

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NAYANA MIRANDA DE FREITAS FALCÃO

**SÍNDROME DE WEST:
EVOLUÇÃO CLÍNICA E ELETROENCEFALOGRÁFICA**

CURITIBA

2017

NAYANA MIRANDA DE FREITAS FALCÃO

**SÍNDROME DE WEST:
EVOLUÇÃO CLÍNICA E ELETROENCEFALOGRÁFICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Neuropediatria.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk
Coorientadora: Prof^a. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa

CURITIBA

2017

Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Nayana Miranda de Freitas Falcão

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“SÍNDROME DE WEST: EVOLUÇÃO CLÍNICA E ELETROENCEFALOGRÁFICA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,

Área de Concentração em *Neurologia Pediátrica*

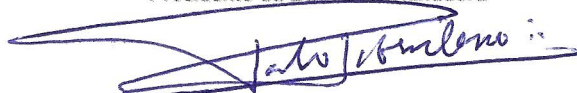
Área Específica *Medicina*

Curitiba, 06 de Outubro de 2017



Professor Doutor Sérgio Antonio Antoniuk

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Presidente da Banca Examinadora



Professor Doutor Paulo Breno Noronha Liberalesso

Professor Colaborador da Faculdade Pequeno Príncipe-FPP; *Primeiro Examinador*.



Professora Doutora Joseli do Rocio Maito de Lima

Professora Colaboradora do Centro de Neurologia Pediátrica da UFPR; *Segunda Examinadora*



Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

Dedico a Deus pela minha vida e por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais, João e Socorro, por terem me ensinado desde a mais tenra idade a importância dos estudos e dos valores morais. Vocês são os meus maiores exemplos.

À Nadja e ao João Filho, por serem os melhores irmãos que alguém poderia ter.

Ao Bruno, meu esposo amado, pela paciência, apoio e carinho sempre.

À minha querida sogra, Janete pelo carinho e atenção constantes.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Sérgio Antoniuk, pelos ensinamentos, presteza e carinho que sempre demonstrou.

À minha coorientadora, Dra. Ana Crippa, pela amizade e ensinamentos.

A todos os que compõem o CENEP (Centro de Neuropediatria), local pelo qual tenho imenso carinho, por terem me acolhido tão bem no período em que estivemos juntos.

À Melania e Francisca, secretárias do CENEP, pela ajuda com os prontuários e pelo carinho.

À Lais Masulk, pela amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade de aprendizado.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Aos pacientes e familiares, pelo aprendizado proporcionado.

“Se não puderes ser um pinheiro, no topo de uma colina,
Sê um arbusto no vale mas sê.
O melhor arbusto à margem do regato.
Sê um ramo, se não puderes ser uma árvore.
Se não puderes ser um ramo, sê um pouco de relva,
E dá alegria a algum caminho.
Se não puderes ser uma estrada,
Sê apenas uma senda,
Se não puderes ser o Sol, sê uma estrela.
Não é pelo tamanho que terás êxito ou fracasso...
Mas sê o melhor no que quer que sejas.”

Douglas Malloch

RESUMO

Introdução: A Síndrome de West (SW) também conhecida como espasmos infantis (EI) é uma encefalopatia epiléptica rara caracterizada pela ocorrência de espasmos, hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Se apresenta no primeiro ano de vida e tem prognóstico reservado. O diagnóstico e o tratamento são particularmente desafiadores, devido às consequências associadas ao resultado cognitivo. O tratamento varia consideravelmente e, a despeito da introdução de inúmeras novas drogas antiepiléticas, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ainda é a terapia mais eficiente para o controle dos EI e da hipsarritmia. **Objetivos:** Classificar a SW de acordo com a etiologia; estudar os aspectos clínicos, eletroencefalográficos e de neuroimagem; avaliar a evolução para outra epilepsia, especificamente a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG); analisar a eficácia das terapias utilizadas; relacionar os fatores de risco associados à evolução. **Métodos:** O estudo foi realizado através da revisão de prontuários de pacientes atendidos em hospital terciário e clínica privada de neuropediatria, na cidade de Curitiba, no período entre janeiro de 1985 e dezembro de 2015. A amostra foi composta por 104 crianças de ambos os sexos. Os dados obtidos foram registrados em planilha eletrônica e formulário específico para subsequente análise estatística e interpretação dos resultados. **Resultados:** O sexo masculino foi o mais prevalente (63,5%). A idade de início dos espasmos ocorreu com uma mediana de 5,8 meses e a mediana do tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta foi de 2,5 meses. A etiologia sintomática correspondeu a 82,7%. A neuroimagem foi anormal na maioria dos pacientes (60,6%). O exame neurológico permaneceu normal em apenas 8,7% dos casos. A maioria (80,8%) desenvolveu algum grau de deficiência intelectual (DI). O eletroencefalograma (EEG) evolutivo normalizou em apenas 24% dos pacientes. Evoluíram para outra epilepsia 58,7%, principalmente localizada (39,3%) e a SLG (24,6%). As principais medicações efetivas foram: vigabatrina (42,7%), ACTH (26,7%), ácido valpróico (13,3%) e nitrazepan (12%). O controle total dos espasmos foi obtido em 72,1% dos pacientes e foi diretamente relacionado a um EEG evolutivo normal. A dificuldade de controle foi associada a uma neuroimagem alterada e evolução posterior para DI. O exame neurológico alterado na evolução foi relacionado ao tempo superior a 1 mês para início do tratamento bem como a etiologia sintomática. A ocorrência de crises prévias constituiu fator de risco para evolução posterior para epilepsia. **Conclusão:** A etiologia sintomática foi a mais prevalente. A maioria dos pacientes evoluiu posteriormente para outra epilepsia, principalmente epilepsia focal e SLG. O controle dos espasmos foi obtido principalmente com ACTH e vigabatrina não havendo diferença significativa entre elas. Os fatores de risco associados a um pior prognóstico foram: ausência de controle dos espasmos, tempo para início do tratamento superior a 1 mês, etiologia sintomática, neuroimagem alterada e ocorrência de crises prévias. Verificou-se ainda que a normalização do EEG evolutivo foi associada ao controle efetivo dos espasmos, que por sua vez, se relacionou a melhor prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome de West. Espasmos infantis. Hipsarritmia. ACTH. Vigabatrina.

ABSTRACT

Introduction: West syndrome (WS) also known as infantile spasms is a rare epileptic encephalopathy characterized by the occurrence of infantile spasms, hypsarrhythmia, and neuropsychomotor development (NPMD). It presents in the first year of life and it has a reserved prognosis. Diagnosis and treatment are a particularly challenging due to the consequences associated with cognitive process. Treatment varies considerably and, despite the introduction of numerous new antiepileptic drugs, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is still probably the most effective therapy for the control of infantile spasms and hypsarrhythmia. **Objectives:** To classify WS according to etiology; To study the clinical, electroencephalographic and neuroimaging aspects; To evaluate the evolution to another epilepsy, specifically the Lennox-Gastaut Syndrome; To analyze the efficacy of the therapies used; To relate the risk factors associated with evolution; **Methods:** The study was accomplished by a reviewing medical records of patients attended at a tertiary hospital and a private Neuropediatric Clinic in the city of Curitiba between January 1985 and December 2015. The sample was composed of 104 children of both sexes. The data collected were recorded in samples and specific form for subsequent statistical analysis and interpretation of the results. **Results:** The male sex was the most prevalent (63.5%). The age at onset of spasms occurred with a median of 5.75 months and the median time between the beginning of symptoms and the first medical check was 2.5 months. The symptomatic etiology corresponded to 82.7%. Neuroimaging was abnormal in most patients (60.6%). Neurological examination remained normal in only 8.7% of the cases. The majority (80.8%) developed some degree of intellectual disability. The evolutionary electroencephalogram (EEG) normalized in only 24% of the patients. 58.65% progressed to another epilepsy, mainly localized (39.34%) and Lennox-Gastaut syndrome (24.59%). The main effective medications were: Vigabatrin (42.66%), ACTH (26.66%), Valproic Acid (13.33%) and Nitrazepam (12%). Total spasm control was obtained in 72.11% of the patients and was directly related to a normal evolutionary EEG. The difficulty of control was associated with an altered neuroimaging and later evolution for intellectual disability. The altered neurological examination in the evolution was related to the time superior to 1 month for the beginning of the treatment as well as the symptomatic etiology. The occurrence of previous seizures was a risk factor for later evolution to epilepsy. **Conclusion:** Symptomatic etiology was the most prevalent. Most of the patients subsequently have evolved to another epilepsy, mainly focal epilepsy and Lennox-Gastaut Syndrome. The control of spasms was mainly obtained with ACTH and Vigabatrin, with no significant difference between them. The risk factors associated with a worse prognosis were: absence of spasm control, time to treatment over 1 month, symptomatic etiology, altered neuroimaging, and previous seizures. It was also verified that the normalization of the evolutionary electroencephalogram was associated with the effective control of the spasms, which, in turn, was related to a better prognosis.

Key words: West syndrome. Infantile spasms. Hypsarrhythmia. ACTH. Vigabatrin.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 –	GÊNERO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	55
GRÁFICO 2 –	IDADE DE INÍCIO DOS ESPASMOS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	55
GRÁFICO 3 –	HISTÓRIA FAMILIAR DE EPILEPSIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	56
GRÁFICO 4 –	PRESENÇA DE CRISES CONVULSIVAS PRÉVIAS AOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	56
GRÁFICO 5 –	ETIOLOGIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	57
GRÁFICO 6 –	NEUROIMAGEM DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST..	58
GRÁFICO 7 –	EXAME NEUROLÓGICO EVOLUTIVO NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	59
GRÁFICO 8 –	EVOLUÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	60
GRÁFICO 9 –	USO DE DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	62
GRÁFICO 10 –	CONTROLE DOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	62
GRÁFICO 11 –	CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 1ª MEDICAÇÃO.....	64
GRÁFICO 12 –	CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 2ª MEDICAÇÃO.....	64
GRÁFICO 13 –	CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 3ª MEDICAÇÃO.....	65
GRÁFICO 14 –	CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 4ª MEDICAÇÃO.....	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	FREQUÊNCIA DE INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS E PÓS-NATAIS SEGUNDO OS FATORES ETIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	57
TABELA 2 –	FREQUÊNCIA DE ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	59
TABELA 3 –	CARACTERIZAÇÃO DA EVOLUÇÃO PARA OUTRA EPILEPSIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	60
TABELA 4 –	FREQUÊNCIA DE CRISES A LONGO PRAZO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST QUE EVOLUÍRAM PARA OUTRA EPILEPSIA.....	61
TABELA 5 –	FREQUÊNCIA DE TERAPIAS EFETIVAS NO CONTROLE DOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	61
TABELA 6 –	FREQUÊNCIA DE MEDICAÇÕES UTILIZADAS EM ALGUM MOMENTO PARA O CONTROLE DE ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	63
TABELA 7 –	CARACTERIZAÇÃO DO CONTROLE MEDICAMENTOSO DOS ESPASMOS SEGUNDO A QUANTIDADE DE MEDICAÇÕES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST...	63
TABELA 8 –	ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DE ESPASMOS E VARIÁVEIS RELACIONADAS À AVALIAÇÃO INICIAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	66
TABELA 9 –	ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DE ESPASMOS E VARIÁVEIS RELACIONADAS À EVOLUÇÃO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	66
TABELA 10 –	ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE EXAME NEUROLÓGICO NORMAL NA EVOLUÇÃO E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	67

TABELA 11 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO DE EVOLUÇÃO PARA OUTRA EPILEPSIA E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	67
TABELA 12 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	68
TABELA 13 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DROGAS EFETIVAS (ACTH E VGB) E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.....	68

LISTA DE SIGLAS

AAN	–American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurologia)
ACTH	– Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	– Hormônio Antidiurético
ADOS	– Autism Diagnostic Observation Schedule
AR	– Autossômico Recessivo
AVD's	– Atividades da vida diária
CAPES	– Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa
CET	– Complexo Esclerose Tuberosa
CGH	–Comparative Genomic Hybridization (Hibridização Genômica Comparativa)
CNS	– Child Neurology Society (Sociedade de Neurologia Infantil)
CO	– Corticosteróides Orais
CRH	– Hormônio Liberador de Corticotrofina
DAE	– Droga Antiepilética
DC	– Dieta Cetogênica
DI	– Deficiência Intelectual
DNA	– Desoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
DNPM	– Desenvolvimento Neuropsicomotor
DSM	–Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais)
DT	– Discinesia tardia
EE	– Espasmo Epilético
EEG	– Eletroencefalograma
EEIP	–Encefalopatia epilética infantil precoce
EHI	– Encefalopatia Hipóxico Isquêmica
EI	– Espasmos Infantis
ENE	- Exame Neurológico na Evolução
EUA	– Estados Unidos da América

GABA – Ácido gama-aminobutírico
GC – Glicocorticóides
HC -UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
ILAE – International League Against Epilepsy
ICISS – International Collaborative Infantile Spasms Study
LCR – Líquido Cefalorraquidiano
LMT – Lamotrigina
MEC – Ministério da Educação e Cultura
NTZ – Nitrazepam
Não -REM – Non Rapid Eye Movement (movimento não rápido dos olhos)
PET – Tomografia por emissão de pósitrons
PRES – Síndrome de encefalopatia reversível posterior
QI – Quociente de Inteligência
RNM 5T – Ressonância Nuclear Magnética de 5 Teslas
SAME – Serviço de Arquivo Médico
SLG – Síndrome de Lennox- Gastaut
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de nucleotídeo simples)
SW – Síndrome de West
TC – Tomografia Computadorizada
TCE – Traumatismo Cranioencefálico
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA – Transtorno do Espectro Autista
TPM - Topiramato
T21 – Trissomia 21
UFPR – Universidade Federal do Paraná
UKISS – United Kingdom Infantile Spasms Study
VABS – Vineland Adaptive Behaviour Scales (Escala de Desenvolvimento adaptativo de Vineland)
VGB – Vigabatrina
VPA – Valproato de sódio

VUS –Variants Unknown significance (Variantes de significado desconhecido)

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

μV	– Microvolts
Hz	– Hertz
UI	– Unidades internacionais
mg	– Miligramas
H	– Horas
Kg	– Kilograma
m^2	– Metro quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVOS.....	20
1.1.1	Objetivo Geral.....	20
1.1.2	Objetivos Específicos.....	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	HISTÓRICO.....	21
2.2	DEFINIÇÕES.....	21
2.3	SINTOMAS.....	23
2.4	FISIOPATOLOGIA.....	25
2.5	ETIOLOGIA.....	26
2.6	ELETROENCEFALOGRAMA.....	28
2.7	DIAGNÓSTICO.....	31
2.8	TRATAMENTO.....	34
2.9	EFEITOS COLATERAIS.....	43
2.10	PROGNÓSTICO.....	45
3	MATERIAL E MÉTODOS	49
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	49
3.2	HIPÓTESE DE ESTUDO.....	49
3.3	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	49
3.4	POPULAÇÃO FONTE.....	50
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	50
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	50
3.7	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	50
3.8	AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM.....	51
3.9	VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	51
3.10	PROCEDIMENTOS DE ESTUDO.....	52
3.11	REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	53
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
3.13	ÉTICA EM PESQUISA.....	54
3.14	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	54

3.15	FOMENTO PARA A PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES.....	54
4	RESULTADOS.....	55
5	DISCUSSÃO.....	69
6	CONCLUSÃO.....	84
	REFERÊNCIAS.....	85
	APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	97
	APÊNDICE 2 - CARTA DE SUBMISSÃO AO PROJETO.....	101
	ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	104

1 INTRODUÇÃO

Espasmos infantis (EI), também conhecidos como Síndrome de West (SW), é uma encefalopatia epiléptica rara da infância¹, afetando 2 a 5 em cada 10.000 lactentes².

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1841 quando James West apresentou um artigo na revista britânica *The Lancet*, intitulado “On a peculiar form of infantile convulsion”, com o objetivo de chamar a atenção da comunidade médica. Este artigo veio da observação do seu filho e se transformou em uma descrição clínica vívida do que se tornaria conhecido, mais de um século depois, como SW³.

A criança está agora perto de um ano de idade; Era uma criança notavelmente boa e saudável quando nasceu, e continuou a se desenvolver até que ele tivesse quatro meses de idade. Foi neste momento que eu observei pela primeira vez ligeiros abalos da cabeça para a frente, que eu então considerava uma travessura, mas eram, de fato, as primeiras indicações de doença; Pois esses abalos aumentaram de frequência e, ao longo do tempo, tornaram-se tão frequentes e intensos, que causaram uma elevação completa da cabeça em direção aos joelhos, e depois imediatamente relaxando na posição vertical ... Os relaxamentos seriam repetidos alternadamente em intervalos de alguns segundos, e repetidos de dez a vinte ou mais vezes em cada ataque, que não continuaria mais de dois ou três minutos; Ele às vezes tem dois, três ou mais ataques no dia; Eles ocorrem sentado ou deitado; [...] é uma criança bem cuidada, mas ele não possui a vivacidade intelectual ou o poder de mover seus membros, como uma criança de sua idade; [...] (West WJ. *Lancet*. 1841)⁴.

Essa síndrome é uma encefalopatia epiléptica idade-dependente caracterizada pela tríade de espasmos infantis, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e eletroencefalograma (EEG) com padrão de hipsarritmia³. A idade de início das crises se situa entre 4 e 10 meses, com um pico de incidência em torno do quinto ou sexto mês⁵. Apresenta prognóstico geralmente desfavorável, com frequente desenvolvimento cognitivo deficitário, mesmo após controladas as crises³.

O início específico da idade e diversas etiologias metabólicas, genéticas e estruturais dos EI sugerem que existe uma via final comum que atua durante a maturação do cérebro infantil¹.

Diversas teorias para o desenvolvimento dos EI têm sido pesquisadas, incluindo autoimune, disfunção cerebral e microdisplasia cortical⁶.

Acredita-se que a síntese e atividade anormalmente aumentadas do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), secundária ao antecedente de lesão ou estresse, resultem em hiperexcitabilidade neuronal seletiva durante um período com abundância de receptores de CRH. O CRH atua na pituitária para promover a liberação do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, melhora a síntese e secreção de glicocorticóides (GC) pela adrenal. Através de um *feedback* negativo, ACTH e GC suprimem a síntese de CRH quando administrados a crianças com EI, eliminando os espasmos, normalizando o EEG cortical, mas não revertem alterações neuronais permanentes⁷.

Tradicionalmente, a etiologia da SW era classificada como idiopática, sintomática e criptogênica. Sintomáticos seriam aqueles casos com causa bem definida (hipóxia neonatal, por exemplo). Criptogênicos aqueles com forte suspeita de terem causa orgânica. Idiopáticos, os casos em que não se define uma doença de base, estando o desenvolvimento psicomotor algumas vezes normal⁸. A proposta mais recente segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE) foi a classificação em criptogênica ou sintomática. Os casos que possuem etiologia conhecida, ou sinais de lesão cerebral precedendo o início dos espasmos, são classificados como sintomáticos; aqueles que não possuem etiologia conhecida, ou sinais de lesão cerebral precedendo os espasmos, são classificados como criptogênicos⁹.

Entre os pacientes sintomáticos, as causas são frequentemente agrupadas de acordo com o momento da ocorrência do insulto (pré-natal, perinatal ou pós-natal)¹⁰.

Algumas causas são bem reconhecidas, como malformações corticais, esclerose tuberosa, síndrome de Down e sequelas de lesões agudas precoces².

Dados da anamnese combinados com a neuroimagem ainda são significativamente importantes na determinação do diagnóstico etiológico e, à medida que os métodos complementares de diagnóstico evoluem, a tendência é que ocorra uma diminuição dos casos hoje considerados criptogênicos¹¹.

A definição clara de uma etiologia para a SW é de grande relevância, na medida em que orienta o tratamento e nos permite estimar um prognóstico⁸.

Os sintomas clínicos dos espasmos epiléticos são muito diferentes de qualquer outro tipo de convulsão podendo levar a um diagnóstico inicial errôneo¹².

O resultado do desenvolvimento a longo prazo é muitas vezes deficiente, com até 75% tendo inteligência abaixo do normal. A razão para este prognóstico pobre no desenvolvimento é provavelmente multifatorial¹, e têm sido casualmente relacionado a vários parâmetros, como o estado pré-mórbido de desenvolvimento, a idade de início dos sintomas, etiologia, tempo e tipo de tratamento¹³. Este mau resultado sugere que a encefalopatia epiléptica afeta negativamente o desenvolvimento a longo prazo e enfatiza a necessidade de tratamento mais precoce e eficaz¹.

O tratamento medicamentoso com esteróides permanece sendo a opção principal, sendo possível, em casos selecionados, o tratamento cirúrgico. Perspectivas futuras visam a melhora cognitiva, além do controle das crises³.

Outros medicamentos, tais como o ácido valpróico, os benzodiazepínicos, os corticosteróides e a piridoxina têm sido utilizados mas, na maioria dos estudos, a resposta não tem sido comparável à do ACTH. A Vigabatrina (VGB) é uma droga que têm eficácia no tratamento da SW, principalmente quando secundária à esclerose tuberosa⁹.

Nesses últimos anos houve muitas evoluções no sentido de detectar qual etiologia da síndrome devido às melhorias tecnológicas. No entanto, no que se refere à fisiopatologia e à terapêutica muitos estudos ainda são necessários, pois os tratamentos entre especialistas variam bastante em relação às medicações, doses e duração.

A literatura científica dá importância pertinente ao tema, com muitos artigos acerca das principais hipóteses etiológicas, tratamentos e prognóstico. Existem ainda poucos trabalhos recentes realizados no Brasil que disponham de uma grande amostra comparando a terapêutica utilizada e a evolução desses pacientes a curto e longo prazo^{9,11,14}.

Dada a importância do assunto, o presente estudo se propôs a analisar as características clínicas, epidemiológicas, eletroencefalográficas, terapêuticas e evolutivas de uma ampla amostra de pacientes com SW acompanhados em hospital terciário público e clínica particular de Curitiba por um período de pelo menos 12 meses, de modo que a nossa experiência possa contribuir de forma relevante com a literatura científica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

- ✓ Avaliar a evolução clínica e eletroencefalográfica dos pacientes com Síndrome de West atendidos em hospital terciário e em clínica particular de Curitiba.

1.1.2 Objetivos específicos:

- ✓ Classificar a Síndrome de West de acordo com a etiologia;
- ✓ Estudar os aspectos clínicos, eletroencefalográficos e de neuroimagem;
- ✓ Avaliar a evolução para outra epilepsia, especificamente a Síndrome de Lennox-Gastaut.
- ✓ Analisar a eficácia da primeira, segunda, terceira e quarta opções terapêuticas associadas;
- ✓ Comparar os fatores de risco associados à evolução;
- ✓ Verificar a existência de relação entre prognóstico clínico e evolução eletroencefalográfica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Os EI foram descritos pela primeira vez em 1841 pelo Dr James West em uma carta à revista Lancet, na qual ele relatou o caso de seu próprio filho, referindo que este possuía “uma forma peculiar de convulsões do lactente”⁴ (caracterizada por salvas de espasmos, durante as quais sua cabeça era projetada anteriormente em direção aos joelhos. Em seguida, havia um relaxamento, voltando-se à posição normal. Ocorriam três ou mais ataques como esse ao longo do dia, durando cerca de dois a três minutos cada)¹¹.

O epônimo Síndrome de West (SW) foi criado por Gastaut e colaboradores, na década de 1960, para descrever esta condição, que hoje é universalmente reconhecida como uma tríade composta por espasmos em salvas, atraso ou declínio neuropsicomotor e hipsarritmia¹¹.

Em 1952, Gibbs e Gibbs descreveram o padrão eletroencefalográfico denominado “hipsarritmia”⁹. Esta se define como uma atividade elétrica cerebral caótica, polimórfica, de grande amplitude e baixa frequência (ritmos delta e teta) e com espículas multifocais superpostas¹¹.

Quando os EI foram reconhecidos na comunidade médica antes desta carta, era uma doença rara e sem tratamento claro. Mais de 170 anos depois, esta forma rara de epilepsia infantil tem mais opções de tratamento e etiologias identificadas, mas ainda pode ser tão angustiante e difícil de tratar como no caso do filho do Dr. West¹⁵.

2.2 DEFINIÇÕES

EI também conhecidos como espasmos epilépticos (EE) no mais recente esquema de classificação proposto pela ILAE é uma forma muitas vezes devastadora de epilepsia com início no primeiro ano de vida¹⁶.

A infância é o período de maior risco para crises epilépticas e os EE são a encefalopatia epiléptica mais frequente do primeiro ano de vida. A morbidade deste tipo de epilepsia é muitas vezes significativa¹⁷.

São caracterizados como uma encefalopatia epiléptica infantil precoce (EEIP) e associados a uma parada neurocognitiva ou regressão. Embora predominantemente

ocorrendo durante a infância, eles podem persistir além dela ou, raramente, recorrer ou desenvolver-se pela primeira vez na primeira infância. Conseqüentemente, a terminologia "espasmos epiléticos" foi adotada como um termo mais apropriado¹⁸.

A parada no desenvolvimento ou regressão não são essenciais para o diagnóstico e podem estar ausentes se o diagnóstico dos espasmos e da hipsarritmia forem feitos logo após o seu início¹⁹.

A SW continua a ser uma das mais emblemáticas, mas também enigmática das "encefalopatias epiléticas"²⁰.

A descrição completa desta síndrome, no entanto, se deve a Vasquez e Turner²¹ que, em 1951, correlacionaram os achados clínicos ao padrão de anormalidade eletroencefalográfica, e como tal, incluíram esta doença na classificação das epilepsias.

As crises breves que caracterizam os EI podem ser tão sutis a ponto de escapar à detecção ou promover erros diagnósticos. No entanto, este achado clínico muitas vezes sutil é surpreendido por EEG anormal e enorme risco de comprometimento global do desenvolvimento²².

Hypsarhythmia foi um termo usado por Gibbs em Chicago para representar a "arritmia montanhosa". É uma característica obrigatória que distingue a SW das outras epilepsias com EI. Esses achados estão de acordo com outra observação importante e original de Gibbs, a saber, que a hipsarritmia é um fenômeno relacionado à idade e praticamente não ocorre em maiores de cinco anos. Conseqüentemente, a SW pode ser simplesmente uma expressão precoce de um espectro mais amplo de epilepsias relacionadas com EI que partilham causas subjacentes semelhantes, bem como a extensão e localização de lesões cerebrais. Isso implica fortemente que outros fatores influenciam o momento do início das convulsões e que os EI representam um espectro de distúrbios etiologicamente relacionados²³.

Os EI, além de serem um tipo de crise, correspondem a uma síndrome de múltiplas causas. De acordo com a classificação das epilepsias e das síndromes epiléticas da ILAE, a síndrome clássica, também conhecida como SW é caracterizada por espasmos, atraso ou regressão no desenvolvimento psicomotor e EEG com hipsarritmia⁹.

Sua incidência ocorre entre 2 e 3,5 por 10.000 nascidos vivos²⁴, com pico de incidência aos 6 meses de idade e menos de 10% dos casos após 12 meses de vida¹⁵. A taxa média de prevalência é de 0,25 por 1000 crianças¹.

A maior incidência foi relatada a partir das latitudes geográficas mais elevadas: Suécia, Finlândia e Dinamarca e a menor incidência nos Estados Unidos da América (EUA), Grã-Bretanha e Coréia. Não está claro se há essa diferença de fatores ambientais ou predisposição genética específica¹⁷.

Aproximadamente 50% dos pacientes que iniciam crises convulsivas antes de 12 meses de vida, excluindo o período neonatal, sofrem de SW¹³.

O diagnóstico e o tratamento são particularmente desafiadores, devido às consequências associadas ao resultado cognitivo. Apesar da melhoria do diagnóstico precoce e do tratamento adequado, o prognóstico da SW continua a ser deficiente e 75 a 90% dos pacientes têm atraso mental e 50 a 60% das crianças têm convulsões recorrentes aos cinco anos de idade².

Em 20-30% dos pacientes, os EI evoluem para a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Nos outros 20 a 30%, transformam-se em epilepsia focal ou multifocal, embora apenas alguns estudos detalhados em pacientes cuja epilepsia evoluiu para epilepsia focal foram documentados²⁵.

Os pacientes com EI não respondem aos tratamentos com fármacos antiepilépticos convencionais. As diretrizes e revisões recomendam o tratamento com hormônios como o ACTH ou vigabatrina. No entanto, os espasmos persistem em 33% a 56% dos pacientes, apesar do uso desses tratamentos efetivos. Além disso, os tratamentos utilizados atualmente variam na maioria das instituições devido a fatores como custo, perfis de efeitos adversos ou disponibilidade de fármacos recomendados²⁶.

A falta de tratamento rápido e bem-sucedido muitas vezes resulta em neurodesenvolvimento adverso. Dada esta urgência e o impacto da terapia malsucedida no desenvolvimento, os profissionais empregam rotineiramente tratamentos de alto risco incluindo corticosteróides, hormônio adrenocorticotrópico e vigabatrina²⁷.

2.3 SINTOMAS

O elemento clínico fundamental da SW é o espasmo que costuma ser em 70% dos casos em flexão. Esses espasmos consistem em contrações bruscas, breves, na maioria das vezes simétricas, maciças, nas quais predominam a flexão da cabeça sobre o tronco, os membros superiores se elevam e fletem diante do tronco e esse se

flete sobre o abdome. Repete-se em séries de três a quatro espasmos ou salvas de 30 a 50 espasmos consecutivos⁶. Os espasmos tendem a ocorrer com o despertar ou ao adormecer¹⁵.

Fenômenos clínicos que podem estar associados ao espasmo antes, durante ou após a crise incluem cianose, palidez, desvio ocular e / ou alteração no padrão respiratório. Choros ou gritos podem preceder ou seguir a fase ictal¹⁷.

Alguns estudos propuseram anteriormente que a EEIP, SW e a SLG existem como um espectro clínico, modificado por aspectos de desenvolvimento. Todas essas síndromes mostram diferentes graus de anormalidades na atividade elétrica de fundo do EEG, estão fortemente associadas com atraso no desenvolvimento, e têm tipos de convulsões "menores generalizadas", incluindo os EI²³.

Existem crianças com espasmos cujo EEG interictal não mostra hipsarritmia ou qualquer uma das suas variantes. O espasmo não-epiléptico benigno tem sido relatado por alguns e estas crianças têm um excelente prognóstico com um EEG normal. De acordo com os conhecimentos atuais, um EEG normal exclui o diagnóstico de SW²⁸.

Em resumo, EE é um tipo de convulsão única. Embora possa ser um achado comum na infância, onde frequentemente faz parte da SW clássica, sua ocorrência provavelmente identifica um espectro de epilepsia associada ao EE que compartilha causas comuns. As diferenças nas características clínicas entre os vários grupos de pacientes com EE podem refletir manifestações relacionadas com a idade de um processo subjacente e não entidades eletroclínicas distintas (isto é, síndromes)²³.

Os espasmos geralmente são indicativos de uma verdadeira encefalopatia epiléptica, especialmente quando estão associados com hipsarritmia no EEG¹². A natureza breve desses eventos, bem como a similaridade com outros movimentos (mioclonia benigna do sono, reflexo de Moro, etc.), pode levar a um atraso no diagnóstico¹⁵.

Recentemente, foi demonstrado que cerca de um terço dos lactentes com espasmos não eram suspeitos de ter epilepsia quando visto pela primeira vez por um médico¹². Por isso, quando possível, é útil para os profissionais observar diretamente os eventos ou registrá-los com vídeo-EEG. Se isso não for possível, os relatos parentais consistentes com EI devem causar investigação¹⁵.

2.4 FISIOPATOLOGIA

A patogênese subjacente da SW não é totalmente compreendida. A hipótese é que a encefalopatia é um reflexo da desorganização dos ritmos cerebrais normais devido a uma perturbação nas redes neuronais¹⁷.

Os mecanismos fisiopatológicos são ainda causa de muitas discussões. Para Vasquez e Turner²¹, como para Gibbs e Gibbs²⁹, as alterações clínico-eletroencefalográficas seriam explicadas por uma liberação ou excitação do tronco cerebral. Jeavons e Bowder³⁰ acreditam que deva ocorrer liberação de mecanismos subcorticais a partir de lesões corticais, ou excitação incoordenada de estruturas subcorticais lesadas. Os autores estabeleceram consenso no fato de que tanto a natureza clínica das crises como a alteração hipsarrítmica observada ao EEG, têm relação muito importante com a idade e grau de maturação do Sistema Nervoso Central (SNC).

Os mecanismos básicos subjacentes à SW, hipsarritmia e declínio cognitivo são desconhecidos¹.

A hipótese do excesso de hormônio liberador de ACTH sugere que ele pode desempenhar um papel importante na patogênese de EI. O início e diversas etiologias estruturais, metabólicas e genéticas de EI sugerem que há uma via comum final que atua durante o período de maturação do cérebro infantil¹.

A resposta ao estresse, desencadeada pelas etiologias subjacentes a outros espasmos, ativa genes do CRH que expressam neurônios no núcleo central da amígdala, que estimulam a liberação do CRH do núcleo paraventricular hipotalâmico para o sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. Isso estimula a secreção de ACTH da glândula pituitária a ativar a secreção de GC pelas glândulas supra-renais¹.

O CRH aumenta a excitabilidade neuronal límbica por supressão após hiperpolarização e potencialização da transmissão glutamatérgica. Isso pode levar a convulsões e morte neuronal no hipocampo. O efeito do CRH é exacerbado na infância porque esses receptores são mais abundantes durante este período de desenvolvimento¹.

O ACTH exerce um efeito de *feedback* negativo através da regulação do CRH pelo núcleo central da amígdala via receptores de melanocortina¹.

Os GC reduzem a expressão do CRH no núcleo periventricular do hipotálamo via *feedback* negativo. No entanto, eles não atuam através de receptores de melanocortina para reduzir os níveis desse hormônio no núcleo central da amígdala¹.

2.5 ETIOLOGIA

As crianças com EI foram convencionalmente divididas em casos sintomáticos e criptogênicos, dependendo se a causa subjacente é conhecida. As condições que levam a EI sintomáticos são diversas e incluem lesões cerebrais focais ou multifocais de início pré-natal, perinatal ou pós-natal, anormalidades cromossômicas ou mutações de um único gene, com ou sem malformação cerebral demonstrável e, raramente, erros inatos do metabolismo³.

Os EI criptogênicos não possuem uma etiologia conhecida, mas compartilham os atrasos de desenvolvimento anteriores. Finalmente, espasmos idiopáticos infantis ocorrem em pacientes com desenvolvimento normal antes do aparecimento de espasmos e sem uma causa identificável. Este grupo continua a diminuir de tamanho à medida que mais testes revelam causas previamente desconhecidas de EI¹⁵. Atualmente, não há causa identificável em aproximadamente 20% dos lactentes, descritos como criptogênicos³.

O relatório do consenso norte-americano sobre os EI simplifica esta categorização a uma dicotomia e define EI sintomáticos como aqueles pacientes com desenvolvimento anormal e / ou com uma etiologia clara para os EI e espasmos criptogênicos como aqueles ocorrendo no contexto do desenvolvimento normal sem uma etiologia clara¹⁵.

Até agora, diferentes opiniões foram sugeridas sobre a classificação etiológica da SW. A proposta mais recente da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE propõe ainda a substituição destes termos por categorias etiológicas específicas, incluindo genéticas, estruturais / metabólicas e desconhecidas⁸.

Dentre os casos sintomáticos, podemos ainda classificar as causas da SW como pré, peri ou pós-natais¹¹.

A maioria dos estudos relata que 20 a 30% dos casos são decorrentes de fatores pré-natais, 15% a 56% perinatais e 8% a 14% pós-natais⁹.

As causas pré-natais incluem malformações corticais e outras causas genéticas mas também são responsáveis por até metade das etiologias sintomáticas¹⁵.

Os eventos perinatais incluem acidentes vasculares cerebrais e encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI). Não está claro por que pacientes com estas condições desenvolvem EI e outros não, mas pode haver predisposição genética¹⁵.

Recentemente, foi relatado um aumento na incidência de SW perinatal, e a EHI foi identificada como a etiologia mais comum nesses estudos¹⁵.

A taxa de hipóxia encontrada em estudos realizados no Paquistão, Brasil, EUA, Inglaterra e Finlândia foram 69, 35, 13, 12 e 6%, respectivamente. Este resultado foi interessante, uma vez que revelou a diferença em termos de frequência de partos hipóxicos e as variações etiológicas entre os países com base nos seus níveis de desenvolvimento, e destacou a importância de etiologias evitáveis no desenvolvimento da SW⁸.

Foram obtidos avanços significativos nestes últimos anos, especialmente no que se refere às técnicas de imagem e à investigação genética de distúrbios do desenvolvimento neurológico. Apesar de um número crescente de microdeleções recentemente descritas (por exemplo, del 1p36) e mutação genética (por exemplo, em genes ARX e CDKL5) associada a EI, apenas poucos dados estão disponíveis na literatura relativamente a uma causa genética².

Sem dúvida, mais da ponta do *iceberg* da SW “criptogênica” irá derreter com os avanços na genética molecular e possivelmente da neuroimagem de alta resolução (por exemplo, RNM 5T – Ressonância Nuclear Magnética de 5 Teslas). Conseqüentemente, isso deve melhorar o aconselhamento e pode evitar a necessidade de investigações adicionais e potencialmente mais invasivas²⁰.

Com os avanços no campo do diagnóstico, até 80% dos casos de SW têm etiologia elucidada. Estes autores afirmam que uma ampla investigação com exames metabólicos e de neuroimagem deve ser realizada em todos os pacientes com SW¹¹.

A etiologia da SW é variável e compreende condições hereditárias e ambientais. Em certa medida, esta condição também causa algumas dificuldades para se chegar a um diagnóstico preciso. Portanto, a investigação de fatores etiológicos, especialmente as causas genéticas, podem fornecer *insights* importantes sobre os mecanismos subjacentes à síndrome³¹.

A definição clara de uma etiologia é de grande relevância na medida em que orienta o tratamento. Um bom exemplo são as displasias corticais com possibilidade de abordagem cirúrgica. Outro exemplo é a constatação de que pacientes com SW e esclerose tuberosa se beneficiam da VGB para o controle dos espasmos. Podemos citar ainda, a boa resposta com o uso da piridoxina em pacientes com epilepsia dependente de piridoxina, entidade presente no amplo espectro de possíveis causas da SW. A identificação da etiologia também é importante na medida em que nos permite estimar um prognóstico. Embora haja exceções, considera-se que os casos sintomáticos possuem evolução menos favorável, enquanto os criptogênicos tem prognóstico melhor, com maior probabilidade de resposta ao tratamento e menor risco de evolução para a SLG. Crianças com SW criptogênica podem inclusive ter boa performance cognitiva¹¹.

Assim, o subgrupo de EI criptogênicos pode ser o melhor modelo para compreender a eficácia de diferentes opções terapêuticas¹⁰.

Na avaliação da eficácia das diferentes terapias no tratamento de EI a grande maioria dos estudos, incluindo *United Kingdom Infantile Spasms Study* (UKISS) e *International Collaborative Infantile Spasms Study* (ICISS), não conseguiram abordar a heterogeneidade da sua causa. Há pelo menos 60 causas diferentes de EI. Isto é importante, se não crucial, porque as diferentes respostas a um tratamento específico podem depender primariamente da causa subjacente e não do tratamento. Isto é exemplificado no Complexo Esclerose Tuberosa (CET), onde a VGB é claramente a terapia mais eficaz e agora é reconhecida como a droga de primeira escolha no tratamento de espasmos causados por este distúrbio¹⁹.

É importante, portanto, estabelecer um protocolo de abordagem dos pacientes no sentido de se obter uma etiologia precisa. Este protocolo deve começar por anamnese detalhada e pela análise dos eventos da gravidez, do parto e do período neonatal¹¹.

2.6 ELETROENCEFALOGRAMA

O conceito de "encefalopatias epilépticas", como a SW, se baseia no pressuposto de que a atividade epileptogênica ictal e eletrográfica agressiva em curso, durante o período de maturação cerebral, é a principal causa de deterioração cognitiva

progressiva possivelmente mediada por mudanças na conectividade cerebral e diminuída neurogênese³².

A hipsarritmia é o padrão eletroencefalográfico característico da SW e sua presença frequentemente precede a regressão do DNPM. Na descrição clássica, Gibbs e Gibbs²⁹ a definiu como ondas lentas aleatórias, de alta voltagem, acompanhadas de picos focais, multifocais ou generalizados, com variabilidade acentuada ao longo do tempo. Posteriormente, foram descritas variações de hipsarritmia, denominadas coletivamente hipsarritmia modificada, que incluem hipsarritmia com (1) assimetria de voltagem, (2) preservação da sincronia inter-hemisférica, (3) um foco epiléptico único, (4) atenuação episódica da voltagem, (5) escassez de descargas epileptiformes ou (6) pseudo-normalização periictal. Embora estas variações possam ter implicações clínicas, especialmente no que se refere à localização do foco epileptogênico, a hipsarritmia modificada não é equiparada a doença mais leve e não indica um prognóstico mais favorável. A maioria das descrições contemporâneas a consideram como um fenômeno "tudo ou nada" e requerem uma voltagem elevada (a medida consistente do pico-vale de ondas lentas não epileptiformes excedem 200 ou 300 μV), desorganização (perda do gradiente voltagem-frequência ântero-posterior na vigília) e descargas epileptiformes multifocais (decorrentes de pelo menos três eletrodos não vizinhos envolvendo ambos os hemisférios)²².

Dada esta definição relativamente simples, e que a hipsarritmia está entre as anomalias mais dramáticas dos EEG existentes, pode-se esperar que os neurofisiologistas mais experientes, especialmente os pediátricos, concordem consistentemente quando a hipsarritmia está presente ou ausente. De fato, Gibbs achou que o reconhecimento da hipsarritmia era mais fácil do que a detecção da espícula de 3 Hz, para a qual a confiabilidade diagnóstica parecia ser excelente em um estudo de epilepsia de ausência infantil. Alternativamente, pode-se argumentar que as avaliações de voltagem e desorganização são bastante subjetivas e desafiadoras em casos limítrofes. Isso se reflete em uma recente falha em chegar a um consenso sobre uma definição estrita de hipsarritmia²².

Alguns autores como Traitruengsakul et al.³³, tem se preocupado em criar *softwares* com algoritmos capazes de localizar descargas epiléticas mesmo na presença de um fundo caótico ao EEG durante a hipsarritmia. O objetivo é proporcionar uma avaliação quantitativa e objetiva da anormalidade elétrica relevante.

Nesse estudo os resultados foram comparados com a identificação de picos pelos eletrofisiologistas. Os resultados mostraram uma média de verdadeiro positivo e falso positivo de 98 e 7%, respectivamente, demonstrando que o *software* desenvolvido pode potencialmente ser utilizado na prática clínica para auxiliar na identificação dessas descargas.

Além disso, as variações de hipsarritmia podem fazer o diagnóstico de EI desafiador, pois mesmo os neurofisiologistas experientes tendem a interpretá-la de forma diferente, o que pode ter implicações graves no tratamento da criança²⁴.

O EEG deve ser realizado o mais precocemente possível em situações de EI. Quando possível, o vídeo EEG de 24 horas é preferível. No entanto, um vídeo EEG de rotina pode ser adequado para fazer o diagnóstico, especialmente quando as características da hipsarritmia estão presentes no período interictal. Uma vez que o sono é uma parte importante da avaliação eletroencefalográfica, todos os esforços devem ser feitos para incluir o sono não-REM como parte da avaliação do EEG, pois a hipsarritmia pode estar presente nesta fase do sono e ausente enquanto a criança está acordada. Até 1/3 dos pacientes com espasmos não terão hipsarritmia ou podem ter outras anormalidades ao EEG. Nestes casos, se os espasmos são consistentes a avaliação e o tratamento devem continuar em conformidade. O EEG é útil para o diagnóstico, bem como para a resposta ao tratamento. Há provavelmente pouca utilidade na repetição do EEG em pacientes respondendo ao tratamento a menos que o diagnóstico esteja em questão ou se o EEG era normal anteriormente¹⁵.

Monitorização pré-sintomática com EEG é recomendado em populações de alto risco, como crianças com CET. Também para avaliação de espasmos sutis, a monitorização com EEG prolongado tem sido apoiada com estudos de vídeo-EEG de 8-24 h de duração. Estas recomendações não são viáveis para a maioria dos serviços devido à limitação de recursos¹⁷.

Deve-se notar também que não há consenso sobre a duração ideal do acompanhamento eletroencefalográfico para confirmar a resolução da hipsarritmia³⁴.

Na CET os autores concluíram que o EEG é o melhor indicador para o controle das crises. Outro fator de impacto prognóstico é a localização e o tamanho dos tubérculos intracerebrais, sendo que os episódios convulsivos mais precoces ocorrem quando os tubérculos estão localizados nas regiões posteriores³⁵.

2.7 DIAGNÓSTICO

Infelizmente, devido à sutil e breve natureza dos espasmos em alguns pacientes, pode haver atrasos no diagnóstico¹⁵.

Entre os fatores que influenciam o resultado desses espasmos, parece que o atraso do diagnóstico/atraso do tratamento é aquele que os médicos podem potencialmente modificar mais. Em um estudo francês, o diagnóstico não foi observado na primeira consulta em 38% dos casos examinados, sendo o diagnóstico incorreto comumente o refluxo gastroesofágico ou nenhuma anormalidade. Como consequência, o tempo total decorrido desde o primeiro sintoma até o diagnóstico e o início do tratamento variou de alguns dias a 44 semanas com um pico às 4 semanas¹².

Em um estudo na Bélgica os autores ressaltaram o reconhecimento adequado da doença por pediatras e neurologistas pediátricos e um sistema de encaminhamento rápido. Além disso, foi demonstrado que o tempo médio desde o surgimento do primeiro sintoma até a primeira visita a um médico foi de 4 semanas, sugerindo que o diagnóstico errado pelo médico provavelmente não é o único fator que leva ao atraso no diagnóstico. É possível que muitos pais não reconheçam os sintomas ou não ouvirem falar em EI¹².

A história deve se concentrar na semiologia dos eventos, frequência, salvos versus espasmos únicos, mudanças no desenvolvimento ou atrasos antes do aparecimento de espasmos, intercorrências na gestação ou nascimento e história familiar de eventos semelhantes em lactentes³⁶⁻³⁸.

O exame físico deve concentrar-se na identificação de estigmas neurológicos da doença, que podem identificar pacientes com CET, neurofibromatose ou outras síndromes neurocutâneas. Outras características sindrômicas observadas ao exame também podem ajudar na avaliação para causas genéticas^{39,40}. A trissomia do 21 (T21) isoladamente responde por 3-6% dos casos e quase sempre é diagnosticada antes do início dos espasmos^{41,42}. EI familiares são raros, mas podem ter mutações genéticas específicas¹⁵.

A imagem não é necessária para fazer o diagnóstico de espasmos, mas é o método mais importante para identificar a etiologia e / ou direcionar testes adicionais. Cinquenta a 73% dos pacientes apresentam uma etiologia identificável na ressonância magnética encefálica. No entanto, 5 a 20% dos pacientes podem apresentar anormalidades estruturais não identificadas¹⁵.

É recomendado que a RNM encefálica seja realizada o quanto antes. A repetição pode ser útil se a imagem inicial for normal e outros testes não forem informativos. A menos que haja outros fatores que sugiram que a repetição da neuroimagem deva ser feita com mais urgência, recomenda-se que a repetição seja adiada até 24 - 36 meses, a fim de melhorar o resultado. Um paciente refratário pode repetir a imagem mais precocemente. Eles podem se beneficiar da ressecção cirúrgica³⁶.

A tomografia computadorizada (TC) não é considerada adequada para avaliar a maioria das causas de EI, mas é reconhecido que em algumas áreas do mundo, esta é a única imagem de diagnóstico disponível⁴³. Ela pode ajudar a identificar evidências de lesão cerebral prévia, infecção ou tumores que possam ser causa de espasmos⁴².

Após história, exame físico, EEG e RNM encefálica são realizados cerca de 70% dos diagnósticos. Existem poucos estudos sobre a avaliação recomendada para EI além da imagem. Os estudos com maiores resultados são os estudos genéticos, mas há uma variedade de painéis e genes candidatos em EI. Os *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) e o *Comparative Genomic Hybridization* (CGH) são opções atraentes, mas podem perder algumas mutações patogênicas ou também identificar *Variants Unknown significance* (VUS) ¹⁵.

As mutações patogênicas podem ser identificadas em cerca de 10 - 23,5% dos pacientes sem etiologia conhecida, com VUS presentes em 14,8%^{42,44}. Pacientes com atraso têm alterações mais frequentes. Candidatos a genes relacionados aos EI incluem: SCN1A, SCN2A, MAGI2, YWHAD, HIP1, deleção 9p, 15q11 duplicações, GABRB3, uma translocação desequilibrada t, ARX, CDKL5, TSC1 e 2, T21, deleção de 1p36, e possíveis mutações PNPO nos casos de epilepsias dependentes de piridoxina com EI, bem como outros^{40,41,45-47}. O cariótipo é frequentemente realizado e pode detectar translocações e outros rearranjos perdidos no *microarray*, mas os resultados têm sido baixos, exceto em síndromes notáveis antes do início dos espasmos, como a T21¹⁵.

Acredita-se que a etiologia genética desempenhe um papel proeminente na maioria dos pacientes com SW, e um conjunto de genes recentemente foram relatados como portadores de mutações em vários pacientes⁴⁸⁻⁵⁰. Primeiramente, foram identificadas mutações em dois genes associadas ao cromossomo X, ARX e CDKL5³¹.

Estudos subsequentes de grande porte também confirmaram que as mutações nesses dois genes estão entre as causas mais comumente conhecidas⁵¹⁻⁵⁴. Além disso, as variações genéticas em vários outros genes, incluindo GRIN1, SPTAN1, SLC25A22 e STXBP1, foram encontradas em pacientes usando uma abordagem de sequenciamento de genes candidatos e foram fortemente implicados nesta síndrome⁵⁵⁻⁵⁸. A aplicação de híbrido genômico comparativo (CGH) e técnicas de microarray SNP identificaram alguns poucos genes raros e fortes candidatos que contribuem para o risco de SW, como FOXG1, MAGI2 e MEF2C⁵⁹⁻⁶¹.

Devido à marcada heterogeneidade subjacente cada variante genética provavelmente responde por uma pequena proporção de casos. Portanto, muitos outros genes associados à SW são possíveis de serem descobertos como resultado de avanços na sequenciação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e aumentos no tamanho da coorte⁶².

“Mutações de novo” em DNMT3A são compartilhados entre EE, Transtorno do Espectro Autista (TEA) e deficiência intelectual (DI), indicando ainda mais que esse gene pode estar envolvido no aparecimento de distúrbios neuropsiquiátricos esporádicos³¹.

Painéis de genes podem identificar causas genéticas não evidentes em outros testes genéticos e tipicamente apresentam melhor custo benefício do que testes de genes individuais passo a passo¹⁵.

Para aqueles sem causa recomenda-se, após avaliação clínica inicial e RNM, uma hibridização genômica comparativa (*CGH array*) seguida por um painel genético de epilepsia, se pelo microarray não for definido, bem como exames para pesquisa metabólica¹⁷.

Erros inatos do metabolismo são detectados em até 5% dos casos. Os pacientes com espasmos de início precoce e / ou refratários ao tratamento justificam uma avaliação metabólica. Esses testes podem incluir o perfil de acilcarnitinas, carnitina total e livre, glicose e lactato no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR), piruvato sérico, ácidos orgânicos na urina, aminoácidos no sangue e no LCR, e piridoxal - 5'- fosfato no LCR⁴².

As etiologias metabólicas são raras, mas também reconhecidas. Deficiência Piridoxina, deficiência de biotinidase, síndrome de PEHO, distúrbios mitocondriais, deficiência de cofator de molibdênio e hiperglicemia não-cetótica foram todos descritos⁶³.

A questão do custo das investigações em SW é importante. O custo cumulativo de todas as investigações potenciais é significativo, particularmente para as famílias com nenhum ou limitado seguro de saúde. Há um impacto financeiro na repetição da neuroimagem e particularmente no sequenciamento de última geração (painel genético de epilepsias)²⁰.

O diagnóstico diferencial é amplo e, portanto, é importante que a avaliação siga um processo passo a passo para limitar a realização de exames desnecessários¹⁵.

2.8 TRATAMENTO

EI têm uma fármaco-sensibilidade distinta e frequentemente não demonstram resposta ou apenas uma resposta limitada aos fármacos anti-epilépticos convencionais. Há alguma evidência de que o reconhecimento precoce e o tratamento podem levar à cessação de espasmos em casos selecionados e pode melhorar o neurodesenvolvimento e posterior resultado cognitivo¹⁹.

A literatura sobre tratamento preferencial é inconsistente e às vezes conflitante, sugerindo múltiplas opções de tratamento e regimes de dosagem. Os tratamentos mais aceitos são ACTH, corticosteróides orais (CO) e VGB, mesmo que outras terapias tenham sido utilizadas⁶⁴. Apesar das declarações de consenso, pesquisas recentes de neurologistas infantis mostraram pouca concordância quanto à melhor terapia inicial, forma de administração e medicação adjuvante^{65,66}.

O mecanismo pelo qual corticosteróides (esteróides) agem em EI não está claro. A hipótese é a modificação da expressão do CRH, mas uma discussão mais detalhada está fora do âmbito desta revisão. Diferentes tipos, regimes e doses de esteróides têm sido utilizados no tratamento de EI por quase 60 anos. Estes incluem preparações intramusculares, ACTH (corticotrofina) e seu equivalente sintético, tetracosactida e preparações orais, dexametasona, hidrocortisona e prednisolona. A metilprednisolona intravenosa pulsada tem sido raramente utilizada no tratamento de espasmos geralmente seguido por um curso de prednisolona oral. Os corticosteróides têm sido extensivamente estudados em ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos abertos. O ACTH está disponível na forma "natural", derivada de fontes bovinas ou suínas nos EUA, ou como um produto sintético, tetracosactida, no Reino Unido. Tetracosactida está predominantemente disponível na Europa, é

consideravelmente mais barato que o ACTH natural e tem uma duração mais longa de ação de 24-48 h, permitindo que ele seja administrado em um regime de dias alternados. ACTH 80-100 UI é equivalente a tetracosactida 1 mg. Nenhum estudo duplo cego comparou essas duas preparações no tratamento de EI recentemente diagnosticados¹⁹.

Com relação às intervenções, o primeiro relato de hormônios utilizados terapeuticamente em epilepsia foi publicado por McQuarrie et al⁶⁷. Ele observou convulsões induzidas em pacientes epiléticos, aumentando-se a ingestão de água e dando hormônio antidiurético (ADH). Foi proposto o uso da desoxicortisona para causar efeitos opostos e, portanto, poderia ter propriedades antiepiléticas. Após administração da substância houve resolução completa das convulsões. Estudos mais específicos sobre o papel dos corticosteróides no tratamento de EI, adicionado à riqueza de dados relativos a esta condição levaram a recomendações da Academia Americana de Neurologia (AAN), bem como da Cochrane para que as terapias hormonais sejam a melhor intervenção^{64,68}.

Classicamente, desde o relato original de Sorel e Dusaucy-Bauloye⁶⁹ em 1958, admite-se que o ACTH é eficaz para o tratamento da SW, principalmente para os casos criptogênicos.

As diretrizes da AAN e da Child Neurology Society (CNS) concluíram que o ACTH ou a VGB podem ser úteis para o tratamento de curto prazo, sendo o ACTH considerado preferencialmente em relação à VGB⁶⁴.

No entanto, quase metade dos pacientes cujos espasmos foram uma vez controlados experimentam recidiva⁷⁰.

O relatório do consenso americano concluiu que não haviam evidências suficientes para definir a dose ótima de ACTH e a duração do tratamento. Adicionalmente, o momento e a frequência do tratamento não foram abordados por estes relatórios⁷¹.

A maioria dos estudos utilizam doses de ACTH que variam de 0,2 UI / kg a 150 UI / m², mantendo a dose elevada entre 1 – 6 semanas, com uma duração total do tratamento que varia entre 4 e 12 semanas. Com esta terapia hormonal, a cessação de espasmos é conseguida em 87% dos estudos com grau I de evidência, em 42% nos trabalhos com grau II de evidência, e entre 54-80% de pacientes incluídos nos estudos com grau III de evidência. O tempo de resposta a partir do início do tratamento

variou de 7 a 12 dias. A resposta ao ACTH foi maior nos de origem criptogênica do que nos sintomáticos. A taxa de recaídas foi entre 15-33%⁵.

Outro estudo sugere que uma dose diária e elevada de ACTH pode ser eficaz e é um tratamento tolerado para EI⁷¹.

Os estudos que comparam prednisolona oral 2 mg/Kg/dia e ACTH são mínimos. Um estudo de Classe II comparou doses baixas de ACTH (20 UI/dia) com prednisolona oral (2 mg/Kg/dia), ambas administradas durante 2 semanas, e mostraram taxas de resposta de 42% com ACTH e 33% com prednisolona oral. Um estudo de Classe III avaliou doses elevadas de ACTH (150 UI/m²/dia) em comparação com prednisolona oral (2 mg/Kg/dia); Respondedores foram 87% (ACTH) e 29% (Prednisolona). O UKISS foi um grande estudo de Classe III que comparou a prednisolona em dose elevada (40-60 mg/dia) com ACTH sintético e mostrou taxas de resposta semelhantes de 70-76%¹⁹. Go et al⁶⁴. resumiram outros estudos que usaram metilprednisolona intravenosa pulsada seguida de prednisolona oral ou dexametasona e outras formulações de esteróides e concluíram que a evidência era insuficiente para recomendar o uso de qualquer preparação de esteróides diferente de ACTH. Um estudo recente de classe III avaliou o efeito de ACTH (Tetracosactida intramuscular 0,5 mg a cada 48 h) com prednisolona oral diária (40-60 mg/dia) na melhora da hipsarritmia em lactentes com EI recentemente diagnosticados (excluindo CET). Os pacientes tratados com prednisolona apresentaram melhora "significativa". Um estudo prospectivo mostrou que as taxas de resposta eram melhores com ACTH do que com prednisolona oral (55 versus 39%, respectivamente)¹⁹.

Doses mais elevadas de prednisolona em UKISS (40-60 mg/dia divididas em 3-4 doses) do que em estudos clínicos anteriores podem explicar a maior taxa de resposta. Finalmente, as séries de casos utilizando CO em doses elevadas (inicialmente 40-45 mg/dia, aumentaram para um máximo de 60 mg/dia) e CO de "muito alta dose" (8 mg/Kg/dia, máx.560 mg/dia) relataram taxas de resposta em 2 semanas de 67% e 63%. Os ensaios de VGB (100-148 mg/Kg/dia divididas em 2 doses) relataram uma taxa de remissão de 36%. A taxa de resposta à VGB foi maior naquelas com CET em comparação com outras condições (52% e 16%). Os ensaios que compararam o ACTH de baixa dose com a VGB como terapia de primeira linha encontraram uma melhor resposta com o ACTH (74%) do que com a VGB (48%)⁷².

A determinação da eficácia tanto pela resposta imediata como sustentada aos 3 meses permite um quadro clínico mais completo em relação à resposta ao

tratamento. A maioria dos estudos avaliou o desfecho em duas semanas⁷³⁻⁷⁷. Semelhante a outros estudos, descobriu-se que o ACTH estava associado a uma taxa de resposta precoce mais alta do que a VGB ou CO, embora isso não tenha atingido significância estatística para CO^{73,76}. Aos 3 meses, após ter levado em conta a taxa de recidiva, a taxa de resposta sustentada nos tratados com ACTH ainda era significativamente maior em comparação com aqueles tratados com VGB e marginalmente maiores do que aqueles tratados com CO. A diferença nos resultados particularmente entre ACTH e CO pode ser devido ao aumento da taxa de recaída que estava presente neste último grupo.⁷²

Em recursos limitados, o acesso ao ACTH ou à VGB pode não ser viável. De fato, mesmo em muitas partes dos EUA, o custo do ACTH muitas vezes impede a sua utilização como terapia¹⁷.

A VGB é um inibidor da 4-aminobutirato aminotransferase e conduz a níveis elevados de ácido gama-aminobutírico (GABA) - um neurotransmissor inibidor cerebral com poderosas propriedades antiepilépticas - no cérebro¹⁹. Ela é eficaz no controle imediato da SW, particularmente naqueles casos associados com o CET, como patologia de base⁷⁸ com alguns estudos mostrando eficácia superior a 90% nesses casos¹⁵.

O maior estudo randomizado para fornecer evidências de Classe III, UKISS, que excluiu crianças com CET conhecido, randomizou 107 pacientes para corticosteróides ou VGB; Respondedores após 14 dias de tratamento foram 76% (CO) e 52% (VGB)⁷³. Embora as taxas de resposta inicial fossem maiores com os esteróides, o seguimento de longo prazo após 14 meses não demonstrou diferença nas taxas de recidiva entre os dois tratamentos⁷⁹. Entretanto, aos 14 meses e aos 4 anos de idade, as crianças com espasmos criptogênicos que receberam tratamento com esteróides tiveram melhor neurodesenvolvimento do que aqueles que receberam a VGB³. A dose mínima de VGB utilizada no UKISS foi de 100 mg / kg / dia⁷³.

Na *The Lancet Neurology*, Finbar O'Callaghan e colaboradores⁸⁰ apresentam um estudo multicêntrico (ICISS) feito em 102 hospitais em cinco países, o maior estudo randomizado já feito para o tratamento de EI. Este estudo mostra que uma combinação de terapia hormonal (tetracosactide ou alta dose de prednisolona) e VGB é significativamente mais eficaz na interrupção de espasmos entre os dias 14 e 42 do que a terapia hormonal sozinha [espasmos interrompidos em 133 (72%) de 186 em

terapia hormonal com VGB versus 108 (57%) de 191 pacientes com terapia hormonal isolada, diferença de 15% (IC 95%, $p = 0,002$).

Esse estudo pode desafiar o consenso, se ICISS eventualmente apresentar melhores dados de desfecho cognitivo de longo prazo com a terapia combinada⁸¹.

Existe um interesse crescente pelo uso de corticosteróides no tratamento de EI. A prednisolona é atraente devido ao seu baixo custo, pronta disponibilidade em muitos países, facilidade de administração, e evidências crescentes de que pode ser semelhante em eficácia ao ACTH e VGB¹⁵.

A base dessa prática foi elaborada a partir das conclusões de um estudo sobre EI no Reino Unido, que mostrou uma taxa de resposta semelhante do ACTH sintético intramuscular em comparação com doses elevadas de prednisolona oral, e outro estudo retrospectivo, que mostrou uma taxa de cessação dos espasmos de 67% em 15 pacientes tratados com prednisolona¹.

Vários estudos utilizaram posteriormente doses mais elevadas de prednisolona, principalmente 40-60 mg/dia ou dose com base no peso de 8 mg/Kg/dia com uma dose máxima de 60 mg/dia. Estes demonstraram taxas de eficácia semelhante ao ACTH, variando de 67-80%. A taxa de recidiva também foi semelhante ao ACTH ou inferior¹⁵.

O perfil de efeitos secundários da prednisolona foi tolerável e pode ser melhor do que o ACTH. Assim como no ACTH, a resposta é tipicamente dentro de 14 dias e, se não houver cessação completa dos espasmos, ACTH, VGB ou outros tratamentos devem ser considerados¹⁵.

Nos EUA cerca de 88% dos neurologistas pediátricos preconizam o uso do ACTH como primeira escolha para o tratamento da SW, independente da etiologia. No Reino Unido, a escolha do tratamento inicial é influenciada pela etiologia e a VGB é mais frequentemente utilizada como droga de primeira escolha. Na Finlândia, o ACTH também é recomendado por ser uma droga segura, com efeitos adversos bastante conhecidos, e em função da possibilidade de os efeitos colaterais serem atenuados com redução da dose e do tempo de tratamento⁷⁸.

O prognóstico a longo prazo, obviamente, está relacionado não apenas ao controle precoce das crises, mas também à etiologia subjacente⁷⁸.

Outros medicamentos, tais como o valproato de sódio (VPA), os benzodiazepínicos, os corticosteróides e a piridoxina têm sido utilizados, mas na maioria dos estudos, a resposta não tem sido comparável à do ACTH⁹.

O TPM possui vários mecanismos de ação: bloqueio do canal de sódio, agonista do GABA, anidrase carbônica e potente antagonista do glutamato. Glauser et al.⁸² realizou um estudo piloto sobre a eficácia do TPM em EI refratários. As crianças (n = 11, com média de idade de 3,6 meses, intervalo de 3 a 25) receberam uma dose inicial de TPM 25 mg/dia e a dose foi aumentada (até um máximo de 24 mg/Kg/dia) até que os espasmos fossem completamente controlados ou até à dose máxima tolerada. Cinco pacientes experimentaram controle eletro-clínico completo, e outros quatro alcançaram 50% de redução nos espasmos. A dose média em 11 crianças foi de $15 \pm 5,7$ mg/Kg/dia, e o efeito adverso mais comum foi a irritabilidade. Das cinco que atingiram o controle total, duas mostraram cessação completa dos espasmos dentro de 14 dias após o início do tratamento. Os três restantes dentro de 3 meses do início do tratamento. Todos os cinco pacientes permaneceram isentos de crises durante um seguimento médio de 134 dias.

O TPM tem alguma eficácia na resolução dos espasmos, com taxa de resposta variando de 10-48%, com doses de até 30 mg/Kg sendo utilizados e a dose média de 10-16 mg/Kg/dia. A maioria dos estudos são retrospectivos e frequentemente confundidos pelo uso concomitante de outros fármacos antiepilépticos e pequeno número de pacientes¹⁵.

Na prática clínica é uma opção eficaz em pacientes que são refratários ao tratamento com esteróides ou VGB. Embora seja uma DAE eficaz, a tolerabilidade deste medicamento pode limitar a sua utilização em lactentes, particularmente devido aos seus efeitos secundários comportamentais e de supressão do apetite¹⁹.

Na última década, muitos estudos têm sido realizados para comprovar a eficácia dessa medicação no tratamento de EI. Outros estudos prospectivos e retrospectivos relataram 16,6% a 85% de eficácia como terapia adjuvante para EI⁸³⁻⁸⁷. Estes resultados sugerem que o TPM é eficaz e pode ser recomendado para pacientes que não respondem a ACTH, prednisolona e VGB. No entanto, nenhum estudo comparou sua eficácia com as recomendações anteriores. Portanto, estudos que o comparam com as drogas previamente recomendadas são necessários para potencialmente recomendá-lo como uma alternativa para estas drogas¹⁹.

Zonisamida é uma DAE de amplo espectro que compartilha alguns dos mecanismos de ação do TPM. A droga tem sido utilizada no Japão desde 1989, predominantemente para epilepsias focais e EI refratários¹⁹. As doses utilizadas

variam de 4-20 mg/Kg/dia com doses eficazes que variam de 5-12,5 mg/Kg/dia. As taxas de resposta variam de 26-41%. O tempo para resposta é de até 19 dias¹⁵.

Suzuki⁸⁴ avaliou a eficácia a curto prazo da monoterapia com zonisamida em 54 lactentes com idade média de início de espasmos de 6,9 meses que eram intratáveis à piridoxina (vitamina B6), uma medicação de primeira linha comumente usada para o tratamento de EI no Japão.

A zonisamida foi iniciada com 3-4 mg/Kg/dia e aumentada a cada 4 dias até que os espasmos pararam ou a dose máxima de 10-13 mg/Kg/dia foi atingida. Em geral, 20,3% dos lactentes (11 de 54) tiveram resposta, definida como cessação de espasmos e resolução da hipsarritmia. Os espasmos cessaram no prazo de 2 semanas após o início do tratamento e com uma dose média de 7,2 mg/Kg/dia. 64% dos pacientes (7 de 11) permaneceram livres de espasmos no final do seguimento da zonisamida em monoterapia⁸⁴.

A sua semelhança com o TPM, a sua melhor tolerabilidade e a disponibilidade de uma preparação aquosa a tornariam uma opção preferida em relação ao mesmo no tratamento de EI refratários, inicialmente como terapia adjuvante e potencialmente subsequentemente como monoterapia¹⁹.

O levetiracetam tem um novo mecanismo de ação, a ligação à proteína SVA2 que modula a neurotransmissão inibitória. Também inibe o canal de cálcio do tipo N e provoca a modulação dos receptores GABA e glicina. Várias pequenas séries de casos e relatos de casos individuais mostraram alguma eficácia em EI¹⁹.

Gümüs, et al.⁸⁸ usaram o levetiracetam como monoterapia inicial em cinco pacientes com EI criptogênicos recentemente diagnosticados. Dois ficaram livres de espasmos, dois demonstraram uma redução de 50% na frequência de convulsões e um não sofreu nenhuma alteração. As doses começaram a 30 mg/Kg/dia, aumentando para 50 mg/Kg/dia. Nenhum paciente que se tornou livre dos sintomas tinha recaído em um seguimento de 9 meses.

O Nitrazepam (NTZ) é um fármaco antiepiléptico do grupo dos benzodiazepínicos e, ao contrário do clobazam e do clonazepam, raramente é utilizado no tratamento das epilepsias. Seu uso é geralmente restrito ao tratamento de EI, geralmente quando esses têm sido refratários aos corticosteróides e VGB. A dose inicial mais frequentemente utilizada é de 0,2 mg/Kg/dia, aumentando para 1-1,5 mg/Kg/dia. Um único estudo comparou os benefícios do NTZ versus os de ACTH (corticotrofina) em 52 pacientes em um ensaio clínico randomizado multicêntrico de 4

semanas. A eficácia dos fármacos foi avaliada em 48 pacientes, todos com idades de 2 anos. Ambos os tratamentos resultaram em uma redução estatisticamente significativa na frequência de espasmo em relação à linha de base, mas a diferença entre tratamentos não foi significativa. Os efeitos secundários foram semelhantes nos dois grupos de tratamento, mas os efeitos adversos encontrados no grupo tratado com ACTH foram qualitativamente mais graves e exigiram a descontinuação do tratamento em seis doentes⁸⁹.

Nitrazepam é usado em alguns centros como o tratamento de primeira escolha enquanto a investigação etiológica não é concluída. É então substituído por esteróides, em casos sem etiologia identificada, ou por VGB em casos com uma causa identificada, e especificamente naqueles com uma causa estrutural ou genética¹⁹.

Lamotrigina (LTG) tem sido utilizada com algum sucesso em alguns lactentes com espasmos resistentes a esteróides em baixas doses de 0,12-0,5 mg/Kg/dia. A maioria dos pacientes que responderam tinham EE que foram considerados secundários a lesão cerebral. Embora o fármaco seja geralmente muito bem tolerado, a falta de uma preparação aquosa e o longo tempo de titulação para conseguir um potencial efeito terapêutico dificulta a sua utilização em lactentes com EI. No entanto, provavelmente continua a ser uma opção no tratamento de EE de início tardio (não-infantil) e resistentes aos fármacos na SLG^{90,91}.

A Flunarizina é um bloqueador dos canais de cálcio que possivelmente previne ou reduz os efeitos neurotóxicos através do bloqueio dos receptores de glutamato e dos canais de tensão do tipo L. Um ensaio randomizado, multicêntrico, controlado com placebo de flunarizina como uma terapia complementar ao tratamento padrão (VGB, esteróides ou TPM) não demonstrou qualquer efeito benéfico sobre o resultado cognitivo 2 anos após o início dos espasmos⁹².

A dieta cetogênica (DC) é frequentemente utilizada em epilepsias refratárias, incluindo EI, com ou sem o uso concomitante de medicamentos. A resolução dos espasmos foi relatada em 14-65% dos pacientes dentro de 1-3 meses. A proporção da dieta variou de 3:1 a 4:1. A eficácia foi maior em pacientes tratados antes de 1 ano de idade e entre pacientes com etiologia criptogênica. Alguns pacientes que apresentaram melhora no controle de crises foram capazes de reduzir os medicamentos e obter melhorias cognitivas, mesmo sem a cessação completa dos espasmos¹⁵.

No que diz respeito às melhorias cognitivas e comportamentais atribuídas à DC, vários relatórios identificaram melhorias qualitativas. Consequentemente, as recentes declarações de consensos não a recomendam como terapia de primeira linha, mas apoiam o seu papel como uma opção de segunda linha³⁴.

Estudos prospectivos e retrospectivos relataram a eficácia da DC, sugerindo que ela poderia ser administrada a pacientes com EI intratáveis. No entanto, estudos adicionais controlados de grande porte devem ser conduzidos para fornecer evidências adicionais sobre a eficácia deste tratamento²⁶.

Portanto, a VGB e os esteróides, utilizados isoladamente ou em combinação, são geralmente indicados como fármacos de primeira linha no tratamento de EI^{73,80}. Várias outras opções de tratamento [NTZ, piridoxina (e piridoxal fosfato), VPA, TPM, zonisamida] são frequentemente usadas em casos resistentes e em lactentes e crianças que experimentam uma recaída de espasmos após um período inicial de controle. A DC é uma opção de tratamento importante e, idealmente, deve ser considerada no início do curso de EI resistentes a fármacos¹⁹.

Há um grupo de crianças com EI que podem ser candidatas para a cirurgia de epilepsia. As lesões focais em espasmos infantis são apoiadas por achados em registros de EEG em 110/149 em um estudo⁹³ e em 28/67 em outro⁹⁴. Também em neuroimagem (TC/RNM) em 17/37 lactentes⁹⁵ e após a tomografia por emissão de pósitrons (PET) em 5/13 lactentes⁹⁶ e 30/97 lactentes⁹⁷. A cirurgia de epilepsia foi realizada em 23 crianças entre 1-10 meses de idade (média de 9,5 meses), com base em dados de PET e EEG, que foi lateralizada/localizada em todos. Quinze crianças foram submetidas a ressecção cortical e oito hemiesferectomias. No seguimento entre 4-67 meses, 15 ficaram livres de espasmos, 4 tiveram entre 75-90% de melhora dos sintomas e 4 continuaram a ter crises⁹⁶.

Com relação ao desfecho do desenvolvimento, um estudo com 24 crianças com EI (15 meninas) submetidas à cirurgia de epilepsia encontrou-se um aumento significativo no nível de desenvolvimento aos 2 anos após a cirurgia em comparação com os níveis pré-cirúrgicos⁹⁸. A idade mais jovem na operação correlaciona-se com um melhor resultado^{93,99}. Quanto maior o período de duração da convulsão antes da intervenção cirúrgica menor pontuação na escala Vineland¹⁰⁰. Isto é ainda confirmado pelo estudo de Loddenkemper et al¹⁰¹. que encontrou que um melhor resultado de desenvolvimento foi encontrado no grupo de intervenção cirúrgica precoce.

A cirurgia precoce (por exemplo, lesionectomia ou lobectomia) pode suprimir os espasmos e melhorar significativamente os desfechos neurodesenvolvimentais/cognitivos em uma minoria significativa de lactentes e crianças com uma causa estrutural óbvia para sua epilepsia, como displasia cortical focal, hamartoma hipotalâmico e CET¹⁹.

Os objetivos da terapia devem incluir uma cessação completa dos eventos clínicos e a resolução da hipsarritmia ou hipsarritmia modificada em vídeo EEG. Além disso, muitos estudos relatam uma taxa de recaída tão elevada como quase 50% após a resposta inicial, complicando ainda mais a interpretação dos resultados¹⁵.

Recomendam-se exames de acompanhamento regulares nos dois primeiros meses após a conclusão da terapêutica com ACTH, incluindo EEG's detalhados, especialmente em doentes sintomáticos. Durante este tempo, a persistência ou agravamento das descargas epiléticas no EEG, especialmente as descargas epiléticas multifocais, é altamente preditiva para a reincidência iminente de espasmos⁷⁰.

A maioria dos clínicos baseia suas decisões de tratamento em evidências publicadas, mas podem ser influenciados por uma série de fatores, incluindo a opinião da família e sua própria experiência pessoal e preconceito. Entretanto, em razão da marcada heterogeneidade das etiologias de EI, é altamente improvável que um fármaco individual que seja eficaz em todos os casos seja encontrado¹⁹.

2.9 EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais do ACTH incluem infecções associadas com imunossupressão significativa, hipertensão arterial, irritabilidade, ganho de peso e distúrbios eletrolíticos¹.

Esses efeitos são frequentes e relacionam-se à dose, estando mais associados às altas doses e/ou tratamentos prolongados. Geralmente, não é necessária a interrupção do tratamento já que tais efeitos são controláveis na maioria dos casos com a redução das doses, aparentemente sem comprometer significativamente a eficácia do tratamento⁷⁸.

A fisiopatologia da discinesia induzida pelo ACTH pode compartilhar características ainda mal compreendidas da fisiopatologia da discinesia tardia (DT), envolvendo o bloqueio crônico de receptores de dopamina, 5-hidroxitriptamina e

neurônios disfuncionais contendo GABA estriatal. Os movimentos hiperkinéticos podem surgir de uma modulação inadequada dos gânglios da base pela modulação excitatória reduzida do núcleo subtalâmico, levando a uma redução na inibição dos gânglios da base. Além disso, a hiperkinesia geralmente ocorre quando os receptores da dopamina e os receptores da norepinefrina em menor grau, dentro do córtex e do tronco cerebral, são mais sensíveis à dopamina. No entanto, permanece especulativo se o ACTH age em qualquer dos mecanismos acima mencionados¹⁰².

Os efeitos secundários adversos associados à VGB incluem hipotonia e irritabilidade, que são geralmente leves e transitórios. A constrição visual periférica pode ser grave e potencialmente irreversível. A prevalência do déficit visual é relatada como ocorrendo em aproximadamente 40-45% dos adultos e menor em crianças (25-35%). No entanto, esta é apenas uma estimativa, dada a dificuldade de avaliar de forma confiável os campos visuais periféricos em crianças. Também é importante entender que o desenvolvimento do déficit de campo visual não é um fenômeno de "tudo ou nada" e depende principalmente da duração da exposição ao fármaco e da dose cumulativa. Esses déficits não foram relatados em crianças após 15 meses de exposição. Numerosas hipóteses têm tentado explicar a fisiopatologia da toxicidade retiniana que pode estar relacionada ao acúmulo de GABA nas células cone ou a uma deficiência de taurina. Esse dano retiniano pode ser monitorado via eletrorretinograma¹⁹.

As alterações de RNM associadas à VGB são observadas em 22-32% das crianças tratadas, no entanto essas alterações são assintomáticas na maioria dos casos e podem se resolver mesmo quando a medicação for continuada³.

A toxicidade de VGB produz um padrão de neuroimagem clássico, mas mal reconhecido, consistindo em hiperintensidade T2 reversível e restrição da difusão bilateralmente em globo pálido, tálamo, tronco encefálico dorsal e núcleos dentados. Essas alterações têm sido recentemente associadas a sintomas extrapiramidais e encefalopatia aguda. A dose elevada e a idade jovem podem ser fatores de risco para a neurotoxicidade. Uma vez que os genes da via GABA no cromossomo 21 são triplicados na Síndrome de Down esses indivíduos podem estar em maior risco de toxicidade associada à VGB. A neurotoxicidade desse fármaco é clinicamente e radiologicamente reversível, de modo que o reconhecimento desse padrão leva a mudanças no manejo¹⁰³.

Segundo Fong et al¹⁰⁴., os distúrbios de movimento relatados durante o ICISS não estavam fortemente ligados a alterações na RNM ou exposição à VGB. Além disso, outras entidades patológicas podem imitar essa alteração, como a síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES), com distribuições atípicas de alterações reversíveis do sinal da RNM, incluindo o tálamo, o cerebelo, o tronco encefálico e os gânglios basais¹⁰⁵. Igualmente, foram notificadas alterações reversíveis do sinal em associação com outras DAE, incluindo a fenitoína¹⁶.

A possibilidade de que a terapia hormonal simultânea possa aumentar o risco de neurotoxicidade sintomática pode dissuadir os médicos de adotarem protocolos de terapia de combinação¹⁶.

Com a perspectiva de que os EI representam uma ameaça significativa ao desenvolvimento neurológico, conclui-se que a VGB é um fármaco relativamente seguro com baixo risco de perda significativa de visão e com risco substancial e talvez modificável de alteração na neuroimagem¹⁶.

A morbidade do protocolo de altas doses de prednisolona parece ser baixa e a hipertensão não parece ser uma preocupação significativa a curto prazo. Vigilância e tratamento precoce de infecções intercorrentes é importante. As vacinas são geralmente atrasadas durante 6 semanas após o tratamento, mas é necessário prestar atenção ao catch up apropriado³. Além disso, eles muitas vezes causam irritabilidade, distúrbios do sono e hiperglicemia¹⁹.

Os efeitos secundários adversos frequentemente relatados pelo NTZ incluem sialorréia excessiva, sedação e hipotonia, que podem limitar a sua utilização a algumas semanas ou meses¹⁹.

A zonisamida em geral é bem tolerada sendo raramente interrompida por efeitos adversos¹⁹.

Os clínicos empregam rotineiramente essas terapias de alto risco e de alto custo no esforço para eliminar os espasmos infantis e assim proteger o potencial neurológico²².

2.10 PROGNÓSTICO

O resultado do desenvolvimento a longo prazo de EI é muitas vezes deficiente, com até 75% apresentando inteligência abaixo do normal. A razão para este desfecho pobre é, provavelmente, multifatorial¹ e está relacionado com o atraso no diagnóstico

independentemente da presença de comprometimento cognitivo antes do início do quadro. Estes resultados sugerem a importância de um diagnóstico precoce pelo pediatra¹².

Esse resultado cognitivo negativo também pode ser uma consequência das descargas contínuas no EEG e convulsões¹⁰⁶.

Segundo Yamada et al.¹⁰⁷ um prognóstico favorável está associado ao desaparecimento da atividade epiléptica no EEG e ao controle dos EE. Assim, o tratamento eficaz da SW exige não somente a cessação dos espasmos, mas também deve abolir a atividade epiléptica e o padrão hipsarítmico.

O prognóstico pobre do desenvolvimento refere-se ainda à condição neurológica subjacente e também ao uso de terapias ineficazes³.

Observou-se ainda que as causas etiológicas mostraram variações entre os países com base nos seus níveis de desenvolvimento⁸.

Alguns possíveis indicadores associados com um prognóstico favorável incluem o desenvolvimento normal antes do aparecimento dos sintomas, ausência de alterações nos estudos de imagem e resposta sustentada à terapia sem recaída¹⁰⁷.

O tratamento precoce e agressivo com anticonvulsivantes é justificado, uma vez que o controle precoce dos EI parece estar associado a maior chance de um resultado cognitivo normal, especialmente em casos criptogênicos¹².

Os pacientes criptogênicos podem ter um desenvolvimento normal ou quase normal em até 54,3% dos casos, enquanto apenas 12,5% dos sintomáticos o apresentarão. A mortalidade pode chegar a 10% aos 3 anos de idade e 19% aos 10 anos. A terapia com ACTH tem uma mortalidade associada de 12%. Quase todos os pacientes param de apresentar espasmos aos 3 anos de idade¹⁵.

As causas preveníveis, tais como EHI, infecções e distúrbios metabólicos que ocorrem principalmente devido à consanguinidade, ainda constituem uma parte significativa da SW. Portanto, a prevenção de causas evitáveis é pelo menos tão importante quanto o diagnóstico e o tratamento desta encefalopatia epiléptica⁸.

O prognóstico é grave. Assim, a maior parte das epilepsias que ocorrem durante o primeiro ano de vida são acompanhadas por danos neuropsicológicos e/ou refratariedade terapêutica levando à necessidade de intervenção psicopedagógica. Deficiência intelectual pode ocorrer em até 90% dos casos. Outros tipos de epilepsias se desenvolvem mais tarde em 55-60% deles, tais como a SLG, e epilepsias parciais complexas⁵.

O desenvolvimento normal ou quase normal está presente em 15-25%. O autismo se manifesta em 15-33% dos pacientes com EI e em 70% daqueles com CET associada a espasmos¹⁵.

As anormalidades eletroencefalográficas na região temporal foram significativamente mais comuns entre os autistas, atingindo 71% dos pacientes. O estudo de PET mostrou que o hipometabolismo do lobo temporal bilateral é preditivo do desfecho para TEA em pacientes com espasmos. No entanto, em um estudo PET mais recente, também foi encontrada uma diminuição na atividade metabólica no lobo frontal¹⁰⁶.

Apesar disso, deve-se ter cuidado ao comparar esses estudos, já que os estudos mais antigos não utilizaram o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) para confirmar o diagnóstico de TEA. Os critérios para estabelecer esse diagnóstico podem variar entre os estudos, mas todos eles tendem a demonstrar que a prevalência dessa condição em pacientes com espasmos infantis ultrapassa em muito a prevalência na população em geral¹⁰⁶.

O desenvolvimento cognitivo em pacientes com CET é muito difícil de prever¹⁰⁸.

Um fator que tem sido previamente correlacionado com a função cognitiva é a extensão da lesão na RNM encefálica, incluindo o número de tubérculos corticais, a proporção de cérebro ocupado por tubérculos e a integridade da substância branca¹⁰⁸.

A partir da observação do comprometimento grave da linguagem adquirida pela epilepsia na infância Fosi et al¹⁰⁹. propuseram que essa alteração seria decorrente de uma perturbação do processamento fonêmico. Entretanto, as evidências eletrofisiológicas demonstram a preservação da correta resposta auditiva cortical a fonemas. Mas quando se compara o grupo controle com pacientes com SW de causa desconhecida percebe-se alteração de alguns parâmetros acústicos nos pacientes doentes que pode estar relacionada a uma parada maturacional no lobo temporal como base para esses achados. O atraso no tratamento parece acentuar isso no hemisfério esquerdo, cuja prolongada duração do tempo de maturação confere-lhe uma vulnerabilidade particular.

É altamente discutível o que realmente contribui para o comprometimento neurológico. Seja o número de convulsões, a duração de convulsões individuais, os tipos de convulsões associadas múltiplas, a epilepsia refratária aos fármacos antiepilépticos convencionais ou uma combinação de todos estes³².

Uma revisão recente e uma meta-análise sobre o desenvolvimento neurológico revelou que o prognóstico desses pacientes foi globalmente pobre e não mudou desde a primeira diretriz baseada em evidências sobre o manejo da SW publicada em 2004⁸.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal retrospectivo.

Nos estudos observacionais o investigador estuda, observa e registra a doença e os seus atributos, e a forma como esta se relaciona com outras condições/atributos (exposição) sem ter qualquer intervenção. Quando são desenhados para investigar uma eventual relação de causa efeito dizemos que são analíticos podendo também ser chamados de estudos etiológicos quando o objetivo primário é o de estudar essa relação. Nos estudos analíticos, em geral, existe uma preocupação com a identificação e medição dos fatores de risco ou dos efeitos de exposições ou intervenções específicas¹¹⁰.

Os estudos transversais analisam a relação entre a frequência de doença ou outra condição de interesse e outras características da população num determinado tempo e lugar. Referem-se a um ponto no tempo ou a um curto intervalo de tempo¹¹⁰.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Hipótese Interventiva: A maioria dos casos de SW tem etiologia sintomática e, portanto, um prognóstico mais reservado. Os casos criptogênicos que iniciam o tratamento precocemente tem uma melhor evolução;

Hipótese Nula: Não há associação entre a etiologia e a evolução clínica ou eletroencefalográfica.

3.3 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

Os dados desse estudo foram coletados pela autora através da revisão de prontuários de pacientes atendidos em hospital terciário e clínica particular de neuropediatria em Curitiba no período entre janeiro de 1985 e dezembro de 2015.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

A população estudada foram todos os casos de SW que preenchem os critérios definidos para inclusão na pesquisa diagnosticados nas instituições participantes no período determinado.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Preencher os critérios da SW recomendados pelo órgão oficial da ILAE, publicados em 2004, ou seja, espasmos de natureza epiléptica, em salvas, de início antes dos 2 anos de vida, com ou sem regressão do DNPM e EEG com hipsarritmia típica ou variante.

Período de acompanhamento mínimo de 12 meses (para avaliação evolutiva).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos casos de encefalopatia progressiva; uso irregular de medicamentos e; prontuários incompletos ou inconclusivos.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

No hospital terciário, através do arquivo de laudos, foram localizados 112 laudos em que constavam os termos buscados “hipsarritmia” ou “compatível com Síndrome de West”.

Após a análise de cada laudo individualmente foram descartados 29 casos em que foram identificados os termos “não compatível com hipsarritmia” ou “não compatível com Síndrome de West”.

Foram analisados 83 prontuários separadamente e, levando em consideração os critérios de participação definidos previamente nesse estudo, foram excluídos 19 pacientes; portanto, participaram da pesquisa no hospital terciário 64 pacientes.

Na clínica particular foram selecionados 40 pacientes que se adequavam ao perfil traçado.

A população final da pesquisa totalizou 104 casos.

3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Da população de estudo não foi retirada nenhuma amostra e não foi utilizada nenhuma técnica de amostragem.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Gênero.

Idade de início dos espasmos: idade em que os sintomas iniciaram.

História familiar de epilepsia: ocorrência de casos de epilepsia em parentes de 1º ou 2º grau.

Exame neurológico inicial: exame neurológico clínico realizado na 1ª consulta após o início dos sintomas associado a informações fornecidas pelos pais ou cuidadores sobre o DNPM antes do início dos espasmos.

Crises prévias: presença de qualquer tipo de crise convulsiva anterior ao surgimento dos espasmos.

Etiologia sintomática: casos de SW que apresentavam neuroimagem alterada, características sindrômicas ou qualquer alteração no exame neurológico na 1ª consulta. Vale ressaltar que os casos que apresentavam atraso no DNPM na primeira avaliação e não possuíam história de intercorrências neonatais, pós-natais ou alterações ao exame de imagem a etiologia foi considerada como sendo pré-natal de causa desconhecida.

Etiologia criptogênica: casos de SW que possuíam neuroimagem e exame neurológico normais.

Intercorrências gestacionais: qualquer irregularidade ocorrida no período gestacional.

Intercorrências neonatais: anormalidades ocorridas com a criança em qualquer período (pré-natal, perinatal ou pós-natal).

Neuroimagem (alterações): características identificadas na TC ou na RNM.

Exame neurológico na evolução (ENE): exame neurológico clínico realizado na última consulta descrita no prontuário (linguagem, comportamento, déficits motores, dificuldades de aprendizagem, marcos de desenvolvimento esperados para a idade) associado a informações fornecidas pelos pais ou cuidadores sobre o grau de dependência nas atividades da vida diária (AVD's).

Evolução do EEG: características do último EEG realizado pelo paciente durante seguimento clínico.

Evolução para outra epilepsia: casos de SW que desenvolveram outra epilepsia independentemente da cessação dos espasmos.

Deficiência intelectual: O nível intelectual foi avaliado pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV* e *DSM V*, baseado em informações fornecidas pelos pais ou cuidadores e através do exame clínico. Não foram realizados testes quantitativos de quociente de inteligência (QI).

Frequência das crises após estabilização: relato descrito na última consulta do prontuário sobre a presença de crises epilépticas recentes e a frequência de ocorrência das mesmas

Medicamentos usados para os espasmos: todas as DAE administradas na tentativa de obter controle dos sintomas.

Outros tipos de tratamentos não medicamentosos: relacionado principalmente à DC.

Controle dos espasmos: caracterizado pela cessação completa (100%) dos espasmos.

Terapia ou droga efetiva: qualquer tratamento, medicamentoso ou não, que eliminou completamente os espasmos. Nos casos em que foi necessário associar terapias, considerou-se efetivo o último tratamento introduzido que foi capaz de cessar os sintomas.

Recidivas: caracterizadas pelo retorno dos espasmos, em qualquer época, após o controle prévio já ter sido obtido.

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

No hospital terciário os pacientes foram identificados através do arquivo de laudos do serviço de neurofisiologia.

Através da ferramenta “localizar” foram realizadas 2 formas de pesquisa: uma utilizando o termo “hipsarritmia” e outra “compatível com Síndrome de West”, respectivamente.

Os exames selecionados através dessas pesquisas foram visualizados individualmente e os números de registro hospitalar de cada paciente assinalados em planilha do Microsoft Excel.

Os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME).

Os prontuários dos pacientes com diagnóstico de SW acompanhados na clínica particular de neuropediatria foram solicitados junto à mesma, para inclusão na pesquisa, mediante autorização do responsável pelo estabelecimento.

Os prontuários selecionados em ambos os serviços foram analisados individualmente e avaliados os requisitos necessários para inclusão ou exclusão no estudo.

Nos casos em que os critérios eram preenchidos os dados foram registrados em formulário impresso, preparado exclusivamente para a pesquisa, e em planilha de Microsoft Excel.

Essas informações foram posteriormente analisadas estatisticamente para obtenção e interpretação dos resultados.

3.11 REGISTRO DE GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados, coletados exclusivamente pelo pesquisador principal, foram dispostos em planilha eletrônica do Microsoft Excel e formulário específico elaborado pela pesquisadora (APÊNDICE 1).

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões.

Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais.

Para a comparação de dois grupos definidos pelo controle (sim ou não), em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foi usado o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado.

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Os dados foram analisados com o programa *IBM SPSS Statistics v.20*.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Essa pesquisa obteve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR (HC-UFPR) nº CAAE 26724914.9.0000.0096. (ANEXO 1)

Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de pesquisa retrospectiva com dados de prontuário. (APÊNDICE 2)

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi conduzida conforme os termos do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), cumprindo todos os aspectos éticos.

3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Essa pesquisa recebeu apoio financeiro através de bolsa fornecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, entidade pública vinculada ao Ministério da Educação – MEC.

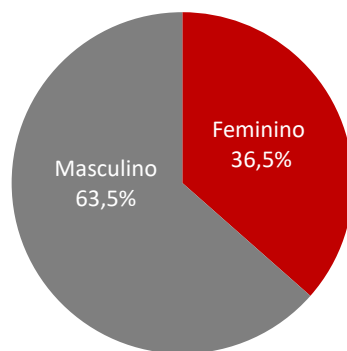
Uma clínica particular de neuropediatria de Curitiba participou exclusivamente fornecendo pacientes para o estudo.

4 RESULTADOS

Nesse estudo foram avaliadas um total de 104 crianças com diagnóstico de SW.

Os pacientes do gênero masculino foram os mais acometidos (63,5%) (GRÁFICO 1).

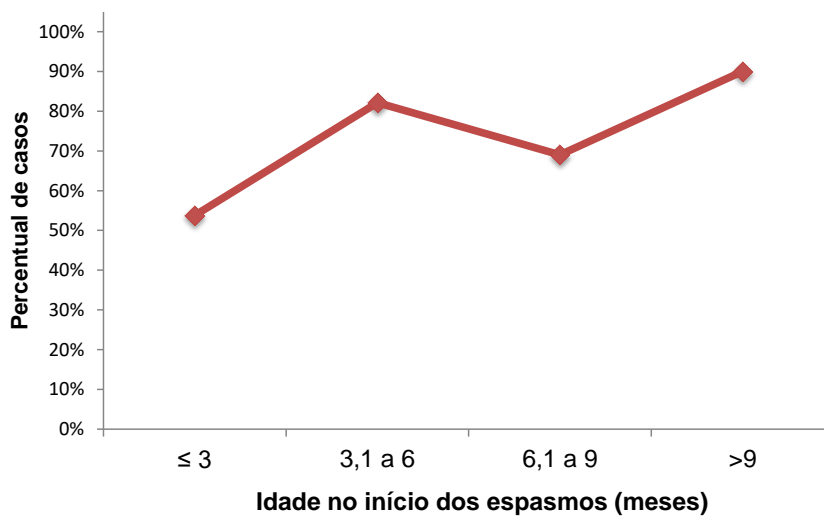
GRÁFICO 1 – GÊNERO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

A idade de início dos espasmos ocorreu com uma mediana de 5,75 meses e média de 6,7 meses (desvio padrão 6,9) (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 – IDADE DE INÍCIO DOS ESPASMOS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta foi de 2,5 e a média de 4,9 meses (desvio padrão de 6,8).

Histórico familiar de epilepsia foi observado em 27,9% dos casos (29/104) (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 – HISTÓRIA FAMILIAR DE EPILEPSIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

O exame neurológico inicial, ou seja, no momento do diagnóstico, se encontrava anormal em 72,1% (75/104) dos pacientes.

A ocorrência de crises convulsivas prévias aos espasmos ocorreu em 28,8% (30/104) dos casos (GRÁFICO 4).

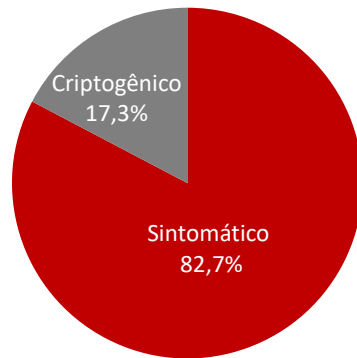
GRÁFICO 4 – PRESENÇA DE CRISES CONVULSIVAS PRÉVIAS AOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

A etiologia sintomática foi a mais frequente com 82,7% (86/104) da amostra e os casos criptogênicos corresponderam 17,3% (18/104) (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 5 – ETIOLOGIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

As intercorrências neonatais estiveram presentes em 76,9% (80/104), sendo 60% relacionadas a fatores pré-natais e 40% perinatais. Entre os fatores pré-natais destacam-se: a Síndrome de Down, as malformações cerebrais e o CET. Os perinatais foram principalmente a anóxia e a hipoglicemia. Os fatores pós-natais foram menos frequentes (5,8%) e se relacionaram a vacinas, meningite e traumatismo cranioencefálico (TCE). (TABELA 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS E PÓS-NATAIS SEGUNDO OS FATORES ETIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=86).

Fatores etiológicos	N	%
Fatores pré-natais		
Síndrome de Down	15	17,4
Malformação cerebral	14	16,3
Esclerose tuberosa	8	9,3
Toxoplasmose	1	1,2
Citomegalovírus	1	1,2
Rubéola	1	1,2
Síndrome de Smith-Lenli-Optiz	1	1,2
Causa desconhecida	7	8,1

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS E PÓS-NATAIS SEGUNDO OS FATORES ETIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=86).

(continua)

Fatores perinatais		
Anóxia	20	23,2
Hipoglicemia	6	7,0
Icterícia	3	3,5
Prematuridade	2	2,3
Hemorragia pulmonar	1	1,2
Fatores pós-natais		
Vacina	4	4,6
Meningite	1	1,2
TCE*	1	1,2
Total	86	100,0

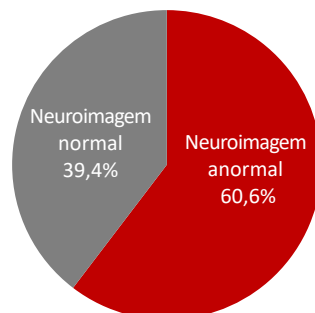
FONTE: O autor (2017)

*TCE: Traumatismo Cranioencefálico

Foi realizado neuroimagem em todos os pacientes sendo a TC em 39,4% (41/104) e a RNM em 60,6% (63/104).

A neuroimagem foi anormal na maioria dos pacientes 60,6% (63/104) (GRÁFICO 6). As principais alterações identificadas foram: leucomalácia/encefalomalácia 46% (29/63), malformações cerebrais 22,2% (14/63) e CET 12,7% (8/63) (TABELA 2).

GRÁFICO 6 – NEUROIMAGEM DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DE ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=63)

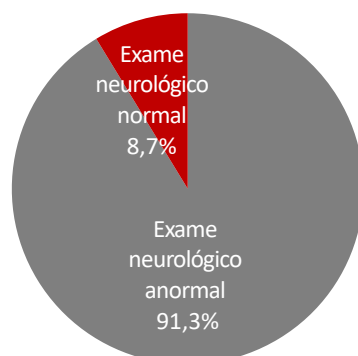
Achados de neuroimagem	n	%
Leucomalácia / encefalomalácia	29	46,0
Malformação cerebral	14	22,2
Compatível com esclerose tuberosa	8	12,7
Calcificações	4	6,3
Atrofia	4	6,3
Coleção subdural	2	3,2
Hipomielinização	1	1,6
Hidrocefalia	1	1,6
Total	63	100,0

FONTE: O autor (2017)

As principais malformações cerebrais encontradas foram: esquizencefalia, holoprosencefalia alobar, agenesia/disgenesia de corpo caloso, polimicrogiria, lisencefalia, paquigiria e displasia cortical.

O ENE permaneceu normal em apenas 8,7% dos casos. A maioria (80,8%) evoluiu com algum grau de DI. Esta foi mais frequente no grupo sintomático (93%) do que no grupo criptogênico (22,2%) (GRÁFICO 7).

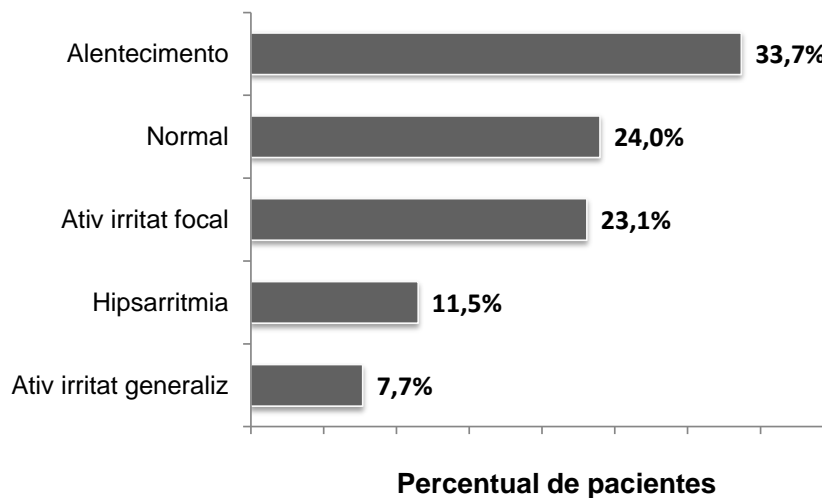
GRÁFICO 7 – EXAME NEUROLÓGICO EVOLUTIVO NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

A evolução eletroencefalográfica evidenciou que em 24% (25/104) da amostra o exame normalizou; 33,7% (35/104) evoluíram com alentecimento da atividade de base, porém sem paroxismos epileptiformes; 23,1% (24/104) com atividade irritativa focal; 11,5% (12/104) permaneceram com o padrão de hipsarritmia e 7,7% (8/104) com atividade irritativa generalizada (GRÁFICO 8).

GRÁFICO 8 – EVOLUÇÃO ELETROENCEFALOGRAFICA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n= 104)



FONTE: O autor (2017)

Os que evoluíram para outra epilepsia foram 58,7% (61/104), sendo que 39,3% (24/61) evoluíram para epilepsia localizada, 24,6% (15/61) para a SLG, 23% (14/61) epilepsia generalizada e 13,1% (8/61) persistiram com EI isolados (TABELA 3).

TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO DA EVOLUÇÃO PARA OUTRA EPILEPSIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=61)

Evolução para outra epilepsia	n	%
Epilepsia localizada	24	39,3
Síndrome de Lennox Gastaut	15	24,6
Epilepsia generalizada	14	23,0
Espasmos infantis isolados	8	13,1
Total	61	100,0

FONTE: O autor (2017)

Desses que evoluíram para outra epilepsia 63,9% (39/61) ainda permanecem sem controle das crises, apesar das drogas antiepiléticas em uso. Quarenta e um por cento apresentam crises diárias, 14,8% (9/61) semanais e 8,2% (5/61) mensais (TABELA 4).

TABELA 4 – FREQUÊNCIA DE CRISES A LONGO PRAZO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST QUE EVOLUÍRAM PARA OUTRA EPILEPSIA (n=61)

Crises a longo prazo	n	%
Sem crises	22	36,0
Mensais	5	8,2
Semanais	9	14,8
Diárias	25	41,0
Total	61	100,0

FONTE: O autor (2017)

As principais medicações efetivas no controle dos espasmos foram: VGB 42,7% (32/75), ACTH 26,7% (20/75), VPA 13,3% (10/75) e NTZ 12% (9/75) (TABELA 5).

Apenas 1 caso obteve controle com o uso de corticóide oral (Prednisolona) na dose de 2 mg/Kg/dia (TABELA 5).

Apenas 1 paciente obteve controle após a 4ª opção terapêutica quando, nesse caso, foi tentado a DC (TABELA 5). Esta consistiu em uma opção de tratamento em 4,8% (5/104) da amostra estudada (GRÁFICO 9).

TABELA 5 – FREQUÊNCIA DE TERAPIAS EFETIVAS NO CONTROLE DOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=75)

Terapias efetivas	n	%
Vigabatrina	32	42,7
ACTH ¹	20	26,7
Valproato de sódio	10	13,3
Nitrazepam	9	12,0
Dieta cetogênica	1	1,3
Prednisolona	1	1,3
Lamotrigina	1	1,3
Piridoxal fosfato	1	1,3
Total	75	100,0

FONTE: O autor (2017)

¹ ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

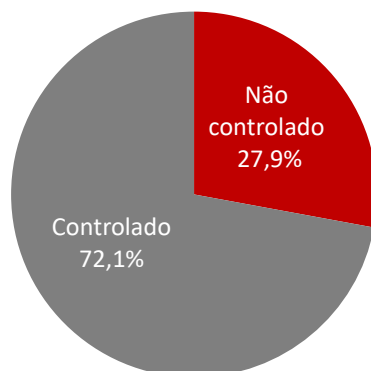
GRÁFICO 9 – USO DE DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

O controle total dos espasmos foi obtido em 72,1% (75/104) dos pacientes (GRÁFICO 10).

GRÁFICO 10 – CONTROLE DOS ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=104)



FONTE: O autor (2017)

Várias terapias de primeira e segunda linha foram utilizadas para o controle dos espasmos (TABELA 6).

TABELA 6 – FREQUÊNCIA DE MEDICAÇÕES UTILIZADAS EM ALGUM MOMENTO PARA O CONTROLE DE ESPASMOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=75)

Medicações*	n	%
Vigabatrina	84	80,8
Valproato de sódio	48	46,2
Nitrazepam	39	37,5
ACTH**	31	29,8
Prednisolona	22	21,2
Lamotrigina	7	6,7
Clobazam	6	5,8
Clonazepam	5	4,8
Dieta cetogênica	5	4,8
Fenobarbital	4	3,8
Topiramato	4	3,8
Piridoxina	2	1,9
Piridoxal fosfato	1	1,0
Levetiracetam	1	1,0
Carbamazepina	1	1,0
Canabidiol	1	1,0
Total	75	100,0

FONTE: O autor (2017)

* variável de múltipla escolha

** ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

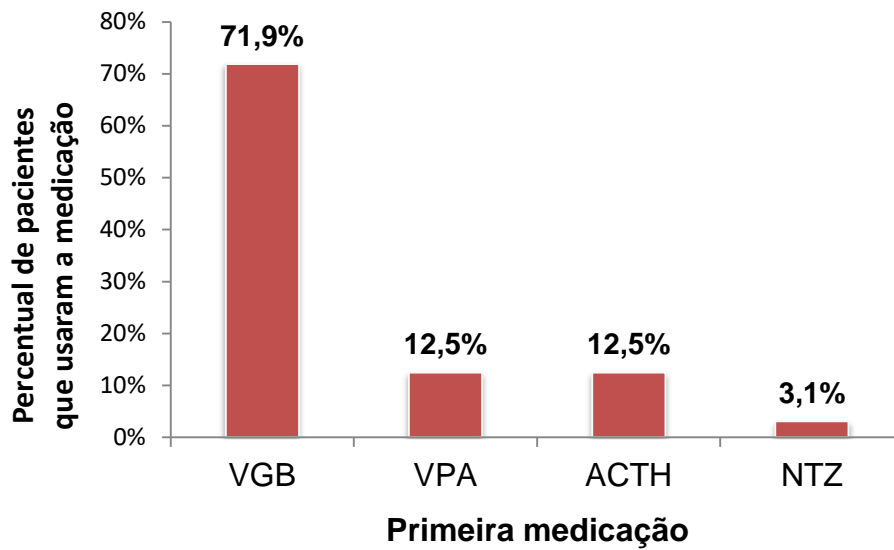
Dos 75 pacientes que obtiveram controle 42,7% (32/75) já o obtiveram com a primeira medicação, 30,7% (23/75) com a segunda, 14,7% (11/75) com a terceira e 10,7% (8/75) com a quarta droga (TABELA 7) (GRÁFICOS 11,12,13 e 14).

TABELA 7 – CARACTERIZAÇÃO DO CONTROLE MEDICAMENTOSO DOS ESPASMOS SEGUNDO A QUANTIDADE DE MEDICAÇÕES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST (n=75)

Quantidade de medicações	n	%
1ª medicação	32	42,7
2ª medicação	23	30,7
3ª medicação	11	14,7
4ª medicação	8	10,7
> 4 medicações	1	1,3
Total	75	100,0

FONTE: O autor (2017)

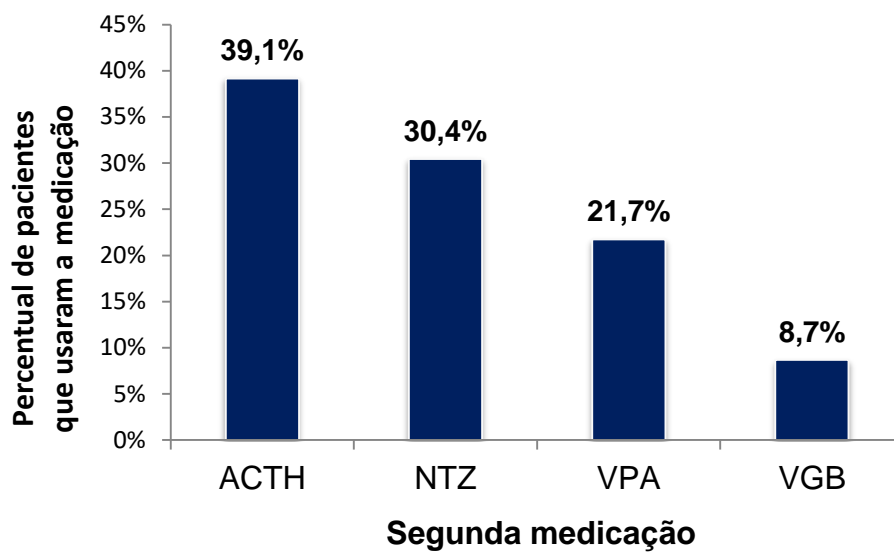
GRÁFICO 11 – CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 1ª MEDICAÇÃO (n= 32)



FONTE: O autor (2017)

VGB: Vigabatrina / VPA: Valproato de sódio / ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico / NTZ: Nitrazepam

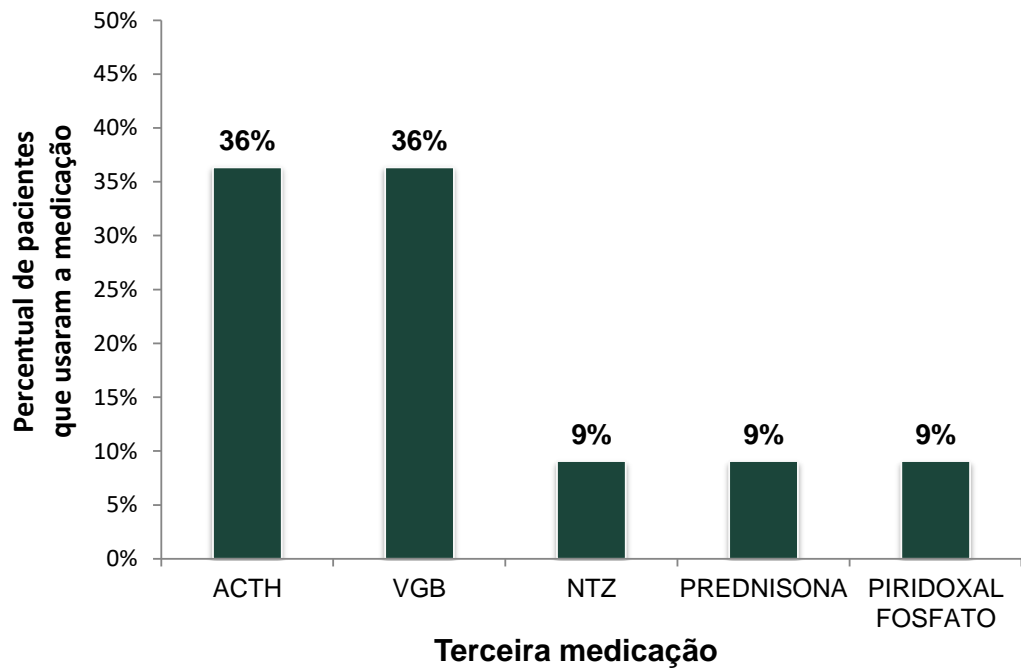
GRÁFICO 12 – CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 2ª MEDICAÇÃO (n= 23)



FONTE: O autor (2017)

VGB: Vigabatrina / VPA: Valproato de sódio / ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico / NTZ: Nitrazepam

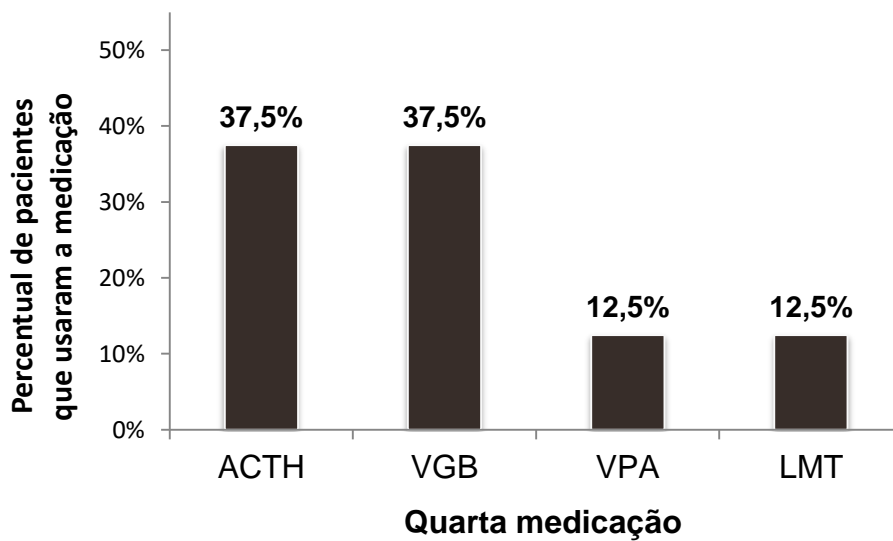
GRÁFICO 13 – CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 3ª MEDICAÇÃO
(n= 11)



FONTE: O autor (2017)

VGB: Vigabatrina / ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico / NTZ: Nitrazepam

GRÁFICO 14 – CONTROLE DOS ESPASMOS NA SÍNDROME DE WEST COM A 4ª MEDICAÇÃO
(n = 8)



FONTE: O autor (2017)

VGB: Vigabatrina / VPA: Valproato de sódio / ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico / LMT: Lamotrigina

A recaída aconteceu em 10,6% (11/104) casos. Em 4,8% (5/104) desses foi obtido controle novamente após introdução de nova medicação, porém os outros 5,8% (6/104) não apresentaram novo controle, apesar da tentativa de novas DAE's.

A associação entre as diversas variáveis avaliadas evidenciou algumas relações estatisticamente significativas.

A relação entre a neuroimagem normal e o controle dos espasmos foi estatisticamente significativa (TABELA 8). Esse controle foi diretamente relacionado a um EEG evolutivo normal, bem como a um menor risco de evolução para DI (TABELA 9).

TABELA 8 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DE ESPASMOS E VARIÁVEIS RELACIONADAS À AVALIAÇÃO INICIAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS RELACIONADAS À AVALIAÇÃO INICIAL	p*
Tempo </ = 1 mês	0,477
Etiologia Criptogênica	0,092
Crises prévias aos espasmos	0,474
Neuroimagem normal	0,024
Complexo Esclerose Tuberosa	0,478
Síndrome de Down	0,225

FONTE: O autor (2017)

* Teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas) com nível de significância $p < 0,05$

TABELA 9 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DE ESPASMOS E VARIÁVEIS RELACIONADAS À EVOLUÇÃO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS RELACIONADAS À EVOLUÇÃO	p*
Exame neurológico normal na evolução	0,059
EEG** evolutivo normal	0,011
Evolução para outra epilepsia	0,081
Deficiência Intelectual	0,011

* Teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas) com nível de significância $p < 0,05$

** EEG: eletroencefalograma

FONTE: O autor (2017)

O tratamento precoce (menor ou igual a 1 mês) e a etiologia criptogênica foram diretamente relacionados a um exame neurológico normal na evolução (TABELA 10).

TABELA 10 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE EXAME NEUROLÓGICO NORMAL NA EVOLUÇÃO E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS	p*
Tempo \leq 1 mês	0,003
Etiologia Criptogênica	< 0,001
Controle dos espasmos	0,059

FONTE: O autor (2017)

* Teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas) com nível de significância $p < 0,05$

A ocorrência de crises prévias aos espasmos constituiu um fator de risco para o desenvolvimento de outra epilepsia (TABELA 11).

TABELA 11 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO DE EVOLUÇÃO PARA OUTRA EPILEPSIA E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS	p*
Etiologia Sintomática	0,306
Crises prévias aos espasmos	0,005
Tempo > 1 mês	0,630
Controle com 1ª medicação	0,833
Controle com 2ª medicação	0,211
Controle com 3ª, 4ª, 5ª ou 6ª medicação	0,140

FONTE: O autor (2017)

* Teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas) com nível de significância $p < 0,05$

A relação entre a etiologia sintomática e a chance de desenvolver DI foi estatisticamente significativa (TABELA 12).

TABELA 12 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS	p*
Tempo > 1 mês	0,074
Etiologia Sintomática	< 0,001
Controle de espasmos	0,011
Droga efetiva (ACTH ou VGB)	0,213

FONTE: O autor (2017)

* Teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas) com nível de significância $p < 0,05$

A análise comparativa entre as duas principais drogas efetivas (ACTH e VGB) e outras variáveis - como controle dos espasmos, recaída, evolução para outra epilepsia, ENE e DI -, não evidenciaram relação estatisticamente significativa (TABELA 13).

TABELA 13 – ANÁLISE BIVARIADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DROGAS EFETIVAS (ACTH E VGB)¹ E OUTRAS VARIÁVEIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST.

VARIÁVEIS	p*
Controle dos espasmos	1,000
Recaída dos espasmos	0,551
Evolução para outra epilepsia	0,570
Exame Neurológico normal na evolução	1,000
Deficiência intelectual	0,213

FONTE: O autor (2017)

¹ ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; VGB: Vigabatrina

² Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado com nível de significância $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

EI são uma forma frequentemente devastadora de epilepsia que geralmente se apresenta no primeiro ano de vida. Caracteriza-se por aglomerados de breves convulsões denominadas espasmos e alterações eletroencefalográficas graves, incluindo hipsarritmia. A falta de tratamento rápido e bem-sucedido muitas vezes resulta em neurodesenvolvimento adverso²⁷.

Trata-se de uma entidade clínica rara, e constitui 2,4% de todas as epilepsias. Há predominância masculina de 2:1 e a incidência de história familiar de epilepsia não a difere das demais síndromes epilépticas⁶.

Embora os estudos, assim como o nosso, apontem para uma ligeira predominância masculina de EE, este achado não é consistente¹⁷. No estudo de Antoniuk et al.⁹, por exemplo, o gênero masculino teve uma incidência apenas um pouco maior que o feminino, sendo a relação entre os sexos quase igual a 1.

Também no estudo de Fonseca et al¹¹, o qual fez uma análise de 13 casos novos de pacientes com EI atendidos em um serviço no período de 12 meses, observou-se maior incidência no gênero feminino, discordando dos dados encontrados na literatura, com predomínio de meninos na proporção de 2,5:1.

Muitos estudos determinaram que o gênero não tem efeito significativo no prognóstico. Lombrosso¹² descobriu que os meninos eram mais frequentes no grupo sintomático e tinham pior prognóstico. Segundo Yilmaz et al.⁸ alguns autores avaliaram o prognóstico de curto prazo e determinaram que 85% dos meninos e 41% das meninas resultaram em prognóstico favorável. Em outro estudo, em que foi avaliado o prognóstico a longo prazo em 200 crianças, o gênero feminino foi considerado como um fator de prognóstico pobre para o desenvolvimento.

A razão para essas diferenças não é clara. Uma explicação alternativa é o aumento de complicações em condições predisponentes, tais como hipoglicemia neonatal e EHI, em lactentes do gênero masculino¹⁷.

A SW caracteriza-se por ser uma síndrome epiléptica dependente da idade que se apresenta durante a infância¹⁰².

A idade de início pode variar desde a primeira semana de vida até os 3 anos. O pico ocorre entre 4 e 7 meses. Em 94% dos casos o início ocorre no primeiro ano de vida¹⁷. Em outro estudo o início dos sintomas foi entre 3 e 12 meses (pico, 5 meses) em 90% dos casos¹¹³. Para Antoniuk et al.⁹ o pico médio foi aos 5,3 meses, variando

de 2 dias de vida a 22 meses. Já para Arce-Portillo et al.⁵ esse início se deu entre os 4 e 10 meses, com um pico de incidência em torno do quinto ou sexto mês.

Portanto, como pode-se perceber, esses dados são bastante uniformes nas diversas publicações sobre o tema e também se repetem em nosso estudo.

O início específico nessa idade e as diversas etiologias metabólicas, genéticas e estruturais desses espasmos sugerem que existe uma via final comum que atua durante o estado de maturação do cérebro infantil. Além disso, o CRH tem o seu efeito exacerbado durante a infância porque os seus receptores são mais abundantes durante este período do desenvolvimento¹.

Um fator chave associado ao desfecho do desenvolvimento é o "tempo entre o início dos sintomas e a consulta", isto é, o tempo decorrido desde o início da convulsão até o início do tratamento. O'Callaghan et al¹⁴ mostraram que quanto mais cedo a intervenção, melhor, pois cada aumento na categoria "tempo de espera" foi associado a uma redução de 3.9 (IC 95% 0,4-7,3, $p = 0,014$) na pontuação VABS (Vineland Adaptive Behaviour Scales – Escala de Desenvolvimento adaptativo de Vineland).

A Escala de Vineland tem o objetivo de avaliar a competência social, fenômeno dinâmico que deveria se constituir como o primeiro critério base para identificação de DI e onde os fatores de independência pessoal e social, resultantes de fatores emocionais, culturais, motores, educacionais e ocupacionais, etc., chamam a si os papéis principais¹⁵.

Durante bastante tempo foi a Vineland o único instrumento de avaliação a medir as capacidades atuais dos indivíduos tal como se manifestavam no seu dia-a-dia, apesar de para alguns autores a escala proposta incorrer ainda na medida do funcionamento intelectual, situando o sujeito à comparação com referência à norma, não considerando as competências específicas¹⁵.

Esta escala objetiva pragmatizar e quantificar a competência social do indivíduo através de uma reflexão sobre os períodos característicos do desenvolvimento normal das crianças, denotando, todavia, uma falta de continuidade entre os itens para cada idade. Avalia 8 aspectos da competência social, desde o nascimento até aos trinta anos de indivíduos com DI, cegueira, surdez ou limitações físicas. Esta mesma escala descreve cerca de 117 comportamentos reunidos em oito áreas da competência social, podendo-se por este fato, perspectivar a abrangência de itens característicos e presentes ao longo deste período de vida¹⁵.

Alguns estudos não encontraram diferenças entre os subgrupos etiológicos em termos de idade no início dos espasmos. Este resultado foi atribuído ao fato da SW ter se desenvolvido independente da etiologia subjacente, mas sim influenciada pela maturação do cérebro. Além disso, não encontraram associação entre a idade no início dos espasmos e os parâmetros prognósticos do desenvolvimento⁸.

Em outro estudo o tempo entre os primeiros espasmos e o início do tratamento não previu significativamente o desfecho após a primeira terapia. O momento da segunda medicação (tanto relacionado com o início do espasmo quanto com a duração entre a primeira e a segunda medicação) também não foi associado a uma alteração no desfecho aos 3 meses¹¹⁶. Outros estudos demonstraram melhores resultados quando o tratamento ocorreu dentro de 4 semanas do início dos espasmos, bem como resposta precoce ao tratamento¹¹⁷⁻¹¹⁹. Em nossa série o tempo também foi um fator relevante para um melhor prognóstico neurológico evolutivo desses indivíduos quando não ultrapassou o intervalo de 1 mês até o início do tratamento ($p < 0,05$).

Segundo Arce-Portillo et al⁵, os antecedentes de epilepsia em familiares de primeiro e segundo grau foram positivos em 27% dos pacientes. Esse dado foi semelhante ao encontrado nesse estudo.

Riikonen¹²⁰ relatou que a presença de consanguinidade dos pais e epilepsia em parentes próximos não mostraram efeito significativo no prognóstico em seu estudo. Os resultados de um outro estudo sobre uma população epilética heterogênea incluindo SW na Arábia Saudita, onde a taxa de consanguinidade foi de 53%, não indicam este parâmetro como um fator principal que afeta a genética do grupo. Um estudo sobre um grupo heterogêneo de crianças com encefalopatia progressiva com envolvimento autossômico recessivo (AR), no entanto, revelou um risco 11 vezes maior em pacientes paquistaneses consanguíneos em comparação com uma coorte norueguesa não-consanguínea. Evidências sugerem que embora muitas desordens genéticas possam levar à SW em lactentes, as desordens AR não desempenham um papel importante entre as diversas etiologias¹³.

O exame neurológico inicial pode ser normal quando o diagnóstico dos espasmos e da hipsarritmia forem feitos logo após o seu início¹⁹.

No estudo de Arce-Portillo et al.⁵, 74,3% dos pacientes já apresentavam algum grau de atraso no DNPM prévio ao início dos espasmos. Essa porcentagem também

foi semelhante à encontrada nessa pesquisa, demonstrando a forte influência da etiologia na evolução dessas crianças.

Vinte e três por cento dos pacientes apresentaram crises fora do período neonatal e antes do início dos espasmos⁵.

Muitos estudos determinaram que a presença de convulsões antes dos espasmos e a presença de sinais neurológicos anormais estão associadas com mau prognóstico⁸.

Em nosso estudo a ocorrência de crises prévias foi estatisticamente relacionada ao risco de evolução para outra epilepsia ($p < 0,05$).

A etiologia dos EI é dividida em categorias sintomática e criptogênica. Causas sintomáticas são diversas, mas são mais frequentemente relacionadas com anormalidades cerebrais estruturais congênitas ou adquiridas e desordens genéticas. Cerca de 20% dos casos são definidos como criptogênicos quando a causa permanece desconhecida¹²¹.

Antigamente, 40% dos casos de SW eram classificados como criptogênicos. Atualmente, a disponibilidade de técnicas de neuroimagem sofisticadas têm baixado esta proporção⁹. Chugani e Conti⁹⁷ avaliaram 140 crianças com SW e observaram que, após a realização do PET o número de casos sintomáticos aumentou dramaticamente de 42 (30%) para 134 (95,7%).

Nesse estudo mais de 80% dos pacientes tiveram a sua etiologia definida após anamnese, exame físico e neuroimagem.

O estudo de Osborne et al.⁴⁵ com 207 crianças com EE descobriu que, 127 (61%) tinham etiologia comprovada. Os fatores foram pré-natais em 63 (49,6%), perinatal em 38 (29,9%), pós-natal em 8 (6,3%), e 18 tinham outras causas. As etiologias mais comuns foram: EHI $n = 21$ (10%), cromossômicas $n = 16$ (8%), malformações $n = 16$ (8%), acidente vascular cerebral $n = 16$ (8%), CET $n = 15$ (7%) e leucomalácia periventricular ou hemorragia $n = 11$ (5%). As 32 etiologias restantes foram todas individualmente incomuns.

Um outro estudo com 269 lactentes com EE verificou-se que 34% tinham fatores antecedentes que podem ter causado os espasmos, os mais comuns foram hipóxia perinatal em 38 casos e CET em 16 casos¹²². Não houve associação significativa entre EE e vacina contra coqueluche. Isso foi importante para enfatizar que a vacinação não causou EE, mas pode desencadear o seu aparecimento nas crianças em quem o transtorno estava predestinado a se desenvolver¹⁷.

Os antecedentes neonatais desta série se assemelham aos estudos citados, exceto apenas por uma taxa de fatores perinatais mais elevada, possivelmente relacionada a um maior número de casos de EHI. Isso pode ser explicado pelo fato de a maioria das crianças desse estudo serem provenientes de um centro de referência em saúde materno-infantil sendo responsável pelo atendimento de casos mais graves e contribuindo para um possível viés na amostra.

Embora os métodos de diagnóstico laboratorial das possíveis etiologias da SW tenham evoluído dramaticamente nos últimos anos, dados da anamnese combinados com a neuroimagem ainda são significativamente importantes na determinação do diagnóstico etiológico¹¹.

A TC pode demonstrar atrofia cerebral, alargamento ventricular, depósitos de cálcio, tubérculos ou encefalomalácia. No entanto, a TC tem um papel limitado devido à maior sensibilidade da RNM³⁶. Essas também foram as principais alterações identificadas nas neuroimagens da nossa série.

No estudo de Antoniuk et al.⁹ os principais achados na TC de crânio foram: atrofia cerebral (32,8%), compatível com isquemia cerebral (15,5%), malformação cerebral (10,3%), calcificações subependimárias (7%) e leucomalácia periventricular (3,5%).

Em outro estudo, noventa e duas crianças foram submetidas à TC, o que revelou achados patológicos em 68 (73,9%) pacientes. A descoberta mais marcante foi a atrofia cerebral, observada em 25 (27,2%) pacientes. Dilatação ventricular foi observada em 22 (23,9%) e encefalomalácia em 11 (11,9%) pacientes. Hiperdensidade/calcificação (5,4%), malformação (4,3%), hipodensidade periventricular (3,3%), porencefalia (1,1%) e edema (1,1) são outros achados observados na TC dos pacientes. Vinte e quatro crianças (26,1%) apresentaram exame normal¹²³.

Setenta e oito dessas crianças foram submetidas a estudos de RNM, que revelou achados patológicos em 64 (82,1%) pacientes. Os achados foram os seguintes: malformação em 25 (32,1%), atrofia cerebral em 20 (25,6%), atraso de mielinização e dilatação ventricular em 16 (20,5%), anormalidades do tálamo e gânglios da base em 11 (14,1%), encefalomalácia em 10 (12,8%), hipoplasia/atrofia cerebelar em quatro (5,1%) e porencefalia em dois (2,6%) pacientes. Anormalidades de corpo caloso (17,9%), agiria-paquigiria, heterotopia, esquizencefalia e displasia

cortical foram as malformações cerebrais observadas em exames de RNM. As RNM de 14 crianças eram normais¹²³.

Devido ao excelente contraste entre substância branca e cinzenta, a RNM é apropriada para demonstrar transtornos de migração neuronal ou defeito metabólico hereditário que afetam a substância branca hemisférica. Bogaert et al. relataram cinco pacientes com SW cujas TC eram normais, mas exibiam lesões orgânicas focais ou atraso da mielinização na RNM¹²³.

Em outra descrição de casos, a RNM realizada 2 meses após a TC revelou encefalomalácia focal e anormalidade dos gânglios basais em um paciente com hipóxia perinatal e indicou atraso de mielinização e hiperintensidade no hipocampo em outro. Isso demonstra que embora muitas malformações congênitas maiores do cérebro (porencefalia, esquizencefalia, paquigiria e agenesia de corpo caloso) possam ser adequadamente diagnosticadas com TC, a RNM permitiu uma visão detalhada desses achados patológicos em vários planos anatômicos e a identificação de anomalias, como a displasia cortical focal ou heterotopias¹²³.

Nesse estudo houve grande quantidade de pacientes que realizaram TC que foi normal em alguns casos, no entanto, apresentavam o exame neurológico inicial anormal. Esses casos, à semelhança dos estudos citados anteriormente, possivelmente poderiam ter apresentando alguma alteração na RNM de crânio, caso tal exame tivesse sido realizado posteriormente.

A dificuldade para realização da RNM nessa pesquisa se deve a vários fatores entre eles a grande demanda no serviço, o maior tempo exigido para a realização do mesmo, o custo e, principalmente, a necessidade de um profissional capacitado para realizar a sedação frequentemente necessária nas crianças.

Segundo Antoniuk et al.⁹ a probabilidade de desenvolvimento mental normal nos pacientes com SW é relativamente rara, variando de 11 a 29%. Entre os casos sintomáticos, a incidência de desenvolvimento mental normal é baixa, variando de 5% a 19%. Nos criptogênicos a probabilidade é maior, variando de 30% a 70%. Isso pode ser confirmado pela porcentagem significativamente maior de pacientes do grupo criptogênico que frequentam escola regular.

Nos últimos 30 anos houve pouca melhora no prognóstico dessas crianças¹¹⁵. A DI se desenvolve em 75-87% delas^{117,124}. Apesar disso, há um debate contínuo sobre o tratamento inicial e existem dados limitados sobre o tratamento após o fracasso do mesmo.

Segundo Yilmaz et al.⁸ não há associação entre o tipo de tratamento inicial e os parâmetros prognósticos. No entanto, observa-se uma relação significativa entre a resposta ao tratamento inicial e os parâmetros prognósticos globais. Alguns autores também consideram a resposta ao tratamento inicial como um critério independente para um prognóstico favorável e sugerem ainda que essa resposta está associada, ainda que indiretamente, à classificação etiológica dos casos.

A T21, afeta aproximadamente 13 de cada 10.000 crianças nos EUA. A epilepsia é um problema comum nessa população e afeta até 2-13% desses pacientes. EI também são uma manifestação significativa de epilepsia nesta coorte com 2-5% deles desenvolvendo espasmos característicos e EEG alterado¹²⁵.

Essas crianças parecem ser muito responsivas ao tratamento com a maioria tendo resolução dos espasmos. Também são menos propensos a desenvolverem epilepsia, apesar das características semelhantes de seus espasmos clínicos e EEG's¹²⁵. Os casos de Síndrome de Down dessa pesquisa também evoluíram em sua maioria para controle dos espasmos, no entanto essa estatística não foi significativa.

Aqueles sem causa identificada (criptogênicos) e evolução neurológica normal no diagnóstico de EI demonstraram a melhor resposta e o melhor resultado a longo prazo¹⁹. O nosso estudo também reflete esses resultados, porém sem significância estatística.

Embora a presença de hipsarritmia no EEG de um lactente seja considerada como preditor de mau prognóstico desde o final da década de 1960, há escassez de dados na literatura sobre a precisão prognóstica. Em um estudo anterior, 105 crianças que haviam demonstrado características hipsarrítmicas ao EEG no primeiro ano de vida (1956-1962) foram avaliadas em 1969 em relação à morte e ao desenvolvimento mental. A mortalidade no grupo foi tão alta quanto 25% e a incidência de anormalidade mental nos sobreviventes foi de 77%³².

O principal significado dos EI reside no potencial que prejudica gravemente o desenvolvimento neurológico. As crianças com controle favorável da epilepsia podem ter controle motor favorável, mas a cognição é afetada³².

É importante lembrar que o risco de declínio cognitivo permanece mesmo após a cessação dos espasmos e está relacionado à presença de etiologia subjacente (o fator preditivo mais importante para o desfecho)⁸¹.

Para Fonseca¹¹¹, em sua série de 13 casos, quanto à evolução dos pacientes, não foi diferente das demais, houve retardo do DNPM em todos os casos, o que veio

a confirmar a gravidade destas crises. A intervenção e estimulação destas crianças tem o seu valor, mas, indubitavelmente tem melhor resposta nos pacientes com crises controladas.

Nesse estudo quase 70% dos pacientes que apresentavam exame neurológico inicial normal evoluíram posteriormente com algum atraso no DNPM e 80% do total da amostra desenvolveram DI.

Um grande estudo com 150 crianças com EI, avaliou o seu resultado a longo prazo e concluiu que, no geral, eles ilustravam o legado de incapacidade neurológica associado à maioria das crianças com EI¹²⁵. Isso foi confirmado pelas conclusões de Riikonen⁹³ no estudo epidemiológico dos pacientes com EI na Finlândia constatou mau prognóstico relacionado a longa duração de espasmos e presença de atraso no DNPM no início do quadro. Os lactentes com "etiologia criptogênica" tiveram melhor prognóstico.

Os nossos dados confirmaram essa associação reforçando a importância dessa relação entre controle dos espasmos, etiologia e DI ($p < 0,05$).

O EEG reflete precisamente a disfunção epiléptica cerebral em pacientes com SW e é uma ferramenta poderosa para o acompanhamento dos mesmos⁷⁰.

A hipsarritmia é caracterizada por um EEG com atividade de base caótica e de alta voltagem com descargas multifocais. No entanto, a identificação deste padrão de atividade em um EEG convencional é desafiadora devido à abundância de descargas epileptiformes com localização e morfologia variáveis³³.

A resolução da hipsarritmia está associada a um melhor resultado cognitivo e, portanto, a resolução eletroclínica é o objetivo terapêutico final. Além disso, o QI mais baixo é significativamente associado à presença de desorganização na atividade de fundo do EEG e à ausência de padrões normais de sono³².

Em um estudo com 106 registros eletroencefalográficos evolutivos o EEG estava normal em 55% dos casos, possuía anormalidade focal ou bilateral "epiléptica" em 36% e apenas 3% ainda apresentava hipsarritmia³⁰.

Comparativamente ao estudo anterior, nosso estudo apresentou um menor número de EEG's normais, menor número de casos com descargas focais ou multifocais, porém houve maior ocorrência de persistência da hipsarritmia. Isso pode estar relacionado ao fato de grande parte dos pacientes terem evoluído com anormalidades na atividade de base, porém sem atividade epileptiforme característica.

Além disso, a ausência de atividade epileptiforme no EEG evolutivo foi associada a melhor controle dos espasmos, que por sua vez, se relacionou a melhor desenvolvimento neurológico cognitivo ($p < 0,05$).

Segundo Lagae et al¹⁶. 60% das crianças com EI desenvolverão outros tipos de epilepsias.

Em uma parcela dessas crianças, a SW evolui subsequentemente para SLG, caracterizada por múltiplos tipos de crises¹⁹.

Para Antoniuk et al.⁹, após período de seguimento médio de 6,8 anos, 16 (22,9%) dos 70 pacientes estavam completamente livres de crises, 16 (22,9%) evoluíram para SLG, 18 (25,7%) persistiram com espasmos e 20 (28,5%) apresentavam outros tipos de crises (tônico clônicas generalizadas, tônicas, mioclônicas, parciais simples ou complexas e ausências). No grupo criptogênico houve tendência maior para o controle completo das crises e tendência menor de evolução para a SLG, embora não tenha existido significância estatística. Riikonen⁹³ estudou 214 pacientes com SW que foram seguidos por 20 a 35 anos. Após este período de seguimento, apenas 147 pacientes ainda estavam vivos. Destes, 48 (33%) estavam livres de crises há mais de 2 anos, 40 (27%) apresentavam crises parciais, 26 (18%) evoluíram para SLG, 19 (13%) não foram classificados e em 14 os dados foram insuficientes. O nosso estudo apresentou uma maior taxa de evolução para SLG (24,6%) e epilepsia localizada (39,3%).

O desenvolvimento de outros tipos de convulsões após espasmos também tem sido associado com mau prognóstico em diferentes estudos. No entanto, esses achados não devem ser tomados como um fator de risco independente para prognóstico desfavorável⁸.

No estudo de Guveli et al.¹³ ao final de 5 anos a taxa de remissão da epilepsia foi de 52%, consideravelmente maior que os 28% encontrados em um estudo anterior de pacientes com SW dentro de uma coorte com epilepsias sintomáticas.

A nossa pesquisa também reflete essa dificuldade de controle das epilepsias decorrentes da evolução da SW sendo a maioria delas refratárias às DAE convencionais e apresentando crises diárias.

O tratamento dos EI é objeto de constantes estudos e atualmente ainda existem controvérsias com relação à droga de primeira escolha e a dose eficaz com os menores efeitos colaterais.

Os dados demonstram que 37% das crianças para as quais um primeiro tratamento falha irá subseqüentemente responder a um segundo medicamento. As características da criança, tais como desenvolvimento, etiologia e convulsões prévias, não tiveram impacto na resposta à segunda terapia e, portanto, talvez não deveriam ser consideradas na tomada de decisões terapêuticas¹¹⁶.

A nossa série evidenciou que a chance de controle dos espasmos reduziu progressivamente à medida que novas drogas foram utilizadas. Dessa forma, percebeu-se que em mais de 70% dos casos esse controle foi obtido com as 2 primeiras opções terapêuticas e que após a quarta terapia não se observaram benefícios adicionais.

As taxas de resposta aos medicamentos padrão (ACTH, CO e VGB) são maiores do que as dos medicamentos não padronizados¹¹⁶. Outros estudos¹²⁶⁻¹²⁸ suportam a visão de que as terapias padrão também são mais bem-sucedidas para o tratamento de segunda linha, independentemente de a terapia inicial ser padrão ou não.

O ACTH foi descrito por Sorel e Desaucy-Baloye⁶⁹ em 1958 como droga eficaz no controle deste tipo de crise. O tetracosactido (forma sintética do ACTH) é utilizado e seus mecanismos de ação são postulados como sendo de *feedback* negativo do cortisol sobre a síntese e liberação da corticotrofina, que em ratos mostrou um potente efeito epileptogênico; além disto teria também um efeito acelerador da mielinização do SNC, portanto, diminuindo a susceptibilidade às agressões pelas próprias crises. Um terceiro mecanismo, ainda não muito bem estabelecido, seria de ação direta de fragmentos da molécula do ACTH sobre os neurônios, independente dos níveis de cortisol¹¹¹.

O papel da VGB foi relatado em um estudo em que 192 de 250 lactentes com EE clássicos foram retrospectivamente revistos. O tempo médio de seguimento foi de 7,6 meses (intervalo de 0,5-28,6 meses). A supressão inicial de espasmos ocorreu em 131 (68%) lactentes. No grupo com CET este foi 27/28 (96%)¹²⁹.

Um outro estudo de 42 pacientes não encontrou diferença significativa entre VGB e ACTH. No grupo VGB 11/23 tornaram-se livres de espasmos com maior eficácia observada para os pacientes com CET e/ou malformações¹⁷.

Outro estudo retrospectivo não mostrou diferença na resposta entre ACTH e VGB (88% e 80%) em crianças com etiologia criptogênica¹³⁰.

Em nossa série a terapia com ACTH foi utilizada por 30 pacientes e o controle dos espasmos foi obtido em 20 deles (66,7%). Já a VGB foi utilizada por 83 crianças sendo a resolução das crises obtida em 32 casos (38,6%). Apesar da aparente melhor eficácia do ACTH em relação à VGB essa relação não foi estatisticamente significativa.

O tratamento com ACTH e CO tem demonstrado eficácia desde 1958, com estudos mais recentes mostrando uma taxa de resposta entre 55% e 73%^{72,73}. O estudo do Reino Unido sobre EI observou taxas de resposta semelhantes entre CO e a tetracosactida, a forma sintética do ACTH, e estas foram consideradas superiores à VGB⁷³.

Um estudo retrospectivo de crianças com EI tratados no Hospital Mattel Children's da UCLA incluiu 27 casos sem história de terapia hormonal prévia que seguiram o protocolo de tratamento hormonal padronizado com solução oral de prednisolona 8 mg/Kg/dia, dividido em 3 doses diárias, com dose máxima diária de 60 mg por 2 semanas. Os não respondedores passaram imediatamente a utilizar doses elevadas (150 UI/m²/dia) de ACTH intramuscular por 2 semanas adicionais. A resposta foi determinada por vídeo-EEG⁷⁵.

A dose muito alta de prednisolona demonstrou uma eficácia significativamente maior que a relatada para doses mais baixas em estudos prévios. A dose elevada de ACTH pode ser superior à dose elevada de prednisolona e a escolha delas para o tratamento inicial de EI permanece controversa. É necessário, portanto, um estudo em grande escala, multicêntrico, randomizado e cego para determinar conclusivamente se existe diferença entre essas duas terapias⁷⁵.

A nossa série apresentou apenas 1 caso de controle dos espasmos com o corticoide oral e assim mesmo nas doses habitualmente utilizadas (2 mg/Kg/dia). Isso possivelmente se deve à pouca utilização dessa droga na população estudada e à ausência de experiência com a elevada dose proposta por Hussain⁷⁵.

A despeito das inúmeras discussões na comunidade científica sobre qual droga seria mais eficaz O'Callaghan et al.⁸⁰, surpreenderam com a realização de um ensaio multicêntrico, randomizado aberto, com 102 hospitais (Austrália [três], Alemanha [11], Nova Zelândia [dois], Suíça [três] e Reino Unido [83]) no qual foram incluídas crianças admitidas que tiveram um diagnóstico clínico de espasmos e um EEG hipsarrítmico (ou similar) não superior a 7 dias antes da admissão. Os participantes foram aleatoriamente randomizados (1:1) por um *site* seguro para receber terapia hormonal associada a VGB ou terapia hormonal isolada. Houve ainda

uma randomização adicional (1:1) do tipo de terapia hormonal utilizada (prednisolona ou depósito de tetracosactido).

As doses mínimas foram prednisolona 10 mg quatro vezes por dia ou administração intramuscular de tetracosactido 0-5 mg (40 UI) em dias alternados com ou sem VGB 100 mg/Kg/dia. O resultado primário foi a cessação de espasmos, o que foi definido como nenhum espasmo testemunhado entre o dia 14 e o dia 42 de início de teste, conforme registrado pelos pais e cuidadores em um diário de crises⁸⁰.

Concluiu-se que a terapia hormonal com VGB foi significativamente mais efetiva na resolução dos abalos do que a terapia hormonal isolada. O período de 4 semanas de cessação do espasmo requerido para alcançar uma resposta clínica primária para o tratamento sugere que o efeito observado pode ser sustentado, mas isso precisa ser confirmado no seguimento de 18 meses⁸⁰.

As diretrizes mais recentes sobre tratamentos de espasmos infantis da AAN / CNS afirmam que há evidências insuficientes para determinar se outras terapias (não padronizadas), incluindo VPA, Piridoxina e DC são tratamentos eficazes para espasmos⁷².

Em nosso trabalho as principais medicações efetivas no controle dos espasmos foram em ordem decrescente: VGB, ACTH, VPA e NTZ. Não houve significância estatística entre as principais terapias padrão (ACTH X VGB) ($p > 0,05$), no entanto, elas se mostraram superiores às medicações não padronizadas, conforme os estudos citados.

Seis estudos usando VPA (15-100 mg/Kg/dia) foram identificados¹³¹⁻¹³⁶. Em dois estudos com diagnóstico recente a eficácia foi de 22 e 64%. No entanto, a maior taxa de sucesso só foi alcançada após 12 semanas de tratamento. Esses resultados nunca foram replicados em estudos posteriores. Uma taxa de resposta de 78% foi encontrada após 14 dias em um estudo que tratava pacientes com ambos valproato (40 mg/Kg) e hidrocortisona (15 mg/Kg)¹³⁷.

O uso de VPA em lactentes não é sem risco, portanto, deve ser usado judiciosamente. A encefalopatia reversível induzida pelo mesmo pode ser vista mesmo na ausência de função hepática alterada e / ou hiperamonemia¹³⁸.

Em um estudo na Tailândia com 24 crianças com EI recebendo VPA com ou sem NTZ ou clonazepam concluiu-se que tanto a taxa de cessação completa quanto a redução de 50% da taxa de espasmos foram de 45,8%. Os autores propõem usar VPA concomitantemente com benzodiazepínicos, especialmente clonazepam, em

situações como indisponibilidade, intolerabilidade ou efeitos adversos de ACTH ou VGB, ou em pacientes que não respondem a essas terapias¹³⁶.

Outro estudo mostrou que o controle de todos os espasmos e mais de 50% da redução na frequência de convulsões com tratamento com NTZ foi observado em 16% e 28% dos pacientes, respectivamente, e foram observados efeitos adversos em 36% das crianças, dos quais a sialorréia foi o mais comum¹³⁹.

No estudo de Capovilla et al.¹⁴⁰, três casos de SW tratados com NTZ na dose de 0,7-1,5 mg/Kg/dia foram avaliados 6 meses após a interrupção do fármaco e nenhum caso teve recorrência.

No estudo de Chamberlain et al.¹⁴¹, 20 crianças com EI refratários ou com SLG foram tratadas com NTZ em dose de 0,5-3,5 mg / kg / dia. O controle de todas as convulsões e a redução de mais de 50% na frequência de convulsões foram observados em 25% e 35% respectivamente, e os efeitos colaterais foram hipersecreção oral em 60% e sedação em 30%.

Outro estudo sobre avaliação da eficácia da NTZ na SLG, os efeitos secundários mais comuns também foram sialorréia em 60% e sedação em 40% dos pacientes¹⁴².

O Clonazepam ou NTZ isoladamente ou combinados com outros fármacos anticonvulsivos foram analisados em nove estudos. Em 16 a 46% dos pacientes tratados, a resolução das crises foi alcançada após 1 a 12 semanas¹³⁷.

A DC tem sido proposta como uma intervenção alternativa para crianças com EE, mas as pesquisas proporcionam resultados ainda inconsistentes. A maioria a introduzem após a falha da terapia padrão. O estudo ideal ainda está para ser realizado para esclarecer se essa é uma opção terapêutica para EE^{34,124,143-148}.

Nesta pesquisa a dieta foi ofertada como terapia em casos seletos e somente após falha nas terapias padrão tendo sido resolutive em apenas 1 caso (quando foi tentada como 6ª opção de tratamento).

A prática clínica varia amplamente entre os centros e até mesmo entre os neurologistas pediátricos dentro do mesmo centro. A própria literatura é inconsistente e, às vezes, conflitante com os regimes de tratamento. Esse fato contribuiu para a heterogeneidade no tratamento dessa condição. Além disso, deve-se levar em consideração fatores como custo e disponibilidade dos fármacos recomendados no momento da prescrição dos mesmos.

É necessária uma investigação mais aprofundada para determinar se respostas diferentes são atribuíveis a mecanismos de ação complementares ou mesmo aditivos ou, se alternativamente, isto pode refletir respostas individualizadas a tratamentos únicos devido a uma miríade de fatores farmacogenômicos e epigenéticos¹¹⁶.

Em relação à recidiva de espasmos após a terapia com ACTH, Ohtsuka et al¹⁴⁹. relataram que as convulsões recaíram em 10% dos pacientes criptogênicos e em 49,3% dos pacientes sintomáticos em longo prazo de acompanhamento. Outros pesquisadores também relataram que 14,3-46,2% dos pacientes criptogênicos e 21,7-47,4% dos pacientes sintomáticos tiveram recaída das convulsões após a terapia inicial, incluindo ACTH terapia^{77,117,130,150,151}.

O primeiro estudo a dar importância prognóstica ao EEG nos achados do controle de EE foi Yamada¹⁰⁷. Nele a recidiva de crises após tratamento inicial dependia dos achados do EEG após o controle de espasmos epiléticos. Pacientes sem atividade epilética (grupo normal) tiveram uma taxa de recaída significativamente menor (17%), em comparação com crianças com atividade epilética residual sem hipsarritmia (grupo anormal, 75%) e aqueles com hipsarritmia persistente (grupo hipsarrítmico, 83%). Em seguida, foram analisados os dados com foco no desaparecimento do paroxismo epilético ou hipsarritmia. Uma diferença significativa na taxa de recaída foi observada entre os grupos normal e epileptiforme (anormal + hipsarrítmico, 76%), mas não entre não-hipsarrítmicos (normal + anormal, 65%) e hipsarrítmicos. Em uma análise individualizada de casos criptogênicos e sintomáticos, encontrou-se uma menor tendência a recaídas no grupo normal do que no grupo epileptiforme, em cada subgrupo etiológico. Estes resultados mostraram que a simples resolução da hipsarritmia no controle de espasmos não diminui o risco de recaída convulsiva, mas o desaparecimento da atividade epilética pode estar associado a uma resposta sustentada sem recaída após o tratamento inicial. Além disso, as crianças do grupo normal tiveram um prognóstico favorável (controle de crises 100% e normalização do EEG 92%) no seguimento em relação aos outros dois grupos¹⁰⁷.

Em nossa série a taxa de recidiva em sintomáticos foi de 11,6% e nos casos criptogênicos de 5,6%, ou seja, menor em relação à maioria dos estudos. Além disso, em 63,6% (7/11) das recidiva o EEG apresentava atividade epileptiforme,

corroborando com o estudo anterior sobre a importância da eliminação da mesma para controle efetivo dos espasmos.

Embora a recidiva após a terapêutica com ACTH seja uma questão relevante e importante, existem poucos estudos sobre a relação entre recaída de convulsões e achados de EEG em pacientes com SW. Isto pode dever-se ao fato de a utilidade de uma análise pormenorizada dos EEG de seguimento após a conclusão do tratamento com ACTH não ter sido amplamente reconhecida⁷⁰.

As taxas de recidiva e as taxas de falha permanecem elevadas, com todos os tratamentos padrão deixando uma grande porcentagem de crianças sem tratamento bem sucedido¹¹⁶.

A presença de crises epiléticas, sinais neurológicos anormais, etiologia, resposta ao tratamento inicial independentemente do tipo e desenvolvimento de outros tipos de convulsões após espasmos são os fatores prognósticos que influenciam o desfecho da SW. As causas preveníveis, tais como EHI, infecções e distúrbios metabólicos que ocorrem principalmente devido à consanguinidade, ainda constituem uma parte significativa dos casos. Portanto, a prevenção de causas evitáveis é pelo menos tão importante quanto o diagnóstico e o tratamento desta encefalopatia epilética catastrófica⁸.

Outro estudo encontrou como fatores de mal prognóstico estatisticamente significativos ligados a uma evolução clínica desfavorável: existência de antecedentes pré-natais, antecedentes neonatais, etiologia sintomática, idade de início dos espasmos inferior a 4 meses, crises epiléticas fora do período neonatal, atraso no DNPM no momento do diagnóstico e EEG alterado aos 6 meses. Como fator de bom prognóstico, dentro dos casos sintomáticos, está a síndrome neurocutânea⁵.

A nossa pesquisa encontrou como fatores de mal prognóstico estatisticamente significantes o tempo para início do tratamento superior a 4 semanas, a etiologia sintomática, a ocorrência de crises prévias, a presença de EEG evolutivo ou neuroimagem alterados e ausência de controle dos espasmos.

6 CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que a etiologia mais prevalente entre os pacientes com SW é a sintomática.

O gênero masculino foi o mais acometido e a idade para o início dos espasmos foi de 5,7 meses, ou seja, ainda no primeiro ano de vida. Houve grande incidência de intercorrências neonatais principalmente relacionadas a fatores pré e peri-natais, a saber Síndrome de Down e Anóxia, respectivamente.

O EEG evoluiu com alterações em $\frac{3}{4}$ da amostra e a neuroimagem foi anormal em $\frac{2}{3}$, com predomínio de alterações relacionadas à leucomalácia/encefalomalácia.

O controle dos espasmos foi obtido na maioria dos pacientes com as principais medicações utilizadas, ou seja, ACTH e VGB. Entretanto não houve diferença significativa entre elas que possa indicar a preferência de uma em relação à outra. Além disso, percebeu-se que a possibilidade de controle é progressivamente menor à medida que são necessárias associações de outras terapias.

A maior parte dos pacientes evoluiu posteriormente para outra epilepsia, principalmente epilepsia focal e SLG. Desses, grande parte permanece sem controle das crises sendo a maioria delas diárias.

Os principais fatores de risco associados à um pior prognóstico foram: ausência de controle dos espasmos, tempo para início do tratamento superior a 1 mês, etiologia sintomática, neuroimagem alterada e ocorrência de crises prévias.

Verificou-se ainda que a normalização do EEG evolutivo foi associada ao controle efetivo dos espasmos, que por sua vez, se relacionou a um melhor prognóstico.

Portanto, concluímos que o EEG se mostrou uma variável importante no seguimento a longo prazo desses pacientes e que entre os fatores de risco associados à evolução o único passível de intervenção é o início do tratamento que deve ser inferior a 4 semanas. Além disso, a escolha adequada da terapia inicial é de grande importância, visto que, as chances de controle diminuem progressivamente à medida que novas tentativas são realizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 JONES, K.; BOYD, J.; GO, C. Adrenocorticotrophic Hormone Versus Prednisolone in the Treatment of Infantile Spasms Post Vigabatrin Failure. **Journal of Child Neurology**, v. 30, n. 5, p. 595-600, April 2014.
- 2 POULAT, A. et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. **European Journal of paediatric neurology**, v. 18, p. 176-182, 2014.
- 3 WARE, T. L.; et al. Epileptic spasms : Experience with a high-dose oral corticosteroid protocol. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 48, p. 985–998, 2012.
- 4 WEST, W. J. **Infantile spasm**. *Lancet*, v. 1, p. 724, 1841.
- 5 ARCE-PORTILLO, E. et al. Síndrome de West: etiología, opciones terapéuticas, evolución clínica y factores pronósticos. **Rev. Neurol.**, v. 52, n. 2, p. 81-89, 2011.
- 6 PEREIRA FILHO, A. L. et al. Avaliação dos achados ao exame dos potenciais evocados do tronco cerebral em indivíduos com Síndrome de West. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.70, n.1, p. 90-93, jan./fev. 2004.
- 7 BARAM, T. Z. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. **Ann. Neurol.**, v. 33, p. 231-236, 1993.
- 8 YILMAZ, S. et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. **Acta. Neurol. Belg.**, February 2016.
- 9 ANTONIUK, S. A. et al. Evolução clínica e eletroencefalográfica de 70 pacientes e resposta ao tratamento com hormônio adrenocorticotrófico, prednisona, vigabatrina, nitrazepam e ácido valproico. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 58(3-A), p. 683-690, 2000.
- 10 SAHU, J. K. Infantile Spasms - Evidence Based Medical Management. **Indian J Pediatr**, July 2014.
- 11 MATTA, A. P. C.; CHIACCHIO, S. V. B.; LEYSER, M. Possíveis etiologias da síndrome de West: Avaliação de 95 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr**, v.65(3-A), p. 659-662, 2007.
- 12 AUVIN, S. et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. **Eur J Pediatr**, v. 171, p. 1695-1701, 2012.
- 13 GUEVELI, B. T. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study. **Seizure**, v. 25, p. 68-71, 2015.
- 14 MORAES, M.H.P. et al. Avaliação da eficácia e tolerabilidade da Vigabatrina na Síndrome de West. **Neuropsiquiatr**, v. 63(2-B), p. 469-473, 2005.

- 15 NELSON, G. R. Management of infantile spasms. **Translational Pediatrics**, v. 4, n. 4, p. 260-270, October 2015.
- 16 HUSSAIN, S.A. et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI. In the treatment of infantile spasms is dose-dependent. **Epilepsia**, p. 1–9, 2017.
- 17 WILMSHURST, J.M.; IBEKWE, R.C.; O'CALLAGHAN, F.J.K. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. **Seizure**, p. 1-6, November 2016.
- 18 BERG, A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v.51, p. 676-685, 2010.
- 19 IYER, A.; APPLETON, R. Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy. **Pediatr. Drugs**, August 2016.
- 20 APPLETON, R. E. Investigations in West Syndrome: Which, When and Why. **Pediatric Neurology Briefs**, v. 29, n. 6, p. 42, June 2015.
- 21 VASQUEZ, H.J.; TURNER, M. Epilepsia em flexão generalizada. **Arch Argent Pediatr**, v. 35, p. 111-141, 1951.
- 22 HUSSAIN, S. A. et al. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: A threat to clinical trial validity. **Epilepsia**, v. 56, n. 1, p. 77–81, 2015.
- 23 LEE, Y.; BERG, A. T.; NORDLI JR, D. R. Clinical spectrum of epileptic spasms in children. **Brain & Development**, v. 37, p. 37-48, 2015.
- 24 TRAITRUENGSAKUL, S. et al. Developing a novel epileptic discharge localization algorithm for electroencephalogram infantile spasms during hypsarrhythmia. **Med Biol Eng Comput**, 2017.
- 25 FUJII, A. et al. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. **Brain & Development**, v. 35, p. 379-385, 2013.
- 26 SONG, J.M. et al. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. **Clinical Neuropharmacology**, v. 40, p. 63-84, 2017.
- 27 SCHWARZ, M. D. et al. A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: The UCLA experience. **Epilepsy & Behavior**, v. 57, p. 29-33, 2016.
- 28 DRAVET, C. et al. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. **Neuropediatrics**. v. 17, p. 33-38, 1986.
- 29 GIBBS, F.A.; GIBBS, E.L. Atlas of electroencephalography, epilepsy. Cambridge: **Addison-Wesley**, v. 2, 1952.
- 30 JEAUVONS, P.M.; BOWER, B.D.; DIMITRAKOUDI, M. Long-term prognosis of 150 cases of “West syndrome”. **Epilepsia**, v. 14, p. 153–164, 1973.

- 31 LIU, Z. et al. Identification of De Novo DNMT3A Mutations That Cause West Syndrome by Using Whole-Exome Sequencing. **Mol. Neurobiol.** 2017.
- 32 SEHGAL, R. et al. Prognostic Utility of Clinical Epilepsy Severity Score Versus Pretreatment Hypsarrhythmia Scoring. In Children with West Syndrome. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 1-8, 2016.
- 33 TRAITRUENGSAKUL, S. et al. Automatic localization of epileptic spikes in eegs of children with infantile spasms. In: **Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology Society (EMBC)**. p. 6194–6197, 2015.
- 34 HUSSAIN, S. A. et al. Limited efficacy of the ketogenic diet in the treatment of highly refractory epileptic spasms. **Seizure**. v. 35, p. 59-64, 2016.
- 35 ROTTA, N. T. et al. Vigabatrina no tratamento da epilepsia de difícil controle em pacientes com Síndrome de West e Esclerose Tuberosa. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 61, n. 4, p. 988-990, 2003.
- 36 PELLOCK, J.M. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. **Epilepsia**, v. 51, p. 2175–2189, 2010.
- 37 SHIELDS, W.D. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. **Epilepsy Curr**, v. 6, p. 6-39, 2006.
- 38 HRACHOVY, R.A.; FROST, J.D. JR. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/ West syndrome). **J. Clin. Neurophysiol.**, v. 20, p. 408-425, 2003.
- 39 THIELE, E.A. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. **J. Child. Neurol.**, v. 19, p. 680-686, 2004.
- 40 PACIORKOWSKI, A.R.; THIO, L.L.; DOBYNS, W.B. Genetic and biologic classification of infantile spasms. **Pediatr. Neurol.**, v. 45, p. 355-367, 2011.
- 41 SANMANEECHAI, O.; SOGAWA, Y.; SILVER, W. et al. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. **Pediatr. Neurol.**, v. 48, p. 42-47, 2013.
- 42 WIRRELL, E.C.; SHELLHAAS, R.A.; JOSHI, C. et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. **Epilepsia**, v. 56, p. 617-625, 2015.
- 43 VAN BOGAERT, P.; CHIRON, C.; ADAMSBAUM, C. et al. Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology. **Epilepsia**, v. 34, p.701-706, 1993; Epilepsy Phenome/Genome Project & Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. **Annals of Neurology**..., v. 78, p. 323-328, 2015;

- 44 Epilepsy Phenome/Genome Project & Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. **Annals of Neurology**, v. 78, p. 323-328, 2015.
- 45 OSBORNE, J.P. et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. **Epilepsia**, v.51, p. 2168-2174, 2010.
- 46 PAVONE, P.; STRIANO, P.; FALSAPERLA, R. et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*, v. 36, p. 739-751, 2014.
- 47 MASTRANGELO, M.; LEUZZI, V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. **Pediatr. Neurol.**, v. 46, p. 24-31, 2012.
- 48 SHBAROU, R.; MIKATI, M.A. The expanding clinical spectrum of genetic pediatric epileptic encephalopathies. **Semin. Pediatr. Neurol.**, v. 23, p. 134–142, 2016.
- 49 ALLEN, A.S.; BERKOVIC, S.F.; COSSETTE, P., et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. **Nature**, v. 501(7466), p. 217–221, 2013.
- 50 KATO, M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. **Epilepsy. Res.**, v. 70 (Suppl 1), p. 87-95, 2006.
- 51 VEERAMAH, K.R.; JOHNSTONE, L; KARAFET, T.M et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. **Epilepsia**, v. 54(7), p. 1270–1281, 2013.
- 52 KATO, M.; KOYAMA, N.; OHTA, M. et al. Frameshift mutations of the ARX gene in familial Ohtahara syndrome. **Epilepsia**, v. 51(9), p. 1679–1684, 2010.
- 53 GIORDANO, L.; SARTORI, S.; RUSSO, S. et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. **Am. J. Med. Genet. A.**, v. 152A (12), p. 3133–3137, 2010.
- 54 BAHI-BUISSON, N.; NECTOUX, J.; ROSAS-VARGAS, H. et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 131(Pt 10):2647–2661, 2008.
- 55 SAITSU, H.; TOHYAMA, J.; KUMADA, T. et al. Dominant-negative mutations. In alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 86 (6), p. 881–891, 2010.
- 56 DING, Y.X.; ZHANG, Y.; HE, B. et al. A possible association of responsiveness to adrenocorticotrophic hormone with specific GRIN1 haplotypes in infantile spasms. **Dev. Med Child Neurol**, v. 52 (11), p. 1028–1032, 2010.
- 57 MOLINARI, F.; KAMINSKA, A.; FIERMONTE, G. et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. **Clin. Genet.**, v. 76 (2), p. 188-194, 2009.

- 58 SAITSU, H.; KATO, M.; MIZUGUCHI, T. et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. **Nat Genet**, v. 40 (6), p. 782–788, 2008.
- 59 BRUNETTI-PIERRI, N.; PACIORKOWSKI, A.R.; CICCONE, R. et al. Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. **Eur J. Hum. Genet.**, v. 19 (1), p. 102–107, 2011.
- 60 NOWAKOWSKA, B.A.; OBERSZTYN, E.; SZYMANSKA, K. et al. Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 153 B (5), p. 1042–1051, 2010.
- 61 MARSHALL, C.R.; YOUNG, E.J.; PANI, A.M. et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. **Am J Hum Genet**, v. 83 (1), p.106–111, 2008.
- 62 MCTAGUE, A.; HOWELL, K.B.; CROSS, J.H. et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. **Lancet Neurol**, v. 15 (3), p. 304–316, 2016.
- 63 ALRIFAI, M.T.; ALSHAYA, M.A.; ABULABAN, A.; ALFADHEL, M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. **Pediatr Neurol**, v. 51, p. 390–397, 2014.
- 64 GO, C.Y.; MACKAY, M.T.; WEISS, S.K., et al. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 78, p. 1974–1980, 2012.
- 65 MYTINGER, J.R.; JOSHI, S. The current evaluation and treatment of infantile spasms among members of the child neurology society. **J Child Neurology**, v. 27, p. 1289–1294, 2012.
- 66 WHELESS, J.W.; CLARKE, D.F.; CARPENTER, D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. **J Child Neurol**, v. 20 (suppl 1), p. 9–60, 2005.
- 67 MCQUARRIE, I.; ANDERSON, J.Á.; ZIEGLER, M.R. Observation of the antagonistic effects of posterior pituitary and cortico-adrenal hormones in the epileptic subjects. **J Clin Endocrin Metab**, v. 2, p. 1, 1942.
- 68 HANCOCK, E.C.; OSBORNE, J.P.; EDWARDS, S.W. **Treatment of infantile spasms**. Cochrane Database Syst Rev 20136: CD001770.
- 69 SOREL, L.; DUSAUCY-BAULOYE, A. A propos de 21 cas d'hipersarythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. **Acta Neurol Belg**, v.58, p.130-141, 1958.
- 70 HAYASHI, Y. et al. Predictive factors for relapse of epileptic spasms after adrenocorticotrophic hormone therapy in West syndrome. **Brain & Development**, v. 38, p. 32-39, 2016.

- 71 HODGEMAN, R.M. et al. Effectiveness of once-daily high-dose ACTH for infantile spasms. **Epilepsy & Behavior**, v. 59, p. 4-8, 2016.
- 72 KNUPP, K.G. et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. **Ann Neurol**, v. 79, p. 475-489, 2016.
- 73 LUX, A.L. et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 364, p. 1773-1778, 2004.
- 74 KOSSOFF, E.H. et al. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. **Epilepsy Behav**, v. 14, p. 674– 676, 2009.
- 75 HUSSAIN, A.S.; SHINNAR, S.; KWONG, G., et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. **Epilepsia**, v. 55, p. 103–107, 2014.
- 76 VIGEVANO, F.; CILIO, M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. **Epilepsia**, v. 38, p. 1270–1274, 1997.
- 77 YANAGAKI, S. et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. **Brain Dev**, v. 21, p. 461-467, 1999.
- 78 GOMES, M. D. C.; GARZON, E.; SAKAMOTO, A. C. Os 50 Anos de uso do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) no tratamento da Síndromde de West: Revisão de Literatura e Protocolo da UNIFESP. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 14, n. 1, p. 27-32, 2008.
- 79 LUX, A.L. et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. **Lancet Neurol**, v. 4, p. 712–717, 2005.
- 80 O'CALLAGHAN, F.J.K. et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. **Lancet Neurol**, 2016.
- 81 RIIKONEN, R. Combination therapy for treatment of infantile spasms. **Lancet Neurol**, 2016.
- 82 GLAUSER, T.A.; CLARK, P.O.; STRAWSBURG, R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. **Epilepsia**, v. 39, p. 1324–1328, 1998.
- 83 RAJARAMAN, R.R. et al. Prevention of infantile spasms relapse: zonisamide and topiramate provide no benefit. **Epilepsia**, v. 57(8), p. 1-8, 2016.
- 84 SUZUKI, Y. Zonisamide in West syndrome. **Brain Dev**, v. 23, p. 658–661, 2001.
- 85 LOTZE, T.E.; WILFONG, A.A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. **Neurology**, v. 62, p. 296–298, 2004.

- 86 MIKATI, M.A.; EL BANNA, D.; SINNO, D.; MROUEH, S. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology*, v.12, p. 574–575, 2008.
- 87 MCTAGUE, A. et al. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure*, v. 21, p. 529–534, 2012.
- 88 GÜMÜS, H.; KUMANDAS, S.; PER, H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol*, v. 37, p. 350–353, 2007.
- 89 DREIFUSS, F. et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Arch Neurol*, v. 43, p. 1107–1110, 1986.
- 90 VEGGIOTTI, P. et al. Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet*, v. 344, p. 1375–1376, 1994.
- 91 CIANCHETTI, C. et al. Low-dose lamotrigine in West syndrome. *Epilepsy Res*, v. 51, p. 199–200, 2002.
- 92 BITTON, J.Y. et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia*, v. 53, p. 1570–1576, 2012.
- 93 RIIKONEN, R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*, v. 13, p. 14-23, 1982.
- 94 KRAMER, U.; SUE, W.C.; MIKATI, M.A. Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery. *Pediatr Neurol*, v. 16, p. 213–217, 1997.
- 95 SHIELDS, W.D. et al. Treatment of infantile spasms: medical or surgical? *Epilepsia*, v. 33 (Suppl. 4), p. 26–31, 1992.
- 96 CHUGANI, H.T. et al. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia*, v. 34, p. 764–771, 1993.
- 97 CHUGANI, H.T.; CONTI, J.R. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol*, v. 11, p. 44-48, 1996.
- 98 ASARNOW, R.F.; LOPRESTI, C.; GUTHRIE, D.; ELLIOTT, T.; CYNN, V.; SHIELDS, W.D., et al. Developmental outcomes in children receiving resectionsurgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, v. 39, p. 430–440, 1997.
- 99 GLAZE, D.G.; HRACHOVY, R.A.; FROST, J.D.; KELLAWAY, P.; ZION, T.E. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr*, v. 112, p. 389–396, 1988.
- 100 JONAS, R.; ASARNOW, R.F.; LOPRESTI, C.; YUDOVIN, S.; KOH, S.; WU, J.Y., et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology*, v. 64, p. 746–750, 2005.

101 LODDENKEMPER, T. et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. **Pediatrics**, v. 119, p. 930–935, 2007.

102 ARITA, J. H.; VALE, T. C.; PEDROSO, J. L.; FARIA, E. C.; ARITA, F. N.; MASRUHA, M. R.; BARSOTTINI, O. G. P. ACTH-induced dyskinesia in a child with West syndrome (infantile spasms). **Parkinsonism and Related Disorders**, January 2016.

103 SUN, L.R.; BOSEMANI, T.; SMITH-HICKS, C.L.; Neuroimaging Abnormalities in a Child With Infantile Spasms on High-Dose Vigabatrin. **Pediatric Neurology**, p. 1-2, 2016.

104 FONG, C.Y.; OSBORNE, J.P.; EDWARDS, S.W., et al. An investigation into the relationship between vigabatrin, movement disorders, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with infantile spasms. **Dev Med Child Neurol**, v. 55, p. 862–867, 2013.

105 MCKINNEY, A.M.; SHORT, J.; TRUWIT, C.L., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. **AJR Am J Roentgenol**, v. 189, p. 904–912, 2007.

106 BITTON, J. Y. et al. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms?. **Epilepsia**, v. 56, n. 6, p. 856-863, 2015.

107 YAMADA, K. et al. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome. **Seizure**, v. 23, p. 703-707, 2014.

108 OVERWATER, I.E. et al. Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. **J Neurol**, November, 2016.

109 FOSI, T. et al. Auditory processing following infantile spasms: An event-related potential study. **Epilepsia**, p. 1–10, 2017.

110 FRONTEIRA, I. Estudos observacionais na era da Medicina baseada na evidência: breve revisão sobre a sua relevância, taxonomia e desenhos. Unidade de Saúde Pública Internacional e Bioestatística. Instituto de higiene e Medicina tropical. Universidade Nova de Lisboa. **Acta Med Port**, v. 26(2), p. 161-170, 2013.

111 FONSECA, L.F.; OLIVEIRA, A.L. Espasmos infantis: experiência em treze casos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v.58, n.2B, p. 512-517, 2000.

112 LOMBROSO, C.T. A prospective study of infantile spasms: clinic and therapeutic correlations. **Epilepsia**, v.24, p.135-158, 1983.

113 INOUE, T. et al. Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. **Pediatrics International**, v. 56, p. 369–372, 2014.

114 O'CALLAGHAN, F.J.; LUX, A.L.; DARKE, K.; EDWARDS, S.W.; HANCOCK, E.; JOHNSON, A.L.; KENNEDY, C.R.; NEWTON, R.W.; VERITY, C.M.; OSBORNE, J.P. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at

4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. **Epilepsia**, v.52, p.1359 – 1364, 2011.

115 SANTOS, Sofia - **Estudo psicométrico da escala de comportamento adaptativo versão portuguesa (ECAP)**. Tese (Doutorado em Motricidade Humana na especialidade de Educação Especial e Reabilitação) – Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Motricidade Humana, Lisboa, 2007.

116 KNUPP, K.G. et al. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. **Epilepsia**, p.1–9, August 2016.

117 LAGAE, L. et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. **Seizure**, v.19, p. 159-164, 2010.

118 DJURIC, M.; KRAVLJANAC, R.; TADIC, B.; MRLJES-POPOVIC, N.; APPLETON, R.E. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. **Epilepsia**, v.55, p.1918-1925, 2014.

119 KIVITY, S. et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with highdose adrenocorticotropic hormone. **Epilepsia**, v.45, p.255-262, 2004.

120 RIIKONEN, R. Long-term outcome of patients with West syndrome. **Brain Dev**, v.23, p.683–7, 2001.

121 SWANN, J.W.; MOSHE, S.L. On the basic mechanisms of infantile spasms. **Jaspers Basic Mechanisms of the Epilepsies**, p.1-20, 2012

122 BELLMAN, M.H.; ROSS, E.M.; MILLER, D.L. Infantile spasms and pertussis immunisation. **Lancet**, v.1, p. 1031–1034, 1983.

123 AYDINLI, N. et al. Neuroradiologic aspects of West syndrome. **Pediatr Neurol**. v. 19(3), p. 211-216, 1998.

124 LEE, J; LEE, J.H.; YU, H.J.; LEE, M. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. **Brain Dev**, v. 35, p. 821–826, 2013.

125 BEATTY, C.W.; WREDE, J.E.; BLUMEA, H.K. Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Infantile Spasms in the Trisomy 21 Population. **Seizure**, v. 45, p. 184-188, 2017.

126 MAHMOUD, A.A. et al. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study. **Neurosciences**, v.18, p. 143-146, 2013.

127 GRANSTROM, M.L.; GAILY, E.; LIUKKONEN, E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. **Epilepsia**, v.40, p. 950-957, 1999.

- 128 FEDAK, E.M.; PATEL, A.D.; HEYER, G.L.; WOOD, E.G.; MYTINGER, J.R. Optimizing care with a standardized management protocol for patients with infantile spasms. **J Child Neurol**, v.30, p. 1340-1342, 2015.
- 129 AICARDI, J. et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. **Epilepsia**, v.37, p. 638-642, 1996.
- 130 COHEN-SADAN, S. et al. Multicenter long term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. **Eur J Neurol**, v. 16, p. 482-487, 2009.
- 131 SCHLUMBERGER, E.; DULAC, O. A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v. 36(10), p. 863–872, 1994.
- 132 PAVONE, L. et al. Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid. **Dev Med Child Neurol**, v. 23(4), p. 454–461, 1981.
- 133 BACHMAN, D.S. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. **Arch Neurol**, v. 39(1), p. 49–52, 1982.
- 134 DYKEN, P.R. et al. Short term effects of valproate on infantile spasms. **Pediatr Neurol**, v.1(1), p. 34–37, 1985.
- 135 SIEMES, H.; SPOHR, H.L.; MICHAEL, T.; NAU, H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. **Epilepsia**, v. 29(5), p. 553–560, 1988.
- 136 AUVICHAYAPAT, N.; TASSNIYOM, S.; TREEROTPHON, S.; AUVICHAYAPAT, P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. **J Med Assoc Thai**, v. 90(9), p. 1809–1814, 2007.
- 137 TIBUSSEK, D. et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. **Neuropediatrics**, 2015.
- 138 SIVATHANU, S. et al. Encephalopathy in an infant with infantile spasms: possible role of valproate toxicity. **BMJ Case Reports**, 2014.
- 139 FALLAH, R. et al. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. Iran **J Child Neurol**. v. 8(1), p. 12–19, 2014.
- 140 CAPOVILLA, G. et al. Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. **Epilepsia**, v. 44(8), p. 1085–1088, 2003.
- 141 CHAMBERLAIN, M.C. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. **J Child Neurol**, v. 11(1), p. 31–34, 1996.
- 142 HUSAIN, A.S.; GREEN, N.S.; SOLOMON, G.E.; CHUTORIAN, A. Nitrazepam for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. **Pediatr Neurol**. v. 28(1), p. 16–19, 2003.

- 143 EUN, S.H. et al. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. **Brain Dev**, v. 28, p. 566–571, 2006.
- 144 HONG, A.M. et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. **Epilepsia**, v. 51, p. 1403–1407, 2010.
- 145 KANG, H.C. et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. **Epilepsia**, v. 52, p. 781–787, 2011.
- 146 KAYYALI, H.R. et al. A. Abdelmoity, Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. **Pediatric Neurology**, v. 50, p. 224–227, 2014.
- 147 KOSSOFF, E.H.; HEDDERICK, E.F.; TURNER, Z.; FREEMAN, J.M. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. **Epilepsia**, v. 49, p. 1504–1509, 2008.
- 148 PIRES, M.E. et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. **Epilepsy Res**, v. 105, p. 189–194, 2013.
- 149 OHTSUKA, Y. et al. Treatment and prognosis of West syndrome. **J Epilepsy**, v. 7, p. 279–284, 1994.
- 150 KONDO, Y.; OKUMURA, A.; WATANABE, K.; NEGORO, T.; KATO, T.; KUBOTA, T. et al. Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect. **Brain Dev**, v. 27, p. 326–330, 2005.
- 151 MOHAMED, B.P.; SCOTT, R.C.; DESAI, N.; GUTTA, P.; PATIL, S. Seizure outcome in infantile spasms-a retrospective study. **Epilepsia**, v. 52, p. 746–752, 2011.

APÊNDICES

APENDICE 1 – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Departamento de Pediatria
Centro de Neuropediatria - CENEP

“SÍNDROME DE WEST: EVOLUÇÃO CLÍNICA E ELETROENCEFALOGRÁFICA”

Registro: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Sexo: Masculino Feminino

1) Data da 1ª consulta: ___/___/___ Data da última consulta: ___/___/___

2) Idade de início dos espasmos: _____

3) Crises prévias aos espasmos: Não Sim

Qual: _____ Frequência: _____

4) Frequência inicial das crises: diárias semanais mensais

5) Intercorrências gestacionais:

() cólica () sangramentos () medicamentos

() doenças agudas qual? _____ () doenças crônicas qual? _____

6) Intercorrências neonatais:

Pré-natal

Perinatal

Pós-natal

 Esclerose Tuberosa Hipóxico-isquêmica Meningite Mal formações cerebrais Hipoglicemia Vacinas Sd. de Down Hemorragias

Outras: _____

7) História familiar de Epilepsia:

 Não Sim Qual tipo: _____ Convulsão febril

8) Etiologia: DOENCAS ASSOCIADAS

 Sintomática (causa conhecida) Criptogênica

9) Avaliação Neurológica: (antes do tratamento)

 Normal Anormal para a idade Atraso intelectual Atraso motor Atraso da fala Sintomas autistas

10) Medicação para os espasmos:

Primeira medicação: _____

Segunda medicação: _____

Terceira medicação: _____

Quarta medicação: _____

11) Efeitos colaterais aos medicamentos:

 Não Sim Qual: _____12) Outros tratamentos: Dieta Cirurgia

13) Controle dos espasmos:

 Não Sim Com qual medicação: _____ Parcial Total

14) Recaída dos espasmos após controle prévio

Não Sim

15) EEG :

DATA			
ATIV. EPILEPTIFORME 1			
ATIV. DE BASE 2			
HIPSARRITMIA ₃			

1) F: focal G: Generalizada M: multifocal

2) NI: normal Anl: anormal

3) + = presente - = negativo

16) EEG antes dos espasmos: _____

17) Evolução do EEG:

- Hipsarritmia Foco irritativo Alt. Difusas
- Sofrimento difuso Sofrimento localizado Multifocal
- Sem informações

18) NEUROIMAGEM: RNM de crânio TC de crânio

() Negativa () Anormal

- Malformação Displasia cortical Agenesia ou disgenesia de corpo caloso
- Atrofia Compatível com Esclerose Tuberosa Calcificações
- Leucomalácia
- Outras

19) EVOLUÇÃO da epilepsia:

- Controle total das crises
- Lennox-Gastaut
- Outra epilepsia Parcial Generalizada

20) Idade de início das outras crises: _____

21) Avaliação Neurológica: (depois do tratamento)

- Normal Anormal para a idade _____

22) Frequência das crises após estabilização:

- diárias semanais mensais

23) Evolução a longo prazo:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| <input type="radio"/> Deficiência intelectual | <input type="radio"/> Autismo |
| <input type="radio"/> Ensino regular normal | <input type="radio"/> Déficit motor |
| <input type="radio"/> Escola especial | <input type="radio"/> Dependente |
| <input type="radio"/> Classe especial | <input type="radio"/> Independente |

APÊNDICE 2 – CARTA DE SUBMISSÃO DE EMENDA AO PROJETO

CARTA DE SUBMISSÃO DE EMENDA AO PROJETO

Venho através desta submeter uma emenda ao projeto de pesquisa intitulado “Perfil dos pacientes com Síndrome de West atendidos no Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas/UFPR” aprovado pela Plataforma Brasil sob o número CAAE 26724914.9.0000.0096, parecer N° 542.628.

As justificativas para esta emenda são: 1) Mudança do título da Pesquisa. 2) Inclusão de instituição co-participante para recrutamento de participantes e 3) Nova versão do TCLE.

A mudança do título da pesquisa ocorrerá em função da necessidade de inclusão de uma nova instituição co-participante não sendo, portanto, a amostra de participantes exclusiva do Hospital de Clínicas\UFPR. O projeto de pesquisa passa a intitular-se “Síndrome de West: evolução clínica e eletroencefalográfica”.

A inclusão da instituição co-participante “Clínica de Neurologia Infantil e Adolescência Dr. Sérgio Antonio Antoniuk” deve-se à necessidade de recrutamento de participantes que fizeram uso da medicação ACTH em sua terapêutica.

O ACTH representa hoje na literatura uma das principais medicações efetivas no controle dos espasmos e na melhor evolução dos pacientes com Síndrome de West. Os dados coletados nos prontuários médicos dos participantes que fizeram acompanhamento no Hospital de Clínicas chamou a atenção dos pesquisadores para a insignificante amostra de pacientes que fizeram uso dessa forma de tratamento sendo impossível estabelecer qualquer relação estatisticamente significativa. Dessa forma, não causaria repercussão no meio científico a publicação de uma pesquisa na qual o tratamento de primeira linha foi realizado pela minoria dos participantes.

Além disso, segundo o responsável pela instituição co-participante Dr. Sérgio Antonio Antoniuk que também é o mesmo responsável pelo

atendimento no Hospital de Clínicas\UFPR, os pacientes da Clínica parecem evoluir de forma mais satisfatória quando comparados aos pacientes acompanhados no Hospital de Clínicas. Isso pode dever-se ao fato de os pacientes da Clínica terem maiores possibilidades financeiras de aderir ao tratamento com ACTH associado ao fato de serem atendidos mais precocemente dos que os pacientes encaminhados via Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, seria interessante comparar o grupo que realizou seguimento no CENEP e na Clínica particular.

A nova versão do TCLE deve-se à dificuldade já percebida durante a coleta de dados da pesquisa anterior.

Como os prontuários são históricos (alguns com mais de 20 anos) a maioria dos pacientes já receberam alta ou abandonaram o seguimento de forma que não é mais possível localizá-los por telefone ou cartas em virtude de mudanças de números ou endereços. Além disso, alguns pacientes moram em outras cidades tornando inviável a assinatura do termo de TCLE.

Entendemos e respeitamos a Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012, que considera as questões de ordem ética envolvendo os participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos no que diz respeito ao sigilo. Assim, como os nomes dos pacientes não serão citados de forma alguma nos resultados da pesquisa e pela dificuldade em capturar as assinaturas via TCLE devido a perda de vínculo com a instituição de seguimento, os pesquisadores solicitam dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



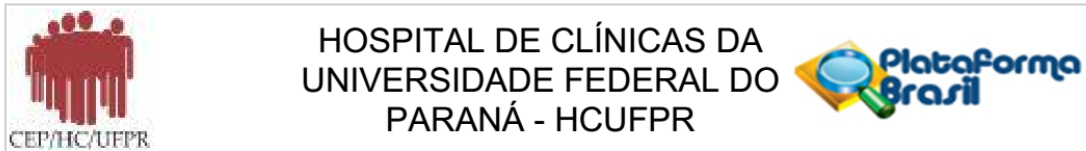
Assinatura da Pesquisadora



Assinatura do Orientador

ANEXO

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ¿PERFIL DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST ATENDIDOS NO CENTRO DE NEUROPEDIATRIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR¿

Pesquisador: NAYANA MIRANDA DE FREITAS FALCÃO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26724914.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 542.628

Data da Relatoria: 27/01/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de Síndrome de West atendidos no CENEP (Centro de Neuropediatria) do Hospital de Clínicas /UFPR entre 2000 e 2013 para definir o perfil das crianças atendidas, terapia e evolução clínica.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer o perfil das crianças com síndrome de West atendidas, terapia e evolução clínica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos. Conhecer a experiência do serviço.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será um estudo retrospectivo, não será necessário aplicar termo de consentimento pelos pais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

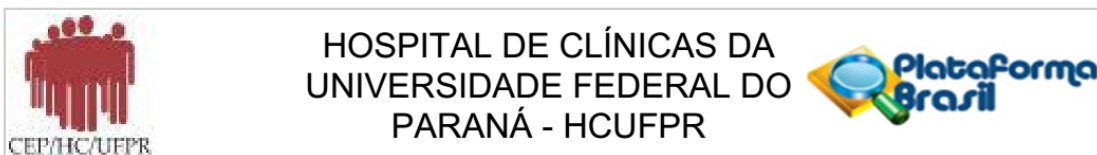
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 542.628

arquivado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 26 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br