâmica anterior do hemisfério esquerdo e radiação talâmica anterior do hemisfério direito.

Observou-se ainda diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo não refratário, com aumento na DA no fórceps menor do corpo caloso, radiação talâmica anterior do hemisfério esquerdo, fascículo longitudinal inferior do hemisfério direito e fascículo uncinado do hemisfério esquerdo, sendo possível também observar uma tendência à diferença estatística significativa entre os grupos GNR e C no fascículo longitudinal superior parietal do hemisfério direito e fascículo longitudinal superior temporal direito.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise dos demais feixes e tratos avaliados.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes refratários e não-refratários.

A expressão imagenológica dos dados brutos numéricos obtidos para análise de tractografia por DTI no índice DA foi realizada através dos formatos TRACULA e TBSS (Figuras 17, 18, 19 e 20).

Tabela 15: Análise de Difusividade Axial (DA)

Feixe/Trato		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
		mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	mm ² /s x 10 ⁻⁵	
Fórceps major		135(1,8)	125(8,5)	124(5,2)	
Fórceps minor		121(4,2)*	122(4,5)**	117(3,5)	*p < 0,01 **p < 0,01
Radiação talâmica anterior	Esquerda	104,4(3,8)*	104,6(2,7)**	102(2,4)	*p = 0,04 **p = 0,03
	Direita	103,7(2,8)	105(2,8)**	102,5(3,3)	**p = 0,04
Feixe angular do cíngulo	Esquerdo	92(1,1)	114(4,5)	114(6,1)	
	Direito	111,5(5,8)	110,8(4,5)	111,7(6,8)	
Giro do cíngulo	Esquerdo	111(4,4)	113(5,4)	110(5,2)	
	Direito	107,9(4,9)	108,4(4,3)	108(5,5)	
Fascículo longitudinal inferior	Esquerdo	121(5,56)	123(3,2)	120(4,6)	
	Direito	120,2(4,2)*	118,6(3,4)	117,4(3,1)	*p = 0,04
Fascículo longitudinal superior parietal	Esquerdo	105(3,3)	107(3,7)	106,5(2,9)	
	Direito	104,2(3,6)*	103,6(2,5)	101,8(3,4)	*p = 0,06
Fascículo longitudinal superior temporal	Esquerdo	109(3,2)	110,5(2,4)	109,2(2,9)	
	Direito	105,2(3,6)*	105,0(2,4)	103,1(2,3)	*p = 0,06
Fascículo uncinado	Esquerdo	112,1(4,09)*	110,6(2,1)	109,3(3,4)	*p = 0,04
	Direito	110,2(2,9)	109,7(2,8)	109,4(2,7)	

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; DA: difusividade axial (mm²/s x 10⁻⁵); *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C. Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

Figura 17: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes não refratários (GNR). 1: fórceps menor; 2: radiação talâmica anterior esquerda; 3: fascículo longitudinal inferior direito; 4: fascículo longitudinal superior parietal direito; 5: fascículo longitudinal superior temporal direito; 6: fascículo uncinado esquerdo

Figura 18: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes não refratários (GNR), incidências coronal, sagital e axial

Figura 19: Identificação de áreas comprometidas em formato TRACULA por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes refratários (GR). 1: fórceps minor; 2: radiação talâmica anterior direita; 3: radiação talâmica anterior esquerda

Figura 20: Identificação de áreas comprometidas em formato TBSS por análise de tractografia por índice de DA no grupo de pacientes refratários (GR), incidências coronal, sagital e axial

Os dados brutos obtidos nos parâmetros AF, DM, DR e DA foram utilizados para a reconstrução das imagens em formato TRACULA, em associação às imagens em formato TBSS.

5.4 Análise de parâmetros volumétricos

Entre as 94 regiões encefálicas e áreas de interesse avaliadas na análise volumétrica, observamos diferenças estatísticas (Tabela 16) ou tendência estatística em nove áreas no grupo de pacientes não refratários e em sete áreas no grupo de pacientes refratários (ANEXOS V a Z).

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e não refratário, com redução volumétrica no córtex cerebelar esquerdo, córtex cerebelar direito, tálamo direito, hipocampo esquerdo, hipocampo direito, diencéfalo ventral esquerdo, diencéfalo ventral direito, segmento médio-posterior do corpo caloso e segmento central do corpo caloso (Figura 21).

Foram ainda constatadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e refratário, com redução volumétrica no hipocampo

esquerdo, hipocampo direito, núcleo acumbens direito, diencéfalo ventral esquerdo e segmento médio-posterior do corpo caloso, assim como tendência a diferença estatística significativa na amígdala direita e diencéfalo ventral direito (Figura 22).

Do ponto de vista volumétrico, não houve diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os dois grupos de pacientes: refratário e não refratário.

As áreas comumente comprometidas em ambos os grupos de pacientes foram o hipocampo esquerdo, hipocampo direito, diencéfalo ventral esquerdo e segmento médio-posterior do corpo caloso.

Tabela 16: Análise volumétrica

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Córtex cerebelar	Esquerdo	42.589(4.059)*	45.606(7.496)	47.726(4.962)	*p = 0,01
	Direito	43.772(4.017)*	46.776(7.601)	48.494(4.926)	*p = 0,02
Tálamo	Esquerdo	7.087(590)	7.377(800)	7.586(708)	
	Direito	6.404(559)*	6.547(781)	6.944(556)	*p = 0,02
Hipocampo	Esquerdo	3.986(384)*	3.977(459)**	4.322(481)	*p = 0,04
					**p = 0,04
	Direito	4.037(270)*	4.109(461)**	4.502(486)	*p < 0,01
					**p = 0,01
Núcleo acumbens	Esquerdo	667(102)	608(119)	665(133)	
	Direito	665(79)	615(80)**	691(119)	**p = 0,04
Amígdala	Esquerda	1.688(198)	1.623(189)	1.769(283)	
	Direita	1.849(18)	1.816(188)**	2.007(352)	**p = 0,06
Diencefalo ventral	Esquerdo	3.522(262)*	3.556(355)**	3.809(350)	*p = 0,01
					**p = 0,04
	Direito	3.593(295)*	3.621(379)**	3.869(341)	*p = 0,03
					**p = 0,06
Corpo caloso	Segmento posterior	860(155)	940(131)	872(160)	
	Segmento médio-posterior	341(65)*	369(109)**	443(73)	*p < 0,001
					**p = 0,02
	Segmento central	369(71)*	407(105)	457(117)	*p = 0,01
	Segmento médio-anterior	384(106)	406(75)	453(113)	
	Segmento anterior	787(134)	819(146)	814(106)	
Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle; Unidade de valor: mm ³ ; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C. Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

Figura 21: Identificação de áreas comprometidas em análise volumétrica nos pacientes do grupo não refratário (GNR), incidências sagital, axial e coronal. 1: córtex cerebelar direito; 2: córtex cerebelar esquerdo; 3: tálamo direito; 4: hipocampo esquerdo; 5: hipocampo direito; 6: diencéfalo ventral esquerdo; 7: diencéfalo ventral direito; 8: corpo caloso segmento médio-posterior; 9: corpo caloso segmento central

Figura 22: Identificação de áreas comprometidas em análise volumétrica nos pacientes do grupo refratário (GR), incidências sagital, axial e coronal. 1: hipocampo esquerdo; 2: hipocampo direito; 3: núcleo acumbens direito; 4: amígdala direita; 5: diencéfalo ventral esquerdo; 6: diencéfalo ventral direito; 7: corpo caloso segmento médio-posterior

6 DISCUSSÃO

O entendimento sobre a complexidade clínica e fisiopatológica que envolve as epilepsias generalizadas idiopáticas tem avançado na última década, em grande parte devido ao aprimoramento das técnicas de neuroimagem avançada, como o DTI e o VBM.

A demonstração imagenológica de áreas preferencialmente comprometidas, demonstrado por ambos os métodos de neuroimagem utilizados neste estudo, fortalece as teorias fisiopatológicas concernentes às EGIs formuladas no início do século XX, como a teoria centrencefálica e a teoria neocortical.

Alinhada aos avanços dos métodos de neuroimagem, a compreensão do perfil clínico heterogêneo e complexo a respeito das EGIs têm se desenvolvido no sentido de aprimorar a caracterização clínica e fisiopatológica das mesmas, sobretudo com o entendimento do papel genético na origem desta forma de epilepsia.

6.1 Seleção da amostra

O presente projeto selecionou pacientes com características clínicas de EGI, os quais foram divididos em grupo não refratário (GNR) e grupo refratário (GR), de acordo com critérios previamente definidos neste estudo. A convocação dos pacientes procurou alinhar a disponibilidade dos pacientes em

participar do estudo à necessidade de pareamento por escolaridade, idade e gênero.

A composição do grupo controle (C) também procurou obedecer à necessidade de pareamento.

6.2 Refratariedade nas EGI

Nosso estudo optou por utilizar a denominação grupo não refratário (GNR) e grupo refratário (GR) para distinguir os grupos de pacientes avaliados, com critérios distintos aos da definição ILAE vigente no que se refere à refratariedade (Kwan et al., 2011). Como maior parte das EGIs se encontra com controle satisfatório de crises com doses adequadas de VPA, procuramos definir um critério que dividisse o grupo de pacientes bem controlados e o grupo de pacientes com persistência de crises invalidantes.

As EGIs são consideradas na prática clínica como uma forma de epilepsia de caráter evolutivo “benigno”, no sentido de que a grande maioria dos casos cursa com controle satisfatório de crises. A prevalência, no entanto, de casos refratários pode corresponder a cerca de 10% dos casos (Berg et al., 2001) e a remissão completa ocorre em menos de 30% dos casos (Wirrell et al., 1996). A caracterização homogênea do que é refratariedade pode, porém, representar um desafio, sobretudo quando temos em mente a dificuldade em se abordar conceitos tão complexos como refratariedade, remissividade, intratabilidade, e controle satisfatório de crises (Garzon, 2002; Spencer, 2017).

A maioria dos estudos aborda a temática da frequência de crises com a utilização de termos como refratário ou não refratário. Estes mesmos estudos, porém, em sua maioria, são inobservantes em sua metodologia quanto a definir o que é ou não refratário.

O interesse pela refratariedade ao tratamento é frequentemente observado nas epilepsias focais, tendo em vista a possibilidade de tratamento cirúrgico. Embora haja um esforço de epileptologistas na busca de estabelecer consenso quanto à definição de refratariedade epiléptica, pode-se observar que as definições de refratário resvalam na maioria das vezes na atenção em se definir o que é ou não cirúrgico (Sheng et al., 2017). Em consonância, o termo intratabilidade é utilizado frequentemente para definir uma epilepsia de potencial cirúrgico, o que parece desalinhado da realidade global das epilepsias, sobretudo das EGI, na medida em que a possibilidade de tratamento cirúrgico se reserva a pequena parcela das epilepsias (Garzon, 2002; Jayalakshmi et al., 2017).

6.3 Características clínicas

O conjunto de achados clínicos evidenciados em nosso estudo destacou relevantes características relativas aos pacientes com EGI, as quais se alinham ao que se descreve na literatura médica, tanto em pacientes com evolução mais refratária de EGI quanto naqueles com controle mais satisfatório de crises (Nabbout et al., 2017).

Entre os aspectos clínicos avaliados, a demonstração de uma maior tendência à utilização de fármacos antiepilépticos não-VPA e de benzodiazepínicos pelo grupo GR, assim como maior opção terapêutica por tratamento em regime de politerapia neste grupo evidencia as características de refratariedade nesta amostra, achados estes alinhados à literatura neurológica (Wirrell et al., 1996; Gelisse et al, 2001) e ratificando a adequada composição deste grupo, diferenciando-o do grupo GNR. Da mesma forma, a utilização de maiores doses de VPA e maior carga total de fármacos antiepilépticos no grupo GR destacam características de refratariedade neste grupo.

A utilização de fármacos antiepilépticos em regime de monoterapia é o habitual nos pacientes com EGI, destacando-se o valproato de sódio como fármaco de primeira escolha (Kim et al., 2016). A utilização dos demais fármacos, seja em casos refratários ou não refratários, em regime de monoterapia ou politerapia, é reservada a situações onde não houve controle satisfatório de crises com o VPA ou seus derivados, sendo tal aspecto da evolução terapêutica destes pacientes bem descrito e relatado na literatura médica (Nicolson et al., 2004; Beran et al., 1998).

Da mesma forma, a utilização de benzodiazepínicos reserva-se, na maioria das vezes, a grupos de pacientes onde há uma evolução insatisfatória no controle de crises, o que foi possível observar no nosso estudo (Faught, 2004).

A opção por fármacos não habituais na terapêutica dos pacientes com EGI revela muito sobre o trabalho de médicos assistencialistas na abordagem destas epilepsias e geralmente decorre de erros diagnósticos (Kenyon et al., 2014; Benbadis, 2005), uma vez que não se espera que medicações como carbamazepina e fenitoína sejam opções terapêuticas nestes casos (Deng et al., 2012), como foi possível identificar (três pacientes) no presente estudo, incluindo um paciente do grupo não refratário (Gélisse et al., 2004; Kenyon et al., 2014; Genton et al., 2000).

6.4 Padrões eletrencefalográficos

Todos os pacientes do estudo apresentaram em algum momento de seu acompanhamento clínico traçado eletrencefalográfico compatível com EGI, não sendo observado em nosso projeto diferenças estatísticas entre ambos os grupos de pacientes.

Em nosso estudo, observamos a presença de achados não habituais em pacientes com esta forma de epilepsia, como atividade epileptiforme focal constituída por ondas agudas focais em três pacientes, com o histórico clínico e antecedentes eletrográficos compatíveis com EGI.

As características eletrencefalográficas clássicas dos pacientes com EGI são os complexos espícula-onda lenta e as poliepículas, associados à atividade elétrica cerebral de base normal e fatores de ativação de descargas epiléticas

por hiperpneia e fotoestimulação intermitente, assim como a infrequência de achados focais.

A persistência das EGIs em idade adulta não é frequentemente considerada em estudos que avaliam perfis eletrográficos nesta forma de epilepsia (Nicolson et al., 2004). Na idade adulta (Marini et al., 2003), a existência de achados eletrográficos focais não deve afastar a possibilidade diagnóstica de EGI (Linane et al., 2016). A ocorrência de padrões de focalidade nesta faixa etária pode ser relacionado ao comportamento involutivo cortical associado ou não a doença neurodegenerativas, microangiopatia, esclerose de hipocampo, entre outros (Esmail et al., 2016).

6.5 Aspectos de DTI nas EGIs

Nosso estudo evidenciou comprometimento equivalente de feixes e tratos de substância branca entre ambos os grupos de pacientes, considerando os 4 índices de DTI utilizados (AF, DM, DR e DA). O comprometimento foi difuso em ambos os grupos de pacientes, quando comparados ao grupo controle. Não houve diferenças estatísticas na comparação entre os grupos de pacientes.

No índice AF, foi observada diferença estatística ou tendência à mesma em duas áreas no grupo GNR e em duas áreas no grupo GR, quando comparadas ao grupo controle. Nos parâmetros de difusividade, no índice DM observamos sete áreas comprometidas no grupo GNR e sete áreas no grupo

GR, em relação ao grupo controle. No índice DR foram seis áreas comprometidas no grupo GNR e seis áreas comprometidas no grupo GR, em relação ao grupo controle. No índice de DA, observamos seis áreas comprometidas no grupo GNR e três áreas no grupo GR, em relação ao grupo controle.

Entre os 16 feixes e tratos avaliados, apenas 2 não apresentaram alterações em nenhum parâmetro de DTI: os feixes angulares do cíngulo (esquerdo e direito). Todas as demais áreas avaliadas mostraram-se alteradas em algum índice de DTI, destacando-se o fórceps minor (seis índices alterados em ambos os grupos de pacientes, em relação ao grupo controle), o fascículo longitudinal inferior direito (cinco índices alterados em ambos os grupos de pacientes, em relação ao grupo controle), o fascículo longitudinal superior parietal direito (cinco índices alterados em ambos os grupos de pacientes, em relação ao grupo controle) e o fascículo longitudinal superior temporal direito (cinco índices alterados em ambos os grupos de pacientes, em relação ao grupo controle).

Em concordância com as teorias fisiopatológicas relativas às EGI, a maioria dos estudos demonstra comprometimento em feixes e tratos de substância branca em áreas comumente associadas a estas formas de epilepsia, evidenciando alterações em áreas como o corpo caloso, circuito tálamo-cortical e giro frontal superior (Luo et al., 2011; Yang et al., 2012; Liang et al., 2015).

O comprometimento difuso (Focke et al., 2014; Keller et al., 2011) e muitas vezes unilateral de feixes e tratos de substância branca é descrito, sugerindo que outras áreas cerebrais possam estar envolvidas na fisiopatologia das EGIs, ou então, a existência de mecanismo fisiopatológico ainda não esclarecido.

Nossos achados não sugerem que a pior resposta ao tratamento clínico nas EGIs se associe a maior acometimento de feixes e tratos de substância branca.

A maioria dos estudos que com DTI utiliza os índices AF e DM, sendo escassos aqueles cujos resultados são avaliados considerando os parâmetros de DR e DA. A avaliação dos quatro parâmetros de DTI de forma simultânea, nas EGI ou em outras formas de epilepsia não foi relatada. A utilização de índices associados de DTI pode representar aumento na sensibilidade do método em aferir anormalidades microestruturais em pacientes com EGI e em outras condições neurológicas.

6.6 Aspectos de análise volumétrica nas EGIs

O presente estudo corroborou o comprometimento volumétrico de estruturas encefálicas em 14 áreas encefálicas entre os 94 índices e regiões avaliados pelo método de análise volumétrica por segmentação. Não houve diferença estatística na comparação entre os grupos de pacientes refratários e não refratários.

Identificou-se perda volumétrica no córtex cerebelar (bilateral), tálamo (bilateral), hipocampo (bilateral), núcleo acumbens (bilateral), amígdala (bilateral), diencéfalo ventral (bilateral) e no corpo caloso nos seus segmentos médio-posterior e central.

Apesar de se tratar de uma forma de epilepsia na qual a questão do volume encefálico não é habitualmente discutida na prática clínica, tendo em vista o consenso de que as EGI são epilepsias com padrão de neuroimagem convencional sem anormalidades e de que a fisiopatologia destas epilepsias tem uma origem predominantemente subcortical a partir de feixes e tratos de substância branca, surpreende que seus aspectos volumétricos sejam vastamente abordados na literatura médica, com descrições de alterações tão heterogêneas quanto difusas (Goldberg et al., 2014; Zhou et al., 2015), além das habitualmente associadas às EGIs, como tálamo e córtex frontal mesial (Saini et al., 2013; Cao et al., 2013).

A análise volumétrica representa um dos aspectos estudados quando se pretende avaliar a morfometria encefálica, além do estudo da superfície cortical e da espessura cortical (Loughman et al., 2014; Jiang et al., 2016).

6.7 Confrontação de métodos de neuroimagem avançada

Embora proponham-se a avaliar características encefálicas distintas, tendo o DTI o objetivo de determinar as características fisiológicas e estruturais de feixes e tratos de substância branca, e a volumetria a finalidade de aferir o volume de uma determinada área cerebral, a observação com a utilização conjunta de ferramentas distintas de neuroimagem representa ao mesmo tempo um desafio e uma ampliação de horizontes no entendimento das EGIs.

Este perfil de investigação clínica não é usual no que se pode encontrar na literatura médica referente às EGIs, conferindo um contexto mais amplo ao entendimento desta como possivelmente de outras condições médicas.

A heterogeneidade dos achados imagenológicos evidenciados no nosso estudo, permite sugerir que outros mecanismos, além dos atualmente conhecidos, podem estar envolvidos na origem das EGI.

6.8 Limitações do estudo

Dos 40 pacientes participantes do estudo, foi possível avaliar o traçado eletrencefalográfico de 29 (72,5% dos pacientes), e em 11 casos tivemos acesso apenas aos laudos eletrencefalográficos descritivos com padrão de atividade generalizada. Foi permitido aos mesmos participar do estudo na medida em que os laudos, semiologia de crises e histórico clínico eram compatíveis com EGI. A opção por solicitar aos pacientes a realização de novo

traçado encontrou obstáculos no fato de que estes pacientes necessitariam retornar ao HCFMUSP para realizar um novo exame ao qual eles já haviam sido submetidos.

A expressão imagenológica dos dados brutos em DTI foi realizada através dos formatos TBSS e TRACULA. Embora no formato TBSS seja possível evidenciar toda a composição de feixes e tratos de substância branca, o mesmo pode destacar diferenças de parâmetros entre os grupos avaliados sem que estas diferenças apresentem relevância estatística, levando a equivocado entendimento de que eventuais anormalidades averiguadas por este formato gráfico sejam mais difusas do que as evidenciadas pela estatística. O formato TRACULA de composição de imagens, por outro lado, representa uma ilustração das áreas evidenciadas como alteradas na análise estatística, mas não demonstra exatamente o aspecto morfológico do grupo avaliado. Desta forma, entende-se que a análise de dados deva ser interpretada tendo por parâmetros os dados brutos numéricos dos índices apreciados, utilizando-se os formatos de imagem para demonstração do que se destaca na análise estatística.

6.9 Perspectivas

A utilização de métodos avançados de neuroimagem, como os utilizados no presente estudo, representa importante ferramenta no que se refere à compreensão clínica quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na origem das epilepsias de uma maneira geral e nas EGIs especificamente.

Na medida em que tais métodos permitem um esclarecimento mais global a respeito das áreas encefálicas envolvidas na origem de crises epiléticas, os mesmos podem ser utilizados para avaliação de outros aspectos clínicos das EGIs, como as manifestações cognitivas e comportamentais, procurando associações entre o comprometimento de áreas e tratos com condições médicas caracterizadas por disfunções de ordem cognitiva e comportamental (Loughman et al., 2014; Jiang et. al, 2016).

O avanço da medicina para modalidades terapêuticas farmacológicas que procuram atuar de maneira mais específica no mecanismo de doenças, como terapias gênicas ou imunização passiva por anticorpos monoclonais, pode beneficiar-se de métodos de neuroimagem que permitem identificar áreas encefálicas específicas associadas ao deflagrar de crises e sua associação com genes patológicos envolvidos (Patricio et al., 2017; Melvin et al., 2014). Da mesma forma, tais recursos imagenológicos podem significar um passo adicional na identificação de alvos cirúrgicos de neuromodulação invasiva para o tratamento de formas refratárias de EGI (Bouwens van der Vlis et al., 2018).

É possível também que a determinação de padrões imagenológicos de anormalidades em EGIs possam ser associados a perfis genéticos específicos, permitindo uma melhor compreensão evolutiva de fenótipos distintos nesta forma de epilepsia, assim como definição de estratégias mais personalizadas de tratamento (Dhiman, 2017; Oyrer et al., 2018).

7 CONCLUSÕES

1. Pacientes do grupo refratário (GR) utilizavam cargas mais elevadas de fármacos antiepilépticos, maior dose média de valproato de sódio, maior uso de benzodiazepínicos e de medicações não-valproato.
2. Pacientes do grupo não refratário (GNR) e do grupo refratário (GR) apresentavam comprometimento de feixes e tratos de substância branca nos índices de DTI quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença nos índices de DTI entre o grupo não refratário (GNR) e o grupo refratário (GR).
3. Pacientes do grupo não refratário (GNR) e do grupo refratário (GR) apresentavam redução volumétrica na análise de volumetria por VBM quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença na análise de volumetria por VBM entre o grupo não refratário (GNR) e o grupo refratário (GR).
4. Não houve associação entre refratariedade clínica e alterações imagenológicas na análise de índices de DTI ou na análise de volumetria por VBM.
5. Os métodos de neuroimagem avançada (DTI e VBM) demonstraram anormalidades estruturais em áreas encefálicas nos pacientes com EGI comparados ao grupo controle. Anormalidades encontradas nos métodos de neuroimagem avançada ocorreram em áreas encefálicas distintas e em áreas encefálicas equivalentes nos dois métodos.

8 ANEXOS

ANEXO A: Documento de aprovação para a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/09/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0516/10**, intitulado: **"EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS: FATORES CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM RELACIONADOS A DIFÍCIL CONTROLE MEDICAMENTOSO"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Luiz Henrique Martins Castro**

Pesquisador (a) Executante: **Maurício Lima Lobato**

CAPPesq, 09 de Setembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Epilepsias Generalizadas Idiopáticas: Fatores Clínicos, Neuropsicológicos e de Neuroimagem Relacionados a Dificil Controle Medicamentoso

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Luiz Henrique Martins Castro

CARGO/FUNÇÃO: Médico Neurologista – Grupo de Epilepsia – Responsável: Unidade de Vídeo-EEG / Divisão de Clínica Neurológica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 52805

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. Maurício Lima Lobato

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 93822

CARGO/FUNÇÃO: Médico Neurologista

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica / Departamento de Neurologia/Unidade de Vídeo-EEG

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 4 anos

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

“O objetivo deste estudo é tentar saber por que em alguns casos é tão difícil controlar as crises destes pacientes.

Você, que é portador de epilepsia, participará de um estudo médico para descobrir sintomas e sinais, assim como alterações em exames, que ocorrem em casos de pacientes com epilepsia de difícil controle, ou seja, pacientes que mesmo fazendo um tratamento adequado continuam com crises.”

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

“Você vai participar, assim como outros pacientes, de consultas com médico neurologista e psiquiatra, vai realizar exames de ressonância magnética, além de uma bateria de testes neuropsicológicos (testes de atenção, memória, concentração, entre outros). Essas consultas, exames e testes são importantes para os médicos conhecerem a fundo o seu problema e de pacientes como você.”

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

“Você vai ser entrevistado por um médico neurologista, que vai lhe fazer perguntas sobre o seu caso e vai fazer um exame neurológico, para verificar se você tem algum sinal clínico de lesão ou alteração neurológica.

Você vai ser entrevistado por um médico psiquiatra, que vai lhe fazer perguntas sobre o seu caso.

Você vai ser entrevistado por uma neuropsicóloga, que vai lhe fazer perguntas e vai realizar diversos testes de atenção, memória e concentração.

Você vai fazer um exame de ressonância magnética, no qual você vai entrar dentro de uma sala de ressonância e vai deitar na maca do aparelho. Será realizada neste exame uma punção com agulha em uma veia do seu braço, para que você receba um contraste necessário para a realização deste exame.”

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

“Em alguns poucos casos, pacientes podem sentir algum mal estar durante a realização dos exames de ressonância (tonturas, falta de ar, sensação de batadeira no peito), visto que este exame é realizado em ambiente fechado. Outros pacientes podem apresentar reação alérgica (manchas na pele, falta de ar) ao contraste utilizado. No entanto, essas ocorrências acontecem em poucos pacientes e representam um risco mínimo para os mesmos. Todos os exames serão feitos sob supervisão médica.”

Não há nenhum risco ou mal estar esperado durante a avaliação neurológica, psiquiátrica ou mesmo durante a realização dos testes neuropsicológicos (atenção, memória, concentração).”

5 – Benefícios para o participante:

“Com este estudo médico, pretendemos descobrir por que alguns pacientes não conseguem controlar adequadamente as suas crises. Desta maneira, os médicos vão aprender mais sobre como tratar estes casos e assim poder ajudar outros pacientes que possuem sintomas clínicos parecidos com os seus.”

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

“Não há procedimentos alternativos”.

7 – Garantia de acesso:

“Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Luiz Henrique Martins Castro e o pesquisador executante é o Dr. Maurício Lima Lobato, que poderão ser encontrados na Unidade de Video-EEG do Instituto Central do Hospital das Clínicas da USP (8º andar) ou no Ambulatório de Epilepsia do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da USP (6º andar), às sextas-feiras. Telefone: 30697149 (Unidade de Video-EEG).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.”

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Epilepsias Generalizadas Idiopáticas: Fatores Clínicos, Neuropsicológicos e de Neuroimagem Relacionados a Dificil Controle Medicamentoso". Eu discuti com o Dr. Luiz Henrique Martins Castro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data: ____/____/____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.)

Somente para o responsável do projeto:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

ANEXO C: Análise volumétrica I

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Substância branca cerebelar	Esquerda	13.247(1.202)	13.833(2.211)	13.892(1.570)	0,39
	Direita	13.212(1.120)	13.682(2.030)	14.230(1.594)	0,12
Núcleo caudado	Esquerdo	3.468(418)	3.561(502)	3.669(418)	0,34
	Direito	3.676(435)	3.740(502)	3.849(381)	0,44
Putamen	Esquerdo	5.595(909)	5.557(939)	5.936(435)	0,26
	Direito	5.470(698)	5.530(842)	5.860(621)	0,18
Globo pálido	Esquerdo	1.512(288)	1.389(250)	1.519(169)	0,18
	Direito	1.510(192)	1.472(276)	1.612(167)	0,11
Volume total intracraniano estimado		1.401.183(167. 790)	1.408.816(140.8 53)	1.405.811(213. 968)	0,99

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO D: Análise volumétrica II

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Segmento posterior do giro transversal	Esquerdo	971(123)	992(156)	1.060(173)	0,15
	Direito	891(99)	885(83)	932(168)	0,44
Área cingulada caudal anterior	Esquerda	599(154)	648(136)	649(158)	0,47
	Direita	750(148)	748(162)	779(107)	0,74
Área frontal médio-caudal	Esquerda	2.240(349)	2.076(342)	2.044(391)	0,2
	Direita	1.940(53)	1.952(358)	1.986(459)	0,94
Área do cúneus	Esquerdo	1.449(209)	1.420(212)	1.474(164)	0,69
	Direito	1.400(258)	1.470(193)	1.511(214)	0,28
Área entorrinal	Esquerda	322(74)	363(58)	354(78)	0,15
	Direita	290(69)	302(72)	308(62)	0,69
Área fusiforme	Esquerda	3.069(368)	3.063(334)	3.119(428)	0,87
	Direita	3.036(446)	3.064(324)	3.082(431)	0,93
Área parietal inferior	Esquerda	4.340(632)	4.519(421)	4.442(571)	0,59
	Direita	5.087(678)	5.179(488)	5.193(759)	0,85
Área temporal inferior	Esquerda	3.079(427)	3.331(335)	3.279(526)	0,16
	Direita	2.992(473)	3.003(283)	3.183(569)	0,34

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO E: Análise volumétrica III

Área		GNR	GR	C	P
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Área do istmo cingulado	Esquerdo	990(165)	920(165)	967(225)	0,49
	Direito	971(245)	916(174)	906(162)	0,52
Área occipital lateral	Esquerda	4.592(551)	4.533(532)	4.737(622)	0,52
	Direita	4.377(597)	4.469(484)	4.618(778)	0,47
Área lateral orbito-frontal	Esquerda	2.620(341)	2.674(214)	2.626(371)	0,85
	Direita	2.623(429)	2.694(271)	2.660(448)	0,85
Área lingual	Esquerda	3.138(371)	2.924(369)	3.072(433)	0,23
	Direita	2.951(355)	2.997(404)	2.936(411)	0,88
Área medial orbito-frontal	Esquerda	1.735(215)	1.711(203)	1.739(310)	0,93
	Direita	1.767(221)	106(157)	1.765(214)	0,57
Área temporal mesial	Esquerda	2.827(370)	2.989(357)	3.069(498)	0,16
	Direita	3.196(474)	3.187(306)	3.322(572)	0,6

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO F: Análise volumétrica IV

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Área parahipocampal	Esquerda	683(103)	684(84)	682(106)	0,99
	Direita	640(77)	628(86)	661(97)	0,51
Área paracentral	Esquerda	1.255(159)	1.295(169)	1.279(144)	0,71
	Direita	1.428(192)	1.401(160)	1.466(235)	0,60
Área pars opercular	Esquerda	1.552(285)	1.472(212)	1.587(311)	0,42
	Direita	1.304(203)	1.262(190)	1.301(267)	0,80
Área pars orbital	Esquerda	597(74)	610(84)	632(83)	0,38
	Direita	747(123)	761(87)	810(107)	0,15
Área pars triangular	Esquerda	1.271(236)	1.180(147)	1.238(234)	0,40
	Direita	1.455(250)	1.398(241)	1.469(274)	0,67
Área pericalcarina	Esquerda	1.359(204)	1.290(207)	1.362(223)	0,49
	Direita	1.458(225)	1422(239)	1.432(247)	0,88
Área pós-central	Esquerda	3.995(417)	4.015(351)	4.162(661)	0,50
	Direita	3.761(470)	3.809(357)	3.866(429)	0,72
Área cingulada posterior	Esquerda	1.174(230)	1.198(212)	1.180(191)	0,93
	Direita	1.220(202)	1.162(159)	1.164(167)	0,49

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO G: Análise volumétrica V

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Área pré-central	Esquerda	4.334(536)	4.378(538)	4.629(622)	0,21
	Direita	4.558(626)	4.372(553)	4.646(568)	0,35
Área do pré-cúneus	Esquerda	3.406(380)	3.503(373)	3.498(521)	0,71
	Direita	3.626(456)	3.7040(381)	3.604(498)	0,77
Área cingulada rostral anterior	Esquerda	790(188)	812(145)	813(165)	0,88
	Direita	621(151)	663(138)	686(143)	0,34
Área frontal mesial rostral	Esquerda	5.483(876)	5.453(806)	5.610(952)	0,84
	Direita	5.695(914)	5.574(761)	5.754(937)	0,81
Área frontal superior	Esquerda	6.753(790)	6.711(537)	6.924(929)	0,66
	Direita	6.495(820)	6.634(663)	6.495(820)	0,76
Área parietal superior	Esquerda	5.203(648)	5.076(431)	5.093(745)	0,78
	Direita	5.324(576)	4.993(402)	5.176(684)	0,2

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO H: Análise volumétrica VI

Área		GNR	GR	C	p
		Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Área temporal superior	Esquerda	3.521(459)	3.542(388)	3.549(593)	0,98
	Direita	3.323(363)	3.461(357)	3.379(487)	0,56
Área supramarginal	Esquerda	3.752(591)	3.746(521)	3.651(538)	0,81
	Direita	3.348(460)	3.593(448)	3.527(551)	0,26
Área frontopolar	Esquerda	193(37)	189(28)	189(35)	0,89
	Direita	260(39)	248(42)	256(46)	0,67
Área do polo temporal	Esquerda	427(65)	424(62)	445(54)	0,53
	Direita	386(47)	394(48)	374(52)	0,45
Área temporal transversa	Esquerda	422(78)	440(99)	429(72)	0,78
	Direita	317(52)	337(51)	333(60)	0,46
Área da ínsula	Esquerda	1.978(249)	2.096(262)	2.041(296)	0,38
	Direita	2.015(330)	2.074(282)	2.074(299)	0,82

Legenda: DP: desvio padrão; p: p value; GNR: grupo não refratário; GR: grupo refratário, C: grupo controle;
 Unidade de valor: mm³; *: diferença estatística entre GNR vs C; **: diferença estatística entre GR vs C.
 Análise post hoc: teste de Tukey, teste de Wilcoxon.

ANEXO I: Fórmula e doses padrão para cálculo da carga de drogas antiepiléticas

Dose padrão (dp) por DAE: CBZ = 800mg, OXC = 1200mg, VPA = 1000mg, CLB = 10mg, CLN = 2mg, TPM = 100mg, LTG = 200mg, NTZ = 5mg, PB = 100mg, PHT = 300mg, LEV = 500mg.

Fórmula de cálculo para carga de drogas antiepilética (Deckers, 2002):

$$dDAE1/dpDAE1 + dDAE2/dpDAE2 + \dots + dDAEn/dpDAEn$$

ANEXO J: Cálculo do volume normalizado

Fórmula para cálculo do volume normalizado:

V normalizado = **V** área analisada no indivíduo x (média do **VT** estimado do grupo controle)

VT estimado do indivíduo

V = volume; **VT** = volume total.

ANEXO K: Identificação e dados demográficos dos pacientes do grupo refratário (GR)

RM – LIM 44	Iniciais	RGHC	Idade	Gênero	Escolaridade
P000732	ISD	13929378b	50	F	10
P000813	KTC	13916913k	25	F	11
P000819	HPM	13929354a	23	M	13
P000821	MJS	89024314i	28	F	11
P000827	KMG	13499866b	24	F	11
P000829	KRS	2935519k	30	F	11
P000986	LKS	3282739a	24	M	11
P001079	EVS	13854486k	32	F	11
P001118	NNB	13728314j	20	F	11
P001124	MRB	6040457k	31	M	13
P001665	TCS	13620271f	22	F	8
P001765	PROF	2113063a	33	F	11
P001782	LAS	13888768i	40	F	11
P001787	BZV	33519549c	24	F	12
P002034	FFRSS	2424722i	47	M	8
P002050	DMA	14013639d	20	F	8
P002123	WR	13604327f	36	M	10
P002404	HSN	13544731f	34	M	11
Legenda - RM – LIM 44: identificação dos pacientes no LIM 44; RGHC: identificação dos pacientes no HCFMUSP.					

ANEXO L: Identificação e dados demográficos dos pacientes do grupo não refratário (GNR)

RM – LIM 44	Iniciais	RGHC	Idade	Gênero	Escolaridade
P000597	IPS	2695022i	42	F	5
P000674	MRS	13902342i	21	F	11
P000798	EBS	335669j	31	F	4
P000861	APV	13921471a	18	F	10
P000955	DMBO	13449370k	19	M	10
P000968	SEM	13620135f	30	F	11
P001036	AEPP	13548995g	50	F	11
P001064	MEB	2464120k	48	F	11
P001178	CS	2418750j	40	F	5
P001481	SDJ	13964986k	30	F	11
P001505	PHFB	13951137a	22	M	11
P001610	JCS	13937585i	33	M	11
P001696	CMS	13676420f	21	F	12
P001738	RCS	13938392a	23	M	11
P001854	CRS	77107459e	36	M	15
P001865	RGD	3163321i	28	F	17
P001931	JR	13972047g	39	M	8
P001971	CNSS	6000606j	42	F	8
P002065	FCGB	6126914c	37	F	11
P002154	MMP	13942231f	26	F	15
P002225	TMF	13865322f	34	M	15
P002242	AMSP	13443652k	32	F	11
Legenda - RM – LIM 44: identificação dos pacientes no LIM 44; RGHC: identificação dos pacientes no HCFMUSP.					

ANEXO M: Identificação e dados demográficos dos participantes do grupo controle (GC)

RM – LIM 44	Iniciais	RGHC	Idade	Gênero	Escolaridade
C001010	KABD	NA	39	F	11
C001017	IVA	NA	51	F	11
C001036	AM	NA	36	M	11
C001075	MCPJ	NA	30	F	12
C001090	VASS	NA	26	F	11
C001115	SLLR	NA	19	F	9
C001120	AG	NA	43	F	11
C001137	LVS	NA	29	F	11
C001152	JSS	NA	28	F	13
C001170	TEJ	NA	22	F	8
C001174	CCRB	NA	37	F	4
C001243	LLF	NA	20	M	11
C001352	EDLM	NA	35	M	11
C001417	MLL	NA	40	M	17
C001426	WSS	NA	21	M	11
C001444	LALG	NA	36	M	17
C001451	AML	NA	27	M	11
C001556	VSR	NA	41	M	10
C001571	ACR	NA	26	F	10
C001578	CFO	NA	33	M	9
Legenda - RM – LIM 44: identificação dos pacientes no LIM 44; RGHC: identificação dos pacientes no HCFMUSP; NA: não se aplica.					

ANEXO N: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas forceps minor e forceps major nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	fminor DA	fminor DR	fminor DM	fminor AF	fmajor DA	fmajor DR	fmajor DM	fmajor AF
C001010	0,0012061	0,000567527	0,000780385	0,446278	0,00122321	0,00059767	0,00080618	0,441302
C001017	0,00116914	0,000568598	0,000768779	0,426726	0,00123826	0,00052852	0,0007651	0,497385
C001036	0,00119807	0,00056019	0,000772816	0,453131	0,00124475	0,00058954	0,00080795	0,444542
C001075	0,001182	0,000600089	0,00079406	0,409282	0,0012998	0,00057482	0,00081648	0,481222
C001090	0,00118351	0,000564349	0,000770737	0,456862	0,00133154	0,00062982	0,00086373	0,44772
C001115	0,00119647	0,000610234	0,000805645	0,412323	0,00126908	0,00055597	0,00079367	0,47954
C001120	0,00128726	0,00055403	0,000798441	0,489049	0,00122144	0,0005416	0,00076821	0,484914
C001137	0,00114889	0,000530063	0,000736338	0,455174	0,00120076	0,00051458	0,00074331	0,4996
C001152	0,0011732	0,000589676	0,000764185	0,394022	0,00121466	0,00054354	0,00076725	0,483924
C001170	0,001186	0,000549551	0,000761702	0,457594	0,00118025	0,00051199	0,00073474	0,491237
C001174	0,00113132	0,00055728	0,000781959	0,465867	0,00117312	0,00057522	0,00077451	0,434201
C001243	0,00116988	0,000563776	0,000765812	0,438026	0,00129043	0,00054778	0,00079533	0,499234
C001352	0,00115398	0,000543728	0,000747147	0,411755	0,00125236	0,00063499	0,00084078	0,41101
C001417	0,00116163	0,00052957	0,000740257	0,468339	0,00123936	0,00056808	0,00079184	0,46513
C001426	0,0011987	0,000512848	0,000741466	0,487163	0,00128898	0,00056706	0,0008077	0,483735
C001444	0,00117176	0,000547909	0,00075586	0,448823	0,00133035	0,00059423	0,0008396	0,467027
C001451	0,00119547	0,000563892	0,000774419	0,451057	0,00131824	0,00062536	0,00085632	0,426809
C001556	0,00112687	0,000582197	0,000763754	0,405191	0,00122286	0,00059644	0,00080525	0,430422
C001571	0,00112703	0,000544122	0,000738426	0,437282	0,00114191	0,00053289	0,0007359	0,458618
C001578	0,00117957	0,000537604	0,000751594	0,458438	0,00122425	0,00052852	0,00076043	0,494152
P000597	0,00121892	0,000565944	0,000783603	0,460647	0,00124319	0,00057568	0,00079818	0,460583
P000674	0,00124565	0,000582872	0,000803799	0,453574	0,00123298	0,0005495	0,00077733	0,478113
P000798	0,00117312	0,000595882	0,000788294	0,408074	0,00136594	0,00055186	0,00082322	0,520214
P000861	0,00127515	0,000599798	0,000824916	0,444938	0,00129996	0,00054982	0,00079987	0,498211
P000955	0,00126175	0,000626641	0,000838342	0,428491	0,00170812	0,00094692	0,00120065	0,401104
P000968	0,00123637	0,000625275	0,000828974	0,418475	0,00166447	0,00086749	0,00113315	0,437229
P001036	0,00118659	0,000584317	0,000785075	0,428104	0,00123568	0,00056356	0,0007876	0,464394
P001064	0,00122809	0,0006511	0,000843429	0,385663	0,00129041	0,0005893	0,000823	0,460176
P001178	0,00123665	0,000680276	0,000785733	0,371991	0,00166288	0,00099042	0,00121457	0,341592
P001481	0,00119334	0,000615475	0,000808099	0,414908	0,00147883	0,0008917	0,00108741	0,364173
P001505	0,00121234	0,000551163	0,000771556	0,466837	0,00125405	0,00056335	0,00079359	0,473725
P001610	0,00117797	0,000553756	0,000748493	0,469209	0,00121365	0,00047111	0,00071862	0,510134
P001696	0,00127509	0,000623103	0,000775375	0,466217	0,00123594	0,00056456	0,00076828	0,518691
P001738	0,00124129	0,000566569	0,000791475	0,466211	0,00122526	0,00057873	0,00079424	0,439437
P001854	0,00122476	0,000595638	0,000805346	0,434679	0,00122278	0,00063047	0,00082791	0,409307
P001865	0,00123282	0,000614118	0,000820351	0,411937	0,00152342	0,00087431	0,00109068	0,358777
P001931	0,00119825	0,000623105	0,00081482	0,396438	0,00118483	0,00058971	0,00078808	0,422945
P001971	0,00113396	0,000545438	0,000741613	0,432469	0,00123032	0,00056699	0,0007881	0,466871
P002065	0,00111875	0,000604158	0,000775689	0,379142	0,00119151	0,00059262	0,00079225	0,428946
P002154	0,00123726	0,000587395	0,000804016	0,448048	0,0017691	0,0010895	0,00131603	0,359823
P002225	0,00122798	0,000583792	0,000798521	0,446504	0,00121755	0,00055777	0,0007777	0,469313
P002242	0,00115655	0,000621633	0,000799941	0,384296	0,00125939	0,00057431	0,00080267	0,472081
P000732	0,00119476	0,00055031	0,000765125	0,453893	0,00137779	0,00062378	0,00087512	0,461214
P000813	0,00120355	0,000610157	0,000807956	0,414771	0,00115648	0,00057461	0,00076856	0,426604
P000819	0,00125704	0,000588216	0,000811156	0,446653	0,00127317	0,00058295	0,00081303	0,461622
P000821	0,00129486	0,000640767	0,000858798	0,427718	0,00129594	0,00061357	0,00077822	0,366866
P000827	0,0012184	0,000652859	0,000841372	0,381553	0,00124289	0,00057528	0,00079782	0,454836
P000829	0,00116269	0,000541326	0,00074845	0,447583	0,00121623	0,00057086	0,00078599	0,454185
P000986	0,00130117	0,000622538	0,000848749	0,440869	0,00120819	0,00063044	0,00082302	0,396866
P001079	0,00124564	0,000538169	0,000773992	0,486734	0,00132292	0,00051577	0,00078482	0,465302
P001118	0,00123637	0,000638648	0,000837889	0,407087	0,00125407	0,00062357	0,00083374	0,423745
P001124	0,00123545	0,000612406	0,000820085	0,426485	0,00136683	0,00067848	0,00090793	0,422508
P001665	0,00121214	0,000579712	0,000790521	0,441264	0,00116407	0,00058558	0,00077841	0,421127
P001765	0,0012351	0,000542564	0,000773409	0,48082	0,00124968	0,00057249	0,00079822	0,460803
P001782	0,00117014	0,000564144	0,000766141	0,441183	0,00121611	0,00057061	0,00078578	0,455402
P001787	0,00118698	0,000565255	0,000772499	0,444517	0,00120682	0,00056724	0,00078043	0,456059
P002034	0,00115116	0,000603568	0,000786096	0,393402	0,00146351	0,00082456	0,00083674	0,370616
P002050	0,00123086	0,000599704	0,000810088	0,429626	0,0011402	0,00061692	0,00079135	0,387966
P001787	0,00118698	0,000565273	0,000774599	0,454517	0,00123262	0,00055309	0,0007796	0,474064
P000986	0,00130117	0,000624537	0,000858729	0,430862	0,00117396	0,00058219	0,00077945	0,417592

Legenda: fminor: forceps minor; fmajor: forceps major; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO O: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas radiação talâmica anterior direita e radiação talâmica anterior esquerda nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	RTAD DA	RTAD DR	RTAD DM	RTAD AF	RTAE DA	RTAE DR	RTAE DM	RTAE AF
C001010	0,00101467	0,0005271	0,00068962	0,411522	0,00099006	0,000534648	0,000686452	0,393458
C001017	0,00100442	0,00055286	0,00070338	0,382949	0,00101919	0,000552117	0,000707807	0,393811
C001036	0,00105848	0,00057747	0,00073781	0,3913	0,00103288	0,000558866	0,000716872	0,397256
C001075	0,0010337	0,00057837	0,00073015	0,379035	0,00102491	0,000582997	0,000730301	0,367616
C001090	0,00107427	0,00054793	0,00076004	0,482174	0,001042	0,000522804	0,000695869	0,440584
C001115	0,00102065	0,00056094	0,00071418	0,386898	0,001037	0,00056539	0,000722593	0,387893
C001120	0,00102076	0,00055232	0,00070847	0,393429	0,00103552	0,000554119	0,000714587	0,396244
C001137	0,00102302	0,00050513	0,00067776	0,436438	0,00099541	0,00053077	0,00068565	0,401619
C001152	0,00094846	0,0005502	0,00068296	0,358776	0,0009733	0,000573832	0,000706987	0,351279
C001170	0,00101193	0,00050759	0,00067571	0,434881	0,0010133	0,000526953	0,000689068	0,413302
C001174	0,00097859	0,00053886	0,00068544	0,385867	0,00102854	0,000522892	0,00069144	0,423391
C001243	0,0009949	0,00053233	0,00068652	0,399933	0,00096802	0,000519415	0,00068695	0,398032
C001352	0,00108043	0,00057012	0,00076023	0,383568	0,00102248	0,000617961	0,000686134	0,385891
C001417	0,00103416	0,00054735	0,00070962	0,407751	0,00104849	0,000531678	0,000703949	0,427169
C001426	0,00102547	0,00051358	0,00068421	0,433663	0,00101956	0,000495994	0,000670517	0,446831
C001444	0,00105553	0,00051312	0,00069392	0,442889	0,00103412	0,000518091	0,000690101	0,432056
C001451	0,00107317	0,00056319	0,00073318	0,415099	0,00105376	0,000594861	0,000747829	0,371863
C001556	0,00104024	0,00052908	0,00069947	0,426268	0,00104923	0,000547687	0,00071487	0,409011
C001571	0,00099961	0,00053222	0,00068802	0,400841	0,00100853	0,000538374	0,000695092	0,400969
C001578	0,00101115	0,00053735	0,0006954	0,40139	0,00101072	0,000563949	0,000712872	0,374052
P000597	0,00099196	0,00050637	0,00066823	0,42689	0,00100865	0,000528567	0,000688594	0,411522
P000674	0,00099952	0,00054152	0,00069419	0,388975	0,00102724	0,000562767	0,000717592	0,38431
P000798	0,00103254	0,00056122	0,00071833	0,38836	0,00104696	0,0005649	0,000725586	0,388291
P000861	0,00103262	0,00057997	0,00073085	0,374659	0,00106893	0,000555465	0,000726621	0,411821
P000955	0,00104183	0,00056003	0,00072063	0,412971	0,00109356	0,000617101	0,000775922	0,373665
P000968	0,00105386	0,00057387	0,00073387	0,395692	0,00105589	0,00057954	0,000738323	0,388802
P001036	0,0010436	0,00055731	0,00071941	0,399279	0,00101388	0,000559782	0,000711148	0,391044
P001064	0,00106505	0,00062166	0,00076946	0,354676	0,00106066	0,000591119	0,000747631	0,377433
P001178	0,00102675	0,00058663	0,00073333	0,35875	0,00100662	0,000571277	0,000716393	0,365147
P001481	0,00101994	0,0004812	0,00066078	0,462526	0,0010149	0,000532245	0,000693131	0,408881
P001505	0,00105337	0,00051104	0,00069182	0,448688	0,00102059	0,000529073	0,000692911	0,416626
P001610	0,00102791	0,00053751	0,00070098	0,420088	0,00101658	0,000532584	0,000693916	0,418358
P001696	0,00102794	0,00054303	0,00073345	0,362336	0,00100742	0,000561317	0,000714493	0,418849
P001738	0,00103487	0,00050864	0,00068405	0,44355	0,00108529	0,000546221	0,00072591	0,431875
P001854	0,00110865	0,00057644	0,00075384	0,414032	0,00107367	0,000555197	0,00072802	0,418209
P001865	0,00101846	0,00055877	0,000712	0,378567	0,00106976	0,000573914	0,000739197	0,389561
P001931	0,00100175	0,00056749	0,00074558	0,41828	0,00106491	0,000572853	0,000736873	0,390164
P001971	0,0010072	0,00050161	0,00067014	0,433451	0,0009942	0,000522362	0,000679642	0,402596
P002065	0,0010278	0,00055302	0,00071128	0,395025	0,0009972	0,000549987	0,000699057	0,37946
P002154	0,00104807	0,00056644	0,00072698	0,395905	0,00103527	0,000560452	0,000718723	0,395438
P002225	0,00108429	0,00058804	0,00075346	0,389811	0,00106907	0,00056975	0,000736189	0,400004
P002242	0,00108331	0,00057199	0,00074243	0,406351	0,00114926	0,000611295	0,000790616	0,398076
P000732	0,00103611	0,00055298	0,00071402	0,397336	0,00100459	0,000543849	0,000697429	0,389513
P000813	0,00105253	0,00055521	0,00072098	0,408632	0,0010493	0,000585701	0,000740235	0,379085
P000819	0,00106721	0,00054266	0,00071751	0,420418	0,00104865	0,000549799	0,000716084	0,402418
P000821	0,00110025	0,0005604	0,00073035	0,408934	0,00106324	0,000589234	0,000747237	0,380256
P000827	0,00101468	0,00056519	0,00071502	0,377299	0,00107204	0,000569987	0,000737337	0,400504
P000829	0,00100617	0,00056329	0,00071091	0,371857	0,00100926	0,000564875	0,000713003	0,37523
P000986	0,00105793	0,00056981	0,00073252	0,407247	0,00107338	0,00057131	0,000738667	0,408045
P001079	0,00102666	0,00051392	0,00069816	0,447476	0,00101898	0,000541915	0,000700937	0,403318
P001118	0,00104272	0,00057895	0,00073354	0,381103	0,00106204	0,000606944	0,000758644	0,365655
P001124	0,00107983	0,00060967	0,00073639	0,371551	0,00109489	0,000588727	0,000757448	0,394536
P001665	0,00107826	0,00055132	0,00072697	0,423983	0,00103334	0,000550914	0,000711724	0,400883
P001765	0,00112835	0,00053032	0,00072967	0,457681	0,00104574	0,000520466	0,000695559	0,408216
P001782	0,00099728	0,00053055	0,00068613	0,408102	0,00101015	0,000541407	0,000697655	0,400295
P001787	0,00103578	0,00053928	0,00070478	0,416376	0,00100494	0,000548551	0,000700681	0,389236
P002034	0,00101007	0,00055717	0,00070814	0,38016	0,00103869	0,000577194	0,000731026	0,379717
P002050	0,00103209	0,00055964	0,00071713	0,389076	0,00106413	0,00058085	0,000741942	0,383287
P002123	0,00110034	0,00055967	0,00073989	0,422841	0,0010772	0,000552939	0,000727694	0,421317
P002404	0,00105158	0,00054118	0,00071131	0,425908	0,00106137	0,000549108	0,000719863	0,420164

Legenda: RTAD: radiação talâmica anterior direita; RTAE: radiação talâmica anterior esquerda; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO P: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas feixe angular do cingulo direito e feixe angular do cingulo esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	FACD DA	FACD DR	FACD DM	FACD AF	FACE DA	FACE DR	FACE DM	FACE AF
C001010	0,00110119	0,00070849	0,0008394	0,28804	0,00115449	0,00071551	0,00086184	0,30902
C001017	0,00102803	0,00068804	0,0008014	0,26946	0,00119208	0,00072642	0,00088164	0,32084
C001036	0,00116498	0,00066046	0,0007953	0,32365	0,00120739	0,00072658	0,00088685	0,32845
C001075	0,00109705	0,00073846	0,000858	0,2629	0,00108689	0,00071396	0,00083827	0,26923
C001090	0,00121227	0,00073217	0,0008655	0,26402	0,00113249	0,00074182	0,00087205	0,27659
C001115	0,00112068	0,00070023	0,0008404	0,30285	0,00115375	0,00074831	0,00088346	0,28251
C001120	0,00111109	0,00067167	0,0008181	0,3346	0,00125854	0,00071345	0,00089514	0,35305
C001137	0,00103156	0,00066026	0,000784	0,29322	0,00109437	0,00071346	0,00084043	0,28057
C001152	0,0011912	0,00069995	0,0008637	0,3464	0,00121577	0,00070064	0,00087235	0,36124
C001170	0,00103242	0,00066013	0,0007842	0,29038	0,00106017	0,00067711	0,0008048	0,29373
C001174	0,00109715	0,00068507	0,0008224	0,30173	0,00111859	0,00067869	0,00082532	0,32672
C001243	0,00114356	0,00069605	0,0008452	0,31806	0,00105039	0,00071498	0,00082678	0,25309
C001352	0,00112003	0,00073527	0,0008635	0,27254	0,00119418	0,00069402	0,00086074	0,35507
C001417	0,00113025	0,00068273	0,0008319	0,32507	0,00115625	0,00065542	0,00082236	0,36861
C001426	0,00106457	0,00066941	0,0008011	0,30279	0,00112999	0,00068285	0,0008319	0,31996
C001444	0,00118166	0,00070875	0,0008664	0,33145	0,00115686	0,00066019	0,00082575	0,35731
C001451	0,00130126	0,00072123	0,0008679	0,29209	0,00117869	0,00069718	0,00092435	0,26531
C001556	0,00110403	0,00072924	0,0008542	0,27392	0,0012053	0,00065304	0,00083713	0,38094
C001571	0,00103912	0,0006872	0,0008045	0,27498	0,00101731	0,00067512	0,00078918	0,26756
C001578	0,00108239	0,00068415	0,0008169	0,299	0,00114839	0,00063805	0,00080816	0,37065
P000597	0,00101161	0,00063221	0,0007953	0,24174	0,00104213	0,00066753	0,0007924	0,30211
P000674	0,00102935	0,00065648	0,0007808	0,29451	0,00113482	0,00067017	0,00082505	0,33213
P000798	0,00112791	0,00069475	0,0008391	0,30964	0,00117082	0,00074434	0,0008865	0,29455
P000861	0,00113603	0,00071344	0,0008543	0,30303	0,00119017	0,00073503	0,00088674	0,311
P000955	0,00114525	0,0007592	0,0008879	0,2766	0,0012705	0,0007224	0,0009051	0,36432
P000968	0,00113787	0,00072433	0,0008622	0,28904	0,00119767	0,00072101	0,00087989	0,33241
P001036	0,00111523	0,00071494	0,0008484	0,29394	0,001267	0,00077924	0,00094183	0,31597
P001064	0,00124117	0,00076322	0,0009225	0,30927	0,00118662	0,0007765	0,00091321	0,28006
P001178	0,00106837	0,00076578	0,0008666	0,22728	0,00119613	0,00075441	0,00090165	0,2996
P001481	0,00110403	0,00075066	0,0008685	0,26166	0,00126699	0,00075663	0,00092675	0,34315
P001505	0,00104617	0,00068471	0,0008052	0,2749	0,00116949	0,00066506	0,00083321	0,35411
P001610	0,00112123	0,00068898	0,0008331	0,32217	0,00110297	0,00066319	0,00080978	0,33013
P001696	0,00113227	0,00040937	0,0008683	0,24997	-0,0038785	0,00075943	0,00087443	0,31664
P001738	0,00108322	0,00068516	0,0008178	0,29921	0,0011807	0,00070122	0,00086104	0,3384
P001854	0,00106296	0,00072103	0,000835	0,26431	0,00113126	0,00064257	0,00080546	0,36105
P001865	0,00119201	0,00075464	0,0009004	0,30841	0,00112432	0,00073857	0,00086715	0,27709
P001931	0,0011101	0,00077765	0,0008885	0,24162	0,00098754	0,0006148	0,00073905	0,32673
P001971	0,0010627	0,00068126	0,0008084	0,29247	0,00108577	0,0006739	0,00081119	0,30829
P002065	0,00110264	0,00069148	0,0008285	0,30281	0,00103712	0,00069798	0,00081103	0,26796
P002154	0,00122884	0,00074085	0,0009035	0,32748	0,00116313	0,00069863	0,00085346	0,32919
P002225	0,00110966	0,00070212	0,000838	0,3011	0,00117833	0,00067873	0,00084526	0,35729
P002242	0,00116413	0,00070932	0,0008609	0,32337	0,0010894	0,0007315	0,0008508	0,26666
P000732	0,00102565	0,00070247	0,0008102	0,25102	0,00111954	0,00067987	0,00082643	0,31825
P000813	0,00111686	0,00069549	0,0008532	0,33357	0,00122589	0,00074169	0,00090309	0,32851
P000819	0,00105992	0,00068621	0,0008108	0,28535	0,00109665	0,00068127	0,00081973	0,30886
P000821	0,00111351	0,00087928	0,0008612	0,27174	0,00119959	0,00079485	0,00092976	0,27775
P000827	0,00110144	0,00068817	0,0008259	0,31256	0,00116372	0,00074596	0,00088521	0,29262
P000829	0,00118734	0,00072972	0,0008823	0,31455	0,0011541	0,00070519	0,00085483	0,31483
P000986	0,00109131	0,00071899	0,0008431	0,2781	0,00120107	0,0007548	0,00090356	0,30473
P001079	0,00107475	0,00067129	0,0008058	0,30814	0,00112337	0,00072303	0,00085648	0,28727
P001118	0,00105685	0,00068637	0,0008099	0,28764	0,00120063	0,00073068	0,00088733	0,31703
P001124	0,00106045	0,00068789	0,0008121	0,28869	0,00109721	0,00066719	0,00081053	0,3319
P001665	0,00117227	0,00071103	0,0008648	0,32372	0,00114756	0,00073515	0,00087262	0,29173
P001765	0,0011412	0,00068666	0,0008382	0,32671	0,00117707	0,00070498	0,00086224	0,33634
P001782	0,00111367	0,00074915	0,0008707	0,25963	0,0011597	0,00070608	0,00085729	0,33076
P001787	0,0011344	0,0006425	0,0008065	0,36356	0,00108454	0,00070215	0,00082961	0,28366
P002034	0,00107056	0,0007166	0,0008346	0,26671	0,00114876	0,00068189	0,00083751	0,32815
P002050	0,00111268	0,00071972	0,0008507	0,29093	0,00110154	0,0007092	0,00083998	0,28502
P002123	0,00114528	0,00072194	0,0008631	0,30307	0,00108192	0,00068836	0,00081955	0,29513
P002404	0,0011058	0,00066725	0,0008134	0,33686	0,0011931	0,00067394	0,000847	0,3598

Legenda: FACD: feixe angular do cingulo direito; FACE: feixe angular do cingulo esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO Q: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas giro do cingulo direito e giro do cingulo esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	GCD DA	GCD DR	GCD DM	GCD AF	GCE DA	GCE DR	GCE DM	GCE AF
C001010	0,00103233	0,00056147	0,00071842	0,39146	0,00106711	0,00056361	0,00073144	0,40829
C001017	0,00111024	0,00050217	0,00070486	0,47191	0,00115857	0,00049433	0,00071574	0,49974
C001036	0,00111066	0,00056527	0,00074707	0,42726	0,00115798	0,00052261	0,0007344	0,48644
C001075	0,00114377	0,00058414	0,00077069	0,42234	0,00109779	0,00051865	0,0007117	0,45501
C001090	0,00122985	0,00050721	0,00074809	0,53123	0,00123621	0,00055908	0,00068479	0,48343
C001115	0,00108049	0,00058133	0,00074772	0,39032	0,0010844	0,00057533	0,00074502	0,39893
C001120	0,0011058	0,00058326	0,00075744	0,41366	0,00110199	0,00056521	0,00074413	0,4137
C001137	0,00107978	0,00046007	0,00066664	0,50494	0,00107702	0,00048924	0,00068516	0,47737
C001152	0,00100593	0,00054932	0,00070152	0,39645	0,00102932	0,00053045	0,00069674	0,41934
C001170	0,00112374	0,00053217	0,00072936	0,45958	0,0011865	0,00047847	0,00071448	0,52152
C001174	0,00101993	0,00051435	0,00068288	0,42532	0,00114739	0,00050301	0,00071781	0,49934
C001243	0,001128	0,00047072	0,00068981	0,51772	0,00105268	0,00044805	0,00068959	0,50324
C001352	0,00104963	0,00054149	0,00071087	0,41241	0,00109092	0,00052343	0,00071259	0,45261
C001417	0,00101639	0,00055005	0,0007055	0,3879	0,00107047	0,00052689	0,00070808	0,44154
C001426	0,00101246	0,00048853	0,00066317	0,43906	0,00113824	0,00046571	0,00068989	0,53222
C001444	0,00107822	0,00049648	0,00069039	0,46809	0,00112927	0,00050481	0,00071296	0,49526
C001451	0,00111092	0,00053326	0,00072582	0,45739	0,00107239	0,00054066	0,0007179	0,4265
C001556	0,0010899	0,0005353	0,00072017	0,43245	0,00112472	0,00052814	0,000727	0,46385
C001571	0,00102096	0,00055341	0,00070926	0,39266	0,00106188	0,00053238	0,00070888	0,43118
C001578	0,00106309	0,00055818	0,00072649	0,41007	0,00105259	0,00055039	0,00071779	0,40542
P000597	0,00100971	0,00048147	0,00065755	0,44955	0,00106368	0,00047172	0,00066904	0,49093
P000674	0,00107508	0,00058289	0,00074695	0,39367	0,0011189	0,00055016	0,00073974	0,43341
P000798	0,00112564	0,00055194	0,00074317	0,43392	0,00113119	0,0004775	0,00069539	0,51703
P000861	0,0010964	0,00058565	0,0007559	0,41112	0,0012105	0,00057233	0,00078505	0,45682
P000955	0,00106031	0,00058669	0,00074457	0,38295	0,00113193	0,00057597	0,00076129	0,4249
P000968	0,00117117	0,00063477	0,00080357	0,3947	0,00115344	0,00062749	0,00080281	0,391
P001036	0,00107993	0,00057442	0,00074292	0,40681	0,00109597	0,00056168	0,00073978	0,42164
P001064	0,00114068	0,00060659	0,00078462	0,39919	0,00109888	0,00059255	0,00076132	0,39203
P001178	0,00109269	0,0005524	0,0007325	0,42439	0,00107077	0,00052893	0,00070954	0,4261
P001481	0,00106268	0,00053386	0,00071014	0,44167	0,00105899	0,0005175	0,00083133	0,36626
P001505	0,00112452	0,00056606	0,00075221	0,4285	0,00109507	0,00052522	0,00071517	0,44693
P001610	0,00104317	0,00055884	0,00072028	0,40107	0,00108149	0,00046111	0,00066791	0,50595
P001696	0,00108247	0,00052386	0,00074389	0,40545	0,00106677	0,00050022	0,00070454	0,34961
P001738	0,00100126	0,00051427	0,0006766	0,42682	0,00106061	0,00054359	0,00071593	0,42104
P001854	0,0011794	0,00062447	0,00080944	0,40962	0,00111103	0,00053632	0,00072789	0,4488
P001865	0,00100437	0,00056826	0,00071363	0,363	0,00115097	0,00059967	0,00078344	0,4223
P001931	0,00108387	0,00058591	0,00075189	0,40214	0,00106533	0,0005555	0,00072544	0,41541
P001971	0,0010128	0,00049131	0,00066514	0,43646	0,00108911	0,0004703	0,00067657	0,50199
P002065	0,00110079	0,00053301	0,00072227	0,43635	0,00117975	0,00050098	0,00072724	0,5091
P002154	0,00105314	0,00058057	0,00073809	0,3788	0,00107745	0,00055801	0,00073116	0,41706
P002225	0,00109193	0,00054309	0,00072604	0,43296	0,00117948	0,00053416	0,00074926	0,48104
P002242	0,00105843	0,00056652	0,00073049	0,39832	0,00115216	0,00056632	0,0007616	0,44535
P000732	0,00104369	0,00059128	0,00074208	0,36614	0,00109482	0,00054121	0,00072575	0,43119
P000813	0,00108298	0,00058397	0,00075031	0,39125	0,00109093	0,00055423	0,00073313	0,42787
P000819	0,00107525	0,00058233	0,00074664	0,39284	0,00111831	0,00053611	0,00073018	0,45808
P000821	0,00110001	0,00067389	0,00088259	0,43593	0,00119691	0,00061831	0,00081118	0,4182
P000827	0,0010515	0,00057847	0,00073615	0,3866	0,00113417	0,0005576	0,00074979	0,44052
P000829	0,0010494	0,00060544	0,00075343	0,36176	0,00103247	0,00056374	0,00071999	0,3794
P000986	0,00106301	0,00058567	0,00074478	0,3904	0,001143	0,00060249	0,00078266	0,40579
P001079	0,00106603	0,00049063	0,00068243	0,47385	0,00108739	0,00050768	0,00070091	0,46407
P001118	0,00118043	0,00058426	0,00078298	0,4418	0,00123293	0,00059931	0,00081052	0,44538
P001124	0,00112499	0,00059585	0,00077223	0,40038	0,00120032	0,00059017	0,00079355	0,43916
P001665	0,00113016	0,00053658	0,00073444	0,45935	0,00109489	0,00051353	0,00070732	0,46291
P001765	0,00110867	0,0005225	0,00071789	0,45998	0,00114443	0,00046773	0,0006933	0,42701
P001782	0,00115357	0,00057939	0,00077078	0,43304	0,00118	0,000587	0,00078467	0,42878
P001787	0,00108927	0,0005146	0,00070616	0,45743	0,00117782	0,00050142	0,00072688	0,50313
P002034	0,00100332	0,00060227	0,00073595	0,33574	0,00104856	0,00059279	0,00074472	0,37255
P002050	0,00109601	0,00057429	0,00074819	0,41407	0,00117265	0,00056455	0,00076725	0,45644
P002123	0,00104402	0,00049506	0,00067804	0,45829	0,00109307	0,00047996	0,00068433	0,49077
P002404	0,00105192	0,00052779	0,0007025	0,44022	0,00112821	0,00053339	0,00073167	0,4629

Legenda: GCD: giro do cingulo direito; GCE: giro do cingulo esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO R: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo longitudinal inferior direito e fascículo longitudinal inferior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	FLID DA	FLID DR	FLID DM	FLID AF	FLIE DA	FLIE DR	FLIE DM	FLIE AF
C001010	0,00117661	0,00060929	0,00079839	0,424762	0,00125371	0,000603961	0,000820543	0,451399
C001017	0,00111573	0,0005805	0,00075891	0,414078	0,00119531	0,00062153	0,000812789	0,417764
C001036	0,00119632	0,00057601	0,00078278	0,451963	0,00126338	0,000638739	0,000846954	0,419683
C001075	0,00115368	0,0006056	0,00078829	0,411363	0,00118486	0,000619462	0,000807929	0,408987
C001090	0,00112171	0,00057457	0,00078028	0,371486	0,00116148	0,000620332	0,000800714	0,397826
C001115	0,00120131	0,00057881	0,00078631	0,47018	0,00128393	0,000602217	0,000829454	0,456295
C001120	0,00115704	0,00062823	0,0008045	0,386098	0,00131674	0,000618644	0,000851344	0,452399
C001137	0,00116267	0,00054659	0,00075862	0,425613	0,00113874	0,000561785	0,000754104	0,437437
C001152	0,00116087	0,00057783	0,00077218	0,441176	0,0012186	0,000563701	0,000782	0,475652
C001170	0,00117718	0,00055796	0,0007377	0,499864	0,00115962	0,000526696	0,000737669	0,476047
C001174	0,00116172	0,00055322	0,00075605	0,456415	0,00121904	0,000566155	0,000783783	0,470511
C001243	0,00119725	0,00060035	0,00079932	0,431706	0,00118515	0,000615847	0,000765329	0,475598
C001352	0,00121183	0,00058551	0,00078761	0,382088	0,00119076	0,000589463	0,000789894	0,434642
C001417	0,00115795	0,00059672	0,0007838	0,425701	0,00120231	0,000577223	0,000785586	0,453317
C001426	0,00121063	0,00057664	0,00078797	0,461678	0,00122973	0,000566128	0,000787329	0,469034
C001444	0,0012076	0,0005918	0,00079706	0,438694	0,00120111	0,000547439	0,000765329	0,475516
C001451	0,00122564	0,00059803	0,00080723	0,456417	0,00121275	0,000618866	0,000816828	0,433869
C001556	0,00119134	0,00060318	0,00079924	0,425647	0,00126857	0,000590712	0,000816664	0,449282
C001571	0,00113201	0,00059173	0,00077182	0,409442	0,00117392	0,000591954	0,00078594	0,423902
C001578	0,00116562	0,00058806	0,00078058	0,430686	0,00115923	0,000600498	0,000786743	0,419099
P000597	0,00116697	0,00060275	0,00075749	0,365133	0,00110273	0,000597221	0,000765722	0,387387
P000674	0,00116346	0,00057029	0,00076801	0,444004	0,00120255	0,000574639	0,000783941	0,440733
P000798	0,00117152	0,00060743	0,00079546	0,409973	0,00120578	0,000582347	0,000790159	0,444892
P000861	0,00121655	0,00059051	0,00079919	0,447693	0,00121667	0,000614973	0,000815537	0,424393
P000955	0,00127218	0,00062799	0,00084272	0,44121	0,00118933	0,000631268	0,000817288	0,400686
P000968	0,00120495	0,00064116	0,00082909	0,404103	0,00121038	0,00060694	0,000808086	0,439598
P001036	0,00114751	0,00058012	0,00076925	0,430537	0,00121838	0,000611198	0,000813591	0,431185
P001064	0,0012281	0,00062665	0,00082714	0,424662	0,00131394	0,000659735	0,000817803	0,420747
P001178	0,00115518	0,00063243	0,00080668	0,39095	0,00124153	0,000626594	0,000831571	0,429069
P001481	0,00120906	0,00062842	0,00082197	0,420268	0,00126291	0,000637383	0,00085256	0,40899
P001505	0,00118105	0,00059223	0,0007885	0,433704	0,00126736	0,000608211	0,000827927	0,446415
P001610	0,00119687	0,00058033	0,00078585	0,447635	0,00117314	0,000584082	0,000780435	0,432563
P001696	0,00116377	0,00058027	0,00078348	0,403504	0,00124491	0,000621128	0,000746728	0,42664
P001738	0,00120076	0,00057297	0,00078223	0,454115	0,00124617	0,000592419	0,000810334	0,460596
P001854	0,00120075	0,00064759	0,00083198	0,394658	0,00122049	0,00056443	0,000783118	0,472384
P001865	0,00118692	0,00062356	0,00081135	0,406567	0,00130227	0,000641382	0,000861678	0,436258
P001931	0,00117013	0,0006873	0,00084825	0,348893	0,00115258	0,000601803	0,000785397	0,415976
P001971	0,00115651	0,00058911	0,00077824	0,423843	0,00112646	0,000616845	0,000786718	0,383409
P002065	0,00123469	0,00063791	0,00083683	0,41486	0,00115741	0,000616308	0,000796676	0,396415
P002154	0,00128234	0,00063793	0,00085274	0,430225	0,00121355	0,000610319	0,000811394	0,431021
P002225	0,00127808	0,00060694	0,00083065	0,455019	0,00111465	0,000598627	0,000770635	0,400935
P002242	0,00126806	0,00060019	0,00082281	0,460737	0,001191	0,000600782	0,000797522	0,4329
P000732	0,00116737	0,00064902	0,00082181	0,380207	0,00121424	0,000591502	0,000799082	0,44014
P000813	0,00119472	0,00058064	0,00078533	0,451078	0,00124422	0,000528298	0,000766939	0,409152
P000819	0,00118288	0,00059263	0,00078938	0,428994	0,00124026	0,000546552	0,000777787	0,491952
P000821	0,00121081	0,00067049	0,00083393	0,420911	0,00129805	0,000649824	0,000865901	0,433547
P000827	0,00116379	0,00059687	0,00078584	0,424761	0,00124921	0,000591525	0,000810753	0,452293
P000829	0,00119184	0,00057677	0,00078179	0,460446	0,00123374	0,000586425	0,000802196	0,462548
P000986	0,0012416	0,00064803	0,00084589	0,404727	0,0012282	0,000647754	0,000841234	0,404241
P001079	0,00114528	0,00057586	0,00076566	0,425877	0,00120663	0,000626472	0,00081986	0,408034
P001118	0,00122921	0,00063012	0,00082982	0,419469	0,00121701	0,000665363	0,000882579	0,418475
P001124	0,00121698	0,00068065	0,00085943	0,376253	0,00122338	0,00065332	0,000843342	0,394012
P001665	0,00122766	0,00061592	0,00081984	0,431864	0,00131547	0,000608514	0,000844166	0,473546
P001765	0,00111173	0,00059904	0,00076994	0,395672	0,00119899	0,000565871	0,000763578	0,444352
P001782	0,00116525	0,00064251	0,00081676	0,382566	0,00123356	0,000610749	0,000818352	0,435094
P001787	0,00112863	0,00061554	0,00078657	0,387847	0,00117881	0,000582599	0,000781335	0,432126
P002034	0,00119801	0,00062332	0,00081488	0,405641	0,00124955	0,000648045	0,000848546	0,406137
P002050	0,00120252	0,000603	0,00080284	0,434538	0,00124154	0,000629092	0,000833241	0,433153
P002123	0,00120108	0,00062117	0,00081447	0,413326	0,00120463	0,000595276	0,000798393	0,436866
P002404	0,0011798	0,00059704	0,0007913	0,42822	0,00122545	0,00059965	0,000808251	0,443836

Legenda: FLID: fascículo longitudinal inferior direito; FLIE: fascículo longitudinal inferior esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO S: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo parietal longitudinal superior direito e fascículo parietal longitudinal superior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	FPLSD DA	FPLSD DR	FPLSD DM	FPLSD AF	FPLSE DR	FPLSE DA	FPLSE DM	FPLSE AF
C001010	0,00098209	0,00054262	0,00068911	0,38118	0,00106319	0,00056769	0,00073286	0,397652
C001017	0,00099296	0,0005243	0,00068052	0,41744	0,00107051	0,00054562	0,00072058	0,432082
C001036	0,00100183	0,0005442	0,00069675	0,40276	0,00110041	0,0005894	0,00075974	0,409705
C001075	0,00103264	0,000565	0,00072088	0,39947	0,00105523	0,00056142	0,00072603	0,414649
C001090	0,0010244	0,00056455	0,00073116	0,37694	0,00111139	0,00058733	0,00076201	0,419257
C001115	0,00105737	0,00058322	0,00074127	0,39572	0,00109637	0,00058624	0,00075628	0,417606
C001120	0,00101561	0,00055832	0,00071075	0,40412	0,00108832	0,00058983	0,00075599	0,396218
C001137	0,00097126	0,00050985	0,00066366	0,41788	0,00109025	0,00051498	0,00070674	0,475174
C001152	0,00103335	0,00054848	0,0007101	0,40122	0,00104567	0,00052105	0,00069592	0,439568
C001170	0,00110889	0,00051001	0,00070964	0,43105	0,00108968	0,00049075	0,00069039	0,488475
C001174	0,00099821	0,00050928	0,00067226	0,42873	0,00105583	0,00055667	0,00072306	0,418868
C001243	0,00103062	0,00053671	0,00070135	0,42744	0,00102941	0,00052676	0,00069431	0,436994
C001352	0,00104803	0,00058606	0,00074005	0,38211	0,0010417	0,00056829	0,00072609	0,398638
C001417	0,00099041	0,0005298	0,00068334	0,41307	0,00103522	0,00055979	0,00071826	0,411453
C001426	0,00099256	0,00052397	0,00068017	0,41243	0,00106729	0,00051923	0,00070192	0,458084
C001444	0,00098756	0,00051053	0,00066954	0,42619	0,00101324	0,00051678	0,00068227	0,447603
C001451	0,00099919	0,00054476	0,00069623	0,40454	0,00102262	0,00055402	0,00071022	0,407426
C001556	0,00105121	0,00054046	0,00071071	0,43633	0,00108429	0,00058018	0,00074821	0,417278
C001571	0,00099576	0,00052623	0,00068274	0,41831	0,00103643	0,00055578	0,000716	0,411451
C001578	0,00106231	0,0005348	0,00071064	0,44793	0,00110802	0,0005475	0,00073434	0,454286
P000597	0,00099943	0,00050617	0,00067059	0,43137	0,00099474	0,00051842	0,00067719	0,417835
P000674	0,00102952	0,00058706	0,00073454	0,37874	0,00107133	0,00056872	0,00073626	0,414851
P000798	0,00104299	0,0005347	0,00070413	0,43094	0,00104282	0,00054396	0,00071025	0,421069
P000861	0,00106823	0,00054197	0,00071739	0,4318	0,00112804	0,00055788	0,00074793	0,452004
P000955	0,00104237	0,00058874	0,00073995	0,37316	0,00106461	0,00060728	0,00075972	0,371281
P000968	0,00108017	0,0006051	0,00076345	0,38152	0,00111584	0,00061679	0,00078314	0,387197
P001036	0,00102478	0,00054787	0,00070684	0,40767	0,00112213	0,0005625	0,00074905	0,440872
P001064	0,00099821	0,00055687	0,00070398	0,3853	0,00105791	0,00059742	0,00075092	0,385042
P001178	0,00103574	0,00055417	0,0007147	0,41164	0,00105137	0,00054368	0,00074625	0,474599
P001481	0,00101045	0,00055435	0,00070638	0,39743	0,00105573	0,00054482	0,00071512	0,426441
P001505	0,00104396	0,00057279	0,00072985	0,39561	0,0010775	0,00057951	0,00074551	0,409934
P001610	0,00100331	0,00052249	0,00068276	0,42481	0,00101019	0,00051521	0,00068021	0,433984
P001696	0,00103412	0,00056453	0,00071684	0,38289	0,00103461	0,00059733	0,00072734	0,438568
P001738	0,00100431	0,00052821	0,00068691	0,42156	0,00108613	0,00054871	0,00072785	0,442777
P001854	0,00107855	0,00060698	0,00076417	0,37687	0,00104399	0,00053943	0,00070761	0,427301
P001865	0,00101856	0,00056838	0,00071844	0,38596	0,00107234	0,00059198	0,0007521	0,398505
P001931	0,00102569	0,00059425	0,00073806	0,3607	0,0010221	0,00057056	0,00072108	0,390839
P001971	0,00101583	0,00050453	0,00067496	0,44277	0,00103531	0,00051765	0,00069021	0,443722
P002065	0,00105512	0,00059694	0,00074967	0,37363	0,00105512	0,00056439	0,00072797	0,401224
P002154	0,00111075	0,00058055	0,00075728	0,42197	0,0010816	0,00059241	0,00075547	0,395823
P002225	0,00106624	0,00055585	0,00072598	0,4216	0,00104053	0,000528	0,00069884	0,441036
P002242	0,0011392	0,000554	0,00074907	0,45671	0,00105282	0,00053451	0,00070728	0,433064
P000732	0,00100401	0,00056839	0,0007136	0,37785	0,00103485	0,00053903	0,00070431	0,41778
P000813	0,00102896	0,0005498	0,00070952	0,412	0,00107347	0,0005388	0,00071702	0,452012
P000819	0,00105392	0,0005779	0,00073657	0,38874	0,00107478	0,00053422	0,00071441	0,457745
P000821	0,00102087	0,00060471	0,00077676	0,40891	0,00114044	0,00064538	0,0008104	0,413858
P000827	0,00105996	0,00055055	0,00072035	0,41979	0,00110013	0,00056106	0,00074075	0,434501
P000829	0,00104463	0,00057678	0,00073273	0,4087	0,00105623	0,0005882	0,00074421	0,393809
P000986	0,00107411	0,00056559	0,00073509	0,42289	0,00113625	0,00060848	0,00078441	0,412173
P001079	0,00100137	0,00052167	0,00068157	0,43616	0,00106646	0,00054282	0,00071737	0,442499
P001118	0,00105136	0,00056629	0,00072798	0,40058	0,00112574	0,00061776	0,00078708	0,3897
P001124	0,00108021	0,00063295	0,00076206	0,35341	0,00110238	0,00064163	0,00079522	0,358714
P001665	0,00102484	0,00053017	0,00069506	0,43615	0,00101685	0,00051774	0,00068411	0,441537
P001765	0,00100154	0,000515	0,00067718	0,43663	0,00106543	0,00049575	0,00068565	0,481726
P001782	0,00104093	0,00057783	0,00073219	0,38593	0,00106784	0,00054224	0,00071744	0,443544
P001787	0,00103506	0,00055393	0,00071431	0,41075	0,00106573	0,00057189	0,00073651	0,408642
P002034	0,00103508	0,00061084	0,00075226	0,3497	0,0010621	0,00061986	0,00076728	0,359969
P002050	0,00105256	0,00057103	0,00073154	0,39916	0,00106623	0,00057548	0,00073906	0,409581
P002123	0,00105492	0,00053752	0,00070998	0,43689	0,00100997	0,00053501	0,00069333	0,422371
P002404	0,0009913	0,00049768	0,00068222	0,43973	0,00103278	0,00053363	0,00070001	0,432633

Legenda: FPLSD: fascículo parietal longitudinal superior direito; FPLSE: fascículo parietal longitudinal superior esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO T: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo temporal longitudinal superior direito e fascículo temporal longitudinal superior esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	FTLSD DA	FTLSD DR	FTLSD DM	FTLSD AF	FTLSE DA	FTLSE DR	FTLSE DM	FTLSE AF
C001010	0,00099814	0,000517133	0,000677467	0,410877	0,00110939	0,0005347	0,00072626	0,44628
C001017	0,00100759	0,000503628	0,000671615	0,435316	0,00109533	0,00052684	0,00071633	0,45809
C001036	0,00102376	0,000532956	0,00069656	0,424465	0,00113591	0,00056663	0,00075639	0,4424
C001075	0,00106424	0,000555838	0,000725304	0,420094	0,0011135	0,00055203	0,00073919	0,45471
C001090	0,00104085	0,000540452	0,000717251	0,401485	0,00113051	0,00058166	0,00076461	0,43099
C001115	0,00106909	0,000556169	0,000727142	0,419886	0,00114988	0,00056446	0,0007596	0,4491
C001120	0,00105276	0,000539106	0,000710325	0,427322	0,00112795	0,00056013	0,0007494	0,4435
C001137	0,00099461	0,000494382	0,000661124	0,439707	0,00110177	0,0005191	0,00071332	0,4704
C001152	0,00102752	0,000528102	0,000694576	0,416543	0,0010597	0,00050595	0,00069054	0,45904
C001170	0,00103606	0,000515209	0,000688826	0,43506	0,00109465	0,00049656	0,00069593	0,48145
C001174	0,00101751	0,000509441	0,000678796	0,433753	0,0010964	0,00053954	0,00072516	0,4422
C001243	0,00105431	0,00053854	0,000710462	0,42801	0,00107878	0,00052111	0,000707	0,46041
C001352	0,00104917	0,000555423	0,000720003	0,404103	0,00106957	0,0005292	0,00072514	0,42687
C001417	0,00099389	0,000537411	0,000689571	0,406753	0,00105031	0,00053948	0,00070976	0,43092
C001426	0,00102534	0,000520262	0,000688623	0,429051	0,00105432	0,00051197	0,00069275	0,45448
C001444	0,00104504	0,000515954	0,000692317	0,444916	0,00105106	0,00048946	0,00067666	0,48499
C001451	0,00102355	0,000547412	0,000706125	0,405517	0,00106721	0,00055876	0,00072824	0,42851
C001556	0,00103227	0,000539733	0,000703912	0,422704	0,00110345	0,00055604	0,00073851	0,44123
C001571	0,00101592	0,000507861	0,000677213	0,438059	0,00106385	0,00052238	0,00070287	0,45085
C001578	0,00106287	0,000529821	0,000707504	0,446459	0,00109965	0,00053664	0,00072431	0,46089
P000597	0,00099923	0,000498116	0,000665156	0,437385	0,0010443	0,0004928	0,00067663	0,46321
P000674	0,00101697	0,00055908	0,00071171	0,393236	0,00109391	0,00052944	0,0007176	0,45715
P000798	0,0010535	0,000539677	0,00071095	0,423251	0,00110869	0,00052908	0,00072229	0,46629
P000861	0,00105575	0,000539712	0,000711725	0,422221	0,00113698	0,00054805	0,00074436	0,46466
P000955	0,00111305	0,00056051	0,000744688	0,426156	0,00108797	0,00058645	0,00075362	0,3972
P000968	0,00107323	0,000574121	0,000740492	0,398849	0,0011462	0,00057232	0,00076361	0,43938
P001036	0,00100581	0,000536838	0,000693164	0,407124	0,00113702	0,00054654	0,00074337	0,45867
P001064	0,00101309	0,00054564	0,000701457	0,39802	0,0011044	0,00058554	0,00075849	0,41395
P001178	0,00108026	0,000540585	0,000720478	0,438674	0,00114418	0,00052873	0,00073388	0,47674
P001481	0,0010369	0,000569411	0,000725242	0,385041	0,00109661	0,00054595	0,0007295	0,44059
P001505	0,00104657	0,000566925	0,000726807	0,399549	0,00112095	0,00056466	0,00075009	0,43927
P001610	0,00101074	0,000515337	0,000680472	0,430868	0,00103665	0,00049583	0,00067611	0,46365
P001696	0,00104209	0,000569231	0,000740678	0,434637	0,00105337	0,00054534	0,00070831	0,44069
P001738	0,00101875	0,000510953	0,000680218	0,440131	0,00108776	0,00052559	0,00071298	0,46147
P001854	0,00107103	0,000597711	0,000755483	0,375971	0,00108542	0,00051423	0,00070463	0,47056
P001865	0,00102263	0,00057076	0,000721384	0,376933	0,00108139	0,00057612	0,00074454	0,41379
P001931	0,00104268	0,000583856	0,000736797	0,3755	0,00105627	0,00053486	0,00070866	0,43416
P001971	0,00106853	0,000494792	0,000686038	0,470245	0,00108445	0,00049865	0,00069391	0,4772
P002065	0,00106416	0,000586383	0,00074564	0,383462	0,00105883	0,00054876	0,00071878	0,41749
P002154	0,00112245	0,000580201	0,000760951	0,420271	0,00107582	0,00054807	0,00072399	0,42704
P002225	0,001084	0,000554168	0,000730779	0,422026	0,00105225	0,00051438	0,00069367	0,45253
P002242	0,00111851	0,000549733	0,000739324	0,443121	0,00109271	0,00052364	0,00071333	0,45457
P000732	0,00101947	0,000577136	0,000724581	0,371939	0,00107221	0,00052386	0,00070665	0,44784
P000813	0,00106519	0,000540929	0,000715682	0,431264	0,0011343	0,00051478	0,00072129	0,49516
P000819	0,00104108	0,000575791	0,000730886	0,384664	0,00111907	0,00051786	0,00071826	0,4865
P000821	0,00108547	0,000581665	0,000766266	0,430651	0,00112063	0,00055936	0,00077978	0,48472
P000827	0,00106091	0,000553149	0,000722405	0,411384	0,00111465	0,00055531	0,00074175	0,43837
P000829	0,00104767	0,000565981	0,000726543	0,405138	0,00109717	0,00056627	0,00074324	0,42997
P000986	0,00105876	0,000574259	0,000735759	0,402983	0,00115501	0,00059092	0,00077895	0,43292
P001079	0,00101227	0,000510244	0,000677586	0,445176	0,00107994	0,00052598	0,00071063	0,46533
P001118	0,00106089	0,000569501	0,000733297	0,397097	0,00114519	0,00056791	0,00077033	0,4535
P001124	0,00109734	0,00061493	0,000755734	0,379316	0,001117	0,00060262	0,00077408	0,40133
P001665	0,0010173	0,000529728	0,000692252	0,423825	0,00107096	0,00048823	0,00068247	0,48986
P001765	0,00104184	0,000532757	0,000702453	0,429878	0,00110512	0,00051612	0,00071245	0,47966
P001782	0,00103781	0,000554717	0,000715749	0,401476	0,00109631	0,00050493	0,00070206	0,49226
P001787	0,00105445	0,000528315	0,000703694	0,437339	0,00110637	0,00054362	0,0007312	0,45238
P002034	0,00102758	0,000566836	0,000720419	0,381646	0,00109705	0,00058537	0,00075593	0,39618
P002050	0,00106503	0,00054359	0,000717404	0,421684	0,0011041	0,00054576	0,00073187	0,44414
P002123	0,00108592	0,000538144	0,000720735	0,443533	0,00106589	0,0005181	0,0007007	0,45928
P002404	0,0010328	0,000506999	0,000682266	0,447652	0,00110607	0,00053048	0,00072234	0,46603

Legenda: FTLSD: fascículo temporal longitudinal superior direito; FTLSE: fascículo temporal longitudinal superior esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO U: Valores absolutos individuais de pacientes e controles nas áreas fascículo uncinado direito e fascículo uncinado esquerdo nos parâmetros DA, DR, DM e AF

	FUD DA	FUD DR	FUD MD	FUD AF	FUE DA	FUE DR	FUE DM	FUE AF
C001010	0,0010731	0,0005863	0,00074857	0,383741	0,00114506	0,0006771	0,00083309	0,338895
C001017	0,00109018	0,00061873	0,00078921	0,34646	0,00110443	0,00066051	0,00080848	0,333729
C001036	0,00109152	0,00056877	0,00074302	0,406514	0,00115732	0,00060844	0,0007914	0,406044
C001075	0,00109102	0,00060277	0,00076552	0,375382	0,00106053	0,00060176	0,00075469	0,375006
C001090	0,00113309	0,0006817	0,00078216	0,422553	0,00110996	0,00060879	0,00077585	0,393302
C001115	0,00111512	0,00061944	0,00078467	0,371533	0,00111861	0,00061198	0,00078086	0,375634
C001120	0,00109507	0,00058878	0,00075754	0,390623	0,00113867	0,00061149	0,00078722	0,388097
C001137	0,00107302	0,00054895	0,00072364	0,411824	0,00110149	0,00059301	0,0007625	0,390035
C001152	0,00104916	0,00059096	0,0007437	0,369888	0,0010618	0,00057813	0,00073935	0,385524
C001170	0,00108237	0,00053701	0,0007188	0,427965	0,00104317	0,00055226	0,0007159	0,399965
C001174	0,00106551	0,00060919	0,0007613	0,35603	0,00106832	0,00060604	0,00076014	0,367504
C001243	0,00104224	0,00060163	0,0007485	0,359098	0,00106419	0,00063973	0,00078122	0,331817
C001352	0,00112214	0,0006278	0,00079258	0,37197	0,00115226	0,00066938	0,00075701	0,342662
C001417	0,00113506	0,00059235	0,00077325	0,409782	0,00103308	0,00064014	0,00077112	0,322474
C001426	0,00109543	0,00056522	0,00074196	0,410587	0,00111311	0,00054463	0,00073412	0,439496
C001444	0,00112495	0,00056588	0,00075224	0,423863	0,00107736	0,00058635	0,00075002	0,390928
C001451	0,00112489	0,00061268	0,00078342	0,389498	0,00112858	0,00061108	0,00078358	0,3913
C001556	0,00113153	0,0006036	0,00077958	0,39708	0,00108859	0,00059629	0,00076039	0,377459
C001571	0,00107566	0,0005865	0,00074955	0,380858	0,00105884	0,00061708	0,00076433	0,348397
C001578	0,00108195	0,00059147	0,00075496	0,381564	0,00104913	0,00060949	0,00075604	0,354259
P000597	0,00107034	0,00059125	0,00075094	0,377739	0,00109092	0,00056648	0,00074129	0,41129
P000674	0,00107428	0,00059854	0,00075712	0,37067	0,00107448	0,00060103	0,00075885	0,369055
P000798	0,00109976	0,00065431	0,0008028	0,331252	0,00114442	0,00063811	0,00080688	0,369454
P000861	0,00110328	0,00060284	0,00076965	0,377155	0,00109869	0,00060311	0,00076583	0,378317
P000955	0,00111899	0,00063021	0,00079313	0,370928	0,00112774	0,00063475	0,00079908	0,373027
P000968	0,00112002	0,00062724	0,0007915	0,368329	0,00112187	0,00066442	0,0008169	0,340838
P001036	0,00110227	0,00061829	0,00077962	0,371346	0,00112606	0,00062691	0,0007933	0,374126
P001064	0,00111748	0,00067366	0,0008216	0,326869	0,00114551	0,00067421	0,00083131	0,337085
P001178	0,00111756	0,00060819	0,00077798	0,381701	0,00111852	0,00060945	0,00077914	0,383449
P001481	0,00106307	0,00056096	0,00072833	0,404976	0,00113748	0,00059371	0,00077497	0,407123
P001505	0,00111949	0,00058783	0,00076505	0,403726	0,0010809	0,00062829	0,00077916	0,349996
P001610	0,00107975	0,0005738	0,00074245	0,40108	0,00109732	0,00057412	0,00074852	0,409032
P001696	0,00103261	0,00067116	0,00077312	0,309275	0,0012587	0,00056355	0,00075327	0,387324
P001738	0,00115513	0,0006088	0,00079091	0,408599	0,0011367	0,00065064	0,00081266	0,3544
P001854	0,00110817	0,00059452	0,00076573	0,394914	0,00112601	0,00061165	0,00078311	0,385197
P001865	0,00111245	0,00062735	0,00078905	0,361524	0,00114524	0,00065556	0,00081882	0,357219
P001931	0,00108354	0,0006323	0,00078272	0,353849	0,0011262	0,00064408	0,00080479	0,356291
P001971	0,00107764	0,00056848	0,00073779	0,39774	0,00109451	0,00056123	0,00071232	0,379439
P002065	0,00109061	0,00062678	0,00078139	0,351814	0,00104063	0,00061484	0,00075677	0,339212
P002154	0,00113389	0,00065122	0,00081211	0,354678	0,00111636	0,00061435	0,00078169	0,381296
P002225	0,001131	0,00058619	0,00076779	0,40345	0,00115033	0,0006424	0,00081171	0,369102
P002242	0,0011544	0,00061935	0,0007977	0,391992	0,00111419	0,00062752	0,00078974	0,36687
P000732	0,00103495	0,00059507	0,00074169	0,359552	0,00109193	0,00060121	0,00076478	0,377406
P000813	0,00111042	0,00061946	0,00078311	0,379312	0,00113195	0,00064551	0,00080766	0,357369
P000819	0,00109751	0,00060755	0,00077087	0,37013	0,0011147	0,00061903	0,00078425	0,368583
P000821	0,00112884	0,00066004	0,00081631	0,363325	0,0011419	0,00068438	0,00083689	0,347188
P000827	0,00108849	0,00060841	0,00076844	0,371016	0,00106709	0,00062973	0,00077551	0,339488
P000829	0,00106577	0,00058761	0,000747	0,383929	0,00109637	0,00061295	0,00077409	0,369059
P000986	0,00115083	0,00064264	0,00081204	0,374507	0,00112259	0,00066759	0,00081926	0,336878
P001079	0,00109185	0,00057864	0,00074971	0,396654	0,0010826	0,00059533	0,00075775	0,378883
P001118	0,00109412	0,00061479	0,00077457	0,363791	0,00112289	0,00065636	0,00081187	0,343718
P001124	0,00110703	0,00063505	0,00079238	0,357116	0,00114092	0,00064074	0,00081747	0,380447
P001665	0,00107651	0,00060911	0,00076491	0,363079	0,00109808	0,00060687	0,00077061	0,376743
P001765	0,00106411	0,0005841	0,00074411	0,380702	0,00107251	0,0005435	0,00071984	0,419877
P001782	0,00107265	0,00060522	0,00076103	0,368083	0,00109337	0,00059141	0,00075873	0,390202
P001787	0,00111458	0,00063737	0,00079644	0,352795	0,00109703	0,0006362	0,00078981	0,347822
P002034	0,00111226	0,00061855	0,00078312	0,368894	0,00111041	0,00064734	0,0008017	0,346489
P002050	0,00111727	0,00060438	0,00077535	0,38567	0,00110735	0,00061525	0,00077929	0,375642
P002123	0,00113863	0,00059587	0,00079013	0,361157	0,00112699	0,00058994	0,00076896	0,404974
P002404	0,0010977	0,00062372	0,00078171	0,364039	0,00109501	0,00060673	0,00076949	0,378193

Legenda: FUD: fascículo uncinado direito; FUE: fascículo uncinado esquerdo; DA: difusividade axial; DR: difusividade radial; DM: difusividade média; AF: anisotropia fracional.

ANEXO V: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo controle para análise volumétrica (áreas alteradas)

Medida de volume	Córtex cerebelar esquerdo	Tálamo esquerdo	Hipocampo esquerdo	Amígdala esquerda	Núcleo acumbens esquerdo	Diencefalo ventral esquerdo	Córtex cerebelar direito	Tálamo direito	Hipocampo direito	Amígdala direita	Núcleo acumbens direito	Diencefalo ventral direito	CC SP	CC SMP	CC SC	CC SMA	CC AS
C001010	44347,7	7065,28	4328,3551	1742,01	655,90464	3717,93286	45951,06	6675,2	4202,2809	1986,978	769,66773	3591,4028	827,461	334,91	355,54	302,19	747,325
C001017	54049,7	7968,25	4053,782	1412,36	604,2373	3878,36572	53608,07	7451	4412,7142	1798,017	701,20223	4035,4998	898,951	453,93	410,54	469,204	834,847
C001036	41626,7	6453,45	3524,5556	1626,02	506,8281	3443,3839	40767,99	6436,7	3765,3162	1965,336	587,05293	3582,5723	891,683	399,14	370,39	428,927	837,454
C001075	46059,7	8037,83	4220,7235	1427,17	486,71238	3403,88594	47068,05	6341,8	4063,7228	1808,247	548,62377	3591,0671	1066,76	528,88	525,06	529,709	750,482
C001090	53166,8	7836,59	4183,0216	1546,33	494,66528	3817,70974	52820,01	6828,4	4483,9913	1656,504	653,79227	4111,5427	896,664	381,48	600,94	469,575	775,786
C001115	50600,7	7361,23	4452,3887	1810,08	916,83575	3358,91767	51379,11	6861,8	4584,5855	2120,437	880,43078	3446,8794	864,465	424,15	393,23	377,88	786,571
C001120	42717,6	7067,25	4721,4699	2063,74	582,40626	3820,60921	44104,31	6405,7	4888,1129	2336,981	564,07795	3925,5147	1069,07	413,83	481,48	346,67	774,371
C001137	54788,2	9130,44	5037,1911	1998,34	796,99332	4617,60646	54687,28	8382,5	5238,1615	2305,661	801,34385	4599,7209	1290,17	619,83	839,17	803,64	1065,03
C001152	53838,3	6763,78	4066,0557	1693,18	560,8619	4314,98439	54055,26	6254,8	4281,6615	1753,535	699,89122	4295,5644	1023,52	400,43	405,5	397,116	728,911
C001170	44787,8	7812,19	4174,2493	1557,17	588,06641	3485,46372	46095,48	6922,1	4271,2022	1718,682	710,95239	3794,508	829,965	405,46	509,84	402,661	835,13
C001174	51735,4	8023,85	4029,4775	1614,92	849,82263	4099,90179	52245,55	7623,6	4525,1982	1873,725	745,1766	4183,2005	739,675	392,84	345,41	371,488	667,27
C001243	47100,6	7728,49	4418,4476	1955,92	871,52866	3950,40611	47507,29	7010,6	4476,3948	2241,456	921,88643	3839,1547	940,726	403,58	408,13	411,612	730,098
C001352	36766,7	7091,5	3763,9332	1442,17	530,47085	3387,96693	38184,44	6884,1	3936,5879	1578,982	511,02432	3419,844	854,351	366,81	356,21	410,589	676,282
C001417	45206,9	7932,98	4334,0168	1725,12	766,11365	3917,67443	46053,84	6736,6	4654,6685	1978,952	516,0726	4102,4069	985,52	544,69	575,83	547,969	1000,25
C001426	44944,1	6737,98	3964,9276	1857,04	630,77581	3287,78828	46557,97	6487	3949,9198	1934,224	645,06899	3258,3979	1016,6	425,76	422,36	442,285	849,551
C001444	44262,3	6897,41	4429,7821	2378,14	579,31437	3748,01665	44055,58	6532,1	4458,6547	2355,952	647,30464	3666,3945	848,989	542,23	507,01	524,363	799,881
C001451	48388,2	8909,05	5249,0058	2027,89	814,34697	4171,17065	48639,51	7984,2	5565,6157	2473,061	770,37647	4322,5006	1007,75	496,84	474,86	635,229	708,885
C001556	46595,7	7735,95	3653,8421	1516,64	653,62698	4122,8841	48020,14	6938,8	4148,2574	1568,283	579,61465	3990,9914	783,169	367,47	338,85	356,524	847,697
C001571	48578,3	7042,72	4532,1595	1647,43	661,19314	3863,79871	49979,45	6861,2	4675,2016	1772,219	726,01396	3844,3732	861,784	499,45	388,92	421,024	884,326
C001578	54971,1	8136,56	5320,2292	2347,02	763,1952	3781,75307	58096,17	7275	5465,4971	2968,54	850,06878	3796,4713	1110,09	463,57	434,13	428,744	989,473
	47726,6	7586,64	4322,8807	1769,43	665,69498	3809,51102	48493,83	6944,7	4502,3872	2007,289	691,48213	3869,9004	940,369	443,26	457,17	453,87	814,481

Legenda: CC: corpo caloso; SP: segmento posterior; SMP: segmento médio-posterior; SC: segmento central; SMA: segmento médio-anterior; AS: segmento anterior.

ANEXO X: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo não refratário para análise volumétrica (áreas alteradas)

Medida de volume	Córtex cerebelar esquerdo	Tálamo esquerdo	Hipocampo esquerdo	Amígdala esquerda	Núcleo acumbens esquerdo	Diencefalo ventral esquerdo	Córtex cerebelar direito	Tálamo direito	Hipocampo direito	Amígdala direita	Núcleo acumbens direito	Diencefalo ventral direito	CC SP	CC SMP	CC SC	CC SMA	CC AS
P000597	40228,3	7134,44	3750,6547	1608,35	764,43846	3131,01292	42833,61	5744,1	3739,2737	1821,531	706,19462	3290,0597	800,494	299,25	397,95	345,924	764,534
P000674	43136,7	7050,16	4431,2496	1696,11	650,7317	3431,12164	44005,03	6569	4426,2223	1843,907	711,96403	3763,3246	894,354	370,51	362,37	343,162	800,243
P000798	42540,4	7351,37	3984,0825	1949,27	715,07325	3794,50163	42150,76	6824,2	4167,0558	1880,071	663,65334	3986,4853	1181,58	458,33	460,38	438,271	992,837
P000861	38594,9	7180,01	3584,9976	1429,53	694,00513	3197,30625	39067,21	6103,8	3661,4717	1645,08	659,05448	3440,7088	866,672	403,24	420,76	404,489	726,035
P000955	46900,6	6684,09	4281,3859	1901,71	599,6042	3510,05338	46705,64	6214,4	3721,5393	2436,511	637,52279	3410,0464	791,124	299,15	333,82	311,756	716,513
P000968	46981,8	6877,21	4470,4465	1536,48	830,98017	3418,73557	51004,15	6503,4	4278,549	1803,535	768,88613	3644,0019	861,973	346,21	319,87	297,295	684,762
P001036	39413,1	6516,94	4278,0182	1872,78	559,19281	3623,58656	39676,92	6192,6	4110,3033	1681,229	570,6816	3628,633	915,775	338,76	423,58	444,305	950,993
P001064	38983,3	6597,71	4579,4258	2012,34	773,38429	3769,60162	41163,09	5584,4	4582,6184	2098,321	674,30303	3877,6002	1008,32	356,03	389,17	323,225	764,357
P001178	48256,4	6979,05	4133,7449	1780,81	649,44472	3734,24344	47981,71	6585,8	4115,6553	1903,237	741,93135	3804,1817	865,374	271,09	315,93	327,143	738,364
P001481	38995,4	6399,13	4432,2445	1753,76	759,43351	3701,91125	38762,83	5632,8	4301,1886	1716,602	800,467	3676,684	489,052	260,02	233,74	283,571	605,035
P001505	48815,7	7916,1	3763,1997	1849,53	782,06491	3865,31156	49144,19	7517,6	4098,4655	1775,11	691,75345	3850,8465	1087,83	402,64	428,62	499,045	987,24
P001610	52731,9	7639,57	4205,1428	1680,43	468,16414	3907,43202	52731,83	6268,6	3896,5883	1909,041	598,2894	3924,2802	854,149	305,15	351,66	450,151	749,475
P001696	43615,2	7600,41	3881,1532	1391,15	656,24826	3749,1023	44805,75	6900,3	3791,9473	1835,713	678,40665	4031,7649	1136,54	414,71	557,64	753,549	922,885
P001738	41578,8	6771,36	3383,945	1557,61	703,153	3323,20275	42770,43	6463,3	3583,4541	1790,668	750,00163	3338,3671	687,989	254,91	274,74	219,248	653,17
P001854	37558,3	7120,87	3961,2404	1740,88	799,85135	3369,30684	40351,71	6353,8	4144,2884	1884,407	674,91645	3441,069	688,482	304,38	316,36	321,381	669,222
P001865	42469,7	6090,42	4024,2039	1752,36	603,14254	3109,67551	44649,5	5941,3	4039,3281	2115,45	731,75145	2986,3225	827,752	361,37	331,87	381,107	789,566
P001931	37150,3	6902,4	3235,3394	1197,51	451,30605	3234,35999	37070,85	5675,6	4165,9622	1591,52	475,39921	3088,5278	699,877	261,69	308,8	300,185	577,061
P001971	42641,2	8780,1	4391,5433	1611,1	744,7095	3960,70441	44717,53	7294,8	4335,5319	1691,727	707,79031	3956,4489	806,587	331,12	382,99	387,939	737,579
P002065	41341	7697,48	3465,8031	1571,62	642,91116	3651,86943	43004,43	7541,6	4152,2838	1769,595	589,74935	3595,934	811,527	323,25	372,83	404,376	831,982
P002154	44535,6	7137,28	3994,0219	1628,82	641,15064	3312,21103	46586,07	6551,7	4038,2876	1692,509	544,90794	3544,9561	843,851	324,18	362,34	401,495	835,939
P002225	41539,7	6971,92	3502,1567	1942,77	540,34283	3364,1238	42615,79	6324,5	3779,615	1817,542	686,35886	3571,9622	961,496	508,69	455,78	452,065	1116,98
P002242	38956,5	6508,75	3957,2191	1674,6	650,92533	3343,65932	41197,84	6108,9	3689,9198	1986,415	569,54708	3209,4053	855,68	310,1	319,27	380,101	717,297
	42589,3	7086,67	3985,9645	1688,16	667,28445	3522,86515	43772,58	6404,4	4037,2522	1849,533	665,16046	3593,7096	860,749	341,13	369,11	384,99	787,821

Legenda: CC: corpo caloso; SP: segmento posterior; SMP: segmento médio-posterior; SC: segmento central; SMA: segmento médio-anterior; AS: segmento anterior.

ANEXO Z: Valores absolutos individuais dos integrantes do grupo refratário para análise volumétrica (áreas alteradas)

Medida de volume	Córtex cerebral esquerdo	Tálamo esquerdo	Hipocampo esquerdo	Amígdala esquerda	Núcleo acumbens esquerdo	Diencefalo ventral esquerdo	Córtex cerebral direito	Tálamo direito	Hipocampo direito	Amígdala direita	Núcleo acumbens direito	Diencefalo ventral direito	CC SP	CC SMP	CC SC	CC SMA	CC AS
P000732	42485	7842,34	4161,0508	1538,53	606,90109	3521,74889	44373,37	7282,5	4438,2013	1737,035	501,59826	3309,4002	730,045	432,8	389,94	469,402	583,728
P000813	49798,4	7960,39	4119,7881	1742,39	548,40039	3922,61936	48965,79	7267,8	4156,3082	1461,603	691,28782	3969,8161	952,516	337,96	412,1	445,925	849,242
P000819	46037,4	6948,95	3886,1948	1599,1	600,92069	3271,8856	47958,53	6215,4	4006,3008	1792,892	708,61537	3207,777	683,206	256,73	298,36	372,925	673,825
P000821	38285	5526,86	3323,1245	1346,72	389,89397	3106,6991	38151,01	4958,1	3214,7187	1647,903	457,56311	3057,0815	705,265	178,58	238,43	236,021	593,77
P000827	49168,5	7972,98	4661,0972	1328,27	620,8764	3451,97926	50662,38	6338,5	4402,153	1791,463	612,13309	3272,7415	843,221	321,67	359,09	342,311	628,196
P000829	56258	7385,77	4498,4702	1790,47	579,93564	3463,85471	58725,25	6326,1	4365,3931	1927,165	581,21971	3941,9981	1089,48	527,29	500,56	510,129	1005,9
P000986	44232,1	6451,34	3634,6406	1487,48	533,85068	3148,12215	45675,26	5807,6	3820,3361	1832,667	653,37663	3334,3914	754,83	286,67	334,29	295,946	687,8
P001079	38306	6743,38	3476,8339	1581,21	651,27759	3328,17696	39913,41	6261,1	3608,7889	1671,756	619,92485	3306,7868	882,272	434,25	375,55	368,224	825,818
P001118	55116,4	7421,05	3753,3477	1685	821,52129	3366,86392	54081,02	6540,5	3614,2827	1640,447	667,74963	3452,2926	742,689	367,67	352,85	363,559	697,704
P001124	38658	8131,58	3862,4522	1717,38	562,32068	3188,7229	41135,1	6419,1	4172,7841	1844,815	658,3758	3390,2371	837,052	367,81	424,91	432,68	1011,31
P001665	40695	6726,61	3251,2487	1837,75	608,09809	3497,64146	42277,69	6202,3	3983,6995	2113,574	560,16503	3471,888	760,307	307,89	385,99	330,591	846,817
P001765	51393,9	8356,2	4505,8858	1713,65	546,89608	4213,26003	53603,53	7535,2	4730,0669	2069,101	611,81381	4220,7548	1056,98	573,13	538,85	463,462	1025,57
P001782	40813,6	7745,18	4320,3364	1907,25	864,32258	3623,45302	41293,45	6812,7	4448,5221	2018,632	705,18085	3790,254	1114,42	414,34	446,04	470,936	960,808
P001787	63802	8358,61	4796,3444	1982,35	801,68526	4341,38894	65234,92	8345,9	4913,3657	2150,745	738,71301	4415,7064	1158,49	576,44	722,01	513,211	911,186
P002034	36874,3	6509,15	3428,5129	1345,59	572,84464	3359,05661	37358,65	5814,7	3277,742	1659,157	584,27951	3464,3421	666,865	257,84	331,44	452,821	787,82
P002050	47229,8	6963,75	4100,326	1502,61	624,3955	3759,0349	49256,2	6584,8	4149,0404	1777,981	684,41866	3788,3216	770,249	286,1	363,43	372,414	825,729
P002123	37811,7	7315,05	3864,8872	1550,12	560,46464	3466,4698	38532,67	5861,7	4368,8381	1922,437	556,23272	3812,6936	1032,59	381,14	447,44	417,726	865,78
P002404	43949,4	8437,92	3946,2165	1564,62	458,65885	3975,85215	44765,29	7285,2	4295,9515	1631,259	488,55443	3978,2785	928,236	346,62	416,2	459,005	972,69
	45606,4	7377,62	3977,2643	1623,36	608,51467	3555,93499	46775,7	6547,7	4109,2496	1816,146	615,62235	3621,3756	872,706	369,72	407,64	406,516	819,65

Legenda: CC: corpo caloso; SP: segmento posterior; SMP: segmento médio-posterior; SC: segmento central; SMA: segmento médio-anterior; AS: segmento anterior.

9 REFERÊNCIAS

Alhusaini S, Ronan L, Scanlon C, Whelan CD, Doherty CP, Delanty N, et al. Regional increase of cerebral cortex thickness in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):e138-41.

Alvarenga KGd, Garcia GC, Ulhôa AC, Oliveira AJ, Mendes M, Cesarini IM, et al. Epilepsia Refratária: A Experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007;13(2):71-4.

Arıcan P, Dundar NO, Cavusoglu D, Ozdemir TR, Gencpinar P. Somatosensory reflex seizures in a child with epilepsy related to novel SCN1A mutation. *Childs Nerv Syst*. 2017 Apr;33(4):677-80.

Aso K, Watanabe K. Benign familial neonatal convulsions: generalized epilepsy? *Pediatr Neurol*. 1992 May-Jun;8(3):226-8.

Avanzini G, Franceschetti S, Sancini G. Physiological properties of immature neocortical neurons relevant to pathophysiology of infantile epileptic encephalopathies. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;12:53-61.

Aykutlu E, Baykan B, Gurses C, Gokyigit A, Saruhan-Direskeneli G. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study. *Seizure*. 2005 Jul;14(5):362-6.

Bastos MC, van der Laan F, Gitaí LLG, Gameleira FT, da Silva LHBR. Epilepsia mioclônica juvenil: estudo clínico, epidemiológico, terapêutico e da qualidade de vida. *Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology Porto Alegre*. 2009;65-9.

Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 May 27;70(22 Pt 2):2123-9.

Bekkelund SI, Pierre-Jerome C, Mellgren SI. Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand*. 1996 Dec;94(6):378-82.

Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:125-32.

Benedek K, Berenyi A, Gombkoto P, Piilgaard H, Lauritzen M. Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2016 May;57(5):796-804.

Beran R, Berkovic S, Dunagan F, Vajda F, Danta G, Black A, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Lamotrigine in Treatment-Resistant Generalised Epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1329-33.

Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):439-44.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1445-52.

Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, et al. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):848-52.

Bouwens van der Vlis TAM, Schijns O, Schaper F, Hoogland G, Kubben P, Wagner L, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Rev*. 2018 Jan 6.

Braga AM, Fujisao EK, Verdade RC, Paschoalato RP, Paschoalato RP, Yamashita S, et al. Investigation of the cingulate cortex in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1803-11.

Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 1998;7 Suppl 2:S67-74.

Buechler RD, Buchhalter JR. Juvenile absence epilepsy exacerbated by valproic acid. *Pediatr Neurol*. 2007 Feb;36(2):121-4.

Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2):124-33.

Cao B, Tang Y, Li J, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Oct;106(3):370-7.

Chahboune H, Mishra AM, DeSalvo MN, Staib LH, Purcaro M, Scheinost D, et al. DTI abnormalities in anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *Neuroimage*. 2009 Aug 15;47(2):459-66.

Clemens B, Puskas S, Besenyei M, Kovacs NZ, Spisak T, Kis SA, et al. Valproate treatment normalizes EEG functional connectivity in successfully treated idiopathic generalized epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1896-903.

Clemens B, Szigeti G, Barta Z. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2000 Dec;42(2-3):105-15.

Correa DG, Ventura N, Zimmermann N, Doring TM, Tukamoto G, Leme J, et al. Evaluation of deep gray matter volume, cortical thickness and white matter integrity in patients with typical absence epilepsy: a study using voxelwise-based techniques. *Neuroradiology.* 2017 Mar;59(3):237-45.

Curwood EK, Pedersen M, Carney PW, Berg AT, Abbott DF, Jackson GD. Abnormal cortical thickness connectivity persists in childhood absence epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 May;2(5):456-64.

de Figueiredo Gomes R, de Freitas AM, Vasques AM, Pereira AG, Silveira EE, Ferreira MW. Epilepsia de Ausência na Infância e seu Impacto na Aprendizagem. 2013.

Deckers CL. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002 Nov;52(1):43-52.

Delgado-Escueta AV, Medina MT, Bai DS, Fong CY, Tanaka M, Alonso ME. Genetics of idiopathic myoclonic epilepsies: an overview. *Adv Neurol.* 2002;89:161-84.

Deng S, Luo R, Mao M, Huang L. Myoclonus precipitated by oral suspension of oxcarbazepine in idiopathic generalized epilepsy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012 Apr;50(4):300-1.

Deransart C, Le-Pham BT, Hirsch E, Marescaux C, Depaulis A. Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: evidence for seizure specificity of the nigral control. *Neuroscience*. 2001;105(1):203-11.

Dhiman V. Molecular Genetics of Epilepsy: A Clinician's Perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Apr-Jun;20(2):96-102.

Dreifuss FE. On the occasion of the 80th anniversary of the founding of the ILAE. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):387-8.

Eadie MJ. The neurological legacy of John Russell Reynolds (1828-1896). *J Clin Neurosci*. 2007 Apr;14(4):309-16.

Eadie MJ. William Gowers' interpretation of epileptogenic mechanisms: 1880-1906. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1045-51.

Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol*. 2009 Jun 25;211(1-2):120-3.

Esmail EH, Nawito AM, Labib DM, Basheer MA. Focal interictal epileptiform discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Neurol Sci*. 2016 Jul;37(7):1071-7.

Faught E. Treatment of refractory primary generalized epilepsy. *Rev Neurol Dis.* 2004;1 Suppl 1:S34-43.

Fejerman N. Benign myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy in Children.* 1996:235-9.

Figueredo R, Trevisol-Bittencourt PC, Ferro JBdM. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil em Santa Catarina. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 1999;57:401-4.

Focke NK, Diederich C, Helms G, Nitsche MA, Lerche H, Paulus W. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion-tensor imaging alterations. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jul;35(7):3332-42.

Garzon E. Epilepsia refratária: conceito e contribuição das novas drogas antiepilépticas e de outras modalidades terapêuticas. *Revista Neurociências.* 2002;10(2):66-82.

Garzon P, Lemelle L, Auvin S. [Childhood absence epilepsy: An update]. *Arch Pediatr.* 2016 Nov;23(11):1176-83.

Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2004 Oct;45(10):1282-6.

Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Feb;70(2):240-3.

Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology.* 2000 Oct 24;55(8):1106-9.

Gesche J, Khanevski M, Solberg C, Beier CP. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):e64-e9.

Goldberg H, Weinstock A, Bergsland N, Dwyer MG, Farooq O, Sazgar M, et al. MRI segmentation analysis in temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy. *BMC Neurol*. 2014;14:131.

Gomez-Ibanez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017 Feb;130:69-73.

Grunewald RA, Panayiotopoulos CP. Diagnosing juvenile myoclonic epilepsy in an elderly patient. *Seizure*. 1994 Sep;3(3):239-41.

Hahn A, Neubauer BA. Sodium and potassium channel dysfunctions in rare and common idiopathic epilepsy syndromes. *Brain Dev*. 2009 Aug;31(7):515-20.

Helbig I. Genetic Causes of Generalized Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):288-92.

Hunter J, Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals: the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1949;1(1):305-24.

Jayalakshmi S, Vooturi S, Gupta S, Panigrahi M. Epilepsy surgery in children. *Neurol India*. 2017 May-Jun;65(3):485-92.

Jiang Y, Mao L, Yan X, Fan M, Wang X, Ding J, et al. Investigation of altered microstructure in patients with drug refractory epilepsy using diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*. 2017 Apr 25.

Jiang Y, Zhu Y, Wu J, Zhou N, Hu P, Wang K. Moral judgment in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2016 Oct;41:154-9.

Karbowski K. Samuel Auguste Tissot (1728-1797). *J Neurol*. 2001 Dec;248(12):1109-10.

Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, Moddel G, Kugel H, Ringelstein EB, et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Sep;52(9):1715-24.

Keller SS, Gerdes JS, Mohammadi S, Kellinghaus C, Kugel H, Deppe K, et al. Volume estimation of the thalamus using freesurfer and stereology: consistency between methods. *Neuroinformatics*. 2012 Oct;10(4):341-50.

Kenyon K, Mintzer S, Nei M. Carbamazepine treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):234-6.

Khaing M, Lim KS, Tan CT. Focal epilepsy recruiting a generalised network of juvenile myoclonic epilepsy: a case report. *Epileptic Disord*. 2014 Sep;16(3):370-4.

Kim HR, Kim GH, Eun SH, Eun BL, Byeon JH. Therapeutic Outcomes and Prognostic Factors in Childhood Absence Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2016 Apr;12(2):160-5.

Kim JB, Suh SI, Seo WK, Oh K, Koh SB, Kim JH. Altered thalamocortical functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):592-600.

Kim JH, Kim JB, Seo WK, Suh SI, Koh SB. Volumetric and shape analysis of thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *J Neurol*. 2013 Jul;260(7):1846-54.

Kim JH, Suh SI, Park SY, Seo WK, Koh I, Koh SB, et al. Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1371-8.

Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B, Gergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. 2003 Dec;12(8):617-20.

Kullmann DM. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:151-72.

Kumar R. Classification and the need to classify epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2000 Jan;67(1 Suppl):S4-11.

Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 08;365(10):919-26.

Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wan L, Shu YA, Tsai Y, et al. Association of idiopathic generalized epilepsy with polymorphisms in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits. *J Clin Lab Anal*. 2007;21(2):67-70.

Liang JS, Lee SP, Pulli B, Chen JW, Kao SC, Tsang YM, et al. Microstructural Changes in Absence Seizure Children: A Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *Pediatr Neonatol*. 2015 Dec 2.

Linane A, Lagrange AH, Fu C, Abou-Khalil B. Generalized onset seizures with focal evolution (GOFE) - A unique seizure type in the setting of generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016 Jan;54:20-9.

Lopes-Cendes I, Ribeiro PAO. Aspectos genéticos das epilepsias: uma visão atual. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(6):903-8.

Loughman A, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jun;43:20-34.

Luo C, Xia Y, Li Q, Xue K, Lai Y, Gong Q, et al. Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. *Epilepsia.* 2011 Jun;52(6):1092-9.

Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy Res Treat.* 2014;2014:582039.

Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Feb;74(2):192-6.

McGill ML, Devinsky O, Wang X, Quinn BT, Pardoe H, Carlson C, et al. Functional neuroimaging abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neuroimage Clin.* 2014;6:455-62.

Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2014 Sep;21(3):232-7.

Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010 Aug 3;75(5):432-40.

Mullins GM, O'Sullivan S S, Neligan A, McCarthy A, McNamara B, Galvin RJ, et al. A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population. *Seizure*. 2007 Apr;16(3):204-10.

Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H, Desquerre I, Dulac O, et al. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy Behav*. 2017 Apr;69:161-9.

Nicita F, De Liso P, Danti FR, Papetti L, Ursitti F, Castronovo A, et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure*. 2012 Jan;21(1):3-11.

Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):75-9.

Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. A comparison of adult onset and "classical" idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):72-4.

O'Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, Kumari V, Symms MR, Thompson P, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):34-40.

Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev.* 2018 Jan;70(1):142-73.

Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003 Aug;73(2):261-70.

Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain Dev.* 2017 Jun;39(6):457-63.

Park KM, Kim TH, Han YH, Mun CW, Shin KJ, Ha SY, et al. Brain morphology in juvenile myoclonic epilepsy and absence seizures. *Acta Neurol Scand.* 2015 May 7.

Patricio MI, Barnard AR, Green AL, During MJ, Sen A, MacLaren RE. A clinical-grade gene therapy vector for pharmacoresistant epilepsy successfully overexpresses NPY in a human neuronal cell line. *Seizure.* 2017 Dec 18;55:25-9.

Pearce JM. Theodore Herpin: neglected contributions in the understanding of epilepsy. *Eur Neurol.* 2005;54(3):135-9.

Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):46-50.

Pettit RE, Fenichel GM. Benign familial neonatal seizures. *Arch Neurol.* 1980 Jan;37(1):47-8.

Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2017 Mar;68:225-33.

Prasad DK, Satyanarayana U, Munshi A. Genetics of idiopathic generalized epilepsy: an overview. *Neurol India.* 2013 Nov-Dec;61(6):572-7.

Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H₂(15)O and PET. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1396-402.

Rassner MP, Hebel JM, Altenmuller DM, Volz S, Herrmann LS, Feuerstein TJ, et al. Reduction of epileptiform activity through local valproate-implants in a rat neocortical epilepsy model. *Seizure.* 2015 Aug;30:6-13.

Renzel R, Baumann CR, Poryazova R. EEG after sleep deprivation is a sensitive tool in the first diagnosis of idiopathic generalized but not focal epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2016 Jan;127(1):209-13.

Rizzutti S, Muszkat M, Vilanova LCP. Epilepsias na infância. *Neurociências.* 2000:108.

Ronan L, Alhusaini S, Scanlon C, Doherty CP, Delanty N, Fitzsimons M. Widespread cortical morphologic changes in juvenile myoclonic epilepsy: evidence from structural MRI. *Epilepsia.* 2012 Apr;53(4):651-8.

Saini J, Sinha S, Bagepally BS, Ramchandraiah CT, Thennarasu K, Prasad C, et al. Subcortical structural abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy (JME): MR volumetry and vertex based analysis. *Seizure.* 2013 Apr;22(3):230-5.

Sanchez MB, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizan EM, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):93-101.

Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2000 Jun 12;9(10):1465-72.

Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology*. 1973 Dec;23(12):1335-45.

Savic I, Pauli S, Thorell JO, Blomqvist G. In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jul;57(7):797-804.

Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997 Mar;120 (Pt 3):479-90.

Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S27-33.

Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a critical review of the literature. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1157-69.

Sharma C, Parekh J, Kumawat BL, Acharya M. Juvenile myoclonic epilepsy with multiple sclerosis: is there a dual role for valproate? *BMJ Case Rep*. 2014;2014.

Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuroparmacol*. 2017 May 04.

Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res*. 2001 Mar;43(3):261-9.

Spencer D. Drug-Resistant Epilepsy: Is it Really Sometimes RRMS (Relapsing-Remitting Multiple Seizures)? *Epilepsy Curr*. 2017 Jan-Feb;17(1):32-4.

Stefansson SB, Darby CE, Wilkins AJ, Binnie CD, Marlton AP, Smith AT, et al. Television epilepsy and pattern sensitivity. *Br Med J*. 1977 Jul 9;2(6079):88-90.

Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *Journal of neurophysiology*. 1998;80(3):1439-55.

Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2012 Feb 21;78(8):557-62.

Tae WS, Kim SH, Joo EY, Han SJ, Kim IY, Kim SI, et al. Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):561-6.

Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006 May;129(Pt 5):1281-92.

Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol*. 2010 Apr;23(2):144-50.

Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* 1998 Aug;19(4):366-70.

Wang Z, Zhang Z, Jiao Q, Liao W, Chen G, Sun K, et al. Impairments of thalamic nuclei in idiopathic generalized epilepsy revealed by a study combining morphological and functional connectivity MRI. *PLoS One.* 2012;7(7):e39701.

Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 1996 Oct;47(4):912-8.

Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999 Nov;122 (Pt 11):2101-8.

Yang JY, Beare R, Seal ML, Harvey AS, Anderson VA, Maixner WJ. A systematic evaluation of intraoperative white matter tract shift in pediatric epilepsy surgery using high-field MRI and probabilistic high angular resolution diffusion imaging tractography. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 May;19(5):592-605.

Yang T, Guo Z, Luo C, Li Q, Yan B, Liu L, et al. White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naïve childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 May;99(3):267-73.

Zhou SY, Tong L, Song F, Hong XJ, Sun HF, Chang H, et al. Selective medial temporal volume reduction in the hippocampus of patients with idiopathic generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:39-48.

Ziyatdinova S, Viswanathan J, Hiltunen M, Tanila H, Pitkanen A. Reduction of epileptiform activity by valproic acid in a mouse model of Alzheimer's disease is not long-lasting after treatment discontinuation. *Epilepsy Res.* 2015 May;112:43-55.