

- Epilepsies with seizures precipitated by fever: analysis of phenotypic variability
- Conectividade funcional em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e esclerose hipocampal
- Conversando sobre a epilepsia em Recife: Fundação do movimento pela epilepsia em Pernambuco durante o 36º Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia

Um **NOVO PASSO**
para uma vida com
NOVAS POSSIBILIDADES



Keppra[®]
levetiracetam



- ▶ **Keppra[®] é o único FAE considerado nível A de evidência para o tratamento de crises focais, em terapia adjuvante, pelos guidelines da ILAE*, em pediatria¹**
- ▶ **Keppra[®] solução oral, em terapia adjuvante, se mostrou bem tolerado no tratamento de crises focais em crianças a partir de 1 mês de idade, crises mioclônicas (incluindo epilepsia mioclônica juvenil) a partir de 12 anos e em crises tônico-clônicas primariamente generalizadas a partir dos 6 anos de idade^{2,3,4,5}**

*International League Against Epilepsy

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam.

Referência Bibliográfica: 1. Wilmschurst JM, Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. - Epilepsia. 2015 Aug; 56(8): 1185-97. 2. Berkovic; Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy - Neurology 2007; 69: 1751-1760. 3. Piña Garza; Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures - Epilepsia, 50(5): 1141-1149, 2009. 4. Noachtar et al.; Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures - Neurology. 2008 Feb 19; 70(8): 607-16. 5. Glauser; Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures - Neurology. 2006 Jun 13; 66(11): 1654-60.

Keppra[®] (levetiracetam). Apresentação: Frasco de vidro âmbar contendo 150 mL de solução oral (100 mg/mL), acompanhado de uma seringa de 3 mL para administração. **Indicações:** é indicado como monoterapia para o tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. Keppra[®] também é indicado como terapia adjuvante no tratamento de: - crises convulsivas parciais em adultos, crianças e bebês a partir de 1 mês de idade, com epilepsia; - crises convulsivas mioclônicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil; - crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. **Cuidados e Advertências:** para informações completas de advertências, vide bula do produto. A administração de Keppra[®] em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam. **Gravidez** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Levetiracetam é excretado no leite humano materno. **Keppra[®] é um medicamento.** Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Interações medicamentosas (vide bula completa do produto):** Dados indicam que levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilépticos não influenciam a farmacocinética de levetiracetam. A probenecida (500 mg quatro vezes ao dia), um agente bloqueador da secreção tubular renal, mostrou inibir a depuração renal do metabólito primário, mas não a do levetiracetam. Contudo, a concentração deste metabólito permanece baixa. Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel). Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam. A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente. Não estão disponíveis dados sobre a interação do levetiracetam com o álcool. **Reações Adversas:** para informações completas de reações adversas, vide bula do produto. Os eventos adversos mais comumente reportados nos estudos clínicos foram astenia, fadiga, dor de cabeça e sonolência. Adicionalmente as reações adversas relatadas durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram reportadas na experiência pós-comercialização, além de outras mencionadas na bula completa do produto: comportamento anormal, raiva, ataque de pânico, ansiedade, estado de confusão, alucinação, distúrbios psicóticos, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida, parestesia, coreoatetose, discinesia, letargia. **Posologia:** A dose inicial recomendada para monoterapia no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia, é de 250 mg (2,5 mL) duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg (5 mL) duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose máxima é de 1500 mg (15 mL) duas vezes ao dia. Nos casos de terapia adjuvante, para adultos e crianças acima de 12 anos e com peso igual ou superior a 50 kg, a dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia (5 mL/duas vezes ao dia). Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia (15 mL/duas vezes ao dia). Ainda nos casos de terapia adjuvante, para adolescentes, crianças e bebês a partir dos 6 meses com peso inferior a 50 kg a dose terapêutica inicial é de 10 mg/kg (0,1 mL/kg) duas vezes ao dia, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg (0,3 mL/kg) duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg (0,1 mL/kg) duas vezes ao dia, a cada duas semanas. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. A posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos. Nos casos de terapia adjuvante para bebês com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade a dose terapêutica inicial é de 7 mg/kg (0,07 mL/kg) duas vezes ao dia, a dose pode ser aumentada para um máximo de 21 mg/kg (0,21 mL/kg) duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 7 mg/kg (0,07 mL/kg) duas vezes ao dia a cada duas semanas. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. A solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso em bebês. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 MÊS DE IDADE. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (0302040021R8 Rev. Agosto 2015). www.ucb-biopharma.com.br Reg. MS – 1.2361.0083

CORPO EDITORIAL

Editores Científicos

Fernando Cendes – Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas/SP/Brasil.

João Pereira Leite – Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto/SP/Brasil.

Editores Associados

Li Li Min – Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas/SP/Brasil.

Carlos Eduardo Silvado – Setor de Epilepsia e EEG, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba, PR/Brasil.

Conselho Editorial

- André Palmirini – Divisão de Neurologia, PUC Porto Alegre, RS/Brasil.
- Áurea Nogueira de Melo – Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde, UFRN, Natal, RN/Brasil.
- Bernardo Dalla Bernardina – Università de Verona, Verona/Itália.
- Elza Marcia Yacubian – Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Unifesp, São Paulo, SP/Brasil.
- Esper A. Cavalheiro – Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp, São Paulo, SP/Brasil.
- Fernando Tenório Gameleira – Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital Universitário, UFAL, Maceió, AL/Brasil.
- Francisco José Martins Arruda – Departamento de Neurofisiologia Clínica, Instituto de Neurologia de Goiânia, Goiânia, GO/Brasil.
- Frederick Anderman – Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal/Canadá.
- Fulvio Alexandre Scorza – Neurologia Experimental, Unifesp, São Paulo, SP/Brasil.
- Gilson Edmar Gonçalves e Silva – Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, UFPE, Recife, PE/Brasil.
- Íscia Lopes-Cendes – Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP/Brasil.
- J. W. A. S. Sander – National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London/UK
- Júlio Velluti – Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo/Uruguai
- Magda Lahorgue Nunes, PUC, Porto Alegre, RS/Brasil.
- Maria Carolina Doretto – Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB-UFMG, Belo Horizonte, MG/Brasil.
- Marielza Fernandez Veiga – Hospital Universitário “Edgard dos Santos”, UFBA, Salvador, BA/Brasil.
- Marilisa Mantovani Guerreiro – Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP/Brasil.
- Mirna Wetters Portuguez – Divisão de Neurologia, Departamento de Medicina Interna e Pediatria, Faculdade de Medicina, PUC, Porto Alegre, RS/Brasil.
- Natalio Fejerman – Hospital de Pediatria “Juan P. Garrahan”, Buenos Aires/Argentina.
- Norberto Garcia Cairasco – Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto, SP/Brasil.
- Paula T. Fernandes – Faculdade de Educação Física, Unicamp, Campinas, SP/Brasil.
- Raul Ruggia – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Montevideo/Uruguai.
- Roger Walz – Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da UFSC, Centro de Cirurgia de Epilepsia de Santa Catarina (Cepesc), SC/Brasil.
- Shlomo Shinnar – Albert Einstein College of Medicine, New York/USA.
- Solomon L. Moshé – Albert Einstein College of Medicine, New York/USA.
- Wagner Afonso Teixeira – Serviço de Epilepsia e Eletroencefalografia, Hospital de Base de Brasília, Brasília, DF/Brasil.

EXPEDIENTE

Editor Consultivo – Arthur Tadeu de Assis
Editora Executiva – Ana Carolina de Assis

Editora Administrativa – Atha Comunicação Editora
Contato – revistajecn@outlook.com

Ficha Catalográfica

Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica) / Liga Brasileira de Epilepsia. – Vol. 21, n.1, mar 2015.

v.1, 1995 – JLBE: Jornal da Liga Brasileira de Epilepsia
v.2 a 7 (n. 2, jun. 2001) Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (Jornal Brasileiro de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica)
Publicação trimestral.
ISSN 1676-2649

CDD: 616.8
CDU: 616.853(05)
616.8-092(05)
616.8-073(05)

Índice para Catálogo Sistemático:

Epilepsia – Periódicos – 616.853(05);
Neurofisiologia – Periódicos – 616.8-092(5);
Eletroencefalografia – Periódicos – 616.8-073(05);
Eletroneuromiologia – Periódicos – 616.8.073(05);
Neurologia – Fisiologia – Periódicos – 616.8-092(05).

Most recent revision: March 2015

The Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (JECN) is the Official Body of the Brazilian Epilepsy League, whose purpose is to publish original scientific-technological articles about epilepsy and clinical neurophysiology, resulting from ethically developed and approved clinical and experimental research. Volumes are published annually, with quarterly editions, in March, June, September and December of each year. The articles submitted must be original and concise, written in English, Portuguese or Spanish. The text should be prepared in accordance with the technical standards, and sent via the publications management system. In order to be approved, the articles will be submitted for evaluation by a panel of reviewers (peer review), who will receive the text anonymously and decide on its publication, suggest changes, request clarification from the authors, and provide recommendations to the Editor-in-Chief. The concepts and statements contained in the work are the sole responsibility of the authors. The Journal Epilepsy and Clinical Neurophysiology follows, in full, the international trend of the Vancouver style, which is available at www.icmje.org.br. We thank the authors, in advance, for their collaboration in following the instructions.

FORMATTING OF ARTICLES

LIMITS FOR EACH TYPE OF PUBLICATION (Extension):

The following criteria must be observed for each type of publication. The electronic word count must include: the title page and text.

Type of Article	Abstract	Number of words	References	Figures	Tables
Original	Structured with up to 250 words	6.000 not including the abstract, references, tables and figures	45	10	6
Update / Review Case Report	It is not structured with up to 250 words	6.000 not including the abstract, references, tables and figures	60	3	2
Editorial	0	500	5	0	0

MANUSCRIPT PREPARATION: The Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology receives the following types of manuscript for publication: Original Articles, Update and Reviews Articles, Case Report, Editorial. The manuscripts should be submitted in accordance with PC standard, in Word files, double spaced, with wide margins, and the author shall include a signed letter of authorization for publication, declaring that it is an original work, and that it has not been, or is not being submitted for publication in any other journal. Ensure that the manuscript is fully in accordance with the instructions.

CLINICAL TRIALS: The Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology supports the policies for the recording of clinical trials of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), recognizing the importance of these initiatives for the recording and international disclosure of information on clinical trials, in open access. Accordingly, only clinical research articles that have received an identification number in one of the Clinical Trial Records validated by the WHO and ICMJE criteria will be accepted for publication. The addresses for these records are available on the ICMJE website (www.icmje.org). The identification number should be declared in the text.

CONFLICTS OF INTEREST: According to the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Vancouver group, and Resolution no. 1595/2000 of the Federal Council of Medicine Resolution, the authors have a responsibility to recognize and declare any conflicts of interest, financial or otherwise (business, personal, political, etc.) involved in the development of work submitted for publication. The authors must declare, and may acknowledge, in the manuscript, any financial support received for the work, as well as others parties involved in its development.

CORRECTION OF GRAPHIC PROOFS: As soon as they are ready, graphic proofs in electronic format shall be sent by email to the author responsible for the article. Authors must return the graphic proofs with the necessary corrections, also by email, within 48 hours of their receipt. The sending and the return of graphic proofs by electronic mail is intended to streamline the revision process and subsequent publication of the articles.

COPYRIGHT: All statements published in articles are the responsibility of the authors. However, all published material becomes the property of the Publisher, which reserves the copyright. Therefore, no material published in the Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology may be reproduced without the written permission of the Publisher. All authors of submitted articles must sign a Copyright Transfer Statement, which shall take effect on the date on which the article is accepted.

ORGANIZATION OF THE ELECTRONIC FILE: All parts of the manuscript must be included in a single file, which must be organized with the cover page first, then the text, AND THE references followed by figures (with captions) and at the end, tables and charts (with captions).

COVER PAGE: The cover page must include:

- type of article (original article, review or update)
- full title in Portuguese, English and Spanish, with up to 120 characters. The title must be concise but informative
- full name of each author (without abbreviations); and the institution to which each one belongs
- place where the work was carried out
- name, address, telephone number, and email address of the author responsible for correspondence

ABSTRACT: The Abstract must be structured in the case of original articles, and must clearly present the study objectives, with historical data, methods, results, and the main conclusions. It must be written Portuguese, English and Spanish, and should not exceed 200 words.

DESCRIPTORS: Must contain at least three key words in Portuguese based on the Health Sciences Descriptors (DeCS) -<http://decs.bireme.br>. In English, submit keywords based on the Medical Subject Headings (MeSH) - <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>, at least three and at most six citations.

INTRODUCTION: Present the subject and purpose of the study, and provide citations, without giving an external review of the subject.

MATERIAL AND METHOD: Describe the experiment (quantity and quality) and the procedures in sufficient detail to allow other researchers to reproduce the results, or to continue the study. When reporting experiments involving human and subjects, indicate whether the procedures have complied with the rules of the Ethics Committee on Experiments involving Human Beings of the institution where the research was conducted, or if it is in accordance with the 1996 Declaration of Helsinki and Animal Experimentation Ethics, respectively. Accurately identify all drugs and chemicals used, including generic names, doses and administration routes. Do not use patient names, initials, or hospital records.

Provide references for the establishment of statistical procedures.

RESULTS: Present the results in logical sequence in the text, using tables and Illustrations. Do not repeat all the data contained in the tables and/or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the important discoveries in the text.

DISCUSSION: Emphasize new and important aspects of the study. Previously published methods should be compared with the current methods, so that the results are not repeated.

CONCLUSION: Must be clear and concise and establish a connection between the conclusion and the study objectives. Avoid conclusions not based on data.

ACKNOWLEDGEMENT: Addressed to persons who have collaborated intellectually but whose contribution does not constitute co-authorship, or those who have provided material support.

REFERENCES: Quote up to about 20 references, restricted to the bibliography essential to the content of the article. Number references consecutively in the order in which they are mentioned in the text, using superscript Arabic numerals, in the following format: (Reduction of functions of the terminal plate.¹) Give the names of the first three authors, followed by et al.

Journal titles should be abbreviated, according to the Index Medicus.

a) Articles: Author(s). Title of the article. Title of the Journal. year; volume: first-last age E.g. Campbell CJ. The healing of cartilage defects. Clin Orthop Res Report. 1969;(64):45-63.

b) Books: Author(s) or editor(s). Title of the book. Edition, if not the first. Translator(s), if applicable. Place of publication: publisher, year. E.g. Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1996.

c) Chapters of books: Author(s) of the chapter. Title of chapter. Editor(s) of the book and other data on this, as for the previous item. E.g. Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 305-52.

d) Summaries: Author(s). Title, followed by (summary). Journal year; volume (supplement and its number, if applicable): page(s) E.g. Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's Disease (abstract). Lancet. 1996 ;34:1337.

e) Personal communications should only be mentioned in the text in parentheses.

f) Thesis: Author, title level (master's, doctorate etc.), city: institution; year. E.g. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization (dissertation). St. Louis: Washington University; 1995.

g) Electronic Material: Title of the document, internet address, date of access. E.g. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. (Online) 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from:URL:http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

TABLES: Tables should be numbered in the order in which they appear in the text, with Arabic numerals. Each table must have a title and, if necessary, an explanatory caption. Charts and tables should be sent through the original files (e.g. Excel).

FIGURES (photographs/illustrations/graphics): Figures should be presented on separate pages and numbered sequentially, in Arabic numerals, in the order in which they appear in the text. To avoid problems that could compromise the standard of the journal, the material sent must meet the following parameters: all figures, photographs and illustrations must have graphics of adequate quality (300 dpi resolution) and must have a title and caption. In all cases, the files must have .tif extension and/or .jpg. Files will be also accepted with .xls (Excel), .eps, or .psd extensions for illustrations featuring curves (graphs, drawings and diagrams). The figures include all illustrations, such as photographs, drawings, maps, graphs, etc., and should be numbered consecutively, in Arabic numerals. Figures in black and white will be reproduced free of charge, but the reserves the right to set a reasonable limit on their number.

CAPTIONS: Type captions in double space, accompanying the respective figures (graphics, photographs and illustrations). Each caption should be numbered in Arabic numerals, corresponding to each figure, in the order in which they are cited in the work.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS: Must be preceded by the full name when cited for the first time in the text. In the footer of the figures and tables, the meanings of abbreviations, symbols, and other signs should be given, and the source: place with the research was carried out should be stated. If the illustrations have already been published, they should be accompanied by written permission of the author or editor, showing the reference source where it was published.

REPRODUCTION: Only the Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology may authorize the reproduction of the articles contained therein. Cases of omission will be resolved by the Editorial Board.

SUBMISSION OF ARTICLES: From January 2015 articles should be sent for submission to the Atha Comunicação e Editora (A/C Ana Carolina de Assis) - Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - CEP: 04044-903 - São Paulo/SP, Brazil Tel: +55 11 5087-9502 / Fax: +55 11 5579 5308 or by email to revistajecn@outlook.com

Revisão mais recente: Março de 2015

A Revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (JECN) é o Órgão Oficial da Liga Brasileira de Epilepsia, cujo propósito é publicar artigos científico-tecnológicos originais sobre epilepsia e neurofisiologia clínica, resultante de pesquisas clínicas e experimentais, eticamente desenvolvidas e aprovadas. Os volumes são publicados anualmente, com edições trimestrais em março, junho, setembro e dezembro de cada ano. Os artigos submetidos devem ser inéditos e concisos, redigidos em inglês, português ou espanhol. O texto deverá ser preparado de acordo com as normas técnicas e enviados pelo sistema de gerenciamento de publicações. Os artigos para serem aprovados são submetidos à avaliação de uma comissão de revisores (peer review) que recebem o texto de forma anônima e decidem por sua publicação, sugerem modificações, requisitam esclarecimentos aos autores e efetuam recomendações ao Editor Chefe. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. A Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology segue na íntegra a tendência internacional do estilo Vancouver, disponível (www.icmje.org.br). Desde já agradecemos a colaboração dos autores no atendimento às instruções citadas.

FORMATAÇÃO DE ARTIGOS

LIMITES POR TIPO DE PUBLICAÇÃO (Extensão): Os critérios abaixo delineados devem ser observados para cada tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir: a página inicial e o texto.

Tipo de Artigo	Resumo	Número de Palavras	Referências	Figuras	Tabelas
Original	Estruturado com até 250 palavras	6.000 Excluindo o resumo, referências, tabelas e figuras	45	10	6
Atualização / Revisão Relato de Caso	Não é estruturado com até 250 palavras	6.000 Excluindo o resumo, referências, tabelas e figuras	60	3	2
Editorial	0	500	5	0	0

PREPARAÇÃO DE MANUSCRITO: A *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* recebe para publicação os seguintes tipos de manuscritos: Artigo Original, Artigo de Atualização e Revisão, Relato de Caso. Os manuscritos enviados deverão estar em padrão PC com arquivos em *Word*, espaço duplo, com margem larga, devendo o autor inserir carta assinada, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico. Certifique-se de que o manuscrito se conforma inteiramente às instruções.

ENSAIOS CLÍNICOS: O periódico *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaio Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Os endereços para esses registros estão disponíveis a partir do site do ICMJE (www.icmje.org). O número de identificação deve ser declarado no texto.

CONFLITO DE INTERESSES: Conforme exigências do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), grupo Vancouver e resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 os autores têm a responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal, político, etc.) envolvidos no desenvolvimento do trabalho apresentado para publicação. Devem declarar e podem agradecer no manuscrito todo o apoio financeiro ao trabalho, bem como outras ligações para o seu desenvolvimento.

CORREÇÃO DE PROVAS GRÁFICAS: Logo que prontas, as provas gráficas em formato eletrônico serão enviadas, por e-mail, para o autor responsável pelo artigo. Os autores deverão devolver, também por e-mail, a prova gráfica com as devidas correções em, no máximo, 48 horas após o seu recebimento. O envio e o retorno das provas gráficas por correio eletrônico visa agilizar o processo de revisão e posterior publicação das mesmas.

DIREITOS AUTORAIS: Todas as declarações publicadas nos artigos são de inteira responsabilidade dos autores. Entretanto, todo material publicado torna-se propriedade da Editora, que passa a reservar os direitos autorais. Portanto, nenhum material publicado no *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* poderá ser reproduzido sem a permissão por escrito da Editora. Todos os autores de artigos submetidos deverão assinar um Termo de Transferência de Direitos Autorais, que entrará em vigor a partir da data de aceite do trabalho.

ORGANIZAÇÃO DO ARQUIVO ELETRÔNICO: Todas as partes do manuscrito devem ser incluídas em um único arquivo. O mesmo deverá ser organizado com a página de rosto, em primeiro lugar, o texto, referências seguido pelas figuras (com legendas) e ao final, as tabelas e quadros (com legendas).

PÁGINA DE ROSTO: A página de rosto deve conter:

- o tipo do artigo (artigo original, de revisão ou atualização);
- o título completo em português, inglês e espanhol com até 120 caracteres deve ser conciso, porém informativo;
- o nome completo de cada autor (sem abreviações); e a instituição a que pertence cada um deles;
- o local onde o trabalho foi desenvolvido;
- nome, endereço, telefone e e-mail do autor responsável para correspondência.

RESUMO: O Resumo deve ser estruturado em caso de artigo original e deve apresentar os objetivos do estudo com clareza, dados históricos, métodos, resultados e as principais conclusões em português, inglês e espanhol, não devendo ultrapassar 200 palavras.

DESCRITORES: Deve conter no mínimo três palavras-chaves baseadas nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) -<http://decs.bireme.br>. No inglês, apresentar keywords baseados no Medical

Subject Headings (MeSH) - <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>, no mínimo três e no máximo seis citações.

INTRODUÇÃO: Deve apresentar o assunto e objetivo do estudo, oferecer citações sem fazer uma revisão externa da matéria.

MATERIAL E MÉTODO: Deve descrever o experimento (quantidade e qualidade) e os procedimentos em detalhes suficientes que permitam a outros pesquisadores reproduzirem os resultados ou darem continuidade ao estudo. Ao relatar experimentos sobre temas humanos e animais, indicar se os procedimentos seguiram as normas do Comitê Ético sobre Experiências Humanas da Instituição, na qual a pesquisa foi realizada ou de acordo com a declaração de Helsinque de 1995 e Animal Experimentation Ethics, respectivamente. Identificar precisamente todas as drogas e substâncias químicas usadas, incluindo os nomes genéricos, dosagens e formas de administração. Não usar nomes dos pacientes, iniciais, ou registros de hospitais. Oferecer referências para o estabelecimento de procedimentos estatísticos.

RESULTADOS: Apresentar os resultados em sequência lógica do texto, usando tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados constantes das tabelas e ou ilustrações. No texto, enfatizar ou resumir somente as descobertas importantes.

DISCUSSÃO: Enfatizar novos e importantes aspectos do estudo. Os métodos publicados anteriormente devem ser comparados com o atual para que os resultados não sejam repetidos.

CONCLUSÃO: Deve ser clara e concisa e estabelecer uma ligação entre a conclusão e os objetivos do estudo. Evitar conclusões não baseadas em dados.

AGRADECIMENTOS: Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham provido apoio material.

REFERÊNCIAS: Citar até cerca de 20 referências, restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do artigo. Numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos, no seguinte formato: (Redução das funções da placa terminal.¹) Incluir os três primeiros autores seguidos de et al.

Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus*.

a) Artigos: Autor(es). Título do artigo. Título do Periódico. ano; volume: página inicial - final

Ex.: Campbell CJ. The healing of cartilage defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1969;(64):45-63.

b) Livros: Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora; ano. Ex.: Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1996.

c) Capítulos de livros: Autor(es) do capítulo. Título do capítulo Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior. Ex.: Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. *Fractures in adults.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 305-52.

d) Resumos: Autor(es). Título, seguido de [abstract]. Periódico ano; volume (suplemento e seu número, se for o caso): página(s) Ex.: Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's disease [abstract]. *Lancet.* 1996;34:1337.

e) Comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto entre parênteses

f) Tese: Autor, título nível (mestrado, doutorado etc.), cidade: instituição; ano. Ex.: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis: Washington University; 1995.

g) Material eletrônico: Título do documento, endereço na internet, data do acesso. Ex: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* [online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

TABELAS: As tabelas devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto com números arábicos. Cada tabela deve ter um

título e, se necessário, uma legenda explicativa. Os quadros e tabelas deverão ser enviados através dos arquivos originais (p.e. Excel).

FIGURAS (fotografias/ilustrações/gráficos): As figuras devem ser apresentadas em páginas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o envio do material deve obedecer aos seguintes parâmetros: todas as figuras, fotografias e ilustrações devem ter qualidade gráfica adequada (300 dpi de resolução) e apresentar título e legenda. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão .tif e/ou .jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas).. As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Figuras em preto e branco serão reproduzidas gratuitamente, mas o editor reserva o direito de estabelecer o limite razoável.

LEGENDAS: Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho.

ABREVIATURAS E SIGLAS: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas deve ser discriminado o significado das abreviaturas, símbolos, outros sinais e informada fonte: local onde a pesquisa foi realizada. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

REPRODUÇÃO: Somente a Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology poderá autorizar a reprodução dos artigos nas contidas. Os casos omissos serão resolvidos pela Corpo Editorial.

SUBMISSÃO DE ARTIGOS: A partir de janeiro de 2015 os artigos deverão ser enviados para Submissão para a Atha Comunicação e Editora (A/C Ana Carolina de Assis) - Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - CEP: 04044-903 - São Paulo/SP, Brasil Tel: +55 11 5087-9502 / Fax: +55 11 5579 5308 ou via email para revistajecn@outlook.com

Revisión más reciente: Marzo 2015

La Revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology es el Órgano Oficial de la Liga Brasileña de Epilepsia, cuyo propósito es publicar artículos científico-tecnológicos originales sobre epilepsia y neurofisiología clínica, resultante de investigaciones clínicas y experimentales, éticamente desarrolladas y aprobadas. Los volúmenes son publicados anualmente, con ediciones trimestrales en marzo, junio, setiembre y diciembre de cada año. Los artículos sometidos deben ser inéditos y concisos, redactados en inglés, portugués o español. El texto deberá ser preparado de acuerdo con las normas técnicas y enviados por el sistema de gestión de publicaciones. Los artículos, para ser aprobados, son sometidos a la evaluación de una comisión de revisores (peer review) que reciben el texto de forma anónima y deciden por su publicación, sugieren modificaciones, requisitan clarificaciones a los autores y le efectúan recomendaciones al Editor Jefe. Los conceptos y declaraciones contenidas en los trabajos son de total responsabilidad de los autores. La Revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology sigue integralmente la tendencia internacional del estilo Vancouver, disponible en (www.icmje.org.br). Desde ya agradecemos la colaboración de los autores en la atención a las instrucciones citadas.

FORMATO DE ARTÍCULOS

LÍMITES POR TIPO DE PUBLICACIÓN (Extensión): Deben ser observados los criterios abajo delineados para cada tipo de publicación. El conteo electrónico de palabras debe incluir: la página inicial y texto.

Tipo de Artículo	Resumen	Número de Palabras	Referencias	Figuras	Tablas
Original	Estructurado con hasta 250 palabras	6.000 Excluyendo el resumen, referencias, tablas y figuras	45	10	6
Actualización / Revisión Relato de Caso	No es estructurado con hasta 250 palabras	6.000 Excluyendo el resumen, referencias, tablas y figuras	60	3	2
Editorial	0	500	5	0	0

PREPARACIÓN DE MANUSCRITO: La Revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology recibe para publicación los siguientes tipos de manuscritos: Artículo Original, Artículo de Actualización y Revisión, Relato de Caso y Editorial. Los manuscritos enviados deberán estar en estándar PC con archivos en Word, espacio doble, con margen ancho, debiendo el autor insertar carta firmada, autorizando su publicación, declarando que el mismo es inédito y que no fue ni está siendo sometido a publicación en otro periódico. Certifíquese de que el manuscrito esté completamente de acuerdo con las instrucciones.

ENSAYOS CLÍNICOS: El periódico Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de Salud (OMS) y del Comité Internacional de Editores de Diarios Médicos (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. Siendo así, solamente serán aceptados para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS e ICMJE. Las direcciones para esos registros están disponibles a partir del sitio web del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación debe ser declarado en el texto.

CONFLICTO DE INTERESES: De acuerdo a exigencias del Comité Internacional de Editores de Diarios Médicos (ICMJE), grupo Vancouver y resolución del Consejo Federal de Medicina nº 1595/2000 los autores tienen la responsabilidad de reconocer y declarar conflictos de interés financiero y otros (comercial, personal, político, etc.) involucrados en el desarrollo del trabajo presentado para publicación. Deben declarar y pueden agradecer en el manuscrito todo el apoyo financiero al trabajo, bien como otras conexiones para su desarrollo.

CORRECCIÓN DE PRUEBAS GRÁFICAS: Después de listas, las pruebas gráficas en formato electrónico serán enviadas por e-mail para el autor responsable por el artículo. Los autores deberán devolver, también por e-mail, la prueba gráfica con las debidas correcciones en, como máximo, 48 horas después de su recibimiento. El envío y el retorno de las pruebas gráficas por correo electrónico busca agilizar el proceso de revisión y posterior publicación de las mismas.

DERECHOS DE AUTOR: Todas las declaraciones publicadas en los artículos son de entera responsabilidad de los autores. Entretanto, todo material publicado se vuelve propiedad de la Editora, que pasa a reservar los derechos de autor. Por lo tanto, ningún material publicado en la revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology podrá ser reproducido sin la autorización por escrito de la Editora. Todos los

autores de artículos sometidos deberán firmar un Acuerdo de Transferencia de Derechos de Autor, que entrará en vigor a partir de la fecha de aceptación del trabajo.

ORGANIZACIÓN DEL ARCHIVO ELECTRÓNICO: Todas las partes del manuscrito deben ser incluidas en un único archivo. El mismo deberá ser organizado con la página de rostro, en primer lugar, el texto, referencias seguido por las figuras (con subtítulos) y al final, las tablas y cuadros (con subtítulos).

PÁGINA DE ROSTRO: La página de rostro debe contener:

- a) el tipo de artículo (artículo original, de revisión o actualización);
- b) el título completo en portugués, inglés y español con hasta 120 caracteres debe ser conciso, aunque informativo;
- c) el nombre completo de cada autor (sin abreviaciones); y la institución a la que pertenece cada uno de ellos;
- d) el local en donde el trabajo fue desarrollado;
- e) nombre, dirección, teléfono y dirección de correo electrónico del autor responsable para correspondencia.

RESUMEN: El Resumen debe ser estructurado en caso de artículo original y debe presentar los objetivos del estudio con claridad, datos históricos, métodos, resultados y las principales conclusiones en portugués, inglés y español, no debiendo sobrepasar 200 palabras.

DESCRIPTORES: Debe contener como mínimo tres palabras llave basadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) -<http://decs.bireme.br>. En inglés, presentar keywords basados en el Medical Subject Headings (MeSH) - <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>, como mínimo tres y como máximo seis citaciones.

INTRODUCCIÓN: Debe presentar el asunto y objetivo del estudio, ofrecer citaciones sin hacer una revisión externa de la materia.

MATERIAL Y MÉTODO: Debe describir el experimento (cantidad y calidad) y los procedimientos en detalles suficientes que les permita a otros investigadores reproducir los resultados o darle continuidad al estudio. Al relatar experimentos sobre temas humanos y animales, indicar si los procedimientos siguieron las normas del Comité Ético sobre Experiencias Humanas de la Institución, en la que la investigación fue realizada o de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1995 y Animal Experimentation Ethics, respectivamente. Identificar detalladamente todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo los nombres genéricos, dosajes y formas de administración. No usar nombres de los pacientes, iniciales, o registros de hospitales. Ofrecer referencias para el establecimiento de procedimientos estadísticos.

RESULTADOS: Presentar los resultados en secuencia lógica del texto, usando tablas e ilustraciones. No repetir en el texto todos los datos que constan en las tablas y o ilustraciones. En el texto, enfatizar o resumir solamente los descubrimientos importantes.

DISCUSIÓN: Enfatizar nuevos e importantes aspectos del estudio. Los métodos publicados anteriormente deben ser comparados con el actual para que los resultados no sean repetidos.

CONCLUSIÓN: Debe ser clara y concisa y establecer una conexión entre la conclusión y los objetivos del estudio. Evitar conclusiones no basadas en datos.

AGRADECIMIENTOS: Dirigidos a personas que hayan colaborado intelectualmente, pero cuya contribución no justifica coautoría, o para aquellas que hayan suministrado apoyo material.

REFERENCIAS: Referencias: Citar hasta cerca de 20 referencias, restringidas a la bibliografía esencial al contenido del artículo. Numerar las referencias de forma consecutiva de acuerdo con el orden en que sean mencionadas por primera vez en el texto, utilizándose números arábigos sobreescritos, en el siguiente formato: (Reducción de las funciones de la placa terminal.¹) Incluir los tres primeros autores seguidos de et al.

Los títulos de periódicos deberán ser abreviados de acuerdo con el Index Medicus.

a) Artículos: Autor(es). Título del artículo. Título del Periódico. año; volumen: página inicial - final Ej.: Campbell CJ. The healing of cartilage defects. Clin Orthop Relat Res. 1969;(64):45-63.

b) Libros: Autor(es) o editor(es). Título del libro. Edición, si no es

la primera. Traductor(es), si fuera el caso. Local de publicación: editora; año. Ej.: Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1996.

c) Capítulos de libros: Autor(es) del capítulo. Título del capítulo Editor(es) del libro y demás datos sobre éste, de acuerdo al ítem anterior. Ej.: Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 305-52.

d) Resúmenes: Autor(es). Título, seguido de [abstract]. Periódico año; volumen (suplemento y su número, si fuera el caso): página(s) Ej.: Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's disease [abstract]. Lancet. 1996;34:1337.

e) Comunicaciones personales sólo deben ser mencionadas en el texto entre paréntesis

f) Tesis: Autor, título, nivel (maestría, doctorado etc.), ciudad: institución; año. Ej.: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderley's access and utilization [dissertation]. St. Louis: Washington University; 1995.

g) Material electrónico: Título del documento, dirección en internet, fecha del acceso. Ej.: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. [online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from:URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

TABLAS: Las tablas deben ser numeradas por orden de aparición en el texto con números arábigos. Cada tabla debe tener un título y, si fuera necesario, un subtítulo explicativo. Los cuadros y tablas deberán ser enviados a través de los archivos originales (p.e. Excel).

FIGURAS (FOTOGRAFÍAS/ ILUSTRACIONES/GRÁFICOS): Las figuras deben ser presentadas en páginas separadas y numeradas secuencialmente, en números arábigos, de acuerdo al orden de aparición en el texto. Para evitar problemas que comprometan el estándar de la revista, el envío del material debe obedecer a los siguientes parámetros: todas las figuras, fotografías e ilustraciones deben tener calidad gráfica adecuada (300 dpi de resolución) y presentar título y subtítulo. En todos los casos, los archivos deben tener extensión .tif y/o .jpg. También son aceptados archivos con extensión .xls (Excel), .eps, .psd para ilustraciones en curva (gráficos, diseños y esquemas). Las figuras incluyen todas las ilustraciones, tales como fotografías, diseños, mapas, gráficos, etc, y deben ser numeradas consecutivamente en números arábigos. Las figuras en blanco y negro serán reproducidas gratuitamente, pero el editor se reserva el derecho de establecer el límite razonable.

SUBTÍTULOS: Digitar los subtítulos usando espacio doble, acompañando las respectivas figuras (gráficos, fotografías e ilustraciones). Cada subtítulo debe ser numerado con números arábigos, correspondiendo a cada figura, y en el orden en que fueron citadas en el trabajo.

ABREVIATURAS Y SIGLAS: Deben ser precedidas del nombre completo cuando citadas por primera vez en el texto. En el rodapié de las figuras y tablas debe ser discriminado el significado de las abreviaturas, símbolos, otros signos e informada la fuente: local en donde la investigación fue realizada. Si las ilustraciones ya hubieren sido publicadas, deberán venir acompañadas de autorización por escrito del autor o editor, constanding la fuente de referencia en donde fue publicada.

REPRODUCCIÓN: Solamente la revista Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology podrá autorizar la reproducción de los artículos en ellas contenidos. Los casos omisos serán resueltos por el Cuerpo Editorial.

ENVÍO DE ARTÍCULOS: A partir de enero de 2015 los artículos deberán ser enviados para Atha Comunicação e Editora (A/C Ana Carolina de Assis) - Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - CEP: 04044-903 - São Paulo/SP, Brasil TE: +55 11 5087-9502 / Fax: +55 11 5579 5308 o a través de e-mail para revistajecn@outlook.com

Original Article/Artigo Original/Artículo Original

EPILEPSIES WITH SEIZURES PRECIPITATED BY FEVER: ANALYSIS OF PHENOTYPIC VARIABILITY 130*EPILEPSIAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: ANÁLISE DA VARIABILIDADE FENOTÍPICA**EPILEPSIAS CON CRISIS PRECIPITADAS POR FIEBRE: ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA*

Ângela Rodrigues Gifoni, Marielza Veiga, Camila Vieira Soler, Katya Maria Argôlo Godinho, Iscia Lopes-Cendes, Maria Betânia Pereira Toralles

Review Article/Artigo de Revisão/Artículo de Revisión

CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL E ESCLEROSE HIPOCAMPAL 139*FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY AND HIPPOCAMPAL SCLEROSIS**CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL MESIAL Y ESCLEROSIS HIPOCAMPAL*

Brunno M. de Campos, Ana Carolina Coan, Fernando Cendes

News & Congress/Notícias e Congressos/Noticias y Congressos

CONVERSANDO SOBRE A EPILEPSIA EM RECIFE: FUNDAÇÃO DO MOVIMENTO PELA EPILEPSIA EM PERNAMBUCO DURANTE O 36º CONGRESSO DA LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA 148*TALKING ABOUT EPILEPSY IN RECIFE: FOUNDATION OF A MOVEMENT FOR EPILEPSY DURING THE 36TH CONGRESS OF THE BRAZILIAN LEAGUE OF EPILEPSY**CONVERSANDO SOBRE EPILEPSIA EN RECIFE: FUNDACIÓN DEL MOVIMIENTO POR LA EPILEPSIA EN PERNAMBUCO DURANTE EL 36º CONGRESO DE LA LIGA BRASILEÑA DE EPILEPSIA*Gabriela Salim Spagnol, Valquiria Ferreira, Isilda Sueli Mira Andreolli Assumpção, Li Min Li^{1,2,3}, Maria Carolina Doretto

EPILEPSIES WITH SEIZURES PRECIPITATED BY FEVER: ANALYSIS OF PHENOTYPIC VARIABILITY

EPILEPSIAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: ANÁLISE DA VARIABILIDADE FENOTÍPICA

EPILEPSIAS CON CRISIS PRECIPITADAS POR FIEBRE: ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA

Ângela Rodrigues Gifoni¹, Marielza Veiga², Camila Vieira Soler³, Katya Maria Argôlo Godinho², Iscia Lopes-Cendes³, Maria Betânia Pereira Toralles¹

ABSTRACT

Objectives: To characterize a group of patients with different phenotypes within the clinical spectrum of idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and, if possible, to correlate the presence of SCN1A mutation with clinical symptoms. **Methods:** Twelve individuals were selected with epilepsy and a history of febrile and afebrile seizures, with no defined etiology and normal neuroimaging. Patients underwent detailed medical history, neurological examination, intellectual assessment and collection of venous blood sample for SCN1A genetic testing. The available electroencephalogram (EEG) tracings were evaluated. **Results:** SCN1A mutations were identified in three individuals. The clinical phenotype and findings in the EEG records were varied, regardless of the presence of mutation. Seven cases were considered mild, evolving with good seizure control and without cognitive impairment; two cases were severe, with refractory seizures and intellectual deficit, and three cases had moderate impairment, presenting intellectual deficit or refractory seizures. **Conclusions:** This case series showed evident clinical variability, with no link between motor or cognitive impairment or severity of epilepsy and the presence of SCN1A mutation. The phenotypic variability related to SCN1A mutations showed the importance of genetic testing in patients with idiopathic epilepsy with seizures precipitated by fever.

Keywords: Epilepsy; Phenotype; Genetic testing.

RESUMO

Objetivos: Caracterizar um grupo de pacientes com diferentes fenótipos dentro do espectro clínico das epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre e, se possível, correlacionar a presença de mutação em SCN1A com os sintomas clínicos. **Métodos:** Foram selecionados 12 indivíduos com epilepsia e história de crises febris e afebris, sem etiologia definida e com neuroimagem normal. Foram realizados exame neurológico, anamnese, avaliação intelectual e coleta de amostra de sangue venoso para teste genético em

1. Post-graduate program in Interactive Processes of Organs and Systems, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

2. Professor Edgard Santos University Hospital Complexo of the Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

3. Department of Medical Genetics, Medical Sciences College, Campinas State University, Campinas, São Paulo, Brazil.

SCN1A. Os traçados de eletroencefalograma disponíveis foram avaliados. Resultados: Foram identificadas mutações em SCN1A em três indivíduos. O fenótipo clínico e os achados dos registros eletroencefalográficos foram variados, independentemente da presença da mutação. Sete casos foram considerados leves que evoluíram com bom controle de crises e sem comprometimento cognitivo, dois casos foram graves, com crises refratárias e déficit intelectual e três casos tinham insuficiência moderada, apresentando déficit intelectual ou crises refratárias. Conclusões: Nessa série de casos ficou evidente a variabilidade clínica, sem qualquer relação entre o comprometimento motor, cognitivo ou a gravidade da epilepsia e a presença da mutação em SCN1A. A variabilidade fenotípica relacionada à mutação em SCN1A mostrou a importância dos testes genéticos nos pacientes com epilepsia idiopática com crises precipitadas por febre.

Descritores: Epilepsia; Fenótipo; Testes genéticos.

RESUMEN

Objetivos: Caracterizar un grupo de pacientes con diferentes fenotipos dentro del espectro clínico de las epilepsias idiopáticas con crisis precipitadas por fiebre y, si fuera posible, correlacionar la presencia de mutación en SCN1A con los síntomas clínicos. **Métodos:** Fueron seleccionados 12 individuos con epilepsia e historia de crisis febriles y afebriles, sin etiología definida y con neuroimagen normal. Fueron realizados examen neurológico, anamnesis, evaluación intelectual y colecta de muestra de sangre venoso para prueba genética en SCN1A. Fueron evaluados los trazados de electroencefalograma disponibles. **Resultados:** Fueron identificadas mutaciones en SCN1A en tres individuos. El fenotipo clínico y los hallazgos de los registros electroencefalográficos fueron variados, independiente de la presencia de la mutación. Siete casos fueron considerados leves que evolucionaron con buen control de crisis y sin compromiso cognitivo, dos casos fueron graves, con crisis refractarias y déficit intelectual y tres casos tenían insuficiencia moderada, presentando déficit intelectual o crisis refractarias. **Conclusiones:** En esa serie de casos quedó evidente la variabilidad clínica, sin ninguna relación entre el compromiso motor, cognitivo o la gravedad de la epilepsia y la presencia de la mutación en SCN1A. La variabilidad fenotípica relacionada a la mutación en SCN1A mostró la importancia de las pruebas genéticas en los pacientes con epilepsia idiopática con crisis precipitadas por fiebre.

Descriptores: Epilepsia; Fenotipo; Pruebas genéticas.

INTRODUCTION

Epilepsies with seizures precipitated by fever are part of a clinical spectrum that includes some epileptic syndromes that have already been well characterized, and are often associated with the presence of mutations in the SCN1A gene, the gene encoding the $\alpha 1$ subunit of neuronal voltage-gated sodium channels.^{1,2,3,4} However, the clinical phenotype, even in patients with mutations in the SCN1A gene, may present wide

variation.^{1,5} Individuals with these mutations are at an increased risk for epilepsy, but additional genetic or environmental factors appear to promote the development of seizures and modulate the clinical expression.^{6,7} Thus, adults with mild phenotypes may generate children with more serious phenotypes.^{5,8}

This study aims to characterize a group of patients with different phenotypes within the clinical spectrum of idiopathic epilepsies with

seizures precipitated by fever and, if possible, to correlate the presence of mutation in the *SCN1A* gene with cognitive and motor impairment, and the severity of the epileptic condition.

METHODS

Subjects with a diagnosis of epilepsy of unknown etiology and a history of febrile and afebrile seizures were selected. They had taken normal neuroimaging or only nonspecific findings, including associated or isolated brain and cerebellar atrophy. Since the classic Dravet syndrome (DS) demonstrates a high frequency of mutations in the *SCN1A* gene, as is already well established in the literature³, no individuals with this phenotype were selected. However, some patients that did not show all the features of the classic Dravet syndrome were considered as “borderline” or “atypical” forms of DS and were included in the sample.

The participants were selected from a private practice and from the epilepsy clinic of the University Hospital Complex Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, Bahia.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Institute of UFBA, and the molecular research was conducted in partnership with the Molecular Genetics Laboratory of the State University of Campinas (Unicamp). The parents provided informed consent (UFBA and UNICAMP) and were subjected to a detailed interview to obtain clinical information. The children underwent neurological examination and intellectual evaluation using the Wechsler Scale, to estimate the intelligence quotient (IQ) through the tests of Vocabulary and Block Design.⁹

Electroencephalogram (EEG) traces were evaluated, and venous blood samples were collected for *SCN1A* genetic testing.

The samples were sent to the Molecular Genetics Laboratory of Unicamp, with screening for genomic DNA extraction, PCR amplification, sequencing of amplification products, and analysis of the results.

RESULTS

Twelve subjects, aged 3 to 18 years (8 males and 4 females) were selected. The result of the *SCN1A* testing and epilepsy phenotypes of the participants are listed in Table 1. Sequencing analysis revealed heterozygous missense mutations. The classification of epileptic phenotype and seizures was based on the proposal of the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE).¹⁰ The term Dravet “borderline” was based on literature descriptions.^{11,12}

Table 1. Epileptic Phenotype and results of *SCN1A* genetic testing.

Subjects	Epileptic Phenotype	<i>SCN1A</i> probably deleterious mutation*
1	Focal Epilepsy of unknown cause	-
2	Borderline Dravet Syndrome	-
3	Focal Epilepsy of unknown cause	-
4	Borderline Dravet Syndrome	-
5	Febrile Seizures Plus	-
6	Focal Epilepsy of unknown cause	-
7	Borderline Dravet Syndrome	-
8	Febrile Seizures Plus	-
9	Borderline Dravet Syndrome	c.1178G>A
10	Genetic Focal Epilepsy	c.301C>T
11	Febrile Seizures Plus	c.4915C>T
12	Epilepsy with focal and generalized seizures of unknown cause	-

Note: Only mutations which can be identified using the DNA sequencing method.

The participants' age and sex were recorded, as well as the main features of febrile and afebrile epileptic seizures (Table 2). Five individuals had seizures triggered by moderate to intense physical activity, with sweating. Two of these individuals had a mutation in *SCN1A* and in one of them, there were also reports of seizures triggered by hot days and prolonged exposure to the sun.

Table 3 shows the main electroencephalographic characteristics of each subject. In cases where cerebral background activity was classified as disorganized, this change was observed in at least one of the EEG records. There were no

records of paroxysms during photostimulation.

The correlation between age at first seizure, clinical and epileptic evolution and severity of the clinical phenotype are shown in Table 4. Mild cases were considered to be those with rare or controlled seizures and without cognitive impairment. Moderate phenotypes present uncontrolled seizures or cognitive impairment, and severe phenotypes are those with both intellectual impairment and the presence of frequent seizures. In the column "Current Seizures" the term "absent" was used for those who have been seizure free for at least one year.

Table 2. Demographic and Epilepsy Characteristics of subjects.

Subject	Age (years)	Sex	Age at 1 st febrile seizure	Semiology and duration of diverse febrile seizures	Characteristics of complexity in febrile seizures	Family history		Age at 1 st afebrile seizure	Semiology of set of afebrile seizures
						Epilepsy	Febrile Seizure		
1	9	M	1 year and 6 months	GS < 15 min	-	Yes (2 nd degree)	No	4 years	GTCS, FS, FGS
2	7	M	6 months	GS < 1 min	Relapse in 24h	Yes (2 nd degree)	Yes (1 st degree)	8 months	FGS, AA
3	18	F	2 year and 2 months	GS > 30 min	Status epilepticus	Yes (3 rd degree)	No	1 year 10 months	GTCS, TS
4	17	M	1 year and 3 months	GS < 15 min	-	Yes (2 nd and 3 rd degree)	Yes (1 st degree)	3 months	AS, FS
5	3	M	1 year and 6 months	GS < 15 min	-	No	Yes (1 st , 2 nd and 3 rd degree)	NI	FS, GTCS
6	6	F	3 year and 6 months	GS < 15 min	-	No	No	4 years	MS, GS, FS
7	11	F	3 months	GS > 30 min, FGS > 30min	Status epilepticus Focal onset	Yes (2 nd and 3 rd degree)	No	9 months	MS, GTCS, FS
8	4	M	1 year and 7 months	GS < 15 min	Relapse in 24h	Yes (3 rd degree)	No	3 years	GS, GTCS
9	8	M	6 months	GS < 15 min, GS < 15 min	-	No	No	1 year and 2 months	MS + GTCS, FS, GTCS
10	3	M	5 months	FGS < 30 min	Prolonged seizure Focal onset	No	Yes (3 rd degree)	7 months	FGS, FS, MS
11	5	F	7 months	GS > 30 min	Status Epilepticus	Yes (2 nd degree)	Yes (1 st degree)	3 years	GTCS, FS
12	17	M	11 months	GS > 30 min, FGS < 15 min	Status Epilepticus Focal onset	Yes (2 nd degree)	Yes (1 st degree)	4 years	FGS, GS, MS, FS

Notes: GS: generalized seizure; FS: focal seizure; FGS: focal seizure evolving to generalized seizure GTCS: generalized tonic-clonic seizure; AS: atonic seizure; MS: myoclonic seizure; AA: atypical absence seizure; TS: tonic seizure; MS + GTCS: myoclonic followed by generalized tonic-clonic seizure. NI: no information. Parents referred to the start of afebrile seizures after febrile seizures, but could not inform at what age.

Table 3. Electroencephalographic features.

Subjects	Background activity	N° of EEG analyzed	Main paroxysms observed in the diverse evaluated traces	Epileptic Seizures recorded (EEG pattern and clinical characteristics)
1	Normal	8	FSh and GISW	-
2	Disorganized	10	FSh, GISW, FSW	GPSW (atypical absence)
3	Disorganized	5	FSh and GISW	-
4	Disorganized	4	GISW, FSW	-
5	Normal	2	Absent	-
6	Disorganized	3	FSPS	GPS (myoclonic)
7	Disorganized	4	FSW, FSh, GRSW at 2-2,5 Hz	-
8	Normal	3	Absent	-
9	Disorganized	5	FSW, multifocal	FPSW - D(myoclonic)
10	Normal	4	Absent	-
11	Normal	4	FSh	-
12	Disorganized	3	GISW, FSh, FSW	GRSW at 2-2,5 Hz (atypical absence)

Notes: GISW: Generalized irregular spike-slow-wave discharges; FSh: focal sharp wave discharges; FSW: focal spike-slow-wave discharges; GPSW: Generalized polyspike-wave discharges; FPSW - D: focal polyspike-wave discharges with diffusion; FSPS: focal spike and polyspike discharges; GPS: generalized polyspike discharges; GRSW: generalized regular spike-slow-wave discharges.

Table 4. Evolution of epilepsy and severity of clinical phenotype considering the frequency of current seizures and the cognitive behavior of patients.

Subject	Age at 1 st seizure (febrile or afebrile)	Current seizures (frequency)	NPMD before the 1 st seizure	Estimated IQ	Clinical phenotype (degree of commitment)
1	1 year and 6 months	Rare	Normal	Average	Mild
2	6 months	Rare	Cognitive delay	Mild ID	Moderate
3	1 year and 10 months	Absent	Normal	Low Average	Mild
4	3 months	Weekly	Normal	Mild ID	Severe
5	1 year and 6 months	Rare	Normal	Bright normal	Mild
6	3 year and 6 months	Absent	Normal	Superior	Mild
7	3 months	Monthly	Normal	Did not perform the test	Severe
8	1 year and 7 months	Absent	Language Delay	Average	Mild
9	6 months	Rare	Normal	Low Average	Mild
10	5 months	Monthly	Normal	Low Average	Moderate
11	7 months	Rare	Normal	Average	Mild
12	11 months	Daily	Normal	Low Average	Moderate

Notes: IQ: Intelligence Quotient; Mild ID: Mild Intellectual Disability; NPMD: Neuropsychomotor Development.

Neuroimaging tests were normal, except for two individuals. One had changes of signal intensity in the periventricular white matter, possibly representing areas of demyelination, and the other had left temporal lobe atrophy and mild cerebellar atrophy.

DISCUSSION

This series confirms the existence of clinical and electroencephalographic variability in patients with epilepsy associated with seizures precipitated by fever. No cases were selected with classical Dravet Syndrome, as the relationship

between this phenotype and *SCN1A* mutation is well known.³ Less severe epileptic phenotypes, including those considered in the literature as “borderline” forms of DS, were selected. They are also commonly difficult to diagnose.^{12,13,14} Studies consider “mild forms” of DS, cases where the clinical picture is less serious or incomplete, and some key features are missing such as myoclonic seizures, generalized spike-wave activity in the EEG and cognitive decline.^{11,12} It is noteworthy that by the molecular technique used - DNA sequencing - only sequence mutations are identifiable, and structural changes, such as small deletions and duplications of the *SCN1A* gene, cannot be identified, requiring another technique.¹⁵ In determining the epileptic phenotype, cases with clinical and electroencephalographic features that do not match with well described epileptic syndromes, and where there is no structural brain lesion or metabolic change determining seizures, were classified as epilepsies of unknown cause, according to the latest ILAE Classification.¹⁰

Seizures precipitated by fever in subjects with *SCN1A* mutation they occurred in the first year of life. However, this precocity was also observed in three children in the group without mutation. All the study participants have a history of seizures triggered by low-grade fever, and in most of them, the seizures also occurred with small temperature rises, in subfebrile conditions.

In Japan, there are common reports of seizures triggered by bathing, in children with DS, because of the custom of bathing immersed in hot water, which produces a rise in body temperature.¹⁶ In the state of Bahia/Brazil, high climate temperatures associated with physical activity can produce a similar effect. This factor has been reported as a seizure trigger in five individuals, two of which have *SCN1A* mutations. There was no association with the use of topiramate.

In the literature, physical activity as a seizure triggering factor is described in patients who

are sensitive to rises in body temperature¹⁷, even when there is *SCN1A* mutation.¹⁸ For cases without *SCN1A* mutation, it remains to be determined whether other genes may be involved in seizures with small increases in body temperature.

Because there is no typical feature of febrile seizures in patients with *SCN1A* mutation^{5,8,14}, it is difficult to distinguish, in the first year of life, cases that will present only febrile seizures from those that will evolve with other types of epilepsy, such as febrile seizures plus, DS or epilepsy with mutations in other genes, such as those related to the *PCDH19* gene.¹⁹ Prolonged febrile seizures were present in five subjects in this study, two of whom had the *SCN1A* mutation. Prolonged febrile and afebrile seizures, including status epilepticus (SE), are features that draw attention to the hypothesis of an *SCN1A* mutation related epilepsy. In families with generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) described by Abou-Khalil et al. (2001)²⁰, most of the affected members had complex febrile seizures, particularly prolonged and recurrent. However, families with multiple members affected by the mutation also had cases with phenotypes without prolonged seizures.^{5,14}

Thus, the absence of prolonged seizures should not preclude *SCN1A* testing. In this research, this mutation was detected in a subject presenting Borderline Dravet, with no history of prolonged febrile seizures. However, the onset was at an early age (six months), and myoclonus presented during the febrile episode preceding the generalized tonic-clonic seizure, both features described in patients with DS.¹¹

One of the subjects without mutation presented prolonged generalized febrile and afebrile seizures, including SE, in the early years of life. Currently, the clinical picture is of focal epilepsy of unknown cause controlled with carbamazepine. This case illustrates how difficult the diagnosis can be, particularly at the onset of epilepsy,

while the clinical and epileptic phenotype are not yet established.

The observed changes in neuroimaging tests (hyperintensity white matter and hippocampal atrophy) are common to patients evaluated in other studies.^{11,21,22}

There is no specific change in the EEG of patients with *SCN1A* mutation related epilepsy. These important findings present individual variation. Even in cases diagnosed with classic Dravet syndrome there is no description in the literature of electroencephalographic finding as typical.²³

This variability in EEG findings also occurs in cases of generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Most cases, especially those with febrile seizure plus, show normal EEG.²⁰ However, generalized spike-wave discharges are reported, including activation by photostimulation²⁴ and focal changes, occurring in a minority of cases of different phenotypes comprising GEFS+. ²⁵

In this sample, some patients demonstrated normal background electrical activity in all records, even with a high frequency of seizures, especially in one *SCN1A* mutation-positive subject (No. 10), whose EEG records (4 in total) showed no abnormalities, despite the various seizure types, and the high frequency of seizures, which shows that cases may present clinical and electroencephalographic dissociation.

The sample studied did not allow the evolution of the electrographic pattern to be modeled, due to the wide variation in patient's ages, with records occurring at different stages of the disease, usually with few tests available, and sometimes with a long time interval between tests.

Throughout the data presented, there is variation in the severity of clinical phenotype for those identified with *SCN1A* mutation, and the same was observed in several studies in literature.^{5,8,14,20} There was no marked clinical feature that could discriminate patients with and without *SCN1A* mutation.

Marini et al. (2007)¹³ investigated the presence of mutations in the *SCN1A* gene in patients with idiopathic epilepsy with seizures precipitated by fever in a sample of 132 patients, and found alterations only in cases with classical or borderline DS phenotypes and the GEFS+ phenotype. On the other hand, Harkin et al (2007)²⁶ found the *SCN1A* mutation in phenotypes other than those described by Marini and collaborators (2007)¹³, such as cryptogenic focal and generalized epilepsies. It is well defined in the literature that missense mutations in the *SCN1A* gene cause both severe phenotypes, such as DS, and milder phenotypes, such as febrile seizures plus.^{13,27} *SCN1A* genetic testing is considered the largest clinical applicability among the genes identified in different epileptic syndromes. Although there have been several studies involving the *SCN1A* gene, there are still doubts regarding the correlation between the different types of mutations in this gene and the different phenotypes.^{15,28}

Patients with epilepsy often desire to know the reason for their seizures, and genetic testing generally provides this information. A positive result can elucidate the diagnosis, assist in the therapeutic decision, provide information about the prognosis, and allow adequate genetic counseling.¹⁵

CONCLUSIONS

In this sample, clinical variability was evident, both in motor and cognitive impairment and severity of the evolution in the patients studied, with no relationship with the presence of *SCN1A* mutation.

The phenotypic variability related to *SCN1A* mutation shows the importance of this genetic testing in cases of epilepsy with seizures precipitated by fever, even in cases with no family history of febrile seizures and epilepsy, while emphasizing that possibly that other genes may be related to cases without changes in *SCN1A*.

REFERÊNCIAS

1. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+2. *Nat Genet.* 2000; 24(4):343-5.
2. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(6):1327-32.
3. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet.* 2009; 46(3):183-91.
4. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2001;68(4):859-65.
5. Goldberg-Stern H, Aharoni S, Afawi Z, et al. Broad Phenotypic heterogeneity due to a novel SCN1A mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol.* 2014;29(2):221-6.
6. Ohmori I, Ouchida M, Miki T, et al. A CACNB4 mutation shows that altered Ca(v)2.1 function may be a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurobiol Dis.* 2008;32(3):349-54.
7. Miyama S, Goto T, Inoue Y, et al. Monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy with discordant for clinical features. *Pediatr Neurol.* 2008;39(2):120-2.
8. Passamonti C, Petrelli C, Mei D, et al. A novel inherited SCN1A mutation associated with different neuropsychological phenotypes: Is there a common core deficit? *Epilepsy Behav.* 2015;43:89-92.
9. Wechsler D. WISC III - Escala de Inteligência Wechsler para crianças: Manual. 3 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002. p.309.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
11. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epilepsy syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 89-113.
12. Guerrini R, Oguni H. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia.* 2011;52;10-2.
13. Marini C, Mei D, Temudo T, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia.* 2007;48(9):1678-85.
14. Nicita F, Spalice A, Papetti L, et al. Genotype-phenotype correlations in a group of 15 SCN1A-mutated Italian patients with GEFS+ spectrum (seizure plus, classical and borderline severe myoclonic epilepsy of infancy). *J Child Neurol.* 2010;25(11):1369-76.
15. Gonsales MC, Montenegro MA, Soler CV, et al. Recent developments in the genetics of childhood epileptic encephalopathies: impact in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):946-58.
16. Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M, et al. Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia.* 1990;31(3):281-6.

17. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women’s Medical University series of 84 cases. *Brain Dev.* 2001;23(7):736-48.
18. Grant AC, Vazquez B. A case of extended spectrum GEFS+. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 10:39-40.
19. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles dravet syndrome but mainly affects females. *Plos Genet.* 2009;5(2):e1000381.
20. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology.* 2001;57(12):2265-72.
21. Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, et al. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia.* 2007;48(6):1092-6.
22. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2329-36.
23. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome. five-year follow-up study in 22 Patients. *J Child Neurol.* 2012;27(4):439-44.
24. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120(Pt 3): 479-90.
25. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al.. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45(1):75-81.
26. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain.* 2007;130(Pt 3);843-52.
27. Claes L, Deprez L, Suls A, et al. The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool. *Hum Mutat.* 2009;30(10):E904–20.
28. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies- report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia.* 2010;51(4):655-70.

CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL E ESCLEROSE HIPOCAMPAL

FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY AND HIPPOCAMPAL SCLEROSIS

CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL MESIAL Y ESCLEROSIS HIPOCAMPAL

Brunno M. de Campos¹, Ana Carolina Coan¹, Fernando Cendes¹

RESUMO

Neste artigo, objetivamos fazer uma breve revisão teórica sobre as metodologias utilizadas para análises de conectividade funcional com ressonância magnética funcional. Para este fim, abordamos conceitos, definições e principais diferenças entre distintas metodologias aplicadas às redes funcionais de repouso, com foco nos recentes achados em epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM). Os estudos são concordantes quanto à relevância do hemisfério na síndrome epiléptica. Pacientes com esclerose hipocampal à esquerda apresentam padrões de alterações mais complexos, difusos e bilateralmente distribuídos. Diferentes metodologias tendem a convergir nos resultados encontrados e acrescentam importantes informações que auxiliam a caracterização das ELTM e suas subsíndromes.

Descritores: Imagem por ressonância magnética, funcional; Rede nervosa; Epilepsia do lobo temporal.

ABSTRACT

In this paper, we aim to perform a brief theoretical review on the methodologies used for functional connectivity analysis with functional magnetic resonance imaging. To this end, we address concepts, definitions and main differences among distinct methodologies applied to resting functional networks, focusing on the recent findings in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). The studies agree on the relevance of the hemisphere to the epileptic syndrome. Patients with left hippocampal sclerosis shows more complex, diffuse and bilaterally distributed patterns of changes. Distinct methodologies tend to converge in similar findings and add relevant information that helps the characterization of the MTLE and its sub-syndromes.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, functional; Nerve net; Epilepsy, temporal lobe.

1. Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, FCM, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

Correspondence: Departamento de Neurologia, FCM, UNICAMP. Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária, Campinas, SP, Brasil. CEP: 13083-888. brunno@fcm.unicamp.br

RESUMEN

En este artículo tenemos el objetivo es hacer una breve revisión teórica sobre las metodologías utilizadas para análisis de conectividad funcional con resonancia magnética funcional. Para este fin, abordamos conceptos, definiciones y principales diferencias entre distintas metodologías aplicadas a las redes funcionales de reposo, con enfoque en los recientes hallazgos en epilepsia de lóbulo temporal mesial (ELTM). Los estudios son concordantes cuanto a la relevancia del hemisferio en el síndrome epiléptico. Los pacientes con esclerosis hipocámpal a la izquierda presentan estándares de alteraciones más complejos, difusos y bilateralmente distribuidos. Las diferentes metodologías tienden a converger en los resultados encontrados y acrecientan importantes informaciones que ayudan en la caracterización de las ELTM y sus subsíndromes.

Descriptores: *Imagen por resonancia magnética, funcional; Red nerviosa; Epilepsia del lóbulo temporal.*

Epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição persistente a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição^{1,2}. As epilepsias englobam uma ampla variedade de sintomas decorrentes de funções cerebrais alteradas em decorrência de um grande número de processos patológicos^{2,3}. Crise epilética é a manifestação clínica ou eletrográfica oriunda de disfunção temporária e sincronizada de uma rede de neurônios causada por malformações celulares ou disfunções das células nervosas nas ações excitatórias ou inibitórias. A crise epilética ocorre quando há descarga elétrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, originadas pelas correntes iônicas que fluem através da membrana celular. A atividade elétrica pode ser registrada com equipamento de eletroencefalografia (EEG), com o qual é possível identificar padrões de onda (em amplitude, forma e frequência) característicos desta patologia e denominados atividades epileptiformes^{4,6}. Por definição, as crises podem ser focais, quando envolvem parte do córtex ou generalizadas, quando acometem áreas extensas que envolvem os dois hemisférios cerebrais.

Dentre os subtipos, a epilepsia de lobo temporal

mesial associada a esclerose hipocámpal (ELTM-EH) é o mais prevalente em pacientes adultos, sendo que ~70% dos casos são refratários ao tratamento medicamentoso e com elevada prevalência de comorbidades (Figura 1). O bom encaminhamento do tratamento e a eficácia da intervenção médica, dependem da análise clínica e eletrográfica, além de conhecimento das redes neurais e regiões cerebrais envolvidas no processo patológico em cada caso.

Classificações recentes definem a epilepsia como doença de redes⁷. Embora possa ter origem focal, gera distúrbios estruturais e funcionais abrangentes, comumente associados ao recrutamento anormal de redes funcionais, relacionadas ou não a redes de alterações estruturais. Estas anormalidades poderiam estar associadas aos fenômenos ictais (evento de crise) e interictais (eventos eletrográficos em períodos entre crises), ocasionando alteração de memória, depressão e ansiedade^{7,8}.

Métodos de obtenção imagens tomográficas também são utilizados como ferramenta de auxílio nas definições das síndromes epiléticas, uma vez que possibilitam a localização de lesões ou malformações estruturais que possam ser visíveis a olho nu e às quais a síndrome epilética

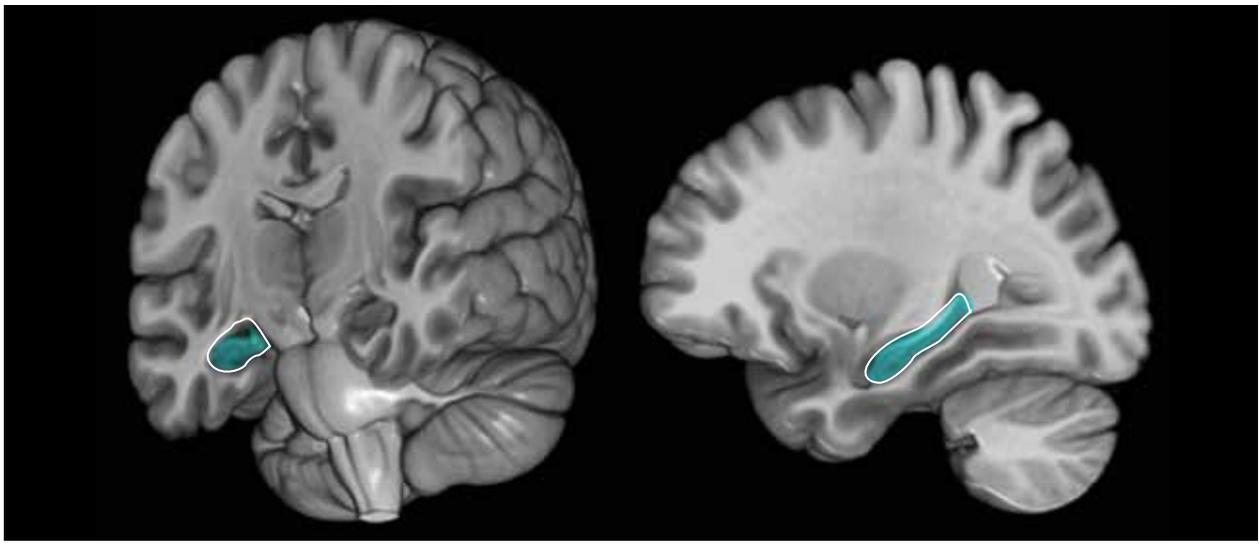


Figura 1. Renderização de imagem de RM com realce do hipocampo.

pode estar associada. As imagens por ressonância magnética (RM) possibilitam aquisição de cortes anatômicos através da resposta energética emitida pelos núcleos do hidrogênio do corpo humano, após serem excitados por um sistema emissor de radiofrequência (RF). Na década de 1980, os primeiros escâneres comerciais com capacidade de realizar exames de todo o corpo começaram a ser comercializados, viabilizando também o uso dos equipamentos na clínica experimental. A partir de 1990, dentre os métodos aplicados à neurociência, destacam-se as pesquisas científicas aplicadas às funções cerebrais com a técnica de ressonância magnética funcional (RMf). Desde então, a técnica tem sido aprimorada e realizada de forma satisfatória em vários centros do mundo, tornando-se atualmente uma das mais importantes ferramentas da neurologia experimental uma vez que possibilita estimar e mapear da atividade metabólica do cérebro de forma não invasiva⁹.

Para inferir mudanças locais na atividade neural, a RMf utiliza a resposta metabólica e hemodinâmica do organismo a estímulos pré-definidos ou inclusive às atividades espontâneas do córtex. O objetivo do estudo de imagens

funcionais é obter dados que sejam sensíveis ao funcionamento do cérebro. Existem métodos eletrofisiológicos invasivos que medem a atividade neural diretamente, entretanto, a RMf, através de efeitos relacionados à atividade neural, pode quantificá-la e localizá-la de forma não invasiva e sem uso de radiação ionizante ou contrastes intravenosos¹⁰.

O sinal contrastante em RMf é dependente do nível de oxigenação do sangue e é chamado sinal BOLD (*Blood-Oxygenation-Level Dependent*). O sinal BOLD está associado à reação hemodinâmica do organismo, mediante a ativação cerebral e baseia-se em princípios fisiológicos e físicos. O cérebro não armazena energia, o ATP (adenosina trifosfato), precisa ser formado a partir da oxidação da glicose presente no sangue e que este consumo se concentra em regiões com atividade neural aumentada. O aumento do fluxo sanguíneo em regiões ativas do cérebro acarreta em aumento do transporte de glicose e oxigênio a fim de suprir as necessidades energéticas das células. Neste processo, há um atraso entre o início na demanda energética e chegada dos suprimentos às células envolvidas, gerando consumo local de glicose e oxigênio causando a

desoxigenação relativa do volume local sangue. Esta depressão inicial ocorre até que o organismo supra as demandas aumentando o fluxo sanguíneo na região, implicando na diminuição relativa da concentração de desoxi-hemoglobina (hemoglobina desoxigenada) e no aumento da concentração de oxi-hemoglobina (hemoglobina oxigenada).

A oxi-hemoglobina é diamagnética (exibe fraca interação com um campo magnético) e a desoxi-hemoglobina, paramagnética (alinha-se a campo magnético externo). Quando expostas a campo magnético, as moléculas de desoxi-hemoglobina, criam gradientes próprios no campo magnético dentro dos vasos que irrigam o tecido, gerando uma defasagem dos spins das moléculas de água, reduzindo T_2^* e qualquer sinal de RM que dependa desse fator em até 20% em relação ao sangue totalmente oxigenado¹¹. A oxigenação do sangue, portanto, gera aumento do sinal de RM, pois diminui a interferência gerada por campos locais associados à desoxi-hemoglobina. O sinal BOLD permite, desta forma, estudar a atividade cerebral de forma indireta, uma vez que esta causa variações locais na taxa de consumo de oxigênio e no fluxo sanguíneo de regiões ativas^{10,11}.

As flutuações do sinal BOLD ocorrem relacionadas a uma tarefa específica como o mexer da mão direita, sendo que neste exemplo, espera-se que a região do córtex associada à função executiva desde movimento tenha aumento de sinal de RM^{10,11}. Entretanto, suas flutuações também são inerentes ao funcionamento do cérebro: são permanentes e não aleatórias ocorrendo mesmo em repouso, quando as RSN (do inglês, *resting state networks* ou redes funcionais de repouso) estão eloquentes.

Conectividade funcional (CF) é uma técnica que possibilita encontrar regiões distintas no

cérebro que variam a atividade metabólica ou as taxas de consumo de oxigênio em sincronia temporal. A CF é a medida da correlação entre duas regiões corticais durante uma tarefa ou até mesmo no repouso e avalia o sincronismo entre a oscilação do sinal BOLD nestas regiões. É importante ressaltar que CF não exige conexão estrutural direta (anatômica) entre as partes avaliadas e não permite inferências de causa-efeito ou *direcionalidade*.

Redes funcionais são formadas por grupos de regiões funcionalmente conectadas, síncronas temporalmente (em relação ao sinal BOLD) e que compartilham ou desenvolvem processos cognitivos específicos. O grau de “conexão” pode ser avaliado entre as redes (inter-redes) ou dentre regiões de uma mesma rede (intra-rede), podendo naturalmente estabelecer relação direta, indireta ou desprezível^{12,13}.

Redes funcionais de repouso são geralmente relacionadas aos processos de assimilação e consolidação de informação. As funções reais destas flutuações ainda estão sob investigação, mas sabe-se que são extremamente consistentes entre diferentes estudos, com distintas imagens e voluntários e que podem na realidade, estarem associadas à dinâmica vascular e não diretamente relacionadas à atividade neuronal. Entretanto as relações diretas ou indiretas destas flutuações com os estados mentais são cada vez mais concretas e confirmadas por diversos estudos^{14,15}.

Existem diferentes metodologias para avaliação da conectividade funcional que vão além da correlação entre regiões sementes. Métodos guiados pelos dados (*data-driven*) oferecem possibilidades que não exigem fortes suposições iniciais ou espacialmente enviesadas, tendo como principal exemplo as análises de componentes independentes (ICA)¹⁶. O ICA busca definir componentes do sinal que são estatisticamente

independentes sob diversos aspectos, resultando em mapas relacionados desde fatores de interferência (movimento, respiração e balistocardiograma) até os mapas de redes funcionais^{17,18}. Embora métodos guiados pelos dados sejam inicialmente vantajosos em relação a métodos baseados no modelo devido ao viés inicial, podemos compreender que para análises populacionais e comparações de grupos a interferência do pesquisador sempre entrará no modelo de uma forma ou outra. Livre das inferências espaciais iniciais o ICA demandará árduo procedimento de separação e tipificação das componentes, sejam elas do nível individual ou de grupo uma vez que não há métodos eficazes que não insiram a interferência no analisador em alguma etapa¹⁶. A escolha da melhor metodologia dependerá do perfil dos dados assim como do analisador, de quão restrita e conhecida forem as características dos dados estudados, assim como o que se espera como resultados^{17,18}.

Estudos em conectividade funcional em pacientes com epilepsia exaltam a necessidade da homogeneização dos grupos e revelam dificuldades em representar virtualmente a conectividade funcional devido a possíveis alterações das redes funcionais, ocasionadas pela síndrome epiléptica¹⁹. Liao *et al.*, descreveram os padrões de conectividade funcional em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial como completamente alteradas em relação aos padrões funcionais normais²⁰. Também neste estudo foi descrito a relação entre tempo a partir do início da síndrome epiléptica e os valores absolutos de conectividade, revelando correlação negativa entre estes parâmetros. A grande parte dos estudos avaliam redes funcionais isoladamente e reportam redução generalizada na conectividade da DMN (do inglês, *default mode network* ou rede de modo padrão) e da *salience network*, relacionando os achados ao

desempenho inferior em testes de linguagem e memória com sincronia anormal entre regiões das redes da percepção (Figura 2).

Compreendendo que a ELTM é uma patologia de redes²¹, estudos recentes têm examinado propriedades de grafos^{19,22} do ponto de vista estrutural^{23,24} e funcional^{25,26} revelando relações clínicas da síndrome com parâmetros como grau de conectividade, coeficiente de cluster e distribuição de nodos. Alguns destes achados sugerem que a ELTM apresenta reduzida especificidade e eficiência global^{22,23,26} fatores que podem estar associados ao desempenho em processos cognitivos. Estudos que abordam teoria dos grafos em ELTM aplica parcelamento anatômico do cérebro como regiões sementes^{27,28}. O uso de sementes funcionalmente discriminadas pode aprimorar a identificação de alterações da organização funcional do cérebro embora seja um método susceptível a sobreposição de espacial uma vez que diferentes processos podem ser realizados por diferentes regiões e uma região pode desempenhar distintos processos. Podemos definir redes funcionais

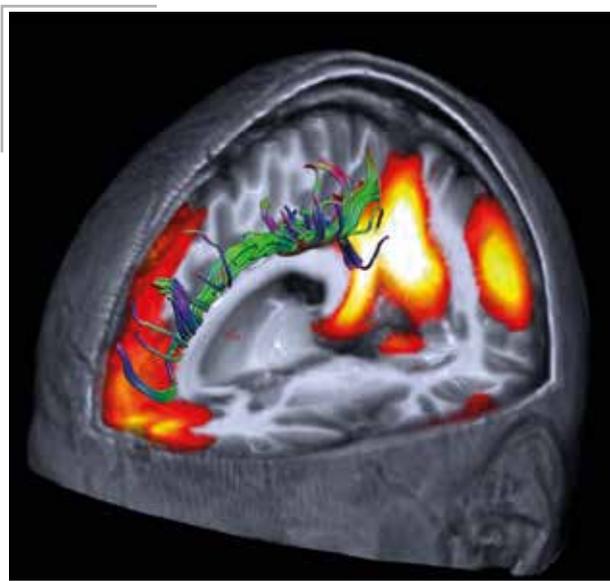


Figura 2. Imagem da DMN e suas sub-regiões sobre cérebro de indivíduo controle. Tractografia do corpo do cíngulo, principal fascículo associado.

cerebrais como padrões inerentes formados por regiões dinamicamente correlacionadas durante uma tarefa ou repouso²⁹, e sendo assim, a avaliação direta destes padrões assim como das interações entre suas subáreas pode auxiliar na identificação de comportamentos anormais associados ou secundários a doenças neurológicas de forma mais específica.

Podemos ainda analisar e caracterizar possíveis diferenças relacionadas à lateralização do foco epileptogênico na ELTM. É sabido que pacientes com atrofia hipocampal à esquerda apresentam pior performance em tarefas de memória além de distinta rede de alterações estruturais de substância branca e cinzenta³⁰⁻³². Estes dados indicam que pacientes com ELTM e atrofia hipocampal à direita e à esquerda apresentam distintos mecanismos patológicos³¹. Atualmente, é possível dizer que para entendermos uma função cerebral e seus acometimentos é primeiro necessário dar um passo adiante, compreendendo as redes às quais estas regiões pertencem e suas sub-regiões como um todo. Neste sentido, avaliar as conectividades inter- e intra-redes possibilita interpretações macro organizacionais do funcionamento cerebral^{20,32}.

Pacientes com ELTM e esclerose hipocampal à esquerda (ELTM-EHE) apresentam um padrão difuso e complexo, bilateralmente distribuído que inclui conexões com redução e aumento de conectividade, além de pares de regiões com recrutamento errático (relação invertida em relação às definidas com grupos controles)^{32,33}. De forma distinta, os pacientes com ELTM e esclerose hipocampal à direita (ELTM-EHD), apresentaram alterações mais restritas ao hemisfério ipsilateral ao hipocampo atrofico. O hipocampo direito destaca-se como hub de alterações, mesmo quando se aplica exigentes mecanismos metodológicos para correção e compensação do fato de atrofia.

Para ELTM-EHD e ELTM-EHE a DMN é a rede mais alterada (intra-rede)³². Estudo anterior do nosso grupo, demonstrou que alterações da dinâmica da DMN estão relacionadas à atividade interictal em pacientes com ELT³⁴. Com exceção do hipocampo, as regiões com alterações nos pacientes com ELTM-EHD também são observadas nos ELTM-EHE^{15,32,35}. Adicionalmente, os ELTM-EHE apresentaram alterações associadas a rede de execução motora (ECN) além de áreas adicionais da DMN. Alterações inter-redes são mais restritas nos pacientes com ELTM-EHD sendo que a observada diminuição da conectividade da DMN com a *salience* pode justificar déficits na transição entre estados cognitivos como a introspecção e a execução^{32,34,36}.

As alterações inter-redes são vastas e complexas nos pacientes com ELTM-EHE. Além de alterações entre DMN e *salience network*, o grupo apresenta relevantes alterações entre a DMN com a ECN, a Language e a Visuospatial *networks*. Déficits de linguagem são descritos em ELTM e podem ser derivadas de lateralização atípica com representação anatômica da função alterada, sendo mais importante na ELTM-EHE uma vez que o hemisfério esquerdo é tipicamente associado à linguagem^{37,38}. A interação prejudicada entre a DMN e a rede visuospatial, como mencionado anteriormente pode ser associada déficits de atenção enquanto, de maneira semelhante, a modulação errônea da relação entre a DMN e a ECN pode resultar em desempenhos ruins em tarefas cognitivas básicas³⁸⁻⁴⁰. Análises de grafos e índices de lateralidade de alterações confirmaram a ideia de danos mais difusos em ELTM-EHE do que ELTM-EHD sendo que o índice de lateralidade, assim como o coeficiente de cluster, demonstram, respectivamente, maior acometimento bilateral e menor centralidade entre regiões alteradas, sendo que o oposto é visto em pacientes com ELTM-EHD^{36,38-40}.

Os grupos com ELTM associada a esclerose hipocampal apresentam complexa rede de alterações funcionais. Pacientes de ELTM-EHE apresentaram pior padrão de alterações funcionais comparados aos com ELTM-EHD.

As diferentes metodologias aplicadas variam entre os vários processos *data-driven* e baseados em modelos pré-estabelecidos. Embora possuam

estruturas matemáticas distintas, os estudos tendem a demonstrar resultados que seguem na mesma direção. A definição do melhor método deve ser tomada levando em conta o perfil dos dados, dos pesquisadores e os objetivos do estudo, avaliando caso-a-caso em qual momento o viés da interferência do pesquisador deve preferencialmente ser inserido.

REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
3. Franzon RC, Montenegro MA, Guimarães AC, et al. Clinical, electroencephalographic, and Behavioral Features of Temporal Lobe Epilepsy in Childhood. *J Child Neurol*. 2004; 19(6):418-23.
4. Blume WT. The Progression of Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47Suppl 1:71-8.
5. Marchetti RL, Castro APW, Kurcgant D, et al. Mental disorders associated with epilepsy. *Rev. Psiq. Clín.* 2005;32(3):170-82.
6. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):344-51.
7. Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. 31th ed. New York: Oxford University Press; 1988.
8. 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.
9. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(3 Epilepsy):623-42.
10. Savoy RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychol (Amst)*. 2001;107(1-3):9-42.
11. Buxton RB. Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.
12. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*. 1998;80(3):1533-46.
13. Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*. 2012; 62(2):938-44.
14. Jafri MJ, Pearlson GD, Steven M, et al. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*. 2008; 39(4):1666-81.

15. Addis DR, Moscovitch M, McAndrews MP. Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain* Sep 2007; 130(9): 2327-42.
16. McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowski TJ. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(5):620–9.
17. Li K, Guo L, Nie J, et al. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Comput Med Imaging Graph.* 2009;33(2):131-9.
18. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(8):519-34.
19. Moussa MN, Steen MR, Laurienti PJ, et al. Consistency of network modules in R resting-state FMRI connectome data. *PLoS One.* 2012;7(8):e44428.
20. Liao W, Zhang Z, Pan Z, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2010;5(1): e8525.
21. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002; 43(3):219-27.
22. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):186-98.
23. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, et al. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex.* 2011; 21(9): 2147-57.
24. Bonilha L, Helpert JA, Sainju R, et al. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2013; 81(19): 1704-10.
25. Liao W, Zhang Z, Pan Z, et al. Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp.* 2011; 32(6):883-95.
26. Vlooswijk MC, Vaessen MJ, Jansen JF, et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology.* 2011;77(10): 938-44.
27. Bettus G, Guedj E, Joyeux F, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(5): 1580-91.
28. Wang J, Wang L, Zang Y, et al. Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 2009;30(5):1511–23.
29. Eguíluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, et al. Scale-free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.* 2005;94(1):018102.
30. Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, et al. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage.* 2002;16(1): 23-31.
31. 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.
32. de Campos BM, Coan AC, Lin Yasuda C,

- et al. Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 2016; 37(9):3137-52.
33. Ahmadi ME, Hagler DJ Jr, McDonald CR, et al. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(9): 1740-7.
34. Coan AC, Campos BM, Beltramini GC, et al. Distinct functional and structural MRI abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2014;55(8):1187-96.
35. van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, et al. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage.* 2008; 43(3):528-39.
36. Li Q, Cao W, Liao X, et al. Altered resting state functional network connectivity in children absence epilepsy. *J Neurol Sci.* 2015;354(1-2):79-85.
37. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatric Neurol.* 2005; 32(1):1-10.
38. Lopes TM, Yasuda CL, de Campos BM, et al. Effects of task complexity on activation of language areas in a semantic decision fMRI protocol. *Neuropsychologia.* 2016; 81:140-8.
39. Maulisova A, Korman B, Rey G, et al. Atypical language representation in children with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 58:91-6 .
40. Wei HL, An J, Zeng LL, et al. Altered functional connectivity among default, attention, and control networks in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 46:118-25.

CONVERSANDO SOBRE A EPILEPSIA EM RECIFE: FUNDAÇÃO DO MOVIMENTO PELA EPILEPSIA EM PERNAMBUCO DURANTE O 36º CONGRESSO DA LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

TALKING ABOUT EPILEPSY IN RECIFE: FOUNDATION OF A MOVEMENT FOR EPILEPSY DURING THE 36TH CONGRESS OF THE BRAZILIAN LEAGUE OF EPILEPSY

CONVERSANDO SOBRE EPILEPSIA EN RECIFE: FUNDACIÓN DEL MOVIMIENTO POR LA EPILEPSIA EN PERNAMBUCO DURANTE EL 36º CONGRESO DE LA LIGA BRASILEÑA DE EPILEPSIA

Gabriela Salim Spagno^{1,2,3}, Valquiria Ferreira¹, Isilda Sueli Mira Andreolli Assumpção^{1,2,4}, Li Min Li^{1,2,3}, Maria Carolina Doretto¹

RESUMO

Introdução: Desde 2003, a Federação Brasileira de Epilepsia apoia o desenvolvimento de associações em todo o país para promover a luta pelos direitos das pessoas com epilepsia. Este ano, o movimento expandiu-se para novos municípios: Recife (PE), São José do Rio Preto (SP), Ilha Solteira (SP) e Americana (SP). Nesse sentido, a Epibrasil mobilizou-se para apoiar a fundação do Movimento de Apoio a Pessoas com Epilepsia de Pernambuco (MAPE - PE). **Objetivo:** Relatar as principais atividades desenvolvidas pela Epibrasil em Recife, no período de 3 a 11 de junho de 2016, antes e durante o 36º Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE), que reuniu os principais especialistas da área no Mercure Recife Mar Hotel. **Métodos:** Registro descritivo dos eventos e análise qualitativa para compor o presente relato. **Resultados:** Entre as atividades realizadas, houve visitas à escola pública, ao hospital e a centros abertos à comunidade; participação de stand da LBE e organização do evento “*Conversando sobre epilepsia: orientações a pessoas com epilepsia e familiares para uma vida melhor*”, no dia 11 de junho. O evento foi uma parceria da Epibrasil com a LBE e o MAPE-PE, recentemente criado em Recife, com o apoio da organização não governamental para Assistência à Saúde dos Pacientes com Epilepsia (ASPE) e da empresa farmacêutica UCB – Brasil. **Conclusão:** As parcerias Epibrasil, MAPE-PE e LBE resultaram muito produtivas e a Epibrasil continuará a promover ações voltadas para as pessoas com epilepsia com o intuito de expandir o movimento em todo o país, de maneira a proporcionar conhecimento e apoio operacional para a fundação e funcionamento dos movimentos de apoio e de associações de pacientes.

Descritores: Epilepsia; Direitos humanos; Assistência à saúde; Movimentos sociais.

1. Federação Brasileira de Epilepsia - EPIBRASIL, Vespasiano, Minas Gerais, Brasil.
2. Assistência à Saúde de Pacientes com Epilepsia - ASPE, Vespasiano, Minas Gerais, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil.
4. Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil.

Correspondência: Maria Carolina Doretto. Federação Brasileira de Epilepsia, Epibrasil. Av. Transamazônica, 1011, Bairro Jardim Encantado, Vespasiano, MG. CEP 33200-000 Email: carol-mbr1@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Since 2003, the Brazilian Federation of Epilepsy has supported the development of associations across the country to promote the fight for the rights of people with epilepsy. This year, the movement has expanded to other cities: Recife (PE), São José do Rio Preto (SP), Ilha Solteira (SP) and Americana (SP). In this sense, Epibrasil promoted the founding of the Movement to Support People with Epilepsy in Pernambuco (MAPE - PE). Objective: To report the main activities developed by Epibrasil in Recife in the period of June 3 to 11 of 2016, before and during the 36th Congress of the Brazilian League of Epilepsy (LBE), which brought together leading experts in the field at the Mercure Recife Mar Hotel. Methods: Descriptive records of events and qualitative analysis to write this report. Results: Among the activities carried out, there were visits to a public school, a hospital and community centers; participation with a stand at the LBE Congress, and the organization of the event “Talking about epilepsy: guidelines for people with epilepsy and their family for a better life”, on June 11. The event was a partnership of Epibrasil with LBE and MAPE-PE, recently created in Recife, with the support of the non-governmental organization for Health Care of Patients with Epilepsy (ASPE) and the pharmaceutical company UCB - Brazil. Conclusion: The partnership among Epibrasil, MAPE-PE and LBE was very productive and Epibrasil will continue to promote actions aimed at people with epilepsy in order to expand the movement throughout the country in order to provide knowledge and operational support for the foundation and operation of support movements and patient associations.

Keywords: Epilepsy; Human rights; Health care; Social movements.

RESUMEN

Introducción: Desde 2003, la Federación Brasileña de Epilepsia apoya el desarrollo de asociaciones en todo el país para promover la lucha por los derechos de las personas con epilepsia. Este año, el movimiento se expandió para nuevos municipios: Recife (PE), São José do Rio Preto (SP), Ilha Solteira (SP) y Americana (SP). En ese sentido, Epibrasil se movilizó para apoyar a la fundación del Movimiento de Apoyo a Personas con Epilepsia de Pernambuco (MAPE - PE). Objetivo: Relatar las principales actividades desarrolladas por Epibrasil en Recife, en el período del 3 al 11 de junio de 2016, antes y durante el 36^o Congreso de la Liga Brasileña de Epilepsia (LBE), que reunió a los principales especialistas del área en el Mercure Recife Mar Hotel. Métodos: Registro descriptivo de los eventos y análisis cualitativo para componer el presente relato. Resultados: Entre las actividades realizadas, hubo visitas a la escuela pública, al hospital y a centros abiertos a la comunidad; participación de stand de la LBE y organización del evento “Conversando sobre epilepsia: orientaciones a personas con epilepsia y familiares para una vida mejor”, el día 11 de junio. El evento fue una cooperación de Epibrasil con la LBE y MAPE-PE, recientemente creado en Recife, con el apoyo de la organización no gubernamental para Asistencia a la Salud de los Pacientes con Epilepsia (ASPE) y de la empresa farmacéutica UCB – Brasil. Conclusión: Las cooperaciones Epibrasil, MAPE-PE y LBE resultaron muy productivas y Epibrasil continuará promoviendo acciones dirigidas a las personas con epilepsia con el objetivo de expandir el movimiento en todo el país, de manera que se proporcione conocimiento y apoyo operacional para la fundación y funcionamiento de los movimientos de apoyo y de asociaciones de pacientes.

Descriptores: Epilepsia; Derechos humanos; Prestación de atención de salud; Movimientos sociales.

INTRODUÇÃO

Desde 2003, a Federação Brasileira de Epilepsia apoia o desenvolvimento de associações em todo o país para promover a luta pelos direitos das pessoas com epilepsia¹⁻³. Neste ano, o movimento se expandiu para novos municípios, como Recife (PE), São José do Rio Preto (SP), Ilha Solteira (SP) e Americana (SP). Dentre as atividades, foram realizadas: visita à escola pública, hospital e a centros abertos à comunidade; participação com stand no Congresso da LBE e organização do evento “*Conversando sobre Epilepsia: Orientações a pessoas com epilepsia e familiares para uma vida melhor*”, no dia 11 de junho. O evento foi uma parceria da Epibrasil com a LBE e o MAPE-PE, recentemente criado em Recife, com o apoio da organização não-governamental Assistência à Saúde dos Pacientes com Epilepsia (ASPE) e da empresa farmacêutica UCB – Brasil.

PALESTRA E VISITAS EM RECIFE

Representando a Epibrasil, a presidente, Valquiria Ferreira, e a secretária, Dra. Maria Carolina Doretto realizaram uma palestra sobre a epilepsia na escola Estadual Luiz Delgado para o terceiro ano do ensino médio (Figura 1). Nessa ocasião, os estudantes se mostraram participativos, questionando e levantando discussões sobre trabalho, qualidade de vida e sexualidade da pessoa com epilepsia. Uma das alunas presentes nessa palestra também participou do evento no dia 11 de junho.

No hospital do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, a equipe da Epibrasil foi recebida pelo Dr. Geraldo José Ribeiro Furtador, e conversaram sobre os desafios enfrentados pelas pessoas com epilepsia no estado de Pernambuco. Todas as atividades receberam o apoio quanto à organização da fundadora do MAPE - PE, Sra. Adriana Bachmann. A equipe também visitou



Figura 1. A secretária da Epibrasil, Dra. Maria Carolina Doretto, realiza palestra ao terceiro ano da Escola Estadual Luiz Delgado, em Recife, PE.

o Espaço Portal de Luz em Porto de Galinhas, onde são realizados eventos e atendimentos em práticas integrativas complementares.

36º CONGRESSO BRASILEIRO DA LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

Durante o Congresso, a Epibrasil disponibilizou panfletos e materiais aos participantes sobre a epilepsia voltados ao público leigo, através do stand no evento, com o apoio do MAPE – PE e da ASPE, conforme figura 2. A participação no evento marcou o fortalecimento dos laços entre a Epibrasil e a LBE.



Figura 2. A diretoria da Epibrasil no stand que recebeu o apoio da ASPE e do MAPE-PE.

EVENTO “CONVERSANDO SOBRE A EPILEPSIA: ORIENTAÇÕES A PESSOAS COM EPILEPSIA E FAMILIARES” DURANTE O CONGRESSO DA LBE

No evento “*Conversando sobre a Epilepsia: orientações a pessoas com epilepsia e familiares*” durante o Congresso da LBE no dia 11 de junho, foram desenvolvidas palestras, discussões e relato de experiência sobre a convivência com a epilepsia. Inicialmente, a Dra. Luciana Valença, docente do Departamento de Neuropsiquiatria da

Universidade Federal de Pernambuco, discorreu sobre os aspectos gerais da epilepsia, de maneira a esclarecer dúvidas. Quanto aos tipos de crises, como atender uma pessoa que está apresentando crises, importância da aderência ao tratamento e aspectos da convivência social, como o preconceito. Na sequência, Dr. Wagner Afonso Teixeira, coordenador do Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital Santa Luzia em Brasília, abordou aspectos sobre o tratamento medicamentoso, a cirurgia e o uso do canabidiol. Com a mediação do Dr. Carlos Silvado, professor assistente da Universidade Federal do Paraná, os participantes do evento, dentre eles pessoas com epilepsia e familiares, puderam sanar suas dúvidas e levantar importantes questões sobre inclusão social.

Após o intervalo, a segunda mesa reuniu representantes de associações presentes e também da organização do Congresso. Dentre eles, estavam presentes: a Dra. Luciana Valença, Dra. Adélia Henriques, da Liga Brasileira de Epilepsia; Dr. Edmilson Fonseca, procurador de Justiça do Ministério Público de Rondônia, membro da Associação Rondoniense de Epilepsia e da Associação de Pessoas com Epilepsia do Estado de Rondônia; Dra. Laura Guilhoto e Regina Lima, da Associação Brasileira de Epilepsia; Isilda Assumpção, enfermeira do Hospital de Clínicas da UNICAMP e presidente da ASPE; João Hércules Bezerra Gomes e John Kleber Bezerra, da Associação de Pessoas com Epilepsia do Estado da Paraíba; Adriana Bachmann, líder do movimento da epilepsia em Pernambuco e fundadora do MAPE – PE.

Para encerrar os trabalhos, a presidente da Epibrasil, Sra. Valquiria Ferreira, realizou seu depoimento “O que fiz para conviver bem com a epilepsia”. Sra. Valquiria é formada em psicologia, coordenadora da Clínica Comunitária de Psicologia em Joinville - SC, onde também lidera o Movimento de Pessoas com Epilepsia. Seu depoimento revelou uma história de superação e conquistas, a nível pessoal, familiar e profissional.



Figura 3. Mesa sobre a Epilepsia com a participação (da esq. para a dir.) do Dr. Wagner Teixeira, Dr. Carlos Silvado e Dra. Luciana Valença.



Figura 4. Representantes das associações presentes (da esq. para a dir.): Regina Lima (ABE), Isilda Assumpção (ASPE), João Hércules (ASPEPB), Dra. Maria Carolina Doretto (Epibrasil), Dr. Edmilson Fonseca (Ministério Público de Rondônia) e Adriana Bachmann (MAPE – PE).

Valquiria apresentou dois vídeos com depoimentos de seu marido e de seu filho de 15 anos, nos quais revelam grande afeto e apoio pela esposa e pela mãe, inspirando e comovendo todos os presentes.

Após o término do evento, a diretoria da Epibrasil recebeu os participantes, dentre eles pacientes e familiares, para uma conversa informal sobre a importância dos movimentos pela epilepsia e os próximos passos.

CONCLUSÃO

Sob a perspectiva da diretoria da Epibrasil, o ano de 2016 representa um momento de expansão e criação de novos movimentos em várias cidades. O fortalecimento e a maior articulação com setores legislativo e executivo bem como com a pesquisa permitem a criação de bases que sejam referência para novos líderes, de maneira a unificar as ações que tragam melhorias sustentáveis às pessoas com epilepsia.

As palestras e a conversa durante o evento criaram um momento para sanar dúvidas sobre a epilepsia e atualizar as associações sobre novos tratamentos e consensos em epilepsia. Assim, ao reunir pesquisadores, pacientes e comunidade, as atividades realizadas pela Epibrasil em Recife permitiram traçar as bases para o movimento em Pernambuco, como também, de especial importância, fortalecer a parceria com a Liga Brasileira de Epilepsia.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes PT, Noronha AL, Cendes F, et al. Relatório do I Encontro Nacional de Associações e Grupos de Pacientes com Epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2003;9(2):93-6.
2. Fernandes PT, Noronha AL, Sander JW, et al. National Epilepsy movement in Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatr.* 2007;65 Suppl 1:55-7.
3. Li LM, Sander JW. National demonstration project on epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(1):153-6.

São Paulo, 2016.

Prezados (as) Senhores (as),

É com grande satisfação que convidamos **V.S^ª**, a assinar a Revista *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, a **JECN** faz da razão de sua existência a busca pela excelência na publicação de artigos científicos atuais sobre epilepsia e neurofisiologia clínica.

O valor da assinatura anual (**04 edições**) para 2016.

	Assinatura	Avulso
Pessoa jurídica	R\$ 320,00	R\$ 80,00
Renovação	R\$ 240,00	R\$ 60,00
Pessoa física	R\$ 220,00	R\$ 55,00
Edições anteriores	Sob consulta	

Preencha a ficha abaixo e envie para o e-mail: revistajecn@outlook.com, para envio dos exemplares:

Nome:	_____		
Endereço:	_____		
Cidade:	_____		
Estado:	CEP:	Telefone ():	_____
E-mail:	_____		
CNPJ/ CNPJ:	_____		

Formas de pagamento:

Depósito bancário - nominal à Liga Brasileira de Epilepsia

CNPJ : 00. 635. 056. 0001/12 - Banco Itaú Ag. 1664 C/c:04729-5

OBS: Após recebimento do comprovante envie para o e-mail: revistajecn@outlook.com, postaremos o recibo.

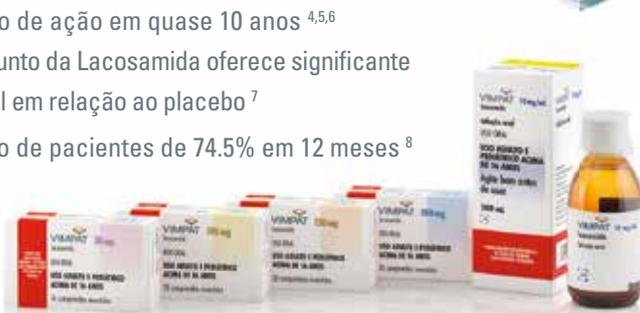
QUANDO A MONOTERAPIA NÃO É SUFICIENTE

AVANÇAMOS

VIMPAT: CONTROLE COMPROVADO EM PACIENTES COM CRISES DE INÍCIO FOCAL.^{2,3}

- ▶ Melhor controle das crises independente da terapia de antiepilépticos atual ou prévia^{2,3}
- ▶ Novo mecanismo de ação em quase 10 anos^{4,5,6}
- ▶ O tratamento adjunto da Lacosamida oferece significativa eficácia adicional em relação ao placebo⁷
- ▶ Taxa de retenção de pacientes de 74.5% em 12 meses⁸

Disponível em mais de
40 países¹



VIMPAT™
lacosamida

CONTRAINDICAÇÃO: em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo (lacosamida) ou a qualquer um dos excipientes.
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR e antiarrítmicos classe I.

Referências Bibliográficas: 1. Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Chile, Chipre, Colômbia, Coreia do Sul, Dinamarca, Equador, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos, Filipinas, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hong Kong, Hungria, Índia, Irlanda, Israel, Itália, Luxemburgo, Malásia, México, Moldávia, Noruega, Nova Zelândia, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Rússia, Suécia, Suíça, Tailândia, Turquia e Ucrânia. 2. Rosenfeld W, et al. Evaluation of long-term treatment with lacosamide for partial-onset seizures: a pooled analysis of open-label extension trials. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES); 2011. Dec 2-6; Baltimore, USA. www.aesnet.org. 3. Chung S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase III/III clinical trials. CNS Drugs. 2010;24(12):1041-54. 4. Cross SA, et al. Lacosamide: in partial-onset seizures. Drugs 2009; 69 (4):449-459. 5. Fountain NB et al. Safety and tolerability of adjunctive Lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naive patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2013; 54(1):58-65. 6. Kellinghaus C, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2011; 123(2): 137-41. 7. Sake J-K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs. 2010;24(12):1055-68. 8. Rosenow F¹, Kelemen A², Ben-Menachem E³, McShea C⁴, Isjarvi J⁴, Doty P⁴: SP774 study investigators. Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. Acta Neurol Scand. 2015 Jul 2. doi: 10.1111/ane.12451. [Epub ahead of print]. 9. Vimpat comprimidos revestidos 50, 100, 150 e 200 mg. Informação para prescrição. Reg. MS - 1.2361.0081. 10. Vimpat solução oral 10 mg/mL. Informação para prescrição. Reg. MS - 1.2361.0081.

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO

VIMPAT™ lacosamida (lista C1 Port 344/98)

Vimpat (lacosamida) comprimidos revestidos de 50 mg em embalagem com 14 comprimidos ou de 100, 150 e 200 mg em embalagens com 28 comprimidos. **Indicações:** terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia. **Contraindicações:** em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo (lacosamida) ou a qualquer um dos excipientes. **Cuidados e Advertências:** **Advertências (vide bula completa do produto):** Vimpat pode causar tonturas, que podem aumentar o risco de acidente ou queda. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilépticos, como a lacosamida, apresentaram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Não é recomendável tomar Vimpat com álcool, pois Vimpat pode provocar tonturas ou sensação de cansaço. Vimpat é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. Nos estudos clínicos foram observados prolongamentos no intervalo PR com o uso de lacosamida. Bloqueio AV de segundo grau ou maior foi reportado na experiência pós-comercialização. **Gravidez:** categoria C de risco de gravidez. **Interações medicamentosas (vide bula completa do produto):** A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe I. Dados in vitro sugerem que a lacosamida possui potencial para inibir CYP2C19 em concentrações terapêuticas. A análise farmacocinética populacional estimou que o tratamento concomitante com outros medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, em várias doses) reduz a exposição sistêmica geral da lacosamida em 25%. **Reações adversas (vide bula completa do produto):** Muito comuns: tontura, dor de cabeça, náusea e diplopia. Comuns: distúrbio cognitivo, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, distúrbio de atenção, hipostesia, parestesia, visão embaçada, vertigem, zumbido, vômitos, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia, prurido, espasmos musculares, distúrbio ao andar, astenia, fadiga, irritabilidade, sensação de embriaguez, quedas, laceração da pele, contusão. **Posologia:** A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com uma dose de ataque única de 200 mg, seguida por uma dose de regime de manutenção, após aproximadamente 12 horas, de 100 mg duas vezes ao dia (200 mg/dia). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC. A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epilépticos. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada 50 mg, duas vezes por dia, a cada semana, até uma dose diária máxima de 400 mg (200 mg duas vezes por dia). **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERA SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (0302040001R5 Rev. Dezembro 2014). www.ucb-biopharma.com.br Reg. MS – 1.2361.0081

Vimpat™ (lacosamida) solução oral 10mg/mL em embalagem contendo 1 frasco de 200mL e um copo-medida. **Indicações:** terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia. **Contraindicações:** em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo (lacosamida) ou a qualquer um dos excipientes. **Cuidados e Advertências:** **Advertências (vide bula completa do produto):** Vimpat pode causar tonturas, que podem aumentar o risco de acidente ou queda. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilépticos, como a lacosamida, apresentaram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Não é recomendável tomar Vimpat com álcool, pois Vimpat pode provocar tonturas ou sensação de cansaço. Vimpat é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. Nos estudos clínicos foram observados prolongamentos no intervalo PR com o uso de lacosamida. Bloqueio AV de segundo grau ou maior foi reportado na experiência pós-comercialização. **Gravidez:** categoria C de risco de gravidez. **Interações medicamentosas (vide bula completa do produto):** A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe I. Dados in vitro sugerem que a lacosamida possui potencial para inibir CYP2C19 em concentrações terapêuticas. A análise farmacocinética populacional estimou que o tratamento concomitante com outros medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, em várias doses) reduz a exposição sistêmica geral da lacosamida em 25%. **Reações adversas (vide bula completa do produto):** Muito comuns: tontura, dor de cabeça, náusea e diplopia. Comuns: distúrbio cognitivo, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, distúrbio de atenção, hipostesia, parestesia, visão embaçada, vertigem, zumbido, vômitos, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia, prurido, espasmos musculares, distúrbio ao andar, astenia, fadiga, irritabilidade, sensação de embriaguez, quedas, laceração da pele, contusão. **Posologia:** A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com uma dose de ataque única de 200 mg, seguida por uma dose de regime de manutenção, após aproximadamente 12 horas, de 100 mg duas vezes ao dia (200 mg/dia). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC. A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epilépticos. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada 50 mg, duas vezes por dia, a cada semana, até uma dose diária máxima de 400 mg (200 mg duas vezes por dia). **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERA SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (0302040001R5 Rev. Dezembro 2014). www.ucb-biopharma.com.br Reg. MS – 1.2361.0081

O 1º PASSO para uma vida com **NOVAS POSSIBILIDADES**



- ▶ **Keppra® é o único FAE considerado nível A de evidência para o tratamento de crises focais, em terapia adjuvante, pelos guidelines da ILAE*, em pediatria¹**
- ▶ **Keppra® tem bom perfil de tolerabilidade, baixa incidência de eventos adversos significativos, sem interação medicamentosa clinicamente significativa²**
- ▶ **Keppra® é um fármaco antiepiléptico de amplo espectro de ação²**

*International League Against Epilepsy

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam.

Referência Bibliográfica: 1. Wilmshurst JM. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. - Epilepsia. 56(8):1185-97. Aug. 2015. 2. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment - Revised Second Edition - Chapter 18, Symptomatic and Cryptogenic (Probably Symptomatic) Focal Epilepsies, -ed. London UK - Springer-Verlag; page 485, 2007.

Keppra® (levetiracetam). Apresentação: comprimidos revestidos de 250 mg em embalagens com 30 ou 60 comprimidos ou comprimidos de 750 mg também em embalagens com 30 ou 60 comprimidos. **Indicações:** é indicado como monoterapia para o tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. Keppra® também é indicado como terapia adjuvante no tratamento de: - crises convulsivas parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia; - crises convulsivas mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil; - crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. **Cuidados e Advertências:** para informações completas de advertências, vide bula do produto. A administração de Keppra® em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam. **Gravidez** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Levetiracetam é excretado no leite humano materno. **Keppra®** é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Interações medicamentosas (vide bula completa do produto):** Dados indicam que levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilépticos não influenciam a farmacocinética de levetiracetam. A probenecida (500 mg quatro vezes ao dia), um agente bloqueador da secreção tubular renal, mostrou inibir a depuração renal do metabólito primário, mas não a do levetiracetam. Contudo, a concentração deste metabólito permanece baixa. Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel). Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam. A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente. Não estão disponíveis dados sobre a interação do levetiracetam com o álcool. **Reações Adversas:** para informações completas de reações adversas, vide bula do produto. Os eventos adversos mais comumente reportados nos estudos clínicos foram astenia, fadiga, dor de cabeça e sonolência. Adicionalmente as reações adversas relatadas durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram reportadas na experiência pós-comercialização, além de outras mencionadas na bula completa do produto: comportamento anormal, raiva, ataque de pânico, ansiedade, estado de confusão, alucinação, distúrbios psicóticos, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida, parestesia, coreoatetose, discinesia, letargia. **Posologia:** A dose inicial recomendada para monoterapia no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia, é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia. Nos casos de terapia adjuvante, para adultos e crianças acima de 12 anos e com mais de 50 kg, a dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. Ainda nos casos de terapia adjuvante, para crianças (dos 6 aos 11 anos) e adolescentes com peso inferior a 50 kg a dose terapêutica inicial é de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a cada duas semanas. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. A posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos. A forma farmacêutica comprimido revestido não é adaptada para bebês e crianças com menos de 6 anos. Keppra® solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso nesta população. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS DE IDADE. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERA SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (0302040013 R9 Rev. Agosto 2015). www.ucb-biopharma.com.br Reg. MS – 1.2361.0083

