



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUDMILA ARAGÃO FEITOSA

AVALIAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM DO
PROGNÓSTICO CIRÚRGICO EM EPILEPSIAS FARMACORESISTENTES DA
INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

CAMPINAS

2024

LUDMILA ARAGÃO FEITOSA

AVALIAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM DO
PROGNÓSTICO CIRÚRGICO EM EPILEPSIAS FARMACORESISTENTES DA
INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em
Ciências, Área de Concentração em Neurologia.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANA CAROLINA COAN

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LUDMILA ARAGÃO FEITOSA, E ORIENTADA
PELA PROFA. DRA. ANA CAROLINA COAN.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

F329a Feitosa, Ludmila Aragão, 1988-
Avaliação de preditores clínicos e de neuroimagem do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacorresistentes da infância e adolescência / Ludmila Aragão Feitosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Ana Carolina Coan.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Crianças. 3. Cirurgia. 4. Neuroimagem. I. Coan, Ana Carolina, 1980-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Evaluation of clinical and neuroimaging predictors of surgical prognosis in pharmaco-resistant epilepsies of childhood and adolescence

Palavras-chave em inglês:

Epilepsy

Children

Surgery

Neuroimaging

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ana Carolina Coan [Orientador]

Marina Koutsodontis Machado Alvim

Ana Paula Andrade Hamad

Data de defesa: 05-12-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0007-1785-0879>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/6107260599642027>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
LUDMILA ARAGÃO FEITOSA

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANA CAROLINA COAN

MEMBROS

1. Profa. Dra. Ana Carolina Coan

2. Profa. Dra. Marina Koutsodontis Machado Alvim

3. Profa. Dra. Ana Paula Andrade Hamad

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia,
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema
de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data da defesa: 05/12/2024

PÁGINA DE AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho, antes de tudo, à minha família, que é meu maior alicerce. Aos meus amados bebês trigêmeos Theo, Aurora e Elisa, cuja existência enche meus dias de alegria, inspiração e propósito. Cada passo desta jornada foi guiado pelo amor e pela força que vocês me dão.

À minha orientadora, Dra. Ana Carolina Coan, dedico minha mais profunda gratidão e respeito. Sua orientação incansável, paciência e sabedoria foram essenciais para a realização deste trabalho. Obrigada por acreditar em mim e por seu apoio.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste mestrado, deixo minha sincera gratidão. Este trabalho é o reflexo de um sonho que se tornou realidade com o esforço coletivo e o apoio daqueles que amo e admiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais prevalentes na infância, sendo farmacorresistente em 20-30% dos casos. A cirurgia de epilepsia é uma alternativa terapêutica que pode proporcionar controle das crises em até 70% dos pacientes, mas o prognóstico cirúrgico na faixa pediátrica ainda é pouco compreendido, especialmente quanto ao papel de preditores clínicos e de neuroimagem.

Objetivos: Avaliar preditores clínicos e de neuroimagem associados ao prognóstico cirúrgico em crianças e adolescentes com epilepsias farmacorresistentes e determinar a eficácia de um nomograma previamente validado para adultos na predição de resultados na população pediátrica.

Materiais e Métodos: Este estudo retrospectivo incluiu pacientes com até 18 anos submetidos a cirurgia de epilepsia no Hospital das Clínicas da UNICAMP entre 1998 e 2019. Dados clínicos, incluindo idade de início das crises, tipo de crises, etiologia e resultados pós-operatórios, foram analisados. Os padrões de substância cinzenta e branca foram avaliados por morfometria baseada em voxels (VBM) em exames de ressonância magnética pré-operatória. A classificação de Engel foi utilizada para avaliar o controle das crises. A concordância do nomograma validado para adultos foi avaliada por meio do cálculo do índice de concordância (c-index). Testes estatísticos foram aplicados conforme a distribuição dos dados, utilizando o software SPSS 24.0.

Resultados: Noventa e quatro pacientes foram incluídos no estudo, com mediana de idade de 10 anos no momento da cirurgia e tempo médio de epilepsia de 7 anos. Engel I foi observado em 72% e 66% dos pacientes aos 12 meses e 5 anos de seguimento, respectivamente. Preditores de melhor prognóstico incluíram crises focais e padrões focais no EEG pré-operatório. Alterações generalizadas no EEG, histórico de estado de mal epiléptico e crises generalizadas foram associados a pior prognóstico. O nomograma validado para adultos apresentou baixa acurácia preditiva (c-index de 0,54 e 0,52 para 2 e 5 anos, respectivamente). A análise de neuroimagem revelou redução difusa de substância branca e cinzenta em pacientes pediátricos, independentemente do controle das crises. A presença de atrofia em núcleos da base e tálamo se associou a melhor prognóstico cirúrgico nos indivíduos com malformações do desenvolvimento cortical.

Conclusão: A avaliação de preditores clínicos e padrões de neuroimagem pode auxiliar na identificação de pacientes pediátricos candidatos à cirurgia de epilepsia com maior probabilidade de sucesso. No entanto, ferramentas preditivas como o nomograma para adultos são limitadas na pediatria, reforçando a necessidade de modelos específicos.

Palavras-chaves: epilepsia; crianças; cirurgia; neuroimagem.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is one of the most prevalent chronic neurological diseases in childhood, with 20-30% of cases being drug-resistant. Epilepsy surgery is a therapeutic alternative that can provide seizure control in up to 70% of patients, but surgical prognosis in the pediatric population remains poorly understood, particularly regarding the role of clinical and neuroimaging predictors.

Objectives: To evaluate clinical and neuroimaging predictors associated with surgical prognosis in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and to determine the efficacy of a previously validated nomogram for adults in predicting outcomes in the pediatric population.

Materials and Methods: This retrospective study included patients up to 18 years of age who underwent epilepsy surgery at UNICAMP's Hospital das Clínicas between 1998 and 2019. Clinical data, including age of seizure onset, seizure type, etiology, and postoperative outcomes, were analyzed. Patterns of gray and white matter were assessed using voxel-based morphometry (VBM) on preoperative magnetic resonance imaging (MRI). Engel's classification was used to evaluate seizure control. The agreement of the adult-validated nomogram was assessed through concordance index (c-index) calculations. Statistical tests were applied according to data distribution using SPSS 24.0 software.

Results: Ninety-four patients were included in the study, with a median age of 10 years at the time of surgery and an average epilepsy duration of 7 years. Engel I was observed in 72% and 66% of patients at 12 months and 5 years of follow-up, respectively. Predictors of better prognosis included focal seizures and focal EEG patterns in the preoperative period. Generalized EEG alterations, a history of status epilepticus, and generalized seizures were associated with worse prognosis. The nomogram validated for adults showed low predictive accuracy (c-index of 0.54 and 0.52 for 2 and 5 years, respectively). Neuroimaging analysis revealed diffuse reductions in white and gray matter volumes in pediatric patients, regardless of seizure control. The presence of basal ganglia and thalamic atrophy was associated with better surgical prognosis in individuals with cortical developmental malformations.

Conclusion: The evaluation of clinical predictors and neuroimaging patterns can assist in identifying pediatric patients who are candidates for epilepsy surgery with a higher likelihood of success. However, predictive tools such as the adult nomogram are limited in pediatrics, highlighting the need for specific models.

Keywords: epilepsy; children; surgery; neuroimaging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Amostra submetida à aplicação do nomograma.

Figura 2: Amostra de indivíduos para avaliação dos exames de neuroimagem.

Figura 3: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo total de pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia em relação aos controles saudáveis.

Figura 4: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes livres de crises após a cirurgia (Engel I) em relação aos controles saudáveis.

Figura 5: Áreas de redução de volume da substância branca no grupo de pacientes sem controle de crises após a cirurgia (Engel não I) em relação aos controles saudáveis.

Figura 6: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com malformações do desenvolvimento cortical.

Figura 7: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a esclerose hipocampal.

Figura 8: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsias associadas a tumores de baixo grau ou gliose.

Figura 9: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância branca em pacientes com malformações do desenvolvimento cortical.

Figura 10: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância branca em pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a esclerose hipocampal.

Figura 11: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância branca em pacientes com epilepsias associadas a tumores de baixo grau ou gliose.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos do grupo de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia de epilepsia no período.

Tabela 2: Tipos de procedimento cirúrgico e avaliação anatomopatológica do grupo de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia de epilepsia no período.

Tabela 3: Distribuição da classificação de Engel do grupo de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia de epilepsia no período.

Tabela 4: Análises univariadas de frequência dos dados demográficos e clínicos em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel.

Tabela 5 – Análise de frequência do resultado anatomopatológico em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel.

Tabela : Análises univariadas de distribuição das médias em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel.

Tabela7: Dados clínicos e prognóstico cirúrgico nos pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento.

Tabela 8: Análise do índice de concordância (c-index) entre a predição de controle de crises do nomograma e o prognóstico cirúrgico observado após 2 e 5 anos da cirurgia.

Tabela 9: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo total de pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia em relação aos controles saudáveis.

Tabela 10: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes livres de crises após a cirurgia (Engel I) em relação aos controles saudáveis.

Tabela 11: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes sem controle de crises após a cirurgia (Engel não I) em relação aos controles saudáveis.

Tabela 12 – Dados clínicos dos indivíduos analisados para quantificação de áreas de redução e aumento de volume de substâncias cinzenta e branca.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTC: Crise Tônico-Clônica

DCF: Displasia Cortical Focal

DNET: Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico

EED: Encefalopatias Epilépticas e do Desenvolvimento

EEG: Eletroencefalograma

EH: Esclerose Hipocampal

ELT: Epilepsia de Lobo Temporal

FAC: Fármacos Anticrise

ILAE: International League Against Epilepsy

LEAT: Low-Grade Epilepsy Associated Tumors (Tumores de Baixo Grau Associados à Epilepsia)

MDC: Malformações do Desenvolvimento Cortical

RM: Ressonância Magnética

SUMÁRIO

Introdução e Revisão da Literatura	12
Justificativa	21
Objetivos	22
Objetivo geral	22
Objetivo específico	22
Hipóteses	22
Métodos	24
Tipo do estudo	24
Local da pesquisa	24
População do estudo	24
Garantias éticas aos participantes da pesquisa	25
Coleta de dados	25
Aplicação do nomograma	26
Análise dos exames de ressonância magnética	27
Análise estatística	28
Resultados	30
Discussão	56
Conclusão	65
Referências bibliográfica	66
Anexos	70

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por manifestações clínicas súbitas e breves relacionadas a descargas neuronais cerebrais hipersíncronas, denominadas crises epiléticas (1,2). Trata-se do transtorno neurológico crônico mais frequente (3), com incidência de 45/100.000 pessoas-ano em países desenvolvidos, aumentando para uma média de 81,7/100.000 nos países com menos recursos (4). A epilepsia apresenta ainda risco de morte prematura de duas a três vezes maior do que na população geral, configurando-se como uma condição de grandes cargas física, social e econômica para a agenda mundial (5). Na infância, a incidência da epilepsia é maior do que na vida adulta (6), o que pode ser atribuído principalmente a injúrias pré e peri-natais, a infecções do sistema nervoso central e a causas genéticas (7). Crianças com epilepsias de início nos primeiros anos de vida apresentam elevado risco de apresentarem atraso do neurodesenvolvimento, transtornos de aprendizagem ou déficit intelectual (8).

A maioria das epilepsias pode ser controlada com fármacos antiecrises (FACs) (1,9). No entanto, sabe-se que mais de um terço dos pacientes com epilepsia (média de 30% dos casos) são refratários a tratamento medicamentoso (9). Epilepsias farmacorresistentes são definidas como aquelas em que as crises epiléticas persistem mesmo após o uso de dois FACs em doses adequadas e bem toleradas (10).

Para os indivíduos com epilepsias farmacorresistentes, a cirurgia de epilepsia é considerada uma opção terapêutica efetiva, tanto na população adulta quanto pediátrica (11). A terapêutica cirúrgica é escolhida para indivíduos selecionados. Objetiva-se o controle total de crises ou a redução expressiva das mesmas, além de melhora na qualidade de vida e do neurodesenvolvimento, bem como a redução da mortalidade associada à epilepsia (12,13, 42). As formas de cirurgia mais utilizadas visam à ressecção da zona epileptogênica (11). Nos indivíduos com anormalidades cerebrais difusas ou multifocais, podem ser avaliados procedimentos cirúrgicos mais amplos, como hemisferotomia ou hemisferectomia, e ainda procedimentos paliativos, como a calosotomia (13).

Acerca das taxas de sucesso das cirurgias de epilepsia, são observados percentuais variáveis: entre 40-80% de controle total de crises e de 80-90% com bom controle cerca de um ano após a cirurgia, com esses números reduzindo-se a longo prazo (11,12). O prognóstico de cirurgia de epilepsia, com o intuito de avaliar o controle de crises epiléticas, principalmente na faixa etária pediátrica, ainda é alvo de estudos a fim de identificar os fatores ou achados de pacientes que permanecem livres de crises epiléticas ou com bom controle (14, 15). Os preditores em relação a ficar livre de crises após a cirurgia estabelecidos na literatura para faixa etária pediátrica são a adequada extensão da ressecção, tumores de baixo grau associados a epilepsia (do inglês, *low-grade epilepsy associated tumors*, LEATs), lesão visível na RM (16-18).

Métodos preditivos têm sido desenvolvidos para estimar as chances de sucesso cirúrgico, permitindo uma tomada de decisão mais precisa e individualizada (19). Em um estudo multicêntrico, Jehi et al. propuseram e validaram um nomograma capaz de prever o controle das crises após a cirurgia em adultos com epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso (19). Esse modelo foi construído a partir de uma análise retrospectiva de variáveis clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem, considerando fatores como tempo de epilepsia antes da cirurgia, tipo de ressecção realizada, presença de crises tônico-clônicas e achados de ressonância magnética (19). O estudo demonstrou que esse nomograma pode ser uma ferramenta útil na predição do desfecho pós-operatório em adultos, auxiliando na identificação de candidatos ideais para o procedimento.

Entretanto, sua aplicação na população pediátrica permanece incerta, uma vez que a validação do modelo foi realizada exclusivamente em adultos, com idade média de 30 anos no momento da cirurgia (19). As características da epilepsia em crianças diferem significativamente das observadas em adultos, incluindo etiologias predominantes, padrões de eletroencefalograma e resposta ao tratamento cirúrgico (16-18). Dessa forma, há necessidade de avaliar o desempenho desse nomograma em pacientes pediátricos para determinar sua aplicabilidade e possíveis limitações nesse grupo etário.

Existe o protocolo HARNESS (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), desenvolvido pela ILAE Neuroimaging Task Force, que visa padronizar a aquisição e análise de neuroimagem em pacientes com epilepsia. Ele propõe um conjunto mínimo de sequências de ressonância magnética (RM) com alta resolução, otimizadas para identificar lesões epileptogênicas, especialmente em casos de epilepsia farmacorresistente (56, 57). Entre as recomendações, estão o uso de sequências T1 ponderada em alta resolução (3D), FLAIR e T2, obtidas com cortes finos para melhorar a detecção de anomalias estruturais (56). Até o momento, não há estudos para avaliação de prognóstico cirúrgico relacionados a padrões pré-operatórios de neuroimagem cerebral, como alterações estruturais de substância cinzenta e substância branca na faixa etária pediátrica.

Revisão da Literatura

Epilepsias Farmacorresistentes

Epilepsia farmacorresistente é definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) como a falha em controlar as crises epiléticas após o uso adequado de pelo menos dois fármacos anticrise (FACs), escolhidos de forma apropriada e utilizados de forma otimizada. Esse diagnóstico é confirmado após um acompanhamento contínuo e exclusão de outras causas possíveis das crises epiléticas, como má adesão ao tratamento ou interações medicamentosas (10).

Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia são refratários a tratamento medicamentoso (9). As epilepsias farmacorresistentes são mais comumente associadas a síndromes epiléticas graves e de início precoce, como as EEDs, mas também pode ocorrer em epilepsias de início na fase adulta, como nas epilepsias com lesão estrutural focal (6,10). A epilepsia de difícil

controle tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. As crises frequentes, além de limitarem as atividades diárias e a autonomia, podem causar isolamento social, estigmatização e dificuldades acadêmicas e profissionais (2). Em termos econômicos, o tratamento da epilepsia farmacorresistente gera custos elevados devido ao uso contínuo de medicamentos, exames de monitoramento, hospitalizações e, em muitos casos, intervenções cirúrgicas e necessidade de terapias alternativas (2).

A fisiopatologia da resistência farmacológica na epilepsia ainda não é completamente compreendida, mas várias teorias têm sido propostas. Alterações nos transportadores de fármacos, como o aumento na expressão da glicoproteína P (P-gp), têm sido implicadas na redução da eficácia dos FACs (20,21). A resistência pode resultar da dificuldade em modular adequadamente a excitabilidade neuronal em áreas do cérebro onde as crises são geradas (21). Recentemente, têm sido sugeridos mecanismos epigenéticos como parte da explicação para a farmacorresistência. Alterações epigenéticas podem modificar a expressão de genes importantes para a resposta ao tratamento, e essas mudanças podem ser induzidas pela própria atividade epileptogênica (21).

Uma vez definido o diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, esses pacientes devem ser prontamente avaliados por especialistas ou em centros especializados a fim de que se defina o manejo individual mais adequado. Nesse caso, o primeiro passo consiste em avaliação da possibilidade de tratamento cirúrgico, devido à elevadas taxas de sucesso desses procedimentos quando bem indicados (2,11). Outras possibilidades para o manejo das epilepsias farmacoresistentes incluem as terapêuticas dietéticas e neuromodulação (2).

Possibilidades de manejo das epilepsias farmacoresistentes

Cirurgia de Epilepsia

A cirurgia de epilepsia é uma alternativa terapêutica viável para pacientes com epilepsia focal farmacorresistente. O objetivo principal da intervenção cirúrgica é remover ou desconectar a região cerebral que geram as crises epiléticas, chamada de zona epileptogênica. A cirurgia é indicada

principalmente para pacientes com epilepsia focal, particularmente aqueles com lesões estruturais bem definidas (11).

A cirurgia de epilepsia envolve a ressecção do tecido cerebral de maneira localizada (lesionectomia ou corticectomia) ou mais extensa (lobectomias, hemisferotomias), de acordo com a definição da zona epileptogênica definida em exames pré-operatórios (22). A lobectomia consiste na remoção de uma parte do lobo cerebral onde as crises epiléticas têm origem. Este procedimento é mais comumente realizado em pacientes com epilepsia do lobo temporal, uma das formas mais comuns de epilepsia focal em adultos. A lesionectomia é uma cirurgia mais restrita, que envolve a remoção de uma lesão específica no cérebro que está causando as crises epiléticas, como displasias corticais focais (DCFs) ou LEATs. A vantagem da lesionectomia sobre outros tipos de cirurgia é que, em muitos casos, é possível preservar a maior parte do tecido cerebral saudável, minimizando o risco de déficits neurológicos pós-operatórios (22). A hemisferectomia, ou hemisferotomia funcional, por sua vez, é um procedimento geralmente reservado para crianças com epilepsias unilaterais graves como a síndrome de Rasmussen, hemimegalencefalia ou outras malformações congênitas que afetam de maneira difusa um hemisfério cerebral. Na hemisferectomia, grande parte do hemisfério cerebral é removida, já na hemisferotomia, as conexões do hemisfério afetado são interrompidas, mas o tecido cerebral permanece. A cirurgia tem como objetivo desconectar o hemisfério afetado, responsável pelas crises, enquanto preserva a função do outro hemisfério (22).

Para aqueles pacientes com epilepsias farmacoresistentes para os quais a cirurgia ressectiva não está adequada, a calosotomia pode ser procedimento paliativo. A calosotomia envolve a secção total ou parcial das fibras do corpo caloso que conectam os dois hemisférios cerebrais. Este é eficaz para reduzir a propagação de crises generalizadas, sobretudo as crises atônicas (22). É indicado para pacientes com epilepsias refratárias, como a síndrome de Lennox-Gastaut. Embora a calosotomia raramente resulte em controle total das crises, ela pode reduzir a gravidade e frequência de crises debilitantes, proporcionando uma melhora na qualidade de vida (17).

Dieta Cetogênica

A dieta cetogênica é uma intervenção metabólica que se baseia em uma dieta rica em gorduras, com baixo teor de carboidratos e proteínas moderadas, induzindo o estado de cetose. Originalmente desenvolvida na década de 1920, a dieta tem se mostrado eficaz, especialmente em crianças com síndromes epiléticas farmacorresistentes (23). Os mecanismos pelos quais a dieta cetogênica controla as crises epiléticas não são completamente compreendidos, mas incluem mudanças no metabolismo energético e a regulação dos neurotransmissores inibitórios e excitatórios (24).

Neuromodulação

A neuromodulação é uma abordagem terapêutica que utiliza dispositivos implantáveis para modificar a atividade elétrica cerebral de forma a reduzir a frequência ou a gravidade das crises epiléticas (25,26). A principal técnica de neuromodulação inclui a estimulação do nervo vago, na qual um dispositivo é implantado sob a pele e estimula o nervo vago, o que pode levar à redução das crises. Estudos mostram que cerca de 30-50% dos pacientes tratados com estimulação do nervo vago experimentam uma redução de 50% ou mais nas crises (25). Recentemente, veem-se aprimorando técnicas de estimulação cerebral profunda, nas quais eletrodos são implantados em áreas profundas do cérebro, como o tálamo, para modular a atividade neuronal (26).

Cirurgia de epilepsia em crianças

A cirurgia de epilepsia em crianças apresenta características únicas que refletem as diferenças no desenvolvimento cerebral, nas etiologias mais frequentes e nos objetivos terapêuticos dessa população (16-18). As crianças geralmente têm epilepsias associadas a malformações cerebrais, como displasia cortical focal e hemimegalencefalia. Além disso, causas genéticas e insultos perinatais, como lesões hipóxico-isquêmicas, também são comuns. Esses fatores tornam as epilepsias pediátricas distintas das epilepsias em adultos, que frequentemente resultam de causas adquiridas, como traumas ou acidentes vasculares cerebrais (18).

Os objetivos da cirurgia de epilepsia em crianças vão além do controle das crises, incluindo a preservação ou melhora do desenvolvimento neurocognitivo e a prevenção de deterioração cognitiva e comportamental causada por crises contínuas (17,18). A intervenção precoce desempenha um papel fundamental, pois permite mitigar os efeitos adversos das crises prolongadas no desenvolvimento cerebral em longo prazo.

No que se refere às técnicas cirúrgicas, as crianças frequentemente necessitam de procedimentos mais amplos ou disruptivos, como hemisferectomia ou ressecções multilobares, devido à prevalência de condições epileptogênicas mais extensas, como as síndromes hemisféricas. Procedimentos desconectivos, como a calosotomia, também são mais comuns em crianças com epilepsias generalizadas (18).

Os resultados da cirurgia de epilepsia em crianças são, em geral, bastante positivos. Estudos mostram altas taxas de controle de crises, com cerca de 40-60% de pacientes livres de crise a longo prazo (18,27,28).

Prognóstico Cirúrgico

O prognóstico cirúrgico em pacientes com epilepsia farmacorresistente depende de diversos fatores, incluindo o tipo de epilepsia, a localização precisa da zona epileptogênica, a presença de lesões cerebrais visíveis e o tipo de cirurgia realizada (11, 12). Em pacientes com epilepsia focal, como a epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal, as taxas de sucesso cirúrgico, em termos de controle completo das crises, podem chegar a até 70-80% (12, 29). Esses pacientes frequentemente se beneficiam de uma ressecção adequada da zona epileptogênica, especialmente quando as lesões são bem delimitadas na neuroimagem e confirmadas por exames neurofisiológicos (11, 29). Na faixa etária pediátrica, alguns preditores importantes de sucesso cirúrgico incluem a remoção completa da zona epileptogênica, LEATs e a presença de epilepsia lesional (13, 15, 29).

Fatores como a duração da epilepsia e a presença de anomalias cerebrais difusas também influenciam o prognóstico. Pacientes com epilepsia de longa

duração ou com alterações estruturais generalizadas, como a atrofia cortical difusa, tendem a ter um prognóstico menos favorável em comparação àqueles com lesões focais bem delimitadas (29).

Investigação por Neuroimagem das Anormalidades Cerebrais Sutis Associadas às Epilepsias

A neuroimagem desempenha um papel crucial no diagnóstico e manejo das epilepsias, especialmente na identificação de anormalidades cerebrais que podem ser sutis e, por isso, difíceis de detectar com técnicas convencionais. Avanços tecnológicos nas últimas décadas permitiram que novas modalidades de imagem fossem empregadas para identificar alterações estruturais e funcionais que são responsáveis pelas crises epiléticas, particularmente em pacientes com epilepsia farmacorresistente (30,31).

A RM é a técnica mais amplamente utilizada na investigação das epilepsias devido à sua alta resolução espacial e capacidade de identificar mudanças estruturais no cérebro. A RM convencional, com sequências como T1, T2 e FLAIR, é fundamental para a detecção de malformações do desenvolvimento cortical, que são causas frequentes de epilepsias focais. Anomalias como displasias corticais focais, esclerose hipocampal e cicatrizes pós-lesão podem ser detectadas com precisão usando essas sequências. A RM de alta resolução tem sido particularmente eficaz na detecção dessas anomalias sutis, que podem passar despercebidas em exames de imagem menos sofisticados (32).

Outro aspecto importante da RM é o seu uso combinado com técnicas de análise quantitativa. Ferramentas como a volumetria cerebral e a análise de espessura cortical permitem medir o volume de diferentes regiões do cérebro, fornecendo insights valiosos sobre atrofia focal, que podem estar associadas a epilepsias de longa duração. A morfometria baseada em voxel (VBM) é uma técnica quantitativa que compara as estruturas cerebrais de forma detalhada e é especialmente útil para detectar atrofia discreta, como as observadas em pacientes com epilepsia do lobo temporal, uma condição frequentemente associada à esclerose hipocampal. A técnica de VBM permite a comparação de

grandes volumes de dados cerebrais, identificando diferenças sutis de densidade e volume de substância cinzenta e branca entre pacientes epiléticos e indivíduos saudáveis (31,32).

Análises quantitativas de imagens de RM cerebrais de indivíduos com epilepsias demonstram uma rede de redução difusa de substância branca e cinzenta (33,34). Essas alterações apresentam variações de acordo com o tipo de epilepsia e foram mais estudadas na epilepsia de lobo temporal com esclerose hipocampal (ELT-EH) e nas epilepsias idiopáticas generalizadas (35,36). Poucos estudos investigaram anormalidades sutis em crianças com epilepsias e, mais frequentemente, anormalidades sutis são descritas em grupos mais homogêneos de epilepsias autolimitadas, como epilepsia ausência infantil ou epilepsia autolimita com descargas centrotemporais (37, 38).

Um estudo prévio investigou o papel de alterações cerebrais sutis em pacientes com epilepsias e sua associação com o prognóstico cirúrgico em adultos com ELT-EH. Os autores observaram que pacientes que não atingiram controle de crises com o tratamento cirúrgico apresentavam padrão mais difuso de anormalidades da substância cinzenta na imagem de RM pré-operatória do que aqueles com controle das crises (39). A associação de alterações cerebrais sutis em com o prognóstico cirúrgico não foi previamente investigada em crianças com epilepsias farmacoresistentes.

2. Justificativa

Apesar de eficaz, o tratamento cirúrgico das epilepsias farmacorresistentes deixará livres de crises cerca de 50% dos casos a longo prazo. O conhecimento dos marcadores prognósticos pode levar a melhor orientação aos responsáveis, encaminhamentos mais precisos e melhor otimização dos recursos de saúde. Da mesma forma, entender os aspectos relacionados ao não controle de crises no pós-operatório pode avançar o conhecimento quanto a possíveis melhorias do procedimento cirúrgico em crianças e adolescentes.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar preditores clínicos e de neuroimagem do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacorresistentes da infância e adolescência.

Objetivos específicos

Avaliar preditores clínicos do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacorresistentes da infância e adolescência.

Avaliar preditores clínicos do prognóstico cirúrgico em Encefalopatias Epilépticas e do Desenvolvimento.

Determinar a eficácia de um nomograma desenvolvido para prever, individualmente, resultado de controle de crises no pós-operatório em epilepsias farmacorresistentes da infância e adolescência.

Avaliar os padrões de dano de substância cinzenta e substância branca em crianças em epilepsias farmacorresistentes da infância e adolescência e a associação destes padrões com o prognóstico cirúrgico.

Hipóteses

Aspectos específicos de dados clínicos e de neuroimagem estão associados a melhor prognóstico de controle de crises em crianças e adolescentes com epilepsias farmacorresistentes submetidas a cirurgia de epilepsia.

Em relação aos dados clínicos, a etiologia deve ser o principal fator associado a bom prognóstico cirúrgico. A idade mais precoce e o menor tempo de epilepsia prévio ao tratamento cirúrgico deve influenciar positivamente o prognóstico de controle de crises no pós-operatório.

Pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento submetidos a cirurgia de epilepsia devem ter um bom prognóstico de controle de crises (superior ao esperado em comparação com o tratamento medicamentoso), porém com taxas de controle completo de crises inferior aos pacientes com epilepsias focais.

A utilização de um nomograma pode ajudar a prever o controle de crises no pós-operatório, podendo ser uma ferramenta útil para a orientação dos familiares e pacientes previamente ao procedimento.

Pacientes com completo controle de crises no pós-operatório (Engel I) devem apresentar menor dano de substância branca e cinzenta cerebral nas imagens pré-operatórias.

4. MÉTODOS

Tipo do estudo

Estudo observacional, retrospectivo.

Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada nas dependências do Hospital de Clínicas da Unicamp e os sujeitos da pesquisa foram recrutados no Ambulatório de Epilepsia Refratária na Infância.

População do estudo

Crianças com epilepsias farmacorresistentes submetidas a tratamento neurocirúrgico para controle de crises epiléticas no Hospital de Clínicas da Unicamp, no período de 1998 a 2019. Os pacientes operados passam por uma investigação pré-cirúrgica composta por anamnese, vídeo-eletroencefalograma, ressonância magnética de crânio – protocolo epilepsia e funcionais, cintilografia de perfusão cerebral (SPECT), PET-CT, avaliação neuropsicológica. Após todos os dados são apresentados e discutidos em reunião com equipe multiprofissional: neurologistas especializados em epilepsia, neurorradiologistas, neurocirurgiões, neuropsicólogos, patologista e medicina nuclear, para decisão do melhor tratamento e abordagem para cada paciente.

Critérios de inclusão: todos os pacientes, até 18 anos, submetidos a cirurgia para tratamento de epilepsia, em seguimento no referido ambulatório que concordaram em participar do estudo. Para os pacientes que perderam seguimento clínico, receberam alta ou óbitos, solicitou-se dispensa dos termos de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão: pacientes que não aceitaram participar do estudo, com a não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos responsáveis e/ou termo de assentimento pelos pacientes, dos casos que

puderam ser contactados e ainda estão em acompanhamento no Ambulatório de Epilepsia Refratária.

Garantias éticas aos participantes da pesquisa

O estudo foi submetido para avaliação e aprovação pelo comitê de Ética Médica e Pesquisa da Unicamp, CAAE 40660420.2.0000.5404. A participação na pesquisa foi de caráter voluntário. Todos os responsáveis contactados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os maiores de 7 anos assinaram Termo de Assentimento antes da entrada no estudo. Mesmo o trabalho sendo um trabalho retrospectivo, por determinação do CEP, é necessário ter o TCLE dos participantes ainda em acompanhamento no ambulatório.

Coleta dos dados e avaliação do dados clínicos

Os dados foram coletados através da revisão de prontuários de pacientes de até 18 anos com epilepsias farmacorresistentes submetidos a cirurgia de epilepsia, e que são ou foram seguidos no Ambulatório de Epilepsia Refratária do Hospital das Clínicas da Unicamp. Foram incluídos todos os pacientes submetidos a esse procedimento nesse serviço, a partir do ano de 1998.

O prognóstico de controle de crises foi avaliado de acordo com a classificação proposta por Engel e colaboradores (40). Foram coletados dados relativos ao controle de crises nos períodos de 1 ano, 2 anos e 5 anos após a cirurgia. Nos indivíduos que foram reoperados, o prognóstico pós-cirúrgico foi avaliado considerando-se a data do segundo procedimento.

Foram coletados dados referentes a idade de início das crises, idade na data da cirurgia, antecedentes pessoais, antecedentes familiares de epilepsia, semiologia das crises epiléticas, síndrome epilética, fármacos anticrise utilizados antes e depois das cirurgias, resultados de exames de eletroencefalograma, resultados de exames de vídeo-eletroencefalograma,

imagens de RM, cirurgia realizada e topografia, complicações na cirurgia, resultados de avaliação anatomopatológica do tecido cirúrgico.

As encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento (EEDs) foram classificadas de acordo com os critérios propostos pela ILAE (41).

Aplicação do nomograma

Para esta etapa do estudo, foi utilizado nomograma desenvolvido e validado por Jehi *et al.* para população adulta. A calculadora encontra-se disponível no endereço eletrônico - <http://riskcalc.org/FreedomFromSeizureRecurrenceAfterSurgery/>, sendo calculado a estimativa do paciente estar livre de crises aos 2 e 5 anos após a cirurgia (19).

Os indivíduos que foram submetidos a hemisferectomias e ressecções multilobares, acompanhamento menor que 2 anos ou tiveram dados incompletos foram excluídos dessa análise.

O prognóstico de controle de crises foi avaliado de acordo com a classificação proposta por Engel e colaboradores, com dados relativos ao controle de crises nos períodos de 2 anos e 5 anos após a cirurgia. Nos indivíduos que foram reoperados, o prognóstico pós-cirúrgico foi avaliado considerando-se a data do segundo procedimento. Engel tipo I, que são os indivíduos que ficaram livres de crises epiléticas incapacitantes, foi considerado como o desfecho almejado.

Foram utilizados os seguintes dados para aplicação do nomograma: gênero, tempo entre o início das crises e a cirurgia, presença de crises tônico-clônicas, frequência de crises no pré-operatório, etiologia (malformação do desenvolvimento cortical, esclerose mesial temporal, sequela de acidente vascular cerebral, tumor ou outras causas), tipo de ressecção (frontal, temporal ou ressecção em quadrante posterior), achados de RM de crânio (ressonância normal ou alterada) e EEG (crises sempre localizadas ou não).

Avaliação dos exames de neuroimagem

Para esta etapa do estudo, foram utilizados os exames de imagens de RM de crânio adquiridas previamente à cirurgia de epilepsia. As imagens de RM para análise foram adquiridas em aparelho Phillips Achieva de 3 Teslas, equipado com uma bobina de cabeça de 8 canais. As sequências utilizadas foram imagens anatômicas 3D ponderadas em T1, com voxel de 1mm³, FOV 240x240x180mm³, TE de 3.2 de TR de 6.9 milissegundos (ms), tendo duração total de 6 minutos. Os pacientes selecionados para esta etapa do trabalho deveriam ter a aquisição específica desta imagem. Pacientes com lesões estruturais extensas, como acidentes vasculares cerebrais, hemimegalencefalias e síndrome de Rasmussen, foram excluídos desta etapa da avaliação. Para determinação da variabilidade normal, foram utilizados controles pareados para sexo e idade. O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico familiar de 1o e 2o graus de epilepsia.

Foi realizada quantificação de substâncias cinzenta e branca através da técnica de morfometria baseada em voxels (do inglês, *voxel based morphometry* (VBM)), através do programa SPM12 (Wellcome Dept Cogn. Neurol, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), com a plataforma MATLAB 8.0 (MathWorks, Natick, MA). Como passos iniciais do protocolo de VBM, as imagens de RM de cada indivíduo foram realinhadas através da determinação da coordenada zero na comissura anterior. Posteriormente, as imagens foram pré-processadas com algoritmo automático, incluindo i) normalização espacial das imagens para o mesmo espaço estereotático (template MNI-152); ii) modulação das imagens, a fim de corrigir as possíveis variações de volume da normalização e permitir a avaliação de anormalidades de volume; iii) segmentação nos diferentes tecidos incluindo substâncias branca e cinzenta; iv) suavização dos mapas de substâncias cinzenta e branca com um kernel gaussiano isotrópico de 8 mm.

Após o processamento das imagens, foram realizadas análises estatísticas, através do programa SPM12, comparando os grupos de pacientes e controles, de acordo com o seguinte protocolo:

Avaliação do padrão de anormalidade de substâncias cinzenta e branca cerebral de grupos: Avaliação de aumento ou redução do volume de substâncias

branca e cinzenta de todos os indivíduos conjuntamente, em comparação com grupo controle (pareados para sexo e idade) (Teste T de duas amostras, $p < 0,001$, com correção para múltiplas comparações através da extensão mínima de 100 voxels adjacentes). Foram realizadas as análises dos grupos abaixo:

- Todos os indivíduos *versus* controles
- Engel I *versus* Controles
- Engel não I *versus* Controles
- Engel I *versus* Engel não I

Avaliação do padrão individual de anormalidade de substâncias cinzenta e branca cerebral: Padrões individuais de atrofia foram investigados com um algoritmo desenvolvido para análise individual. O algoritmo é baseado na subtração do mapa individual pós-processado de imagens análogas de substância branca ou cinzenta de controles pareados por idade (± 2 anos da idade do paciente), obtidos a partir de um grupo de dados composto por 71 controles pediátricos saudáveis. Um teste T de uma amostra ($p < 0,001$, corrigido para erro familiar (FWE), mínimo de 100 voxels agrupados) foi usado para obter as áreas consistentemente alteradas entre o indivíduo e seu conjunto de controles. Os padrões de alterações individuais da substância cinzenta foram classificados de acordo com a distribuição: difuso (pelo menos três áreas não contíguas de redução de volume, com envolvimento de ambos os hemisférios) ou localizado; presente no cerebelo, tronco cerebral ou núcleos da base/tálamo. Os padrões de alterações individuais da substância branca foram classificados de acordo com a distribuição: difuso (pelo menos três áreas não contíguas de redução de volume, com envolvimento de ambos os hemisférios) ou localizado; justacortical ou profundo; presente no cerebelo ou tronco cerebral.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 24.0. Para a avaliação dos dados clínicos e o prognóstico cirúrgico, testes paramétricos ou não paramétricos foram utilizados, de acordo com a distribuição dos dados.

A concordância com nomogramas para cálculo da estimativa do paciente encontrar-se livre de crises 2 e 5 anos após a cirurgia foi realizada com o cálculo do c-index. Para este cálculo, as porcentagens foram categorizadas de 1-4 de acordo com a porcentagem.

A associação dos padrões individuais de alterações das substâncias branca e cinzenta foram avaliados com teste do chi-quadrado ou teste exato de Fisher (para análises de frequência dos diferentes padrões) ou Teste-T de Student (para análises distribuição de idade ou duração da epilepsia em relação aos diferentes padrões).

5. RESULTADOS

Avaliação de preditores clínicos

Durante o período de investigação, foram submetidos a cirurgia de epilepsia 94 pacientes com até 18 anos de idade, sendo 51 (54%) do sexo feminino. Destes indivíduos, 13 foram submetidos a uma segunda abordagem cirúrgica. A idade de início das crises epiléticas variou de 0 a 16 anos, com mediana de 3 anos. A mediana da idade na primeira cirurgia foi de 10 anos, com o tempo entre o início da epilepsia e o procedimento cirúrgico, em média, de 7 anos. Com relação a quantidade de fármacos anticrise utilizados, foi observada redução da média do número de medicamentos de 2,23 para 1,79 entre pré e pós-cirurgia, respectivamente. O total de 19 indivíduos (20%) ficaram sem fármacos anticrise no acompanhamento pós procedimento cirúrgico (Tabela 1).

Dados de frequência média de crises, número e tipos de FAC utilizados, antecedente de crise febril ou estado de mal epilético e a frequência dos tipos de crises são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos do grupo de crianças e adolescentes submetidos a cirurgia de epilepsia no período.

Dados		Coorte (n=94)
Sexo		
Feminino		51 (54,3%)
Masculino		43 (45,7%)
Idade 1ª crise (anos)		
Mín. – Máx.		0 - 16
Média		3,73
Mediana		3
Desvio padrão		4
Idade 1ª cirurgia (anos)		
Mín. – Máx.		1 - 18
Média		10,3
Mediana		10
Desvio-padrão		5
Duração epilepsia-cirurgia (anos)		
Mín. – Máx.		0 - 18
Média		7
Mediana		6
Desvio padrão		7
Frequência de crises/mês pré-operatório		
Mín. – Máx.		0 – 1500
Média		131,35
Mediana		60
Desvio padrão		244,1
Nº de fármacos anticrise	Pré-operatório	Pós-operatório
Mín. – Máx.	1 - 5	0 - 5
Média	2,23	1,79
Mediana	2,00	2,00
Principais FAC usados		
Carbamazepina		83 (88,3%)
Clobazam		83 (88,3%)
Fenitoína		75 (79,8%)
Valproato de sódio		73 (77,7%)
1ª crise febril		8 (8,5%)
Estado de mal epiléptico		36 (38,3%)
Tipos de crises epiléticas		
Focal		91 (96,8%)
Crise tônico-clônica generalizada		83 (88,3%)
Tônica		43 (45,7%)
Mioclonia		16 (17%)
Atônica		13 (13,8%)
Ausência		13 (13,8%)

Entre os procedimentos cirúrgicos, as lobectomias/corticectomias foram os mais realizados, com 77 cirurgias (82%), seguidos das hemisferotomias com 14 (15%). Nas avaliações anatomopatológicas, as malformações do desenvolvimento cortical representam a maior parte, com 36 (38,3%) dos casos, seguidas pelos LEATs (Tabela 2).

Em relação às complicações cirúrgicas, estas ocorreram em 14 casos e foram divididas em causas infecciosas e outras causas. Entre as infecciosas, foram registrados seis casos de meningite, dois de empiema subdural e osteomielite aguda, um de osteomielite crônica e um de abscesso de ferida operatória. As demais complicações foram dois casos com síndrome inapropriada de hormônio antidiurético e um com fístula liquórica.

Tabela 2 – Tipos de procedimento cirúrgico e avaliação anatomopatológica do grupo de crianças e adolescentes submetidos a cirurgia de epilepsia no período.

Dados	Coorte (n=94)
Tipos de cirurgia	
Lobectomia/Corticectomia	77 (81,9%)
Hemisferotomia	14 (14,9%)
Calosotomia	2 (2,1%)
Lesionectomia	1 (1,1%)
Local da cirurgia	
Temporal	44 (46,8%)
Frontal	17 (18,1%)
Quadrante posterior	7 (7,6%)
Hipotálamo	1 (1,1%)
Mais de um lobo	1 (1,1%)
Avaliação anatomopatológico	
MDC	36 (38,3%)
Tumor	23 (24,5%)
Esclerose hipocampal	22 (23,4%)
Inflamatório	9 (9,6%)
Gliose	4 (4,3%)
Complicações relacionadas à cirurgia	14 (14,9%)

Legenda: MDC – malformação do desenvolvimento cortical

O prognóstico cirúrgico de acordo com a escala de Engel foi avaliado em dois tempos. Noventa (96%) pacientes mantiveram seguimento e foram classificados de acordo com a escala de Engel 12 meses após o procedimento. Quarenta e quatro (47%) pacientes mantiveram seguimento e foram classificados de acordo com a escala de Engel cinco anos após o procedimento (Tabela 2). Engel I foi observado em 65 (72%) e 29 (66%), após um e cinco anos de pós-operatório, respectivamente, com predomínio da subclassificação Engel IA (55 (61%) na avaliação de um ano e 22 (50%) na avaliação de cinco anos) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da classificação de Engel do grupo de crianças e adolescentes submetidos a cirurgia de epilepsia no período.

	Engel 1 ano (90)	Engel 5 anos (44)
Engel I	65 (72%)	29 (66%)
IA	55	22
IB	9	2
IC	0	1
ID	1	4
Engel II	6 (7%)	4 (9%)
IIA	5	3
IIB	1	1
Engel III		
IIIA	7 (8%)	6 (14%)
Engel IV	12 (13%)	5 (11%)
IVA	3	1
IVB	9	4

A análise univariada dos dados clínicos mostrou associação de pior prognóstico cirúrgico (Engels II-IV, um ano após o procedimento) a ocorrência de crises epiléticas do tipo tônica, atônica e ausência, EEG com padrão generalizado, histórico de estado de mal epilético, involução do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbio comportamental e exame neurológico alterado. Os dados clínicos que tiveram associação com melhor prognóstico cirúrgico (Engel I, um ano após o procedimento) foram presença de crise epilética focal e EEG com padrão focal (Tabela 4).

A análise entre os tipos de cirurgia e a classificação de Engel no período de um ano pós cirurgia demonstrou Engel I em 10 casos (83%) de hemisferotomia e em 49 casos (65%) de lobectomia/corticectomia. A avaliação dos exames anatomopatológicos em relação à classificação de Engel no período de um ano pós cirurgia demonstrou melhor prognóstico cirúrgico nos casos de gliose e tumor, com 23 (85%) Engel I. A população com diagnóstico de malformação do desenvolvimento cortical (MDC) teve a menor frequência de Engel I ao final de 1 ano com 17 (49%) casos (Tabela 4).

Tabela 4 – Análises univariadas de frequência dos dados demográficos e clínicos em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel.

	Engel I	Engel não I	p
Sexo	F: 34 (69%); M: 25 (61%)	F: 15 (31%); M: 16 (39%)	0,403*
Tipos de crise			
CTC	S: 50 (63%); N: 9 (90%)	S: 30 (37%); N: 1 (10%)	0,155**
Espasmo	S: 5 (50%); N: 54 (67%)	S: 5 (50%); N: 26 (33%)	0,304**
Mioclonia	S: 7 (47%); N: 52 (69%)	S: 8 (53%); N: 23 (31%)	0,092*
Tônica	S: 22 (54%); N: 37 (75%)	S: 19 (46%); N: 12 (25%)	0,030*
Atônica	S: 3 (23%); N: 56 (73%)	S: 10 (77%); N: 21 (27%)	0,001**
Ausência	S: 3 (25%); N: 56 (72%)	S: 9 (75%); N: 22 (28%)	0,003**
Focal	S: 59 (68%); N: 0	S: 28 (32%); N: 3 (100%)	0,038**
EME	S: 16 (47%); N: 43 (77%)	S: 18 (53%); N: 13 (23%)	0,04*
EEG			
Generalizado	S: 7 (33%); N: 52 (75%)	S: 14 (67%); N: 17 (25%)	0,000*
Focal	S: 51 (62%); N: 8 (100%)	S: 31 (38%); N: 0	0,047**
Hipsarritmia	S: 4 (67%); N: 55 (65%)	S: 2 (33%); N: 29 (35%)	1,000**
Dados clínicos			
AF	S: 20 (63%); N: 38 (67%)	S: 12 (37%); N: 19 (33%)	0,709*
Atraso DNPM	S: 12 (57%); N: 46 (68%)	S: 9 (43%); N: 22 (32%)	0,518*
Involução DNPM	S: 3 (30%); N: 56 (70%)	S: 7 (70%); N: 24 (30%)	0,029**
Déficit cognitivo	S: 12 (50%); N: 47 (71%)	S: 12 (50%); N: 19 (29%)	0,061*
Dist. Comport.	S: 11 (39%); N: 48 (77%)	S: 17 (61%); N: 14 (23%)	0,000*
EN alterado	S: 20 (50%); N: 39 (78%)	S: 20 (50%); N: 11 (22%)	0,005*

Legenda: *Pearson Chi-quadrado; **Teste exato de Fisher; CTC: crise tônica clônica; AF: antecedente familiar; DNPM: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; EN: exame neurológico

Entre os pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia, a etiologia desempenha um papel importante nos resultados do controle das crises. No presente estudo, observou-se que a esclerose hipocampal, as malformações do desenvolvimento cortical e a combinação de gliose/tumor apresentaram prognósticos distintos. Os pacientes com MDC tiveram menor frequência de Engel I (49%) em comparação àqueles com EH (73%) e gliose/tumor (85%), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,007$). Logo, o prognóstico foi pior para os pacientes com MDC em relação às outras etiologias, enquanto não houve diferença significativa entre EH e gliose/tumor, que exibiram resultados favoráveis no controle das crises (tabela 5). É relevante destacar que pacientes com esclerose tuberosa foram agrupados na categoria MDC devido ao seu pior prognóstico, enquanto casos de gliose e tumor foram unificados devido à similaridade de seus bons desfechos pós-cirúrgicos (11, 13, 29).

Tabela 5 – Análise de frequência do resultado anatomopatológico em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel.

	EH	MDC	Gliose e Tumor	p
Engel I	16 (73%)	17 (49%)	23 (85%)	0,007**
Engel não I	6 (27%)	18 (51%)	4 (15%)	

Legenda: **Teste exato de Fisher; EH: esclerose hipocampal; MDC: malformação do desenvolvimento cortical

Não foram observadas diferenças significativas em relação à distribuição das médias de idade na cirurgia, idade da primeira crise, duração da epilepsia e frequência média de crises no pré-operatório entre os pacientes Engel I ou não Engel I um ano após a cirurgia (apesar da frequência mais elevada de crises nos pacientes não Engel I) (Tabela 6).

Tabela 6 – Análises univariadas de distribuição das médias em relação ao prognóstico de controle de crises um ano após a cirurgia de epilepsia, de acordo com a classificação de Engel (teste-T de duas amostras).

	Engel I	N	Média	p
Idade 1ª cirurgia (anos)	S	59	10,93	0,333
	N	31	9,84	
Idade 1ª crise (anos)	S	59	4,08	0,251
	N	31	3,23	
Duração epilepsia-cirurgia	S	59	6,85	0,826
	N	31	6,61	
Frequência de crises/mês pré-op.	S	45	74,64	0,079
	N	22	212,41	

Legenda: S: sim; N: não.

Preditores clínicos nas Encefalopatias Epilépticas e do Desenvolvimento

Dezenove (21%) pacientes foram classificados como EED, divididos em síndrome dos espasmos epiléticos infantis/síndrome de West (9/19, 47%) ou síndrome de Lennox-Gastaut (10/19, 53%). A classificação da síndrome epilética foi feita de acordo com o quadro clínico e eletroencefalográfico no momento da realização do procedimento cirúrgico. A maioria foi submetida a lobectomia/corticetomia (58%), sendo as malformações do desenvolvimento cortical o principal achado no anatomopatológico (74%). Dezoito (95%) desses pacientes apresentaram seguimento de pelo menos um ano e foram classificados quanto ao prognóstico cirúrgico, com 50% (9/18) classificados como Engel I. Frente à gravidade e à dificuldade de manejo medicamentoso desse grupo, destaca-se que 72% (13/18) apresenta redução significativa das crises (Engels I a III) (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados clínicos e prognóstico cirúrgico nos pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento.

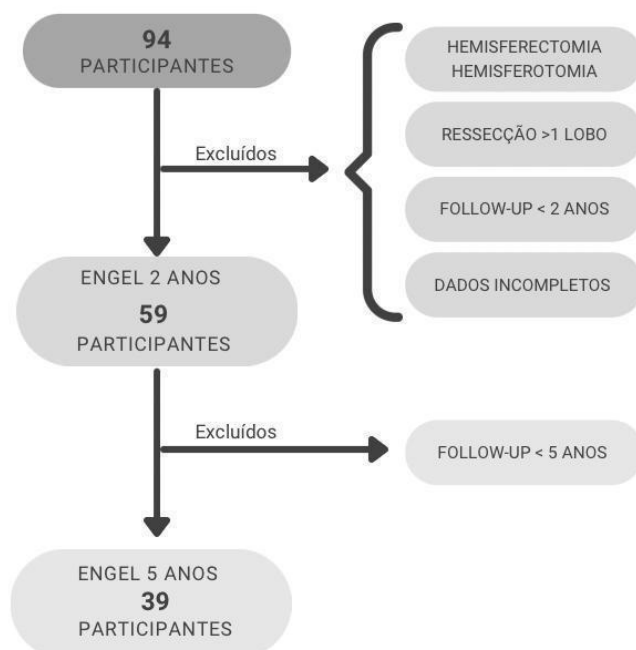
Dados	Número de indivíduos (%)
Síndrome de West	9
Síndrome de Lennox-Gastaut	10
Tipos de cirurgia	
Lobectomia/Corticectomia	11 (58%)
Hemisferotomia/hemisferectomia	7 (37%)
Calosotomia	1 (5%)
Avaliação anatomopatológico	
MDC	14 (74%)
Gliose	3 (16%)
Esclerose hipocampal	1 (5%)
Tumor	1 (5%)
Engel	
Engel I	9 (50%)
Engel II	1 (5%)
Engel III	3 (17%)
Engel IV	5 (28%)

Legenda - MDC: malformação do desenvolvimento cortical.

Avaliação do nomograma para predição de prognóstico cirúrgico

Após aplicação dos critérios de exclusão (hemisferotomias e ressecções multilobares), foram analisados 59 pacientes com seguimento de 2 anos após neurocirurgia, dos quais 39 foram acompanhados por 5 anos (Figura 1). Esta redução na população de 2 e 5 anos para avaliação do nomograma, deve-se a alguns fatores, como: os indivíduos eram procedentes de localidades fora de Campinas e continuaram acompanhamento nos locais de origem ou indivíduos que ficaram livre de crises.

Figura 1 – Amostra submetida a aplicação do nomograma.



Dos 59 casos analisados, 35 eram do sexo feminino (59%). Destes indivíduos, 6 foram submetidos a uma segunda abordagem cirúrgica. A média de idade dos pacientes no momento da cirurgia foi de 11 anos, variando de 1 a 18 anos. A média de idade na cirurgia foi de 11 anos, com idade mínima de 1 ano e máxima de 18 anos. O tempo médio entre o início da crise e a abordagem cirúrgica foi de 8 anos, variando de 1 a 18 anos. A frequência média mensal de crises no pré-operatório variou de zero a 1500, com média de 121 crises mensais. Cinquenta e quatro (91,5%) tiveram pelo menos uma crise tônico-clônica generalizada durante o curso da doença. Quanto à etiologia, 20 pacientes (32%) apresentavam LEATs, 16 (27%) esclerose mesial temporal, 19 (32%) MDC. A região mais abordada cirurgicamente foi o lobo temporal, com 38 (64%) cirurgias, seguido do lobo frontal com 14 (23%) e, no quadrante posterior, 7 (11%).

Aos 2 anos após o procedimento, 45 pacientes estavam livres de crises (76%), aos 5 anos, 27 estavam livres de crises (69%).

O uso do nomograma mostrou estimativa média de controle das crises em 2 anos para o grupo livre de crises de 69% e para o grupo não livre de crises de

56%, com c-index de 0,54. A estimativa média do controle das crises em 5 anos no grupo sem crises foi de 62% e para o grupo com crises de 53%, com índice c de 0,52 (Tabela 8).

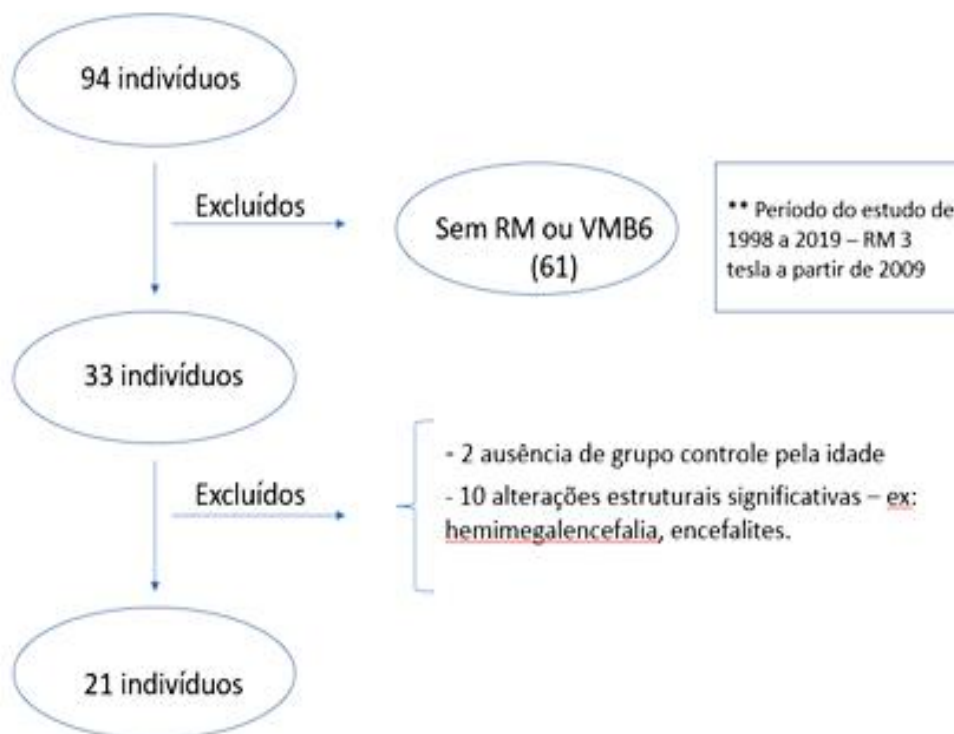
Tabela 8 – Análise do índice de concordância (c-index) entre a predição de controle de crises do nomograma e o prognóstico cirúrgico observado após 2 e 5 anos da cirurgia.

	Média de predição	c-index
Engel I - 2 anos		
Sim 45 (76,3%)	69%	0,54
Não 14 (23,7%)	56%	
Engel I – 5 anos		
Sim 27 (69,2%)	62%	0,52
Não 12 (30,8%)	53%	

Avaliação dos exames de neuroimagem

Vinte e um (22%) dos 94 pacientes apresentaram imagens de RM compatíveis com a análise proposta (Figura 2). Desses, 10 apresentavam MDC (4 com malformação mínima do desenvolvimento cortical com hiperplasia oligodendroglial (do inglês *mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia* - MOGHE), 4 com displasia cortical focal (DCF) IIB, um com DCF IIA, um com DCF IA), 5 apresentavam ELT-EH, 4 apresentavam LEATs, 2 apresentavam gliose.

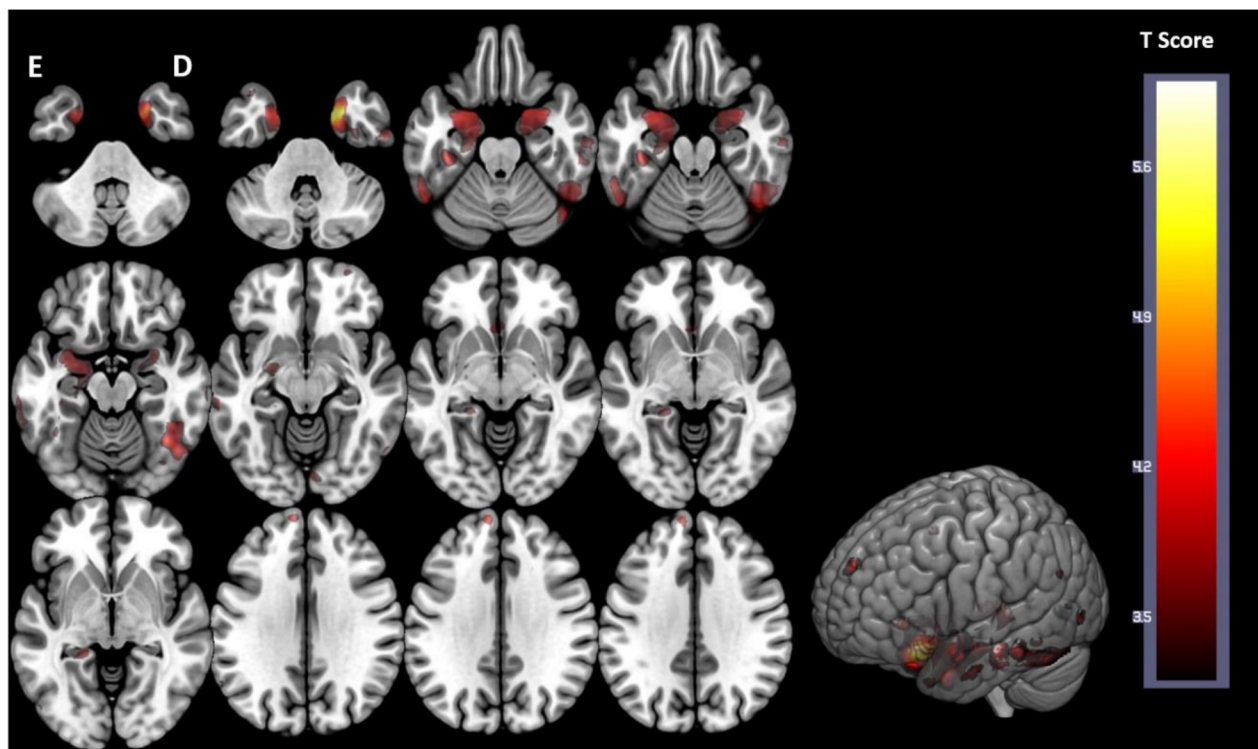
Figura 2– Amostra de indivíduos para avaliação dos exames de neuroimagem.



Análise de grupo

A análise de grupo incluiu 21 pacientes e 42 controles saudáveis pareados para sexo e idade. Essa análise demonstrou áreas difusas de redução da substância cinzenta, com predomínio das regiões anteriores e medial dos lobos temporais (Figura 3, Tabela 8). Não foram observadas áreas de aumento de volume de substância cinzenta nos pacientes em relação aos controles. Não foram observadas áreas de aumento ou redução de volume de substância branca no grupo total de pacientes.

Figura 3: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo total de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).



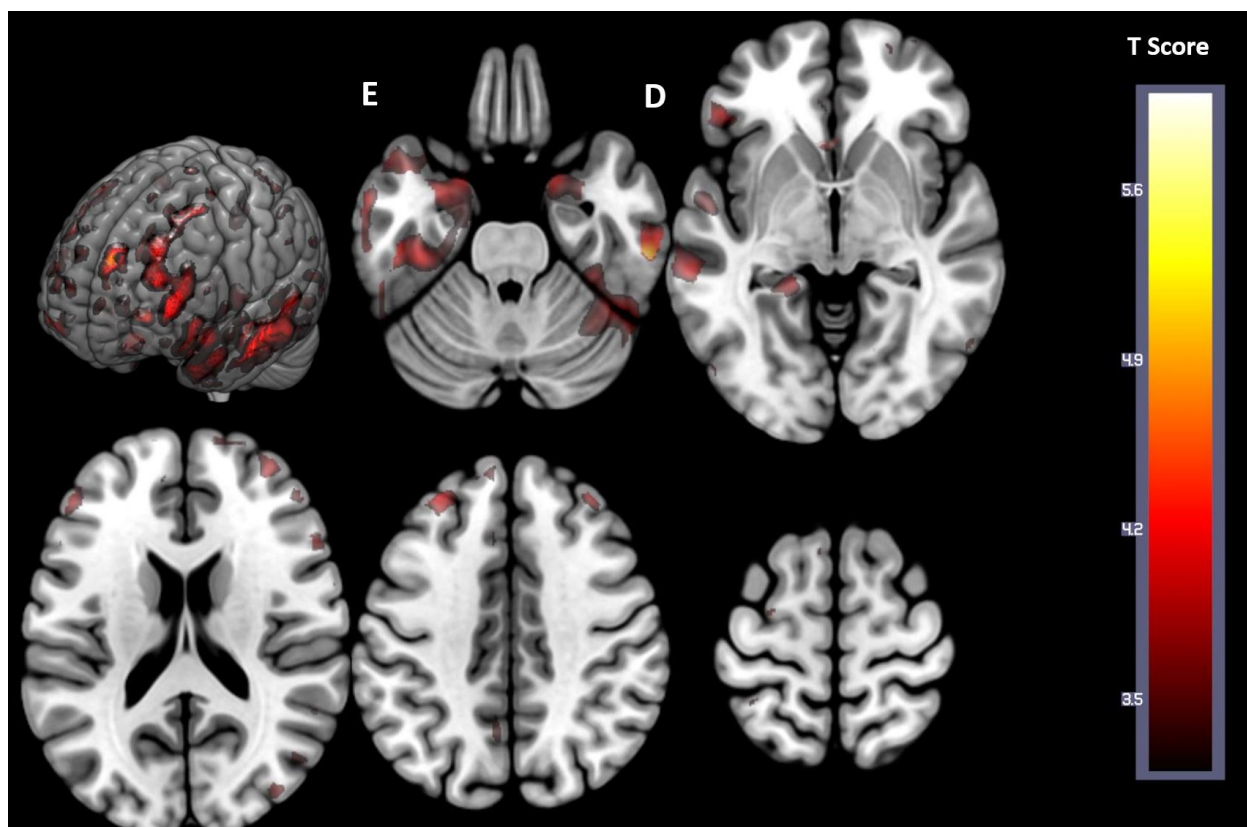
Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo.

Tabela 9: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo total de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).

Cluster	Número de Vóxeis	Coordenadas MNI de Pico	Região de Pico	Intensidade de Pico	Principais Estruturas Envolvidas
1	2329	(18, 4.5, -30)	Hemisfério Direito, Lobo Límbico (Uncus)	5.9073	Lobo Límbico, Giro Parahipocampal, Amígdala, Lobo Temporal
2	2773	(-19.5, 4.5, -28.5)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico (Uncus)	4.889	Lobo Límbico, Giro Parahipocampal, Hipocampo, Amígdala
3	550	(57, -19.5, -30)	Hemisfério Direito, Lobo Temporal (Giro Fusiforme)	4.8806	Giro Temporal Inferior, Área de Brodmann 20
4	1549	(48, -66, -21)	Hemisfério Direito, Cerebelo	4.7278	Giro Fusiforme, Lobo Temporal, Crus 1 do Cerebelo
5	342	(-37.5, -28.5, -22.5)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico (Giro Parahipocampal)	4.4786	Giro Fusiforme, Lobo Temporal, Área de Brodmann 36
6	675	(-55.5, -57, -24)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Temporal	4.2683	Giros Temporal Inferior e Médio, Área de Brodmann 37
7	148	(-19.5, -36, -4.5)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico (Giro Parahipocampal)	3.8221	Substância Branca, Lobo Límbico
8	113	(-4.5, 22.5, -6)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico (Cíngulo Anterior)	3.895	Cíngulo Anterior, Lobo Límbico
9	130	(-9, 57, 33)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Frontal (Giro Frontal Superior)	4.1452	Giro Frontal Superior

Como um segundo passo da análise de grupo das imagens de RM, foram avaliados separadamente dois grupos de pacientes: pacientes livres de crises após o procedimento cirúrgico (Engel I, 14 indivíduos) e pacientes que mantiveram crises após a cirurgia (Engel não I, 7 indivíduos). Como um grupo, os pacientes livres de crise (Engel I) apresentaram redução difusa de volume de substância cinzenta em comparação com o grupo controle, incluindo sobretudo os lobos temporal e frontal bilateralmente (Figura 4, Tabela 9). Da mesma forma, como um grupo, os pacientes que mantiveram crises (Engel não I) apresentaram redução difusa de volume de substância cinzenta em comparação com o grupo controle, incluindo sobretudo os lobos temporais. (Figura 5, Tabela 10). Para ambos os grupos (Engel I e Engel não I), não foram observadas áreas de aumento de volume de substância cinzenta nos pacientes em relação aos controles, bem como não foram observadas áreas de aumento ou redução de volume de substância branca. Não foram observadas diferenças significativas de volume de substâncias branca e cinzenta entre os grupos Engel I e Engel não I quando comparados diretamente.

Figura 4: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes livres de crises após a cirurgia (Engel I) em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).

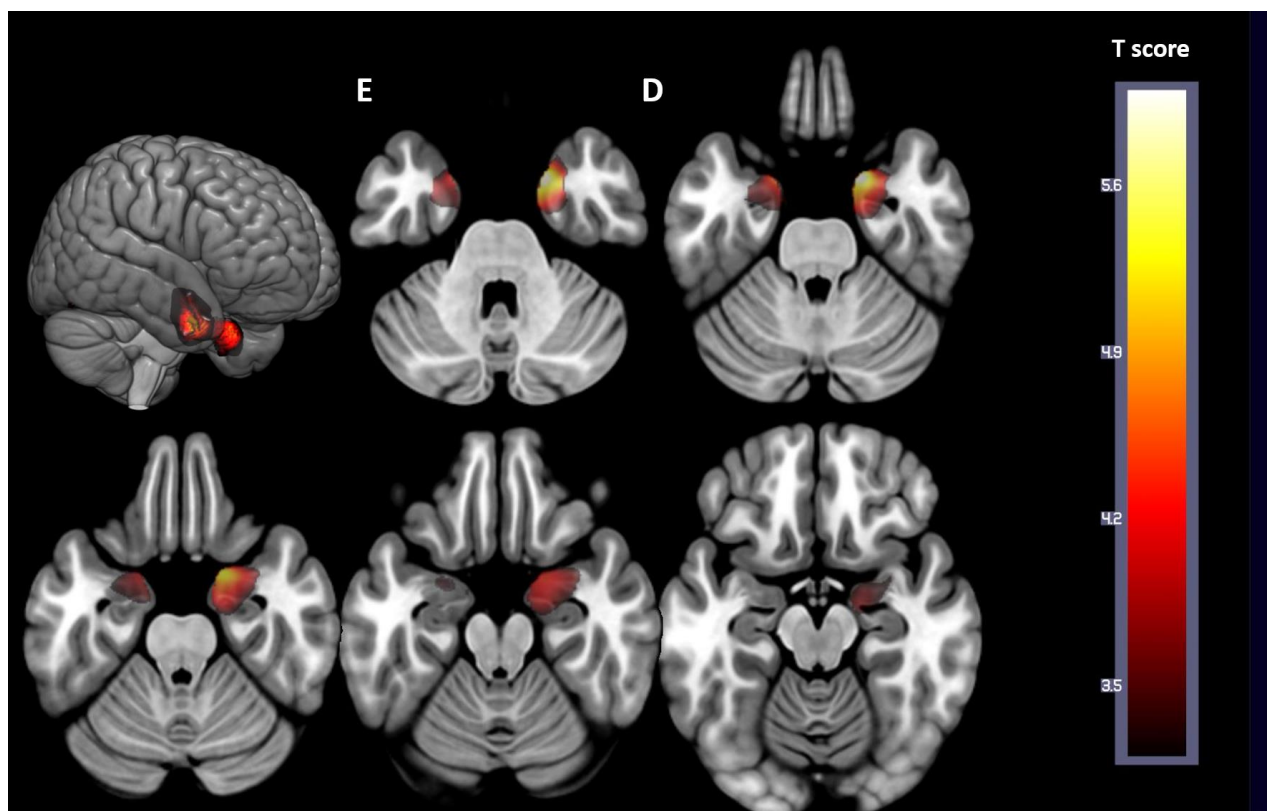


Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo.

Tabela 10: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes livres de crises após a cirurgia (Engel I) em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).

Cluster	Número de Vóxeis	Coordenadas MNI de Pico	Região de Pico	Intensidade de Pico	Principais Estruturas Envolvidas
1	436	(48, -58.5, -51)	Hemisfério Direito, Lobo Posterior do Cerebelo	4.1073	Tonsila Cerebelar, Lóbulo Semilunar Inferior
2	771	(18, 6, -30)	Indefinido	4.6621	Lobo Límbico, Giro Parahipocampal, Área de Brodmann 28
3	1965	(-33, 0, -22.5)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Temporal	4.2948	Lobo Límbico, Amígdala, Giro Temporal Superior
4	827	(-39, 16.5, -34.5)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Temporal	4.2938	Giro Temporal Superior, Área de Brodmann 38
5	857	(57, -27, -25.5)	Hemisfério Direito, Lobo Temporal	5.0893	Giro Temporal Inferior, Área de Brodmann 20
6	3943	(-37.5, -28.5, -21)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico	5.0098	Giros Temporal Médio e Inferior, Giro Fusiforme
7	2969	(37.5, -57, -15)	Hemisfério Direito, Lobo Temporal	5.218	Giro Fusiforme, Lobo Occipital, Cerebelo Crus 1
8	461	(-46.5, 33, -6)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Frontal	4.0957	Giro Frontal Inferior, Giro Orbital Frontal
9	223	(30, 61.5, -12)	Hemisfério Direito, Lobo Frontal	4.3238	Giro Frontal Superior, Giro Orbital Frontal
10	478	(-4.5, 22.5, -6)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico	4.5699	Cíngulo Anterior, Área de Brodmann 24
11	249	(-18, -39, -6)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico	3.9149	Giro Parahipocampal, Área de Brodmann 28
12	1622	(-30, 42, 42)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Frontal	4.3779	Giro Frontal Médio, Área de Brodmann 8
13	563	(-10.5, 54, 33)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Frontal	5.4326	Giro Frontal Superior, Área de Brodmann 9

Figura 5: Áreas de redução de volume da substância branca no grupo de pacientes sem controle de crises após a cirurgia (Engel não I) em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).



Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo.

Tabela 11: Áreas de redução de volume da substância cinzenta no grupo de pacientes sem controle de crises após a cirurgia (Engel não I) em relação aos controles saudáveis (Teste-T de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 100 voxels agrupados).

Cluster	Número de Vóxeis	Coordenadas MNI de Pico	Região de Pico	Intensidade de Pico	Principais Estruturas Envolvidas
1	2081	(18, 6, -30)	Indefinido	6.4293	Lobo Límbico, Giro Parahipocampal, Amígdala, Uncus, Área de Brodmann 28
2	782	(-19.5, 4.5, -30)	Hemisfério Esquerdo, Lobo Límbico (Uncus)	5.0705	Giro Parahipocampal, Giro Fusiforme, Área de Brodmann 28

Análise individual

Considerando-se a heterogeneidade das epilepsias focais, com localizações distintas de zona epileptogênica em cada indivíduo, além das especificidades de cada etiologia subjacente, foi realizada a quantificação de áreas de redução e aumento de volume de substâncias cinzenta e branca de forma individual, através da comparação da imagem de RM de cada paciente com um grupo de controles pareados para sexo e idade (tabela 12).

Tabela 12 – Dados clínicos dos indivíduos analisados para quantificação de áreas de redução e aumento de volume de substâncias cinzenta e branca.

	Idade 1 crise (anos)	Tempo cirurgia (anos)	Idade RM (anos)	Etiologia	Localização	Engel I
1	3	6	9	DCF IA	Temporal	S
2	3	3	7	MOGUE	Temporal	N
3	1	10	10	MOGUE	Frontal	N
4	1	15	15	DCF IIB	Frontal	N
5	9	5	13	DCF IIA	Frontal	N
6	0	18	15	MOGUE	Frontal	S
7	6	8	12	Microdisgenesia	Frontal	N
8	1	13	14	DCF IIB	Quadrante posterior	N
9	5	13	19	DCF IIB	Quadrante posterior	N
10	11	7	19	DCF IIB	Temporal	S
11	0	4	4	EH	Temporal	S
12	5	6	11	EH	Temporal	S
13	3	6	8	EH	Temporal	S
14	0	10	10	EH	Temporal	S
15	2	11	12	EH	Temporal	S
16	7	8	15	Tumor (ganglioglioma)	Temporal	S
17	12	4	16	Tumor (DNET)	Temporal	S
18	1	12	12	Gliose	Temporal	S
19	6	1	6	Tumor (glioma angiocêntrico)	Frontal	S
20	3	6	8	Tumor (ganglioglioma)	Quadrante posterior	S
21	8	3	11	Gliose	Quadrante posterior	S

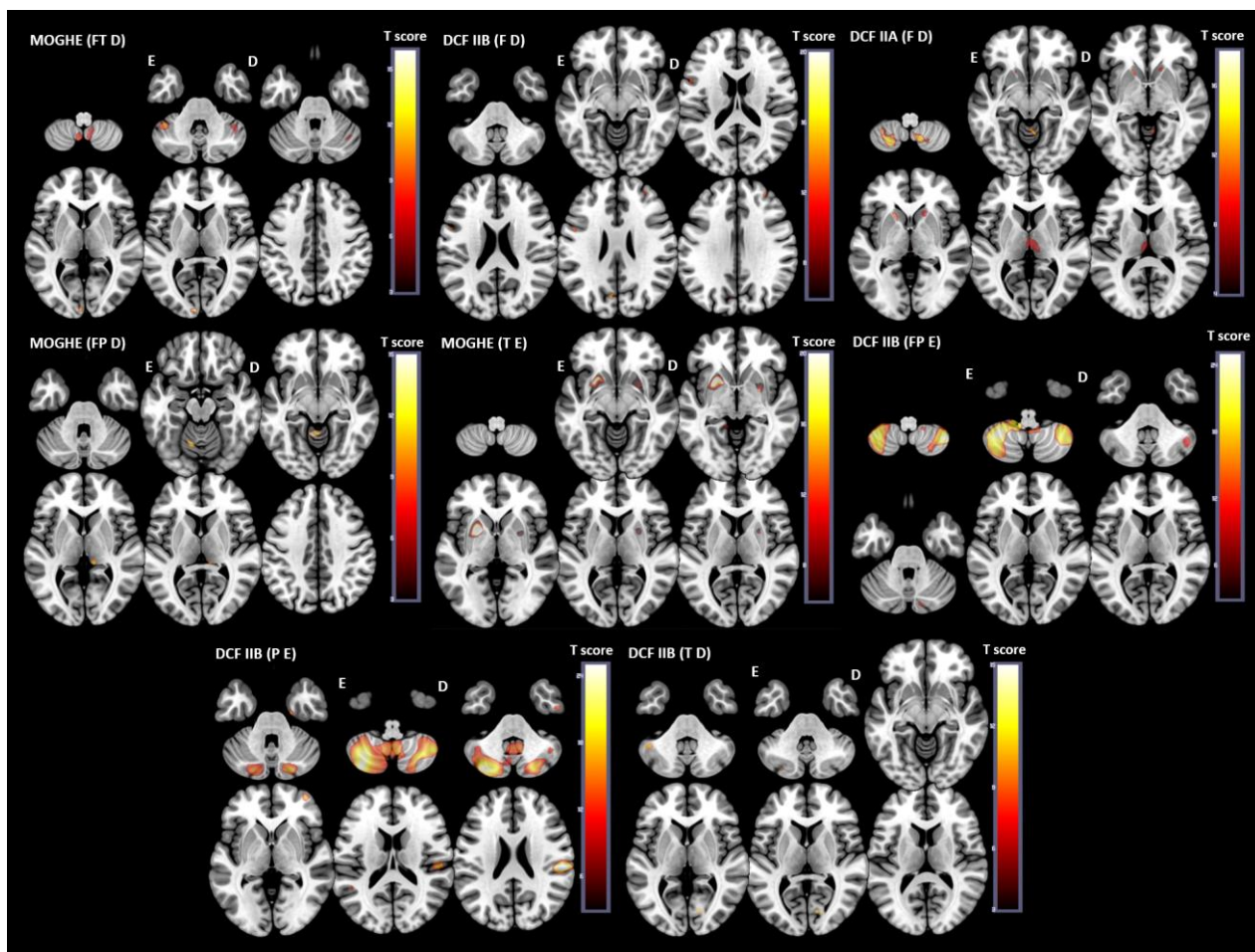
Legenda – DCF: displasia cortical focal; MOGUE: hiperplasia oligodendroglial; EH: esclerose hipocampal; DNET: tumor neuroepitelial disembrionário; S: sim; N: não

As áreas individuais de redução de volume da substância cinzenta são apresentadas nas figuras 6, 7 e 8, agrupadas de acordo com a etiologia

subjacente. Dos 21 pacientes avaliados, 14 (67%) apresentaram áreas de atrofia de substância cinzenta (8/10 (80%) dos pacientes com MDC/DCF, 3/5 (60%) dos pacientes com ELT-EH, 3/6 (50%) pacientes com tumor/gliose).

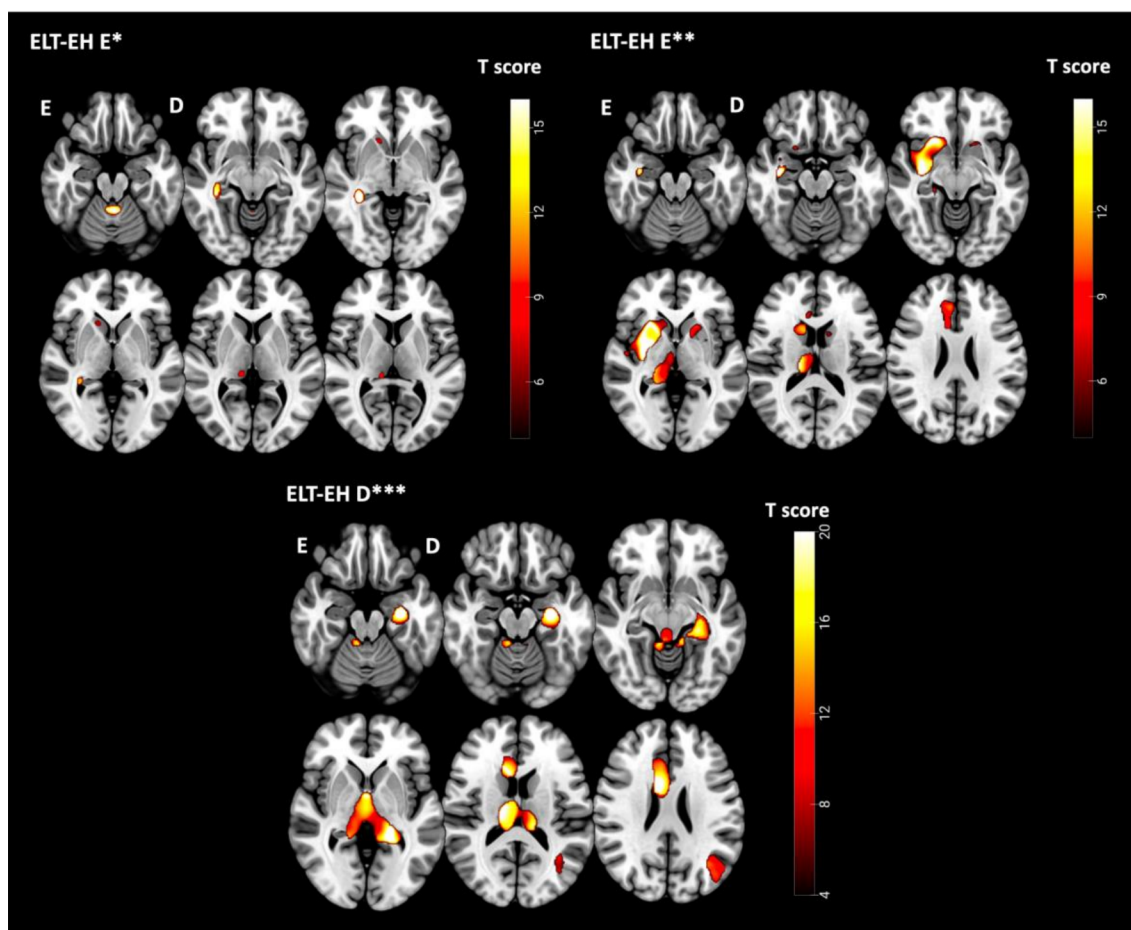
Nos pacientes com MDC/DFC, as áreas de redução de volume de substância cinzenta ficaram restritas ao cerebelo, núcleos da base e tálamo ou região cortical relacionada com a lesão displásica (em um paciente com DCF tipo IIB) (Figura 6). Padrão semelhante foi observado nos pacientes com tumor/gliose, exceto por um que também apresentou pequenas áreas de atrofia cortical difusa (Figura 8). Nos pacientes com ELT-EH, a atrofia de núcleos da base se mostrou mais acentuada em dois casos e ainda envolveu o hipocampo em todos os casos, ínsula em um paciente e cíngulo anterior em outro paciente (Figura 7).

Figura 6: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com malformações do desenvolvimento cortical (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; DCF: displasia cortical focal; MOGHE: mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia; F: frontal; P: parietal; T: temporal.

Figura 7: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a esclerose hipocampal (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



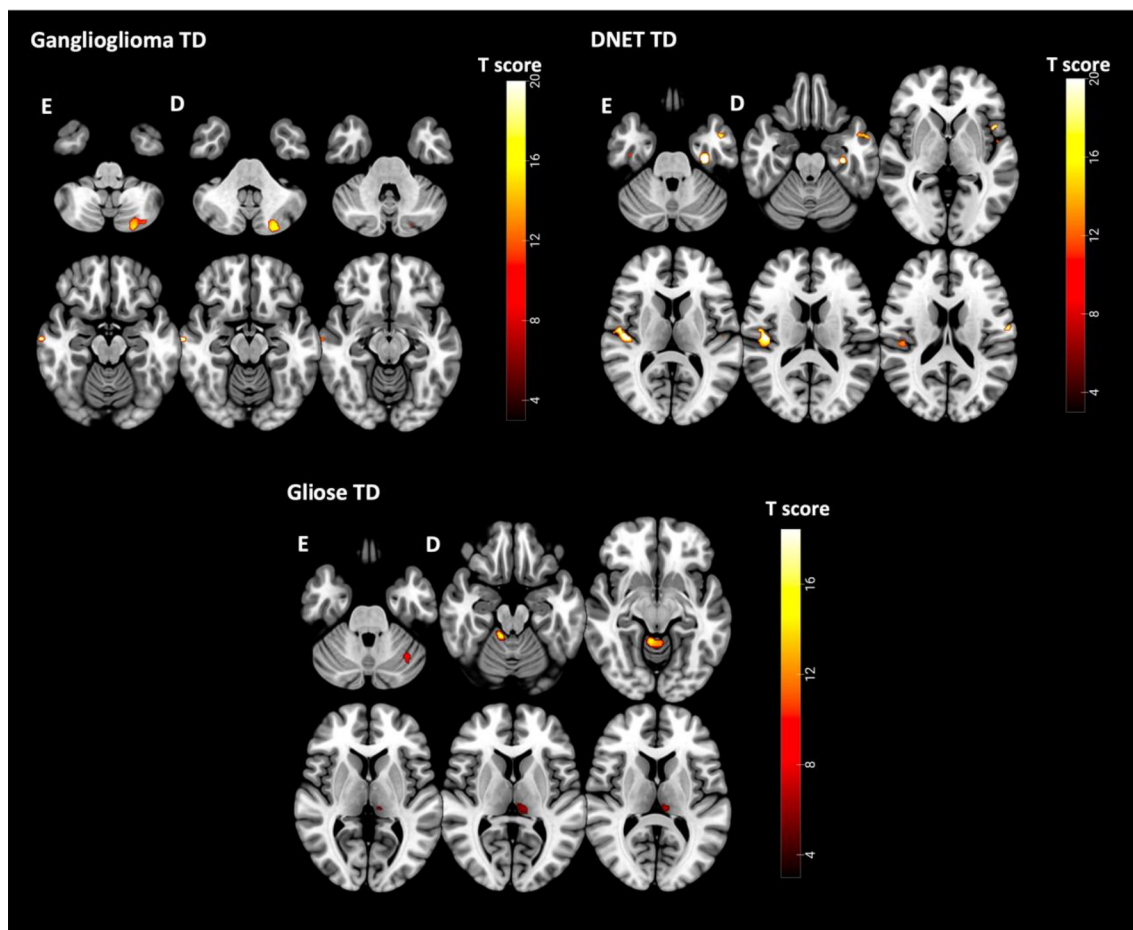
Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; ELT-EH: epilepsia de lobo temporal com esclerose hipocampal.

*Paciente com malformação cutânea em face e couro cabeludo à esquerda.

**Paciente com patologia dupla: EH e gliose em região frontal esquerda.

***Paciente com antecedente de gliose temporal esquerda associada a ressecção de tumor de plexo coróide.

Figura 8: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsias associadas a tumores de baixo grau ou gliose (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



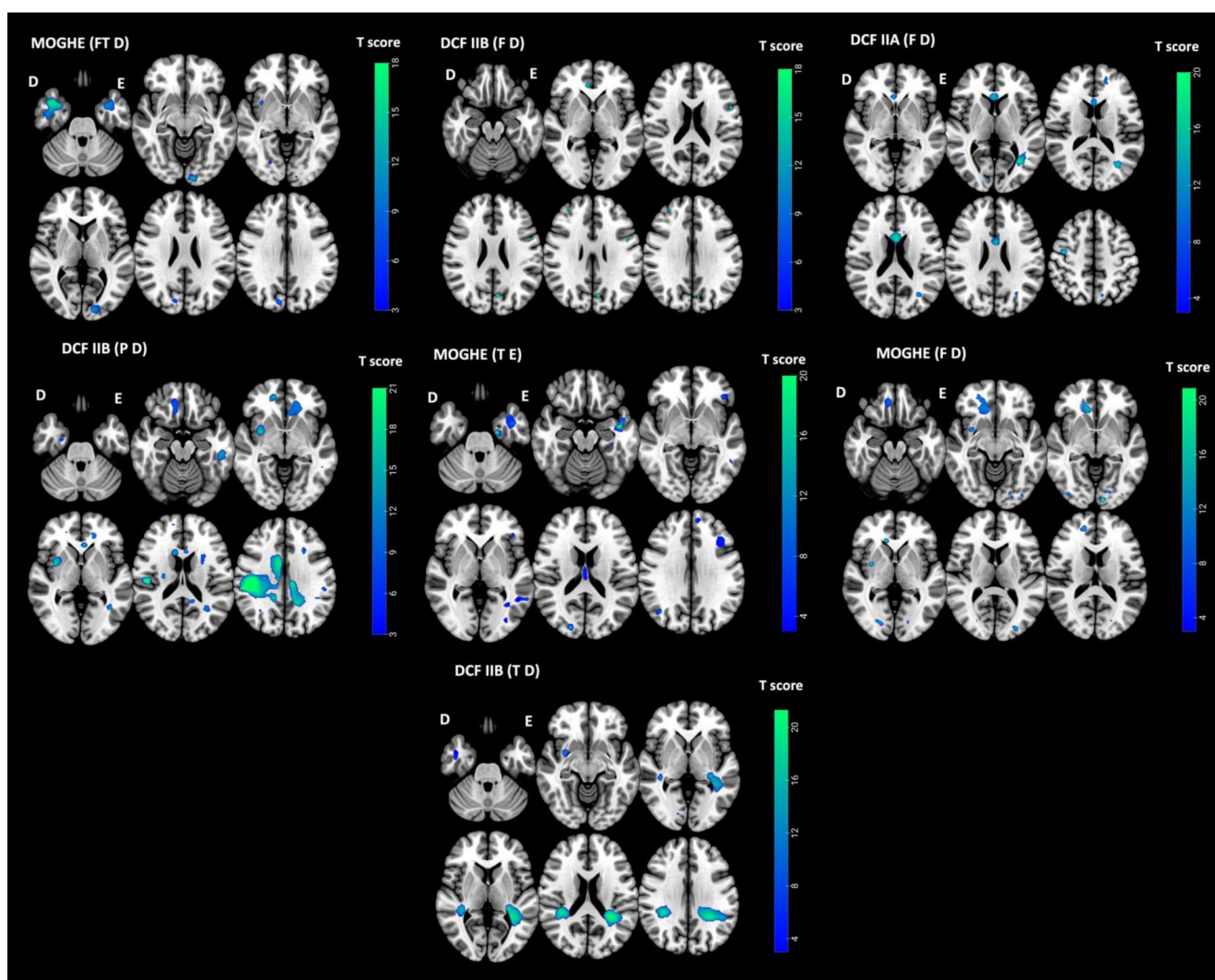
Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; DNET: tumor neuroepitelial displasiado.

As áreas individuais de redução de volume da substância branca são apresentadas nas figuras 9, 10 e 11, agrupadas de acordo com a etiologia subjacente. Dos 21 pacientes avaliados, 16 (76%) apresentaram áreas de atrofia de substância branca (7/10 (70%) dos pacientes com MDC/DCF, 4/5 (80%) dos pacientes com ELT-EH, 5/6 (83%) pacientes com tumor/gliose).

Todos os pacientes com MDC/DFC apresentaram as áreas de redução de volume de substância branca difusas (incluindo regiões subcortais em ambos os hemisférios) (Figura 9). Nos pacientes com tumor/gliose, 3/5 apresentaram atrofia subcortical localizada apenas no hemisfério ipsilateral à

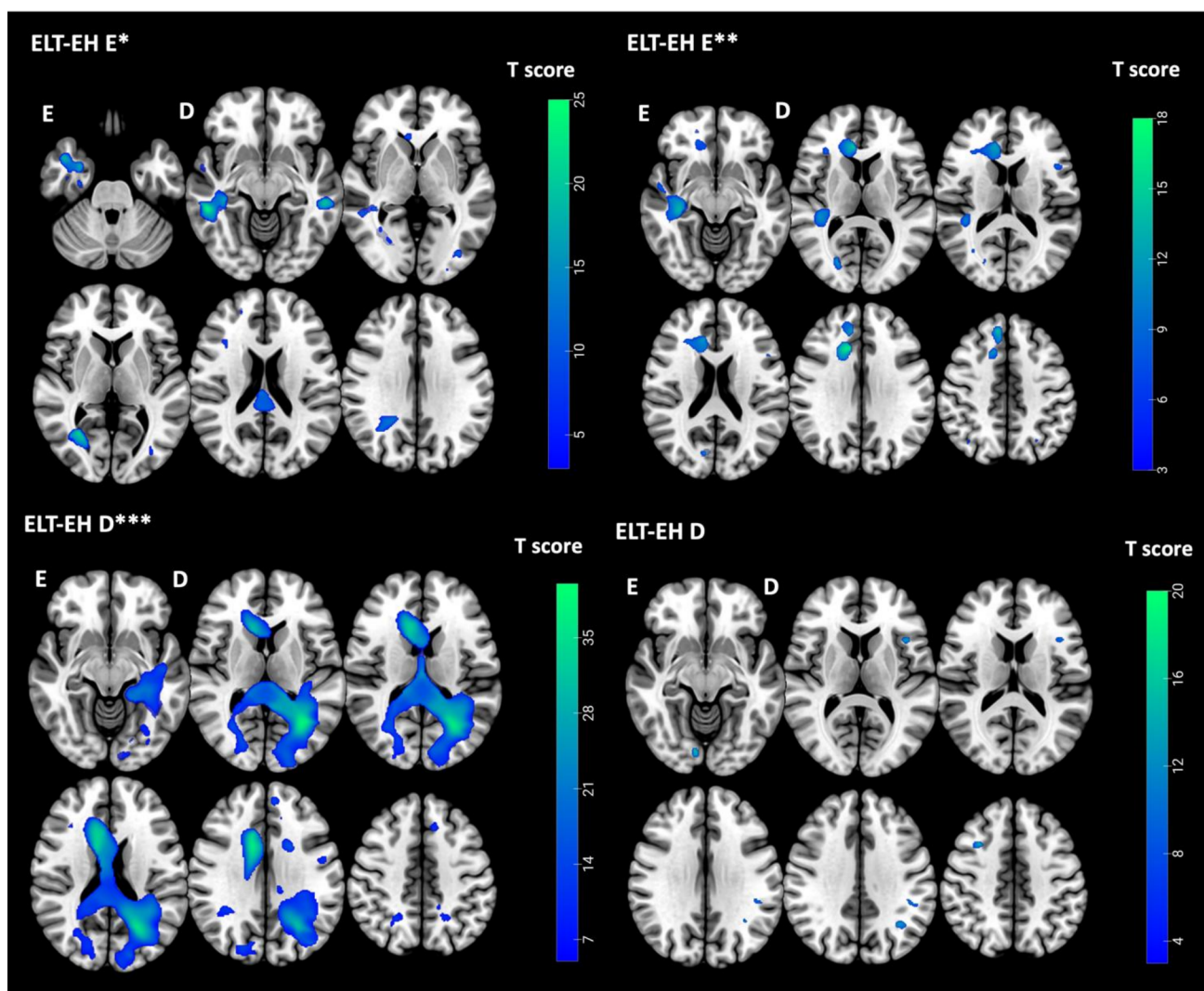
lesão, enquanto os outros dois apresentaram atrofia subcortical difusa, incluindo os núcleos da base e tálamo (Figura 11). Nos pacientes com ELT-EH, todos apresentaram atrofia subcortical difusa, incluindo ambos os hemisférios, porém com nítido predomínio ipsilateral à esclerose hipocampal (Figura 10).

Figura 9: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância branca em pacientes com malformações do desenvolvimento cortical (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; DCF: displasia cortical focal; MOGHE: mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia; F: frontal; P: parietal; T: temporal.

Figura 10: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a esclerose hipocampal (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



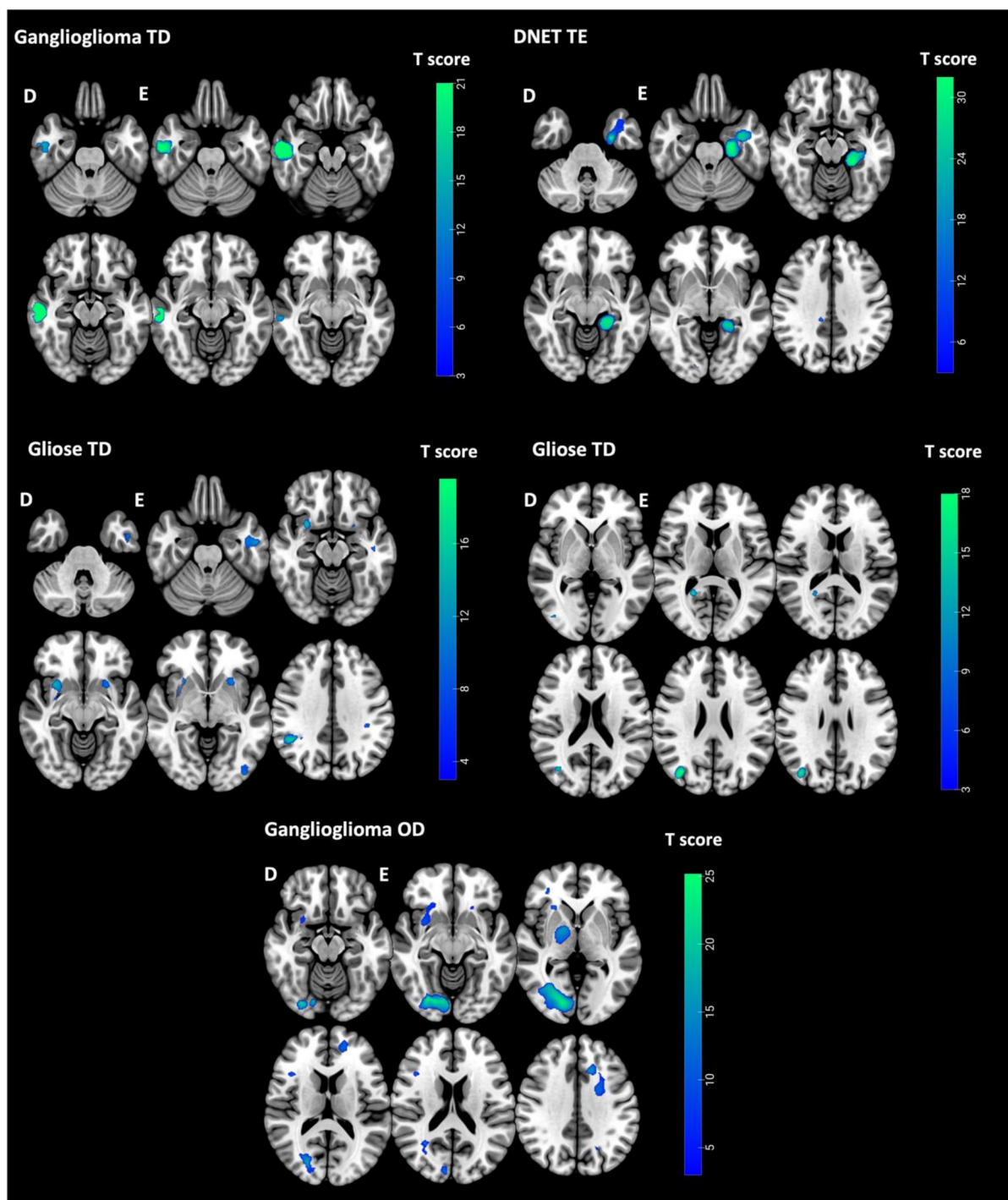
Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; ELT-EH: epilepsia de lobo temporal com esclerose hipocampal.

*Paciente com malformação cutânea em face e couro cabeludo à esquerda.

**Paciente com patologia dupla: EH e gliose em região frontal esquerda.

***Paciente com antecedente de gliose temporal esquerda associada a ressecção de tumor de plexo coróide.

Figura 11: Avaliação individual de áreas de redução de volume da substância cinzenta em pacientes com epilepsias associadas a tumores de baixo grau ou gliose (Teste-T de uma amostra, $p < 0,001$, corrigido para FWE, mínimo de 20 voxels agrupados).



Legenda: D: lado direito; E: lado esquerdo; DNET: tumor neuroepitelial disembrióplástico.

A avaliação da associação dos padrões de redução de volume de substância branca e cinzenta com o prognóstico cirúrgico foi prejudicada pelo pequeno número de imagens disponíveis, bem como pela heterogeneidade das etiologias subjacentes. Dos 21 pacientes analisados, 13 (62%) estavam livres de crises (Engel I) 2 anos após o procedimento cirúrgico. Todos os pacientes com ELT-EH e tumor/gliose foram classificados como Engel I. Dos pacientes com MDC/DCF, 2 (20%) estavam livres de crise (Engel I), 4 (40%) apresentavam redução das crises incapacitantes (Engel II) e 4 (40%) apresentavam crises não controladas (Engel III ou IV).

Nos pacientes com MDC/DCF, 3/4 (75%) dos pacientes Engel III/IV apresentaram redução do volume de substância cinzenta nos núcleos da base e tálamo, enquanto esse padrão não foi observado nos pacientes Engel I/II (Fisher Exact Test, $p=0,033$). Destaca-se que redução do volume de substância cinzenta nos núcleos da base e tálamo foi observada em um paciente com tumor/gliose (Engel I), e em todos os pacientes com ELT-EH (todos Engel I). Não foi observada associação entre a presença de atrofia de núcleos da base e tálamo e idade da primeira crise (Test-t, $p=0,488$) ou a duração da epilepsia até a cirurgia (Teste-T, $p=0,340$).

Em relação à redução do volume de substância branca, não foi observada diferença de distribuição entre as diferentes classes de prognóstico cirúrgico.

6. Discussão

O presente estudo analisou preditores clínicos e de neuroimagem para o prognóstico cirúrgico em crianças e adolescentes com epilepsias farmacorresistentes. Fatores clínicos, como a presença de crises focais e padrões focais no EEG, estiveram associados a melhor prognóstico cirúrgico, enquanto padrões generalizados de EEG, crises epiléticas generalizadas e história de estado de mal epilético foram relacionados a piores resultados. A aplicação do nomograma validado para adultos mostrou-se limitada na predição de resultados cirúrgicos em pediatria, com um índice de concordância inferior ao esperado. A avaliação quantitativa de exames de neuroimagem identificou padrões difusos de redução de volume de substâncias branca e cinzenta em crianças com epilepsias farmacorresistentes. A análise individual revelou padrões de atrofia localizadas associadas às etiologias subjacentes específicas. Além disso, a presença de alterações nos núcleos da base e tálamo foi associada a piores desfechos em pacientes com MDC/DCF. Em conjunto, esses dados demonstram a complexidade dos casos pediátricos e destacam a necessidade de estratégias personalizadas para melhorar os desfechos pós-operatórios.

Cirurgia de epilepsia em pacientes pediátricos

A epilepsia farmacorresistente na população pediátrica apresenta-se com uma diversidade significativa de síndromes e etiologias em comparação com adultos. A ILAE define farmacorresistência como a persistência das crises epiléticas mesmo após o uso de dois fármacos anticrises adequados, em monoterapia ou combinação, com doses adequadas e tolerabilidade aceitável (10). Estudos indicam que a probabilidade de sucesso com a introdução de um terceiro fármaco é de apenas 4%, reforçando a necessidade de uma avaliação cirúrgica em centros especializados após o diagnóstico de farmacorresistência (9, 10).

A cirurgia de epilepsia é tratamento eficaz para o controle das crises epiléticas em indivíduos adequadamente selecionados. Estudos demonstram que entre 40% e 80% dos pacientes pediátricos submetidos ao procedimento permanecem livres de crises a longo prazo, com uma melhora significativa na qualidade de vida e no desenvolvimento cognitivo (17, 18), com resultados significativamente superior ao manejo clínico (27).

Após a cirurgia de epilepsia, observa-se uma redução significativa no número de fármacos anticrise utilizados pelos pacientes, refletindo tanto uma melhora clínica quanto a uma potencial redução de efeitos adversos associados à polifarmácia (20). No presente estudo, a média de medicamentos utilizados reduziu de 2,23 no período pré-operatório para 1,79 no pós-operatório, demonstrando uma diminuição expressiva no uso de FACs. Além disso, 19 pacientes (20%) ficaram completamente livres de medicações após o procedimento cirúrgico. Dados da literatura corroboram esses achados: estudos indicam que entre 10% e 25% dos pacientes podem ficar livres de medicamentos após a cirurgia, enquanto outros 40-60% apresentam uma redução significativa no número de fármacos necessários para o controle das crises (11, 12, 29).

Estudos indicam que o sucesso da cirurgia de epilepsia na faixa etária pediátrica está amplamente relacionado a fatores como a etiologia da epilepsia, a idade no momento da cirurgia e o intervalo entre o início das crises e a intervenção cirúrgica (17, 18). Lesões bem delimitadas na neuroimagem, como displasias corticais focais, esclerose hipocampal ou tumores de baixo grau, estão associadas a melhores resultados, especialmente quando a ressecção completa da zona epileptogênica é possível (16, 18). Além disso, a idade mais precoce no momento da cirurgia está associada a melhores resultados no neurodesenvolvimento (28).

Avaliação dos resultados cirúrgicos e preditores de bom prognóstico

No presente estudo, 72% dos pacientes estavam livres de crises um ano após a cirurgia, e 66% permaneciam livres após cinco anos, resultados consistentes com a literatura (14,15). Como esperado, a causa subjacente da epilepsia esteve associada com diferenças nas taxas de respostas, com 85%

dos pacientes com epilepsias associadas a LEATs e gliose livres de crises e apenas 49% daqueles com MDC livres de crises após um ano do procedimento.

A presença de crises focais e EEGs focais foram associados a maior probabilidade de controle de crises no pós-operatório. Por outro lado, o histórico de crises tônicas, atônicas ou ausências, EEG com padrão generalizado, bem como estado de mal epiléptico, involução, distúrbio comportamental e exame neurológico alterado estiveram associados a pior prognóstico. Destaca-se que as características associadas ao não controle completo de crises são aquelas observadas nos pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento, um grupo no qual a carga de crises e o manejo clínico ou cirúrgico apresenta um maior desafio.

Em nosso estudo, a idade de início da epilepsia, duração da doença e idade na cirurgia foram semelhantes entre os grupos com controle completo ou não de crises no pós-operatório. Estudos prévios indicam a possibilidade de piora do prognóstico cirúrgico naqueles indivíduos com longa duração da epilepsia, sobretudo em pacientes adultos, enquanto esse dado nem sempre é observado na faixa etária pediátrica (42, 43). Essa avaliação em pacientes pediátricos deve ser comprometida pela maior complexidade dos casos e menor tempo de exposição às crises, uma vez que uma parte significativa de indivíduos operados na idade adulta tiveram início de crises na infância ou adolescência.

Apesar da ausência de significado estatístico, observamos na nossa amostra uma média maior de crises nos indivíduos sem controle de crises no pós-operatório. Mais uma vez, a presença da etiologia (como pacientes com MDC com maior frequência de crises) e a presença de pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento devem ter contribuído para esta diferença.

Cirurgia de epilepsia nas encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento

Pacientes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento com epilepsias farmacorresistentes de causas lesionais são candidatos a cirurgia de epilepsia. Esse grupo apresenta menores taxas de sucesso cirúrgico, com cerca

de 40% livres de crises. Porém, além do controle ou redução das crises epiléticas, ocorre melhora no desenvolvimento neuropsicomotor e na qualidade de vida. Esses pacientes geralmente têm um quadro clínico mais grave, com uma alta frequência de crises e uma baixa resposta aos fármacos, o que requer ferramentas específicas para a avaliação do prognóstico cirúrgico (44). Poucas séries cirúrgicas, no entanto, investigam especificamente esse grupo de pacientes e suas especificidades (45).

Pacientes com síndrome dos espasmos epiléticos infantis podem ter melhora do controle de crises, além da melhora do neurodesenvolvimento, mesmo naqueles nos quais o controle de crises completa não é obtido no pós-operatório (46). Na síndrome de Lennox Gastaut, foi demonstrado controle de crises com cirurgia de epilepsia em cerca de 50% (47), o que parece se manter em seguimentos de longo prazo (48).

Dados semelhantes foram observados em nosso estudo. No seguimento de um ano, 50% dos pacientes com EED apresentavam controle completo de crises. O uso da escala de Engel, com a avaliação de controle completo de crises, no entanto, não é o único parâmetro que deve ser avaliado nesse grupo de pacientes. Sabe-se que pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut apresentam crises epiléticas intratáveis, as quais, em geral, se mantêm ao longo de toda a vida (44). Reduções significativas da frequência de crises, mesmo sem o controle completo, têm elevada implicação na melhora da qualidade de vida desse grupo. Dessa forma, quando olhamos os dados de redução significativa de crises nos nossos pacientes com EEDs, observamos que 72% obtiveram um resultado positivo da cirurgia.

Aplicação de nomogramas para predição de prognóstico cirúrgico

O presente estudo avaliou o desempenho do nomograma desenvolvido por Jehi et al. na predição do controle de crises em uma população pediátrica submetida à cirurgia de epilepsia (19). O modelo baseia-se em variáveis clínicas e eletroencefalográficas, incluindo gênero, tempo de epilepsia antes da cirurgia, presença de crises tônico-clônicas, frequência de crises no pré-operatório, etiologia, tipo de ressecção, achados na ressonância magnética e padrão do

EEG ictal (19). No entanto, nossos resultados demonstraram um baixo índice de concordância entre as previsões do nomograma e os desfechos cirúrgicos observados na coorte pediátrica após 2 e 5 anos de seguimento, com um c-index de 0,54 e 0,52, respectivamente. Esses valores indicam que o modelo não apresenta uma precisão satisfatória para prever os resultados cirúrgicos em crianças.

Diversos fatores podem ter contribuído para a baixa acurácia do nomograma na nossa população pediátrica. Primeiramente, há diferenças importantes entre as características clínicas de adultos e crianças com epilepsia cirúrgica. Em comparação com a coorte de validação do nomograma, nossos pacientes apresentaram menor tempo entre o início das crises e a cirurgia (8 anos no nosso grupo versus 15 anos no grupo original), maior prevalência de LEATs (lesões associadas à epilepsia do desenvolvimento) e menor frequência de malformações do desenvolvimento cortical (MDC) (19). Além disso, a taxa de crises tônico-clônicas generalizadas (CTC) foi significativamente maior na nossa amostra (91% versus 59% na coorte de validação) (19). Essas discrepâncias refletem a heterogeneidade da epilepsia na população pediátrica e reforçam a necessidade de modelos preditivos mais adaptados a essa faixa etária.

Outro aspecto relevante é que os fatores prognósticos para o controle pós-operatório das crises podem diferir entre crianças e adultos. Estudos recentes sugerem que, na população pediátrica, os preditores mais relevantes incluem o número de fármacos antiepilépticos utilizados antes da cirurgia, a presença de lesão estrutural na ressonância magnética, a idade de início das crises, a concordância entre o vídeo-EEG e a localização cirúrgica e o tipo de cirurgia realizada (49). Essas variáveis não foram ponderadas adequadamente no modelo original de Jehi et al., o que pode ter comprometido sua aplicabilidade em nosso estudo.

Além disso, é possível que a precisão reduzida do nomograma na nossa amostra esteja relacionada à forma como diferentes etiologias influenciam os desfechos cirúrgicos na infância. Pacientes pediátricos frequentemente apresentam epilepsias relacionadas a MDCs, esclerose mesial temporal ou LEATs, e a resposta cirúrgica pode variar conforme o tipo de lesão subjacente

(16-18). Embora o nomograma tenha sido validado em uma população predominantemente adulta, em que a epilepsia do lobo temporal é mais frequente, seu desempenho em pacientes pediátricos, que apresentam uma distribuição etiológica distinta, ainda não havia sido amplamente explorado.

Diante desses achados, é evidente que há uma necessidade de desenvolvimento e validação de ferramentas preditivas mais específicas para a população pediátrica. A incorporação de novas abordagens pode permitir a criação de modelos mais robustos e adaptáveis, levando em consideração as particularidades das epilepsias da infância e adolescência (49). Dessa forma, futuras pesquisas devem explorar a construção de nomogramas específicos para crianças, considerando variáveis mais representativas dessa população, o que pode contribuir para a otimização da seleção de candidatos à cirurgia e aprimoramento dos resultados cirúrgicos.

Avaliação de padrões de alteração de substância branca e cinzenta cerebral e prognóstico cirúrgico

Estudos de quantificação de neuroimagem em pacientes com epilepsias farmacorresistentes sugerem que a atrofia de substância branca cerebral pode estar associada a pior prognóstico pós-cirúrgico. De acordo com o trabalho de Yasuda *et al.*, pacientes com ELT-EH sem controle de crises no pós-operatório apresentam maior intensidade de atrofia de substância cinzenta difusa do que aqueles com controle completo, o que não foi observado com a atrofia de substância branca (39). Esses achados sugerem que alterações na substância cinzenta podem influenciar negativamente os resultados cirúrgicos.

Em nosso estudo, a avaliação inicial de comparação entre o grupo de pacientes e controles mostrou atrofia difusa de substância cinzenta, com predomínio das regiões anteriores e medial dos lobos temporais e não foram observadas alterações na substância branca. A estratificação dos pacientes de acordo com o controle de crises no pós-operatório demonstrou redução difusa de volume de substância cinzenta em ambos os grupos, incluindo sobretudo os lobos temporal e frontal bilateralmente, sem diferença significativa entre aqueles com Engel I ou não. Novamente, não foi observada redução do volume da substância branca em nenhum dos dois grupos. Embora esta análise inicial

tenha identificado padrões gerais de atrofia da substância cinzenta, a combinação de diferentes etiologias e lateralidades da zona epileptogênica se mostrou limitada para a detecção de padrões específicos. A análise conjunta de diferentes tipos de alterações estruturais cerebrais em pacientes com epilepsia ou outras doenças neurológicas pode diminuir o poder estatístico da análise, particularmente quando se comparam subgrupos de pacientes com características clínicas distintas.

A avaliação de padrões individuais de redução de substância branca e cinzenta trouxe, dessa forma, informações adicionais acerca dessas anormalidades. Observamos padrões distintos de redução de volume de substância branca e cinzenta em cada indivíduo. Em relação ao padrão de atrofia de substância cinzenta, os pacientes com MDC, LEATs e gliose apresentaram áreas de redução de volume restritas ao cerebelo, núcleos da base e tálamo ou região cortical relacionada com a lesão epileptogênica. Já os pacientes com ELT-EH apresentaram atrofia de núcleos da base e tálamo mais acentuada e ainda envolvendo o hipocampo, ínsula e cíngulo anterior.

Diferentes padrões de redução do volume de substância branca e cinzenta de acordo com a etiologia já foram demonstrados previamente em avaliações de grupos de pessoas com epilepsias (50). Esses estudos prévios mostram que os pacientes com ELT-EH se destacam como os que apresentam padrão mais difuso e intenso de anormalidades de substância cinzenta e branca (51, 52). Um questionamento em aberto é o quanto esse padrão mais acentuado de alterações nas ELT-EH em análises de grupos deve-se a maior homogeneidade dessa síndrome em comparação com outras etiologias subjacentes que possuem localizações variáveis (51). No presente estudo, a partir das avaliações individuais, observamos que o padrão de alteração mais acentuada nos indivíduos com ELT-EH se manteve.

Um ponto interessante é que os três pacientes com ELT-EH que apresentaram alteração de substância cinzenta em nosso estudo apresentavam histórico de fatores precipitantes iniciais (crises prolongadas ou estado de mal epilético definido nos primeiros anos de vida, doença), enquanto os dois que não apresentaram alterações não possuíam. O papel de fatores ambientais na

apresentação da atrofia difusa na ELT-EH foi previamente sugerido (53). O pequeno número de pacientes na nossa amostra não permite conclusões sobre o tema, mas sugere que investigações adicionais com maiores coortes, incluindo pacientes adultos e crianças, devam ser realizadas.

Em nossa análise individual de redução de volume de substância branca demonstrou alteração difusa na maioria dos pacientes, independentemente da etiologia. Nos pacientes com tumor ou gliose, a atrofia subcortical esteve localizada apenas no hemisférico ipsilateral à lesão em parte dos pacientes e naqueles com ELT-EH todos apresentaram atrofia subcortical difusa, incluindo ambos os hemisférios, porém com nítido predomínio ipsilateral à esclerose hipocampal. Mais uma vez, a redução de volume apresentou-se mais acentuada naqueles com ELT-EH, corroborando os estudos prévios (51).

A avaliação da associação dos padrões de redução de volume de substância branca e cinzenta com o prognóstico cirúrgico foi prejudicada pelo pequeno número de imagens disponíveis. Uma vez que todos os pacientes nessa subanálise que apresentavam epilepsias associadas a tumor, gliose ou EH estavam livres de crises na avaliação aos 2 anos após a cirurgia (Engel I), não foi possível a avaliação de padrões associados ao prognóstico cirúrgico. Nos pacientes com MDC, observamos diferença significativa da frequência de redução do volume de substância cinzenta nos núcleos da base e tálamo, com maior prevalência naqueles com Engel III/IV em relação a Engel I/II. Redução do volume de substância cinzenta nos núcleos da base e tálamo foi observada em um paciente com tumor ou gliose (Engel I), e em todos os pacientes com ELT-EH (todos Engel I). Atrofia talâmica foi previamente associada a pior prognóstico cirúrgico em indivíduos com ELT-EH (54). Em pacientes com epilepsias associadas a DCFs, a presença de atrofia talâmica, mais acentuada ipsilateral à lesão, já foi demonstrada, no entanto sua associação com prognóstico cirúrgico permanece desconhecida (55).

Limitações do estudo

A avaliação da concordância do prognóstico cirúrgico em 5 anos com o nomograma estabelecido foi parcialmente prejudicada pelo reduzido número de

pacientes com esse tempo de seguimento. No entanto, o baixo índice de concordância com o seguimento de dois anos torna improvável que o aumento do número de indivíduos modifique o resultado da análise.

A maior limitação do estudo deve-se ao reduzido número de ressonâncias com protocolo adequado para a análise proposta. Apesar da inclusão de pacientes operados desde 1998, exames adequados para a análise começaram a ser obtidos apenas a partir de 2009. A impossibilidade do uso da técnica escolhida (morfometria baseada em voxels) para avaliação de imagens com lesões cerebrais extensas, bem como imagens com artefatos de movimento, reduziu significativamente a disponibilidade de exames. É preciso enfatizar que se trata, assim, de estudo exploratório. Nossos resultados demonstram a importância de estudos adicionais com maior número de indivíduos para a confirmação dos achados.

7. CONCLUSÃO

Nesta série de crianças e adolescentes com epilepsias farmacoresistentes submetidos a cirurgia de epilepsia, crises epilépticas focais, EEG interictal com padrão focal e tumor ou gliose como etiologias subjacentes estiveram associados a melhor prognóstico cirúrgico, enquanto crises tônica, atônica ou de ausência, EEG interictal com descargas generalizadas, histórico de estado de mal epiléptico, involução do neurodesenvolvimento, distúrbio comportamental e exame neurológico alterado estiveram associados a pior prognóstico cirúrgico.

Nesta série, 50% das crianças com encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento submetidas a cirurgia de epilepsia apresentaram controle completo de crises em um período de 1 ano de seguimento e 72% apresentaram redução significativa de crises no mesmo período.

O normograma aplicado para determinação individual de cirurgia de epilepsia não foi um bom preditor para a faixa etária pediátrica.

A avaliação quantitativa de exames de neuroimagem identificou padrões difusos de redução de volume de substâncias branca e cinzenta cerebral em crianças com epilepsias farmacoresistentes, com alterações mais acentuadas nos indivíduos com ELT-EH.

A presença de redução de volume nos núcleos da base e tálamo foi associada a piores desfechos cirúrgicos em pacientes com MDC/DCF.

8. REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Perucca E, Tomson T. The pharmaco-resistant epilepsies. *Lancet Neurology*. 2011;10(11):1075-1086.
3. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. Prevalence of epilepsy in the United States: A systematic review. *Epilepsy Res*. 2011;96(3):153-65.
4. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958-62.
5. De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):540-6.
6. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*. 2015;17(2):117-23.
7. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet*. 2006;367(9509):499-524.
8. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, et al. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nature Rev Neurol*. 2016;12(8):465-76.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
10. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Definition of drug-resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
11. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*. 2014;13(11):1114-26.
12. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA*. 2012;307(9):922-30.
13. Widjaja E, Jain P, Demoe L, et al. Pediatric epilepsy surgery: An update and future directions. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107176.
14. Tonini C, Beghi E., Berg AT, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2004;62(1):75-87.
15. Widjaja E, Jayakar P, Devinsky O, et al. Prediction of seizure-free outcomes after resective pediatric epilepsy surgery: A pooled data analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):379-86.
16. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. Epilepsy surgery in children. *Neurosurg Rev*. 2018;41(1):187-94.

17. Glauser TA, Sato S, Cnaan A, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1093-100.
18. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Epilepsy surgery in children. *Pediatr Neurol*. 2006;34(3):243-54.
19. Jehi L, Yardi R, Chagin K, et al. Development and validation of nomograms to provide individualized predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015;56(4):664-71.
20. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
21. Löscher W, Klein P, Schmidt D. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-638.
22. Lüders HO, Najm I, Nair D, et al. The epilepsy surgery program. *Epilepsia*. 2001;42(7):948-58.
23. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
24. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):43-58.
25. González HF, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics*. 2019;30(2):219-230.
26. Fisher RS, Velasco AL. Electrical stimulation of the thalamus for epilepsy. *Neurology*. 2014;82(7):661-7.
27. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17): 1639-47.
28. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics*. 2007;119(5):930-935.
29. Widjaja E, Jain P, Demoe L, et al. Prediction of seizure-free outcomes after resective pediatric epilepsy surgery: A pooled data analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):379-86.
30. Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: Evidence from MRI studies. *Epilepsia*. 2008;49(12):2466-74.
31. Yasuda CL, Betting LE, Cendes F. Voxel-based morphometry and epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(6):975-84.
32. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985-1014.

33. Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, et al. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009;73(11):834-42.
34. Liu RS, Lemieux L, Bell G S, et al. Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study. *Epilepsia*. 2005;46(9):1482-94.
35. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, et al. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2008;71(6):419-25.
36. Betting LE, Mory SB, Li LM, et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage*. 2006;32(2):498-502.
37. Chan CH, Briellmann RS, Pell GS, et al. Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):399-405.
38. Ciumas C, Saignavongs M, Ilski F, et al. White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain*. 2014;137(4):1095-106.
39. Yasuda CL, Valise C, Saúde AV, et al. Dynamic changes in white and gray matter volume are associated with outcome of surgical treatment in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2010;49(1):71-9.
40. Engel JJr. Outocme with respect to epileptic seizures. Surgical treatment of the epilepsies. 1993;609-21.
41. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
42. Bjellvi J, Olsson I, Malmgren K, et al. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019;93(2):e159-66.
43. Alim-Marvasti A, Vakharia VN, Duncan JS. Multimodal prognostic features of seizure freedom in epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(5):499-508.
44. Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*. 2017;8:505.
45. Salpekar JA, Faulkner M, Morton LD, et al. Epilepsy surgery for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2020;61(Suppl 2):S94-105.
46. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, et al. Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain and Development*. 2012;34(9):731-8.
47. Kang JW, Eom S, Hong W, et al. Long-term outcome of resective epilepsy surgery in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20180449.

48. Lee YJ, Kang HC, Lee JS, Kim, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(1):e58-e66.
49. Yossofzai O, Fallah A, Maniquis C, et al. Development and validation of machine learning models for prediction of seizure outcome after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2022;63(8):1956-69.
50. Campos BM, Coan AC, Beltramini GC, et al. White matter abnormalities associate with type and localization of focal epileptogenic lesions. *Epilepsia*. 2015;56(1):125-32.
51. Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, et al. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. *PloS one*. 2014;9(1):e85843.
52. Whelan CD, Altmann A, Botía JA, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*. 2018; 141(2):391-408.
53. Yasuda CL, Morita ME, Alessio A, et al. Relationship between environmental factors and gray matter atrophy in refractory MTLE. *Neurology*. 2010;74(13):1062-8.
54. Keller SS, Richardson MP, Schoene-Bake JC, et al. Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*. 2015;77(5):760-74.
55. Rezayev A, Feldman HA, Levman, et al. Bilateral thalamocortical abnormalities in focal cortical dysplasia. *Brain research*. 2018;1694:38-45.
56. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the ILAE Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068.
57. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, et al. A practical guide for the evaluation of neuroimaging data in epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61(1):176-189.

9. ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de preditores clínicos e de neuroimagem do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacoresistentes da infância e adolescência. **Pesquisador:** Ana Carolina Coan

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40660420.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.490.302

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução:

A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por manifestações clínicas súbitas e breves relacionadas a descargas neuronais cerebrais hipersíncronas, denominadas crises epiléticas (Fisher et al., 2014). Trata-se do transtorno neurológico crônico mais frequente (Scott et al., 2001), com incidência de 45/100.000 pessoasano em países desenvolvidos, aumentando para uma média de 81,7/100.000 nos países com menos recursos (Ngugi et al., 2011). A epilepsia apresenta ainda risco de morte prematura de duas a três vezes maior do que na população geral, configurando-se como uma condição de grandes cargas física, social e econômica para a agenda mundial (Ngugi et al., 2011). Na infância, a incidência da epilepsia é maior do que na vida adulta (Banerjee et al., 2008), o que pode ser atribuído principalmente a injúrias pré e peri-natais, a infecções do sistema nervoso central e a causas genéticas (ILAE, 1993). Crianças com epilepsias de início nos primeiros anos de vida apresentam elevado risco de apresentarem atraso do neurodesenvolvimento, transtornos de aprendizagem ou déficit intelectual. A maioria das epilepsias pode ser controlada com fármacos antiepiléticos

(Oijen, et al, 2006). No entanto, sabe-se que mais de um terço dos pacientes com epilepsia (média de 30% dos casos) são refratários a tratamento medicamentoso. Epilepsias farmacorresistentes descrevem os casos em que as crises epiléticas persistem mesmo após uso de dois fármacos antiepiléticos (FAEs) em doses adequadas e bem toleradas, segundo publicações da ILAE (Kwan et al, 2010). Para estes indivíduos, a cirurgia de epilepsia é considerada uma opção terapêutica efetiva, tanto na população adulta quanto pediátrica (Hud & Spencer, 2008). A terapêutica cirúrgica é escolhida para indivíduos selecionados. Objetivase o controle total de crises ou à redução expressiva das mesmas, além de melhora na qualidade de vida e no desenvolvimento neurológico. As formas de cirurgia mais utilizadas visam à ressecção da zona epileptogênica (Oijen et al, 2006; Jayakar & Bolton, 2015). Acerca das taxas de sucesso das cirurgias de epilepsia, são observados percentuais variáveis: entre 40-80% de controle total de crises e de 80-90% com bom controle cerca de um ano após a cirurgia, com esses números reduzindo-se a longo prazo (Hud & Spencer, 2008; Rheims et al. 2014; Cardinale et al, 2008; Ruggieri et al, 1998). O prognóstico de cirurgia de epilepsia, com o intuito de avaliar o controle de crises epiléticas, principalmente na faixa etária pediátrica, ainda é alvo de estudos que devem ser realizados para corroborar achados de pacientes que permanecem livres de crises epiléticas ou com bom controle.

Hipótese:

Fatores clínicos, como etiologia e duração da epilepsia, devem estar associados ao prognóstico cirúrgico em pacientes com epilepsias farmacorresistentes. Normogramas devem ser uma ferramenta acurada para a predição do controle de crises no pós-operatório de crianças e adolescentes com epilepsias farmacorresistentes. Padrões de dano de substâncias branca ou cinzenta mais extensos devem estar associados a pior prognóstico de controle de crise no pós-operatório.

Metodologia Proposta:

Estudo observacional, retrospectivo. A pesquisa será realizada nas dependências do Hospital de Clínicas da

Unicamp e os sujeitos da pesquisa serão recrutados no Ambulatório de Epilepsia Refratária. População: Crianças com epilepsias farmacorresistentes submetidas a tratamento neurocirúrgico para controle de crises epiléticas no Hospital de Clínicas da Unicamp. Os dados serão coletados através da revisão de prontuários de pacientes de até 18 anos com epilepsias farmacorresistentes submetidos à cirurgia de epilepsia, e que são ou foram seguidos no Ambulatório de

Epilepsia Refratária do Hospital das Clínicas da Unicamp. Serão incluídos todos os pacientes submetidos a esse procedimento nesse serviço, a partir do ano de 1998. O prognóstico de controle de crises será avaliado de acordo com a classificação proposta por Engel e colaboradores. Serão coletados dados relativos ao controle de crises nos períodos de 1 ano, 5 anos após a cirurgia e a última avaliação registrada em prontuário no período analisado. Serão coletados dados referentes à idade de início das crises, idade na data da cirurgia, antecedentes pessoais, antecedentes

familiares de epilepsia, semiologia das crises epiléticas, síndrome epilética, fármacos antiepiléticos utilizados antes e depois das cirurgias, resultados de exames de eletroencefalograma, resultados de exames de vídeo-eletroencefalograma, imagens de ressonância magnética, complicações na cirurgia. As imagens de RM para análise foram adquiridas em aparelho Phillips Achieva de 3 Teslas, equipado com a bobina de cabeça de 8 canais. As sequências a serem utilizadas são, uma imagem anatômica 3D ponderado em T1, com voxel de 1mm^3 , FOV $240 \times 240 \times 180\text{mm}^3$, TE de 3.2 de TR de 6.9 milissegundos (ms), tendo duração total de 6 minutos. Para determinação da variabilidade normal, será utilizada uma máscara desenvolvida a partir de indivíduos saudáveis desenvolvidas no Laboratório de Neuroimagem da Unicamp. As imagens dos pacientes recrutados serão individualmente analisadas através do programa SMP12 (Wellcome Dept Cogn. Neurol, London), aplicando-se o protocolo de morfometria baseada em voxels (voxel-based morphometry – VBM). Como passos iniciais do protocolo de VBM, as imagens de RM de cada indivíduo serão realinhadas através da determinação da coordenada zero na comissura anterior. Posteriormente, as imagens serão préprocessadas com algoritmo automático, incluindo normalização, segmentação nos diferentes tecidos incluindo substâncias branca e cinzenta e suavização. Serão investigados padrões individuais de atrofia ou aumento de substâncias branca e cinzenta através da comparação da imagem de RM de cada indivíduo com a máscara pareada para a idade (+ ou – dois anos da idade de cada paciente). (Teste-T de duas amostras, $P < 0,001$, correção para Family-wise error (FWE), mínimo de 20 voxels agrupados). Os padrões de alteração de substâncias branca e cinzenta serão tabulados e comparados com o prognóstico de controle de crises no pós-operatório.

Critério de Inclusão:

Todos os pacientes, até 18 anos, submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia, em seguimento no referido ambulatório que concordaram em participar do estudo.

Critério de Exclusão:

Pacientes que não aceitaram participar do estudo, com a não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos responsáveis e/ou termo de assentimento pelos pacientes, dos casos que puderam ser contatados e ainda estão em acompanhamento no Ambulatório de Epilepsia Refratária.

Metodologia de Análise de Dados:

A análise estatística será realizada com o programa SPSS 24.0. Testes paramétricos ou não paramétricos serão utilizados, de acordo com a distribuição dos dados. A concordância com nomogramas para cálculo da estimativa do paciente encontrar-se livre de crises 2 e 5 anos após a cirurgia será realizada com o cálculo do c-index. Teste do chi-quadrado ou teste exato de Fisher serão utilizados para análises de frequência dos diferentes padrões de alterações de substância branca ou cinzenta. Teste-T de Student ou Mann-Whitney serão utilizados para avaliar o número de áreas cerebrais com alterações e diferentes características categóricas. Testes de correlação de Pearson ou Spearman serão utilizados para avaliação da relação do número de áreas cerebrais com alterações e diferentes características numéricas.

Desfecho Primário:

Identificação dos fatores clínicos e de neuroimagem determinantes do prognóstico cirúrgico em pacientes com epilepsias farmacorresistentes.

Desfecho Secundário:

Aplicar dados a normogramas internacionais de prognóstico de epilepsia e avaliar se são aplicáveis a nossa população. Estabelecer padrões de neuroimagem relacionados ao prognóstico cirúrgico em pacientes com epilepsias farmacorresistentes.

Objetivo da Pesquisa:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Objetivo Primário:

Avaliar preditores clínicos e de neuroimagem do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacoresistentes da infância e adolescência.

Objetivo Secundário:

Avaliar preditores clínicos do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacoresistentes da infância e

adolescência. Avaliar preditores clínicos do prognóstico cirúrgico em encefalopatias epiléticas. Determinar a eficácia de nomogramas desenvolvido para prever, individualmente, resultado de controle de crises no pós-operatório em epilepsias farmacoresistentes da infância e adolescência.

Avaliar os padrões individuais de dano de substância cinzenta e substância branca em crianças em epilepsias farmacoresistentes da infância e adolescência. e a associação destes padrões com o prognóstico cirúrgico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Riscos:

Os riscos para a participação no estudo são mínimos e restritos ao risco de perda de anonimato dos dados. Para minimizar esses riscos, todos os dados serão tabulados de forma anônima, impedindo a identificação dos participantes na pesquisa. Dessa mesma forma, todo participante será identificado por um número, de acordo com a entrada no estudo e todos os dados referentes às coletas de dados clínicos e os dados referentes às intervenções serão mantidos de forma anônima.

Benefícios:

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação de preditores clínicos e de neuroimagem do prognóstico cirúrgico em epilepsias farmacoresistentes da infância e adolescência", cuja Pesquisadora responsável é Ana Carolina Coan com a colaboração da pesquisadora participante Ludmila

Aragão Feitosa. A pesquisa foi enquadrada na Grande Área 4 - Ciências da Saúde com o Propósito

Principal do Estudo (OMS): Clínico e embasará a dissertação de mestrado da pesquisadora. A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 400,00 (Quatrocentos reais) e o cronograma apresentado contempla início da coleta de dados janeiro de 2021, com término em janeiro de 2023. Serão abordados ao todo 100 pessoas (alocados em grupo único e a abordagem será feita em prontuários e exames de imagens). Não trata-se de estudo multicêntrico e não solicita dispensa do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados e apreciados para este parecer foram:

1. Informações Básicas do Projeto: foi analisado o documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1663205.pdf" de 25/11/2020
2. Folha de Rosto: foi analisado o documento "Folha_de_rosto.pdf" de 25/11/2020.
3. Declaração de Pesquisadores: foi analisado o documento "Vinculo_ACC.pdf" de 25/11/2020.
4. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência: foi analisado o documento "Termo_assentimento_menores.pdf" de 25/11/2020.
5. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência: foi analisado o documento "Termo_assentimento_maiores.pdf" de 25/11/2020.
6. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência: foi analisado o documento "TCLE.pdf" de 25/11/2020.
7. Projeto Detalhado / Brochura Investigador: foi analisado o documento "ProjetoCEP_completo.pdf" de 25/11/2020.

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2

(COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou

indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep. - Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1663205.pdf	25/11/2020 08:22:51		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/11/2020 08:21:15	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Vinculo_ACC.pdf	25/11/2020 08:16:37	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_menores.pdf	25/11/2020 08:15:57	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_maiores.pdf	25/11/2020 08:15:45	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	25/11/2020 08:15:35	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito

Ausência	TCLE.pdf	25/11/2020 08:15:35	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP_completo.pdf	25/11/2020 08:15:22	Ludmila Aragão Feitosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 06 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))