



EFEITO DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E METABÓLICA: ASSOCIAÇÃO COM A RESPOSTA FARMACOLÓGICA EM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

**Palavras-Chave: FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS, ESPECTROSCOPIA DE PROTONS POR
NMR, HIPOCAMPO**

GABRIELA T. AUGUSTO DA SILVA [FCM, UNICAMP]

JULIA BORGES CORREIA SILVA [FEEC, UNICAMP]

ELOISA BOSSI GRANUSSIO [FCM, UNICAMP]

CLARISSA LIN YASUDA [FCM, UNICAMP]

ROSANA VERONEZE [FEEC, UNICAMP]

FERNANDO JOSE VON ZUBEN [FEEC, UNICAMP]

LUCIANA PIMENTEL RAMALHO (co-orientadora) [FCM, UNICAMP]

FERNANDO CENDES (orientador) [FCM, UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a epilepsia focal mais comum em adultos. A ELT frequentemente apresenta foco epileptogênico na região mesial do lobo temporal e até dois terços desses pacientes não apresentam resposta adequada ao tratamento farmacológico – sendo assim, farmacoresistentes. Embora os mecanismos de farmacoresistência não estejam ainda plenamente esclarecidos, estudos sugerem que o uso de alguns fármacos antiepilépticos (FAEs), como a carbamazepina (CBZ) e o valproato (VLP) e os estabilizadores de humor influenciam a quantificação metabólica no córtex cerebral occipital¹, alterando metabólitos como o glutamato, mio-inositol e GABA¹. Além disso, o n-acetilaspártato (NAA) é um marcador de dano neuronal e farmacoresistência². No entanto, se o NAA está sujeito a alterações pelo uso de FAEs é uma pergunta em aberto.

A espectroscopia por ressonância magnética (1H-ERM) se trata de uma técnica não invasiva. Tal característica permite a avaliação metabólica mesmo em pacientes em que a avaliação invasiva não é realizada, auxiliando também a compreensão da falha na terapêutica medicamentosa da ELT². Além disso, considerando que a epilepsia é uma doença crônica, é razoável esperar que o uso contínuo dos FAEs tenha influência nos resultados obtidos por ressonância magnética (RM), em particular a 1H-ERM¹. Todavia, avaliar o efeito das FAEs é desafiador, devido ao grande número de combinações medicamentosas possível com os FAEs normalmente prescritas para o controle das crises, além da sobreposição de mecanismos de ação^{3,4}. Até o presente momento, estudos usando RM buscam investigar alterações relacionadas à resposta farmacológica^{2,5} ou as alterações

estruturais encontradas na ELT^{2,5} sem considerar a influência dos fármacos em uso, visto que tais modelos exigiriam grande complexidade de análises estatísticas clássicas. Para responder a essa pergunta, foi adotada uma técnica computacional de mineração de dados associada a um algoritmo de biclusterização capaz de encontrar padrões coerentes entre dados de ressonância e FAEs utilizadas. O presente estudo se propôs a identificar os possíveis padrões de alterações em dados clínicos e de RM estrutural e metabólica que podem estar associados aos FAEs em uso e possam diferenciar pacientes de acordo com o controle farmacológico na ELT.

METODOLOGIA:

Foram obtidos dados clínicos, de RM estrutural e 1H-ERM de uma amostra de 128 pacientes com ELT unilateral. Através de revisão de prontuários e do banco de dados do Laboratório de Neuroimagem foram coletadas informações sobre resposta farmacológica, lado de atrofia hipocampal, presença de transtorno depressivo maior, regime de FAEs e uso de medicação antidepressiva. De acordo com a resposta farmacológica os pacientes foram divididos em: a) farmacorresistentes: presença de mais de três crises em regime terapêutico adequado ou crises tônico-clônicas bilaterais; b) farmacorresponsivos: pacientes sem crises com prejuízo da consciência e tônico-clônicas bilaterais há pelo menos um ano. A presença e lado da atrofia hipocampal (não-lesional, atrofia direita ou esquerda) foi definida pela análise visual de dois neurologistas com expertise em neuroimagem de epilepsia. Para os indivíduos não-lesionais (sem sinais de atrofia hipocampal ao exame de RM) a lateralização foi definida pelo eletroencefalograma (EEG).

Os dados obtidos por meio de RM estrutural e metabólica foram adquiridos ipsi- e contralateralmente ao foco epileptogênico: volume hipocampal (HVol), n-acetilaspártato (NAA), mio-inositol (Mio-Ins), glutamato e colina – marcadores de dano neuronal, gliose e *turnover* de membrana celular⁶, respectivamente. O protocolo de aquisição de ressonância consistiu em imagens T1, T2 e FLAIR. A quantificação do HVol foi obtida pelo software Freesurfer e a quantificação metabólica pelo LCModel, conforme previamente descrito².

Tendo por objetivo investigar associações de FAEs com alterações de RM que possam distinguir pacientes em classes farmacorresistentes e farmacorresponsivas, foi utilizada uma técnica de mineração de dados. Para aplicação dessa técnica, se fez necessário a transformação das variáveis contínuas em dados binários (normal/alterado), com base nos valores de escores-z obtidos a partir de 50 controles (escores-z menores ou maiores que 1,65, correspondente a um intervalo de confiança de 95% unilateral, para determinar atrofia hipocampal, redução ou aumento de NAA, glutamato, mio-inositol ou colina). Após isso, foi construída uma matriz com os indivíduos distribuídos nas linhas e as variáveis em estudo nas colunas, analisada pelo algoritmo de biclusterização In-Close⁵⁷ (Figura 1). O algoritmo encontra todos os padrões (biclusters) existentes na matriz de dados sem redundância. Aplicou-se o teste qui-quadrado como mecanismo de poda,

para minerar padrões correlacionados às classes de resposta farmacológicas, ou seja, se o bicluster está associado à classe farmacorresponsiva ou farmacorresistente. Ao final da análise, foram retidos apenas os biclusters que agruparam, ao menos, um FAE e um dado de RM.

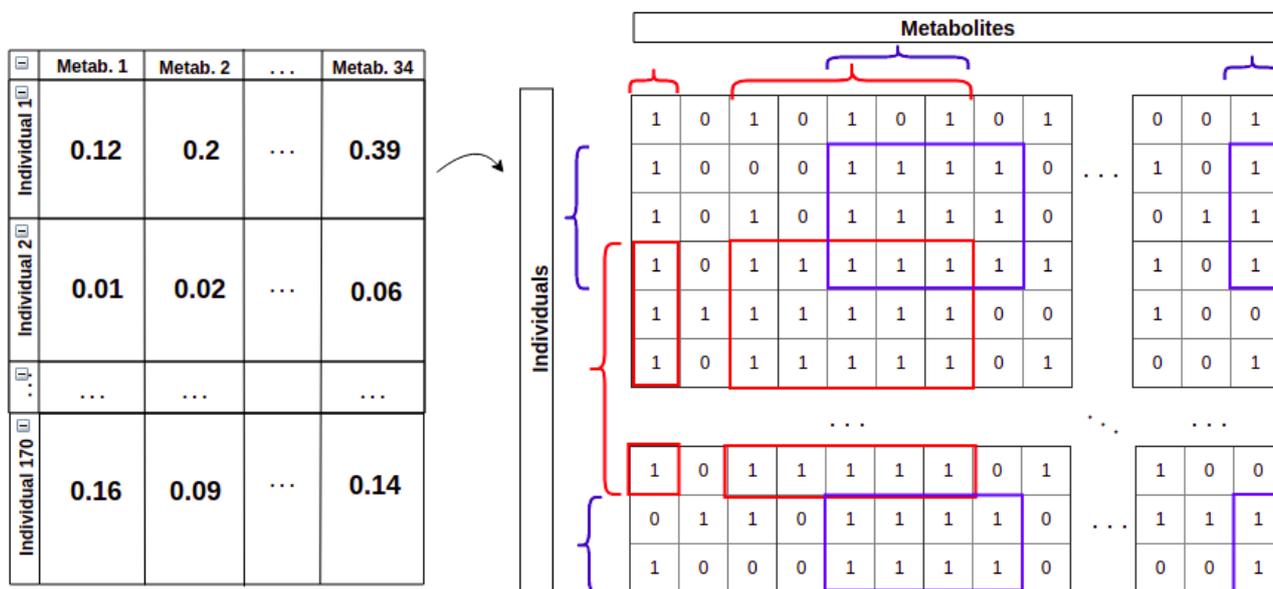


Figura 1 – Esquema da matriz de agrupamento de dados para a análise de biclusters com o algoritmo In-Close5⁶. O algoritmo encontra todos os padrões existentes na matriz de dados de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os biclusters de interesse estão listados na Tabela 1. Apenas alterações nas variáveis de RM estrutural e 1H-ERM ipsilaterais ao foco epileptogênico foram significativamente relacionadas às classes de resposta farmacológica. É possível notar a existência de muitos biclusters agrupando somente pacientes farmacorresistentes, e poucos biclusters híbridos, compostos de farmacorresistentes e farmacorresponsivos, mas com uma classe predominante. É interessante ressaltar que um bicluster envolvendo pacientes responsivos agrupou indivíduos com mio-inositol reduzido, incluindo quatro pacientes clinicamente classificados como farmacoresistentes.

O presente estudo mostrou que a mineração de dados usando o algoritmo In-Close identificou padrões de características associados ao controle farmacológico em ELT. A gliose é um processo inflamatório comumente presente do tecido hipocampal de pacientes com ELT farmacoresistente⁸, o que também é observado em estudos de 1H-ERM² não-invasiva. O mio-inositol desempenha um papel de manutenção no volume celular de células da glia. Células da glia ativadas possuem um volume maior, tendendo a um aumento nos níveis de mio-inositol.⁹ Posto isso, esperar-se-ia que, em indivíduos resistentes ao tratamento farmacológico, os níveis desse marcador se encontrassem elevados. Porém, aqui foi possível encontrar um padrão de redução de mio-inositol associado à resposta farmacológica adequada, indicando variações individuais possivelmente associadas ao controle das crises nesses pacientes e que podem ter seu efeito diluído na média em testes de hipóteses entre grupos. Os presentes achados estão de acordo com

um estudo que mostrou alterações metabólicas individuais no córtex occipital relacionadas ao uso de VLP e CBZ em um grupo de pacientes com epilepsia farmacorresistente¹. Entretanto, nosso estudo agrupou alterações de NAA, mio-inositol e volume hipocampal ao uso de clobazam e topiramato, além de CBZ e VLP. O presente estudo também incluiu uma casuística homogênea de ELT – com ou sem controle adequado de crises – e permitiu avaliar como características clínicas, de tratamento farmacológico e de RM podem diferenciar esses grupos de pacientes.

Tabela 1. Lista de biclusters relevantes após mineração de dados, considerando pacientes e suas características correspondentes.

Características				Pacientes
Classe do Bicluster	Característica Clínica	FAE Associado	1H-ERM escores-Z (média do grupo ± DP)	Distribuição das classificações dos pacientes
Resistente	Politerapia	CLB	NAA < -3 DP (0.66 ± 0.07)	15 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CBZ	NAA < -3 DP (0.68 ± 0.06)	11 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CBZ	NAA < -3 DP (0.68 ± 0.05) Mio-ins > 3 DP (1.489 ± 0.2)	10 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CBZ+CLB	NAA < -3 DP (0.68 ± 0.06) Mio-ins > 3 (1.5 ± 0.22)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CLB	NAA < -3 DP (0.68 ± 0.06) Mio-ins > 4 DP (1.54 ± 0.24)	10 FAE-resistente
Resistente	Politerapia; depressão	CLB	Hvol < -3 DP (2311.40 ± 183.9)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia; Atrofia hipocampal esquerda	CLB	NAA < -3 DP (0.66 ± 0.1)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CBZ	Mio-ins > 3 DP (1.5 ± 0.17)	13 FAE-resistente 3 FAE-responsivo
Resistente	Politerapia	CLB	Mio-ins > 3 DP (1.48 ± 0.19)	15 FAE-resistente 4 FAE-responsivo
Resistente	Politerapia	VLP	Hvol < -3 DP (2378.9 ± 321.5)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	CLB	NAA < -3 DP (0,66 ± 0.09) Hvol < -3 DP (2410.5 ± 367.9)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia	TPM	NAA < -3 DP (0,66 ± 0.09)	8 FAE-resistente
Resistente	Politerapia; depressão	CLB	Hvol < -3 DP (2311.4 ± 183.9)	8 FAE-resistente
Responsivo	-	CBZ	Mio-ins < -3 DP (0.86 ± 0.1)	9 FAE-responsivo 4 AED- resistente
Responsivo	Perda hipocampal contralateral	CBZ	Hvol < -2 DP (2768 ± 267,9)	7 FAE-responsivo 1 FAE-resistente

Legenda: FAE, Fármaco Antiepiléptico; 1H-ERM, espectroscopia de prótons por ressonância magnética; CLB, Clobazam; CBZ, Carbamazepina; HA, atrofia hipocampal; VLP, Valproato; TPM, Topiramato; DP, Desvio Padrão; NAA, N-acetil-aspartato; Mio-Ins, Mio-Inositol; Hvol, volume hipocampal (em mm³). Valores do grupo controle (n = 50) usados para comparação: volume hipocampal (média ± DP) 4128.7 ± 600.8 mm³; NAA 0.974 ± 0.105; Mio-inositol 1.144 ± 0.111.

CONCLUSÕES:

Pacientes com ELT farmacorresistentes e farmacoresponsivos foram apropriadamente agrupados considerando (1) alterações metabólicas e estruturais ipsilateralmente ao foco epileptogênico, (2) dados clínicos em comum e (3) FAEs em uso. Sendo uma ferramenta direcionada para revelar associações consistentes dentro de um banco de dados, a biclusterização pode ser uma técnica muito útil para avaliar o efeito dos FAEs sobre as alterações de RM estrutural e metabólica e investigar os padrões de alterações que possam diferenciar pacientes farmacoresponsivos e farmacorresistentes, um relevante aspecto clínico da ELT.

BIBLIOGRAFIA

1. PETROFF, O.A. et al. **Effects of valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamine, and GABA in patients with refractory complex partial seizures.** *Seizure*, v. 8, n. 2, p. 120-7, 1999.
2. PIMENTEL-SILVA, L.R.; CASSEB, R.F.; CORDEIRO, M.M., et al. **Interactions between in vivo neuronal-glia markers, side of hippocampal sclerosis, and pharmacoresponse in temporal lobe epilepsy.** *Epilepsia*, v. 61, n. 5, p. 1008-1018, 2020
3. CENDES, F. **Qual a importância do mecanismo de ação na politerapia das epilepsias?** *EPILEPSIA EM PAUTA*, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 4-7, 2019.
4. CENDES, F. **Monografia Antara.** São Paulo, Phoenix, 2019.
5. BILEVICIUS, E.; YASUDA, C.L.; SILVA, M.S.; GUERREIRO, C.A.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. **Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study.** *Neurology*, v. 75, p. 1695-701, 2010
6. MADDOCK, R.J.; BUONOCORE, M.H. **MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders.** *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, V. 11, p.199-251, 2012.
7. ANDREWS, S. **A new method for inheriting canonicity test failures in close-by-one type algorithms.** 2018.
8. BLÜMCKE I. et al. **International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods.** *Epilepsia*, v. 54, p. 1315-29, 2013
9. CHANG; L. et al. **Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain.** *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, vol. 8, p. 576-93, 2013.