

PAULA MARIA PRETO

**ASPECTOS CLÍNICOS E
ELETRENEFALOGRAFICOS DA SÍNDROME DE
DRAVET E DA SÍNDROME DE DOOSE**

CAMPINAS/SP

2010

PAULA MARIA PRETO

**ASPECTOS CLÍNICOS E
ELETRENCEFALOGRAFICOS DA SÍNDROME DE
DRAVET E DA SÍNDROME DE DOOSE**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia

Orientadora: Profa. Dra Marilisa Mantovani Guerreiro

Co-Orientadora: Profa. Dra Maria Augusta Montenegro

CAMPINAS

UNICAMP

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P927a Preto, Paula Maria
Aspectos clínicos e eletrencefalográficos da Síndrome de Dravet e da Síndrome de Doose / Paula Maria Preto. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientadores : Marilisa Mantovani Guerreiro; Maria Augusta Montenegro

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Mioclonia. 3. Eletrencefalografia. I. Guerreiro, Marilisa Mantovani. II. Montenegro, Maria Augusta. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Clinical and electroencephalographic aspects in Dravet Syndrome and Doose Syndrome

Keywords: • Epilepsy
• Myoclonus
• Electroencephalography

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de concentração: Neurologia

Banca examinadora:

Profª. Drª. Marilisa Mantovani Guerreiro

Profª. Drª. Glória Maria Tedrus

Profª. Drª. Tânia Marchiori Cardoso

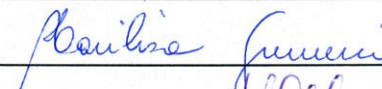
Data da defesa: 30-07-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Paula Maria Preto

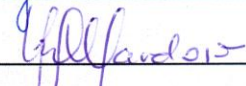
Orientador(a): Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Membros:

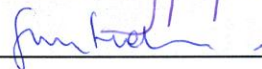
1. Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro -



2. Profa. Dra. Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso -



3. Profa. Dra. Gloria Maria Almeida Souza Tedrus -



Curso de pós-graduação em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/07/2010

À minha mãe Martha e ao meu marido Nelson.

Com minha mãe aprendi a “voar” e com meu marido, a paciência e eis aqui uma demonstração.

Agradecimentos

A todos os pacientes e familiares, que confiaram e acreditaram em nosso trabalho.

A Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro, que oportunizou a realização desse trabalho, por sua excelente capacidade na orientação e por ter compartilhado comigo, muita atenção, paciência, conhecimento e dedicação.

A Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura- Ribeiro, que incentivou e acreditou em mim desde os meus primeiros passos na Neurologia Infantil.

A Profa. Dra. Maria Augusta Montenegro, pela colaboração nos momentos decisivos desse trabalho.

A Profa. Dra. Catarina Abraão Guimarães, que colaborou com as avaliações neuropsicológicas, compartilhando os conhecimentos, amizade e compreensão sempre que necessitei.

A Profa. Dra. Clarissa Lin Yasuda e a Livia Lucena de Medeiros que além de amigas, colaboraram na realização desse trabalho.

A Profa. Dra. Iscia Lopes-Cendes e a Marina Coelho Gonsales, pela colaboração e realização das avaliações genéticas através da tese de mestrado da Marina..

As amigas Angélica, Elisabete, Marcia e Marisa que são minhas “irmãs de coração” e sempre me apoiaram, cada uma com sua maneira especial de ser.

Aos funcionários dos Departamentos de Neurologia e Genética, do Ambulatório de Neurologia, do Laboratório de Genética e do Serviço de Eletrencefalografia, que estiveram presentes nesta minha jornada, pelo apoio e dedicação.

Aos meus verdadeiros amigos, que acreditaram e me incentivaram para a realização desse trabalho.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria”.

I Coríntios 13:1-2

RESUMO

A Epilepsia Mioclônica Grave da Infância ou Síndrome de Dravet (SDr) e a Epilepsia Mioclônico-Astática ou Síndrome de Doose (SDo) são epilepsias raras da infância, que cursam com crises epiléticas refratárias, nas quais há predomínio das mioclonias, e que podem levar à deterioração do desenvolvimento neuropsicomotor. Em aproximadamente 2/3 dos pacientes com SDr encontra-se mutação da subunidade alfa do canal de sódio (SCN1A). Nosso objetivo neste estudo foi de avaliar as características clínicas e eletrencefalográficas na SDr e SDo. Avaliamos 14 pacientes com SDr, com idade de início das crises entre três e 18 meses (média: 9 ± 4 meses), sendo quatro do sexo masculino e 10 do sexo feminino. Avaliamos também 13 pacientes com SDo, com idade de início das crises entre dois e seis anos (média: $3,02 \pm 1,22$ anos), sendo sete do sexo masculino e seis do sexo feminino. Em todos os pacientes foram realizados exame neurológico tradicional, EEG (2 a 8 exames por paciente), RM crânio e Escala de Vineland, que estabelece o nível de maturidade social e psicomotora da criança, para permitir a avaliação do comportamento adaptativo nas áreas relacionadas à comunicação, atividade de vida diária, socialização e habilidades motoras fina e grossa. Foram encontradas alterações no exame neurológico em todos os pacientes com SDr e quatro pacientes com SDo. Ocorreu deterioração do comportamento adaptativo em todos os pacientes com SDr e oito pacientes com SDo. Nosso estudo encontrou ataxia, sinais leves de liberação piramidal, hiperatividade, espectro autístico nos pacientes com SDr e SDo. Foi observada lentificação da atividade de base e atividade epileptiforme no EEG em dez pacientes com SDr e ritmo de Doose em nove pacientes com SDo, além de atividade epileptiforme em todos os pacientes com SDo. Observamos alterações epileptiformes focais e generalizadas na SDr e alterações epileptiformes predominantemente generalizadas na SDo. A pesquisa da mutação da subunidade alfa do canal de sódio (SCN1A) foi realizada em 10 pacientes com SDr e em 10 pacientes com SDo e foi encontrada a mutação em seis pacientes com SDr, sendo normal nos demais. Nas SDr e SDo os nossos dados concordaram com os achados da literatura em relação aos achados clínicos, exame neurológico, EEG, exames de imagem, genotipagem e tratamento; no entanto, foi discordante da literatura quanto à distribuição quanto ao sexo na SDr, o que pode ser justificado pela nossa casuística modesta. A aplicação da Escala de Vineland foi dado inovador nos estudos da SDr e SDo. Acreditamos que nossa pesquisa permitiu melhor caracterização dessas duas síndromes epiléticas e mostrou resultados semelhantes aos estudos europeus, onde foram originalmente descritos.

ABSTRACT

Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy or Dravet syndrome (SMEI) and Mioclonic-Astatic Epilepsy or Doose Syndrome (MAE) are rare childhood epilepsies, which occur with refractory seizures, where there is a predominance of myoclonic seizures. Deterioration of the neuropsychomotor development usually occurs. Approximately two thirds of patients of the patients with SMEI may have mutation of the alpha subunit of the sodium channel (SCN1A). Our objective was to evaluate the clinical and electroencephalographic features of SMEI and MAE. We evaluated 14 patients with seizure onset between three and 18 months of age with SMEI (mean age: 9 ± 4 months). Four were male and 10 female. We also evaluated 13 patients with seizure onset between two and six years with MAE (mean age: $3, 02 \pm 1, 22$ years). Seven were male and six female. We performed traditional neurological examination, EEG (2-8 exams per patient), cerebral MRI and Vineland Scale, that establishes the level of psychomotor and social maturity of the child to allow an assessment of the adaptive behavior in areas related to communication, activity of daily living, socialization and fine and gross motor skills. Our study found changes in the neurological examination of 14 patients with SMEI and four patients with MAE. We observed slowing of background activity and epileptiform activity in 10 patients with SMEI. Doose rhythm was detected in nine patients with MAE and epileptiform activity in all patients with MAE. Deterioration of adaptive behavior occurred in all patients with SMEI and eight patients with MAE. Our study showed ataxia, mild signs of pyramidal liberation, hyperactivity and autistic spectrum in patients with SMEI and MAE. We observed focal and generalized epileptiform discharges in patients with SMEI and disturbance was predominantly generalized in patients with MAE. The study of mutation of the alpha subunit of the sodium channel (SCN1A) was performed in 10 patients with SMEI and 10 patients with MAE and the mutation was found in six patients with SMEI and the remaining examination was normal. In SMEI and EMA our data are in keeping with the findings of the literature regarding clinical, neurological examination, EEG, cerebral MRI, genotyping and treatment; except for gender distribution in the SMEI, which can be attributed to the small study group. The assessment with Vineland scale brought a new light to the understanding of SMEI and MAE. We believe that our research has enabled better characterization of these two epileptic syndromes, showing that the results are similar to those from Europe, where they were originally described.

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Adequado
BEIM	Bateria de erros inatos do metabolismo
CEOL	Complexo espícula onda lenta
CLB	Clobazam
CNZ	Clonazepam
CPC	Crise parcial complexa
CPEOL	Complexo poliespícula onda lenta
CPS	Crise parcial simples
CTCG	Crise tônico-clônico generalizada
DAE	Droga antiepiléptica
DG	Déficit Grave
DL	Déficit leve
DM	Déficit moderado
DP	Déficit profundo
DPH	Fenitoína
DPT	Difteria, tétano e coqueluche
E	Espícula
EEG	Eletrencefalograma
EGCF+	Epilepsia generalizada com convulsões febris <i>plus</i>
ENT	Exame Neurológico Tradicional

ETX	Etossuximida
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
ILAE	The International League Against Epilepsy (Liga Internacional de Epilepsia)
LTG	Lamotrigina
NTZ	Nitrazepam
NL	Normal
OA	Onda aguda
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
RM	Ressonância Magnética
SDo	Síndrome de Doose
SDr	Síndrome de Dravet
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
TPM	Topiramato
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VABS	Escala Vineland de Comportamento Adaptativo
VPA	Valproato de sódio

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Lentificação da atividade de base na SDr.....	pag. 42
Figura 2 – Atividade epileptiforme generalizada e focal na SDr.....	pag. 43
Figura 3 – Atividade epileptiforme com bissíncronia secundária na SDr.....	pag. 44
Figura 4 – Atividade epileptiforme focal na SDr.....	pag. 45
Figura 5 – Ritmo de Dose.....	pag. 54
Figura 6 – Atividade epileptiforme generalizada na SDo.....	pag. 55
Figura 7 – Atividade epileptiforme focal e generalizada na SDo.....	pag. 56
Figura 8 – Atividade epileptiforme focal na SDo	pag. 57
Figura 9 – Crise eletroclínica na SDo	pag. 58
Figura 10 – Crise eletrográfica na SDo	pag. 59
Figura 11 – Atividade epileptiforme na Sdo.....	pag. 60
Figura 12 – Atividade epileptiforme na Sdo.....	pag. 61
Figura 13 – Atividade epileptiforme na Sdo.....	pag. 62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos na SDr.....	pag. 38
Tabela 2 - Dados da Epilepsia na SDr.....	pag. 40
Tabela 3 - Dados do Eletrencefalograma na SDr.....	pag. 41
Tabela 4 - Dados da Escala de Vineland na SDr.....	pág. 46
Tabela 5 - Dados demográficos e clínicos na SDo.....	pag. 49
Tabela 6 - Dados da Epilepsia na SDo.....	pag. 51
Tabela 7 - Dados do Eletrencefalograma na SDo.....	pag. 53
Tabela 8 - Dados da Escala de Vineland na SDo.....	pag. 63

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Epilepsia Mioclônica Grave da Infância.....	19
2.1.1 Aspectos clínicos da Síndrome de Dravet.....	20
2.1.2 Aspectos eletrencefalográficos da Síndrome de Dravet.....	22
2.2 Epilepsia Mioclônico-Astática.....	23
2.2.1 Aspectos clínicos da Síndrome de Doose.....	24
2.2.2 Aspectos eletrencefalográficos da Síndrome de Doose.....	25
2.2.2.1 EEG Interictal.....	25
2.2.2.2 EEG Ictal.....	26
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 Geral.....	28
3.2 Específicos.....	28
4. SUJEITOS E MÉTODOS.....	29
4.1 Aspectos Éticos da Pesquisa.....	30
4.2 Sujeitos/Pacientes.....	30
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	30
4.2.2 Critérios de Exclusão.....	30
4.3 Métodos.....	31

5. RESULTADOS.....	36
5.1 Síndrome de Dravet.....	37
5.1.1 Avaliação por Neuroimagem: RM Crânio.....	47
5.1.2 Avaliação Laboratorial.....	47
5.1.3 Evolução.....	47
5.2 Síndrome de Doose.....	48
5.2.1 Avaliação por Neuroimagem: RM Crânio.....	64
5.2.2 Avaliação Laboratorial.....	64
5.2.3 Evolução.....	64
6. DISCUSSÃO.....	65
6.1 Síndrome de Dravet.....	66
6.2 Síndrome de Doose.....	68
7. CONCLUSÃO.....	71
8. REFERÊNCIAS.....	73
9. ANEXOS.....	81
10. APÊNDICE.....	92
10.1 Formulário para Coleta de Dados.....	93
10.2 Escala de Vineland Aplicada nas SDr e SDo.....	96
10.2.1 Tabela 9: Escala de Vineland com Subdomínios na SDr.....	97
10.2.2 Tabela 10: Escala de Vineland com Subdomínios na SDo.....	98

1. INTRODUÇÃO



Epilepsia não é uma condição homogênea. Segundo a classificação das epilepsias proposta pela ILAE, epilepsia compreende várias condições extremamente heterogêneas do ponto de vista clínico, etiológico, eletrofisiológico e prognóstico (1,2).

A primeira década de vida talvez seja um dos melhores exemplos da diversidade da epilepsia. Nessa época, a maioria dos pacientes apresenta síndromes epiléticas benignas e de fácil controle. A relativa simplicidade no manejo terapêutico desses pacientes contrasta com os inúmeros detalhes e peculiaridades de cada síndrome. A riqueza da semiologia das crises epiléticas, juntamente com os achados eletrofisiológicos, permite, não só a determinação do tratamento, como também a definição do prognóstico.

Aproximadamente 20 a 30% das crianças com epilepsia apresentarão crises epiléticas refratárias ao tratamento medicamentoso (3,4). Desde a década de 80, com o advento da ressonância magnética (RM), muitas crianças com epilepsia refratária foram diagnosticadas com malformações do desenvolvimento cortical ou tumores de baixo grau (ganglioglioma, tumor neuroepitelial disemбриoplástico, etc). Esse grupo de pacientes pode, então, se beneficiar do tratamento cirúrgico (5).

Mais recentemente, as canalopatias foram descritas. São doenças que podem ter como causa alterações nos canais iônicos, ou seja, sem alteração aparente nos exames de neuroimagem, mas com disfunção neurológica a nível celular. Alguns tipos de epilepsias tem sido associados a canalopatias e algumas delas são caracterizadas por crises epiléticas autolimitadas, com ótima evolução e controle das crises. Entretanto, muitas vezes o quadro clínico caracteriza-se por crises refratárias e deterioração neurológica (6).

A Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, ou Síndrome de Dravet, e a Epilepsia Mioclônica-Astática, ou Síndrome de Doose, são epilepsias raras e graves da infância e podem levar à deterioração neuropsicomotora (7-11). Já está estabelecido que aproximadamente 70% dos pacientes com SDr apresentam mutação na subunidade alfa do canal de sódio (SCN1A) e um determinismo monogênico ou um grupo de genes diferentes na Sdo (12-14).

Entretanto, as características clínicas dessas síndromes podem ser heterogêneas. Nesse estudo, esperamos contribuir com maiores detalhes as características clínicas e eletrencefalográficas mais frequentes no grupo de pacientes com SDr e no grupo de pacientes com SDo a fim de aprimorarmos o diagnóstico dessas duas síndromes.

2. REVISAO DA LITERATURA



2.1 Epilepsia Mioclônica Grave da Infância

A Epilepsia Mioclônica Grave da Infância foi descrita pela primeira vez em 1978 pela psiquiatra e epileptologista, Charlotte Dravet (15), a qual se graduou na Universidade de Marselha e trabalhou no Centro Saint-Paul, foi presidente da Liga Francesa de Epilepsia e membro da Comissão e Classificação das Epilepsias, ILAE (International League Against Epilepsy).

Em 1989, através da revisão pela “Commission on Classification and Terminology of the ILAE”, a Síndrome de Dravet (SDr) foi classificada como “síndrome epiléptica não determinada com crises focais e generalizadas” que mostra paroxismos eletrencefalográficos focais e generalizados (2).

Em 2001 foi preconizado pela ILAE, chamá-la primeiramente de “epilepsia com crises polimórficas” ou como “Síndrome de Dravet” (16).

A epidemiologia da SDr ainda é desconhecida e a incidência é de 1/40000 (Hurst) (17), 1/20000 ou 1/30000 (Yakoub et al.) (18) e afeta os sexos masculino e feminino na proporção 1: 2 respectivamente (Dravet) (7,9).

Não foi encontrada correlação da SDr com anormalidades perinatais, traumas obstétricos e alterações metabólicas (9).

Os fatores genéticos têm um papel importante, sendo que a história de epilepsia ou convulsões em familiares são observadas em 25-64% dos casos (9, 17,19, 20, 21) e afetam pares de gêmeos monozigóticos (7, 22, 23, 24). Em 2001, Claes et al. (25) demonstraram que a mesma mutação encontrada na SDr também está presente em 25% dos pacientes com Epilepsia com CTCG sem mioclonias (26), e em 70% dos pacientes com SDr (13, 27-31).

Segundo Nabbout et al., a maior parte das mutações do SCN1A são mutações *de novo* (13, 14).

Singh et al., sugerem que a SDr possa ser uma expressão mais grave da mutação do gene SCN1A e a Epilepsia Generalizada com Convulsões Febris *plus* (EGCF+) seja uma expressão mais atenuada da mesma mutação (32). A EGCF+ é caracterizada por surtos de CTG desencadeadas por febre ou CTG afebris, que persistem após os seis anos de idade e geralmente desaparecem na adolescência. As crises são predominantemente generalizadas podendo ser ausências, mioclônicas e atônicas, porém raramente podem estar associadas a crises parciais. O exame neurológico e o intelecto são preservados, com exceção dos quadros mais graves. Os exames de neuroimagem são normais. O EEG pode ser normal ou lentificado e durante as crises pode apresentar atividade epileptiforme generalizada (33-4).

2.1.1 Aspectos clínicos da Síndrome de Dravet

A Epilepsia Mioclônica Grave da Infância ocorre no primeiro ano de vida e, tipicamente, inicia por volta dos seis meses de idade. O desenvolvimento neuropsicomotor é normal e deteriora após o início das crises epiléticas. As crises, no início, são clônicas generalizadas ou unilaterais e sem pródromo. Os espasmos mioclônicos e crises parciais ocorrem mais tardiamente. O retardo neuropsicomotor e outros déficits neurológicos podem ocorrer nesta entidade (7,9,35).

As primeiras crises são clônicas generalizadas ou unilaterais, de breve ou longa duração e, geralmente, associadas à febre. As crises febris ocorrem após seis a oito semanas, tem duração prolongada e por vezes observam-se *status epilepticus*. Ao longo da evolução, as crises podem ocorrer sem elevação da temperatura corporal (7,9). Em 28-35% dos casos o fator desencadeante das convulsões pode ser vacinações, infecções leves e banho quente (22). Os achados eletroencefalográficos ictais não permitem a classificação das crises clônicas ou tônico-clônicas. A manifestação destas crises predominam inicialmente em face e cabeça, unilateral ou bilateralmente e com perda da consciência. As crises de curta duração apresentam sintomas autonômicos (7,9).

O segundo tipo de crise são as mioclônicas. Às vezes elas iniciam na cabeça ou em um dos membros, evoluindo para generalização secundária. Os espasmos mioclônicos usualmente ocorrem várias vezes ao dia. Algumas crianças apresentam *status epilepticus* sem perda da consciência (7,9).

O terceiro tipo de crise é a ausência atípica, frequentemente de curta duração, o EEG com espícula onda lenta e clinicamente acompanhada de espasmos mioclônicos erráticos, com duração de várias horas (7,9).

O quarto tipo de crise é a parcial complexa com atonia ou fenômenos autonômicos e ocasionalmente com generalização secundária (7,9).

O desenvolvimento neuropsicomotor e o comportamento são previamente normais e deterioram ou ficam estagnados após o início da epilepsia (7,9,35,36).

Wolff et al. (36), realizaram avaliação neuropsicológica em 20 crianças com idade entre 11 meses a 16 anos. Os autores aplicaram bateria de 50 testes neuropsicológicos e utilizaram a Escala de Desenvolvimento de Brunet-Lézine (BL), que avalia quatro áreas, as quais variam de acordo com a idade da criança: postura, habilidades sociais, linguagem e coordenação visuomotora. Em estudo longitudinal, foram avaliadas 14 crianças com idade entre um e quatro anos, sendo observado declínio do QI, o qual se estabilizou após quatro anos de idade. Observou-se ainda algum grau de deficiência mental, distúrbio de comportamento, distúrbios afetivos, hiperatividade, espectro autístico, estereotípias e deficiência das habilidades visuomotoras. Nas crianças abaixo de seis anos de idade foi observada deficiência mental grave. Nesse estudo é sugerido que os fatores genéticos possam estar associados ao acometimento neurodegenerativo da SDr, porém a etiologia do distúrbio comportamental e da cognição ainda não estão claros. Foi encontrada correlação entre número de crises superior a cinco por mês e deterioração mental. Relataram como fatores de risco: idade no início do quadro inferior a um ano, mais de 50 crises epiléticas e *status epilepticus*. O EEG e tratamento com DAE não se correlacionaram com a deterioração cognitiva. Segundo os autores, é provável que a presença da mutação do SCNA1 possa estar relacionada com a gravidade das crises e da encefalopatia.

Com a evolução, todos os pacientes com SDr invariavelmente apresentam algum grau de comprometimento cognitivo, distúrbio de comportamento, crises epiléticas refratárias, oscilações no exame neurológico (sinais piramidais ou ataxia, temporários ou permanentes). Não é comum a presença de agressividade e a incapacitação para a marcha ocorre raramente, devido a ataxia (7).

O tratamento das crises em geral tem um resultado desapontador, frequentemente a politerapia é necessária. As drogas mais utilizadas são o valproato de sódio, fenobarbital e benzodiazepínicos (destes, o clonazepam e nitrazepam são os mais eficazes). A fenitoína é uma boa opção, apesar dos efeitos colaterais pelo uso prolongado. O valproato, benzodiazepínicos e etossuximida em altas doses podem melhorar as mioclonias (7). A dieta cetogênica deve ser utilizada com cuidados em alguns pacientes (37). A carbamazepina, e a lamotrigina podem piorar as crises epiléticas (7,38).

2.1.2 Aspectos Eletrencefalográficos da Síndrome de Dravet

Os achados eletrencefalográficos são geralmente normais no primeiro ano de vida, e subsequentemente, apresentam alterações progressivas e inespecíficas, com aparecimento de alterações generalizadas, focais e multifocais. A atividade de base usualmente é normal no início, e evolui com aparecimento de ritmo teta (de 5-6 Hz) em regiões do vértex e centrais (7,9,17,22).

Nabbout et al. (39), estudaram 82 pacientes com SDr e encontraram alterações semelhantes no EEG. Durante a vigília observaram espícula onda lenta e poliespícula onda lenta de alta amplitude, bifásicas ou trifásicas, predominantemente frontais e por vezes assimétricas, e ondas lentas de 1-2 Hz isoladas ou paroxísticas. Um padrão com espículas de alta amplitude, na frequência de 10Hz com duração de 2-3 segundos, seguidas de uma sequência rítmica de 5 Hz atingindo uma atividade rítmica de 1Hz e todo o evento durando até aproximadamente 15 segundos, pode ser observado no exame tanto em sono como em vigília. Durante o sono de ondas lentas, a atividade epileptiforme frontal é mais evidente e por vezes contínua.

2.2 Epilepsia Mioclônico-Astática

A Epilepsia Mioclônico-Astática foi descrita pela primeira vez em 1970, como “*Centrencephalic Myoclonic Astatic Petit Mal*” pelo neuropediatra e epileptólogo infantil Hermann Doose, o qual estudou na Universidade de Kiel e Freiberg em Breisgau (40). O termo epilepsia Mioclônico-Astática foi designado como epilepsia idiopática generalizada da infância, com crises multiformes onde predominam as crises mioclônicas ou mioclônico-astáticas (41-2).

Segundo Guerrini (43), Doose et al. (42) não definiram um critério rígido da síndrome, mas simplesmente identificaram um grande subgrupo de epilepsias de origem idiopática, caracterizadas por mioclonias e crises atônicas, que foram atribuídas a etiologias multifatoriais (41). Esta classificação (41) inclui todas as formas de epilepsias mioclônicas idiopáticas e também inclui a Epilepsia Mioclônica Benigna da Infância, Epilepsia Mioclônica Grave da Infância e outras formas difíceis de classificar (43).

Pela Classificação da ILAE 1989 (2), a síndrome de Doose foi classificada no grupo das epilepsias generalizadas de origem sintomática ou criptogênica (com formas benignas e graves) de acordo com os achados clínicos e eletrencefalográficos.

A prevalência e a incidência da Epilepsia Mioclônico-Astática ainda é desconhecida. Segundo Doose e Baier (42) a estimativa de ocorrência é de 1% - 2% de todas as epilepsias infantis e afetam 2,7: 2,3 a favor do sexo masculino (44,45).

A história de epilepsia em familiares é observada em 15% a 32% dos casos e a febre pode ser considerada um fator desencadeante de crises (41,45).

Um dos poucos trabalhos (se não o único) que relatam mutações em SCN1A na SDo é o de Harkin (2007) (46), que identificou duas mutações *de novo* em 10 pacientes. Acredita-se que o gene SCN1A não desempenha um papel fundamental na etiologia da SDo, ao contrário do que acontece na SDr.

2.2.1 Aspectos clínicos da Síndrome de Doose

O início do quadro clínico ocorre entre os sete meses e oito anos de idade, com pico entre dois e seis anos. Não é comum o início tardio (41,43,45).

Precedendo as crises, o desenvolvimento na maioria das vezes é normal (43). Em 60% dos casos, o início das crises é com CTCG febris ou afebris, hemiconvulsões podem ocorrer e o quadro inicial pode ser indistinguível da SDr (22).

Em curto espaço de tempo as crises iniciam e passam a ocorrer inúmeras vezes ao dia, são caracterizadas na maioria das crianças por crises mioclônicas, quedas atônicas, precedidas ou não por mioclonias, e crises mioclônico-astáticas. As crises mioclônico-astáticas com quedas ao solo ocorrem em 64% dos casos. As mioclonias são limitadas aos músculos proximais, com breve perda da consciência (11).

Na crise mioclônico-astática ocorre um abalo simétrico breve envolvendo a musculatura do pescoço, ombros, braços e pernas, resultando em queda da cabeça para frente, abdução dos braços e flexão de pernas e joelhos, podendo levar a quedas. A duração dos abalos é de dois a três segundos e podem ser isolados ou agrupados. As quedas são violentas e podem levar a trauma em face, nariz e dentes (8,10,11).

Um dos diagnósticos diferenciais mais frequentes é a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), uma encefalopatia epiléptica caracterizada pela tríade de crises epiléticas multiformes (com predomínio das crises tônicas axiais, atônicas e ausência atípica), anormalidades no EEG (caracterizadas por surtos difusos de CEOL e desorganização da atividade de base na vigília e por surtos de CPEOL e atividade rápida ao redor de 10 Hz no sono) e rebaixamento intelectual associado a transtornos de personalidade (34). A idade de início está entre três e dez anos de idade, com pico entre três e cinco anos de idade, predomina no sexo masculino, ausência de história familiar de SLG, a frequência é de 2 a 3% da população infantil com epilepsia. A etiologia na maioria dos casos é uma encefalopatia pré-existente, mas também pode ter origem idiopática (34,44,45).

Com o progredir do quadro epiléptico, a maioria das crianças apresenta outros tipos de crises: CTCG, ausência atípica e *status epilepticus*. Ocorre alteração do nível de consciência variando de sonolência, estupor e apatia, associados com abalos musculares erráticos, com predomínio em cabeça e músculos distais (33,43). O *status epilepticus* leva à alteração do nível de consciência, presença de ataxia e hipertonia que podem durar de minutos a semanas e levar à deterioração cognitiva (22).

O prognóstico e evolução são imprevisíveis, independente da idade de início e da gravidade das crises epiléticas. A SDo pode ser autolimitada, com melhora das crises em 50-89% dos pacientes (11,41,45). O comprometimento intelectual pode estar ausente em até 59% dos casos, ser leve em 20% e grave em 22% (11). Algumas crianças podem apresentar mínimas alterações de comportamento, como hiperatividade (45) e outras evoluírem com crises refratárias, déficit mental grave, sérios problemas comportamentais, mesmo que as crises epiléticas desapareçam (33).

As drogas mais utilizadas são o valproato de sódio, lamotrigina e benzodiazepínicos (destes, o clobazam e o clonazepam são os mais eficazes). O valproato, benzodiazepínicos e etossuximida podem melhorar as mioclônias. O topiramato, levetiracetam e dieta cetogênica são boas opções. A carbamazepina e vigabatrina podem aumentar a frequência do estado de mal mioclônico (8,47,48).

2.2.2 Aspectos eletrencefalográficos da Síndrome de Doose

2.2.2.1 EEG Interictal

No início do quadro o EEG pode ser normal. Mais tarde aparecem paroxismos generalizados de complexos espícula-onda lenta de 3 Hz, que ocorrem predominantemente durante o sono. Atividade epileptiforme focal pode ocorrer, porém não é habitual. A maioria das crianças apresenta atividade teta rítmica de 4-7 Hz, com acentuação parietal (Ritmo de Doose). A resposta fotoparoxística não é comumente encontrada (41).

2.2.2.2 EEG Ictal

As crises mioclônico astáticas são acompanhadas por complexos espícula e poliespícula onda lenta, irregulares, generalizados, com frequência de 2-4 Hz, bilaterais e síncronos.

Com a deterioração do quadro clínico, ocorre também alteração da atividade elétrica cerebral, podendo ocorrer *status epilepticus* não convulsivo, caracterizado por longos períodos de ondas lentas, complexos espícula e poliespícula onda lenta. Por vezes o traçado é tão desorganizado que pode simular hipesarritmia (33,43).

3. OBJETIVOS



3.1 Geral:

- Descrever as características clínicas e eletrencefalográficas nas SDr e SDo.

3.2 Específicos:

- Determinar o perfil clínico neurológico
- Determinar os tipos predominantes de crises epiléticas
- Determinar as alterações eletrencefalográficas predominantes em pacientes com SDr e SDo
- Determinar o nível de maturidade social e psicomotora nos pacientes com SDr e SDo.

4. SUJEITOS E MÉTODOS



4.1 Aspectos Éticos da Pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (Anexo 1).

Todos os indivíduos participantes e seus pais ou responsáveis foram devidamente esclarecidos quanto às finalidades da pesquisa e assinaram o consentimento informado (Anexo 1).

4.2 Sujeitos (Pacientes)

O presente estudo foi descritivo e envolveu os pacientes com SDr e Sdo, procedentes do ambulatório de Epilepsia Infantil do Hospital das Clínicas – Unicamp, avaliados entre julho de 2004 a março de 2010. Os dados de cada paciente, prévios a este período de avaliação, também foram coletados.

4.2.1 Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de Epilepsia Grave da Infância e Epilepsia Mioclônico Astática;
2. Assinatura do termo de consentimento informado (Anexo 1).

4.2.2 Critérios de exclusão:

1. Não preencher critérios diagnósticos;
2. Não assinatura do termo de consentimento informado;
3. Presença de distúrbios metabólicos e cromossomopatias que justificassem o quadro clínico.

4. Alteração do desenvolvimento neuropsicomotor precedendo o início das crises epiléticas.
5. Alterações na neuroimagem (RM crânio) que justificassem o quadro clínico.

4.3 Métodos

Considerando-se que as crianças possam apresentar quadros clínicos variáveis, o preenchimento de formulário com dados clínicos mais abrangentes foi necessário (Apêndice 1).

As SDr e a SDo foram definidas baseadas nos critérios clínicos e EEG propostos pela Comissão da ILAE 1989 (2) ou segundo as propostas de Engel, 2001 e 2006 (16,49).

Consideramos SDo de evolução favorável quando o paciente ficou livre de crises epiléticas e com bom desenvolvimento neuropsicomotor. Consideramos SDo de evolução desfavorável quando o paciente não atingiu o controle das crises e/ou quando permaneceu com algum grau de comprometimento neuropsicomotor.

Foram avaliados dados demográficos como: sexo, idade ao início das crises e a idade atual. A idade atual foi considerada aquela na época da realização da Escala Vineland de Comportamento Adaptativo (50), comentada no seguimento deste texto.

O Exame Neurológico Tradicional (ENT), segundo a técnica de exame da Clínica Neurológica da FMUSP (51) avaliou perímetro craniano (formato e tamanho), psiquismo, atitude, linguagem receptiva e expressiva, fácies, crânio, motricidade, força muscular, tônus muscular (através da palpação, movimento passivo e balanço passivo dos membros superiores e inferiores), reflexos miotáticos profundos e superficiais; equilíbrio estático e dinâmico, coordenação appendicular, coordenação tronco-membros, sensibilidade, nervos cranianos e sinais meningo-radiculares. O padrão neurológico normal implicou a execução de todas as provas do ENT.

Foram obtidos dados da epilepsia em ambos os grupos. Foram avaliados os tipos de crises epiléticas que cada um dos pacientes apresentou, a presença ou não de *status epilepticus*, frequência de crises, os fatores precipitantes das crises epiléticas, a elevação mínima de temperatura que provocava desencadeamento de crises em cada paciente, se houve ou não o controle de crises no decorrer da evolução e as medicações atuais. As crises epiléticas foram caracterizadas conforme a Classificação Revisada de crises da ILAE (1). O *status epilepticus* foi definido pela presença de uma crise contínua ou duas ou mais crises recorrentes, por um período de 30 minutos ou mais, sem uma completa recuperação da consciência entre as crises (1,52). A frequência máxima de crises foi definida como a maior frequência de crises apresentada pelo paciente ao longo do seguimento. Foi considerado controle de crises presente quando o paciente apresentou um tempo mínimo de controle de crises de um ano em algum período do seguimento. A história familiar de epilepsia e/ou convulsão febril foi considerada positiva quando parentes de primeiro e segundo graus fossem acometidos.

Foram realizados de um a dez EEG interictais seriados por paciente (média de exames: $5,3 \pm 3,3$). Os EEG anteriores foram considerados e revistos (Anexo 4). A realização dos exames de EEG obedeceu às normas internacionais para colocação de eletrodos "Sistema 10-20" (53). O aparelho utilizado foi digital, Nihon Kohden, de 32 canais. As montagens estão em conformidade com as recomendações da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica, usando a montagem com eletrodo zigomático, além das montagens referencial com vértex e bipolares (longitudinal e transversa). A duração dos traçados foi de 30 a 60 minutos, a velocidade do papel de 30 mm por segundo. Os exames foram realizados sob sono e vigília. Métodos de estimulação (hiperpnéia – três minutos, e fotoestimulação intermitente com flashes de 1, 2, 3, 9, 18, 20, 30 Hz de frequência) foram utilizados em todos os pacientes. Nas crianças menores e naquelas pouco colaborativas, a fase de sono foi induzida por hidrato de cloral a 10% na dose de 20 a 75 mg/kg. O laudo foi elaborado pela autora e orientadora. Foram avaliados todos os exames de EEG disponíveis de cada paciente e para o resultado final, utilizado para análise, em cada paciente, foram consideradas todas as anormalidades, de forma compilada. A análise levou em

consideração a atividade de base em vigília, sonolência e sono e a presença ou não de atividade epileptiforme. Na atividade de base foram valorizadas anormalidades de amplitude e de frequência (lentificação dos ritmos de base) e ainda presença de anormalidades de grafoelementos fisiológicos do sono. Buscou-se especificamente a presença ou não do Ritmo de Dooze, descrito como ritmo teta 4-7 Hz, monomórfico, difuso e com predomínio em regiões parietais (8,10,41,46). A presença do Ritmo de Dooze foi valorizada tanto nos casos de aparecimento transitório do mesmo, como naqueles em que o padrão foi persistente. Foram consideradas alterações epileptiformes as ondas agudas, espículas e os complexos espícula e poliespícula onda lenta. Quando presentes, as anormalidades epileptiformes foram categorizadas em focais ou generalizadas. As alterações generalizadas com pseudofocalidade (54) também foram descritas nas Sdo. A presença de resposta fotoparoxística foi considerada conforme a descrição de Britto et al (55).

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação pela Vineland Adaptive Behavior Scale – VABS (Escala Vineland de Comportamento Adaptativo, Anexo 5) (50). Trata-se de uma entrevista semi-estruturada que visa avaliar o nível de maturidade social e psicomotora da criança, sendo utilizada a versão revisada de 1984, “Interview Edition – Survey Form”. Essa oferece, além do nível de comportamento adaptativo global, o nível em quatro áreas específicas: comunicação (linguagem receptiva e expressiva), atividades de vida diária (pessoal, doméstica, comunidade), socialização (relações interpessoais, brincadeira e lazer, habilidades de adaptação) e habilidades motoras (global e fina). A aplicação da escala foi realizada pela autora aos pais, que responderam às questões de acordo com a idade da criança, respeitando-se os critérios de início e interrupção. A forma de aplicação e correção foi a mesma sugerida pelos autores, Sparrow et al.(50), segundo os critérios do manual. Além das informações recolhidas com os pais, a pesquisadora verificou a veracidade das informações realizando ela mesma a avaliação das crianças com a escala. A avaliação inclui escores brutos e padrão, níveis de percentis, níveis adaptativos e idades equivalentes, conforme demonstrado no Anexo 6. Nesta pesquisa, foram utilizados os resultados brutos e ponderados, os níveis adaptativos em áreas e subáreas e as idades

equivalentes. Esta escala já foi utilizada em trabalho internacional em pacientes com epilepsia (57) e apesar de não haver padronização para a população brasileira, esse instrumento já foi utilizado em nosso meio em outros estudos, sendo comumente usado na avaliação de pacientes com epilepsia (58-62). Optou-se pelo seu uso devido à sua grande abrangência quanto às faixas etárias, sendo possível a utilização de um mesmo instrumento para avaliar todos os pacientes deste estudo. Os déficits nas áreas e subáreas foram categorizadas como deficiência leve, deficiência moderada, deficiência grave e deficiência profunda de acordo com a “Classification in Mental Retardation (1983 revision)” (56).

O exame de ressonância magnética de crânio foi realizado em todos os pacientes. 19 exames foram realizados em nosso serviço em aparelho de 1,5 T (Elscint Prestige, Haifa, Israel), seguindo o protocolo de epilepsia do serviço: (1) sagital T1 spin echo, 6 mm de espessura (repetition time = 430 ms, echo time = 12 ms) para orientação das imagens; (2) coronal T1-inversion recovery, 3 mm de espessura (flip angle = 200 graus; repetition time = 2800 ms, echo time = 14 ms, inversion time TI = 840 ms, matrix = 130X256, field of view = 16X18 cm); (3) coronal T2 fast spin echo, 3 to 4 mm de espessura (flip angle = 120 graus; repetition time = 4800 ms, echo time = 129 ms, matrix = 252X320, field of view = 18X18 cm), (4) imagens axiais paralelas ao longo eixo do hipocampo; T1 gradient echo, 3 mm de espessura (flip angle = 70 graus, repetition time = 200 ms, echo time = 5 ms, matrix = 180X232, field of view = 22X22 cm); (5) axial T2 fast spin echo, 4 mm de espessura (flip angle = 120 graus, repetition time = 6800 ms, echo time = 129 ms, matrix 252X328, field of view = 21X23 cm); (6) volume (3D) T1 gradient echo, adquirido no plano sagital para reconstrução multiplanar, 1 to 1.5 mm de espessura (flip angle = 35 graus, repetition time = 22 ms, echo time = 9 ms, matrix = 256X220, field of view = 23X25 cm). Oito exames foram realizados em serviços externos e considerados, independente do padrão técnico de realização, sendo revisados em nosso serviço.

Foi realizada coleta de sangue para a realização de gasometria venosa, avaliação tireoidiana e bateria de erros inatos do metabolismo.

Realizou-se ainda coleta de sangue para exame de cariótipo. Foram colhidos cinco mililitros de sangue periférico no mesmo dia de uma das consultas, após o

consentimento dos pais ou responsável. Os exames foram realizados no laboratório de genética da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, por meio de bandeamento G em linfócito de sangue periférico (resolução: 500 bandas por lote haplóide).

Incluimos ainda nesta pesquisa os dados obtidos da pesquisa da mutação da subunidade alfa do canal de sódio SCN1A, que foi objetivo de um trabalho paralelo realizado por Gonsales MC, em sua tese de mestrado (63). Para tal, foi colhida amostra de sangue periférico dos pacientes, em três frascos de cinco mililitros cada, com análise no laboratório de genética da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

5. RESULTADOS



Durante o período de coleta de dados foram avaliados 30 pacientes. O tempo médio de seguimento dos pacientes pela autora variou de 4 meses até 4,7 anos (média $2,6 \pm 1,9$ anos). Três desses pacientes foram excluídos por não atenderem a todos os critérios de inclusão. Assim, do número total de sujeitos avaliados, 27 fizeram parte deste estudo, cujos resultados do processo de avaliação são apresentados a seguir.

5.1 Síndrome de Dravet

A Tabela 1 encontra-se a idade atual dos pacientes com SDr e na época em que se iniciaram as crises epiléticas. Considerando-se os 14 pacientes do grupo amostral com SDr, quatro (29%) são do sexo masculino e 10 (71%) são do sexo feminino. As idades de início das crises epiléticas variaram entre três meses e um ano e seis meses (média: 9 ± 4 meses). Não houve limite de idade para inclusão no presente estudo. O desenvolvimento neuropsicomotor era normal antes do início das crises, em todos os pacientes com SDr. Após início das crises, todos os pacientes evoluíram com alteração no exame neurológico: síndrome atáxica 10/14 (71%), síndrome de liberação piramidal frustra 7/14 (50%), hipotonia 1/14 (7 %), distúrbio de linguagem 4/14 (28%), espectro autístico 4/14 (28%) e hiperatividade 8 /14 (57%).

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos na SDr

Paciente	Sexo	IdIC	Idade Atual	EN atual
1	F	5m	18a1m	ataxia, sd. piramidal
2	F	7m	5a11m	ataxia, sd. piramidal
3	F	1a	10a11m	atraso de linguagem
4	F	1a	13a8m	ataxia, sd. piramidal, espectro autístico, hiperatividade
5	F	8m	8a2m	ataxia, hipotonia, espectro autístico, hiperatividade
6	M	3m	9a1m	ataxia
7	M	3m	9a4m	ataxia, sd. piramidal, espectro autístico, hiperatividade
8	M	1a6m	11a	ataxia, hiperatividade
9	F	4m	3a5m	ataxia, hiperatividade
10	F	3,5m	9a10m	ataxia, sd. piramidal, hiperatividade
11	F	3m	6a4m	atraso de linguagem, hiperatividade
12	F	6m	2a3m	hipotonia, atraso de linguagem
13	F	5m	6a9m	ataxia, sd.piramidal, atraso de linguagem
14	M	5m	11a3m	ataxia, sd.piramidal, espectro autístico, hiperatividade

IdIC = Idade de início das crises, EN = exame neurológico, F = feminino, M = masculino, a = anos, m = meses, sd= síndrome

Em relação à história familiar de epilepsia e/ou convulsão febril: quatro pacientes (29%) tiveram história familiar de epilepsia e cinco pacientes (36%) apresentaram história familiar de convulsão febril. Não houve relato de consanguinidade dos pais.

Na tabela 2 encontram-se os dados referentes à epilepsia. As crises se iniciaram em 13 pacientes (93%) como CTCG febril e prolongada (sendo que em dois desses pacientes ocorreu após a primeira dose de vacinação DPT, em um paciente (7%) como CTCG prolongada e afebril. Observamos como fatores precipitantes de crises: febre, banho quente, elevação de temperatura corporal, infecções, excesso de luminosidade, agitação psicomotora, emoções e atos motores.

Com a evolução todos os pacientes apresentaram crises multiformes: CTCG, crises clônicas unilaterais alternantes, mioclonias, ausências atípicas, crises focais (CPS, CPC com ou sem generalização secundária) e crises tônicas.

A droga antiepiléptica utilizada foi o valproato seguido ou não de associação com benzodiazepínico (clobazam, clonazepam e nitrazepam). Também optamos pelo topiramato associado ou não ao valproato e benzodiazepínico. Devido a refratariedade das crises a politerapia foi instituída precocemente na maioria de nossos pacientes.

Tabela 2- Dados da Epilepsia na SDr

P	Tipos de Crises	SE	Frequência de crises	Fatores Precipitantes	TEMP	DAEs Atuais	C	HF
1	mio,mio-ast, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	febre, foto, infec	37,5	dieta cetogênica, LTG, TPM	não	não
2	mio, mio-ast, CTCG, parcial, tônica	não	diárias	febre, foto, infec	37-37,3	TPM, CNZ, ETX, VPA	sim	CF, epi
3	mio,CTCG, parcial	não	somente com febre	febre	39- 40	VPA	sim	epi
4	mio, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	febre,infec, banho quente,cansaço	37,7-38	VPA, OXC, CNZ	não	não
5	mio, aus, CTCG, parcial	sim	diárias	febre, alteração temp (alta ou baixa), agitação, vacina DPT	37,5	VPA, CBZ, PB	não	epi
6	mio, CTCG, parcial	não	1-2x/mês	febre, infec	37,3	TPM, VPA, CLB	sim	não
7	mio,aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	febre, infec, foto,"tropeçar", mexer nos pés	38	VPA, LTG, CNZ	não	CF, epi
8	mio, CTCG	não	diárias	febre, infec		TPM,CLB, PB	não	não
9	mio,aus, CTCG, parcial	não	1x/mês	febre	37,5	VPA, CLB	não	não
10	mio,aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	febre, foto, correr		VPA, LTG, CNZ,ETX	não	CF
11	mio, mio-ast, CTCG, parcial	sim	diárias	febre, infec, correr, vacina DPT, aumento temp ambiente	38	TPM,LTG, CLB	não	não
12	mio, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	febre,infec, aumento temp ambiente	38	VPA, LTG, CLB	não	CF
13	mio, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	1x/semana	febre, agitação, atos motores	38	VPA, CLB	não	CF
14	mio, mio-ast, aus,CTCG	sim	1-2x/semana	febre	37,8	CNZ	não	não

P= paciente; mio=mioclonias; mio-ast=crise mioclônico astática; aus=ausência; CTCG=crise tônico-clônica generalizada; SE=*Status epilepticus*; foto=fotossensibilidade à luz ambiente; infec=infecções; DPT=vacinação difteria, tétano e coqueluche; TEMP=temperatura em graus Celsius que desencadeava crises; DAE=esquema atual de drogas antiepilépticas; VPA=valproato de sódio; OXC=oxcarbazepina; CLB=clobazam; CNZ=clonazepam; ETX=etossuximida; TPM=topiramato; NTZ=nitrazepam; LTG=lamotrigina; PB=fenobarbital; C=controle de crises maior ou igual a um ano; HF=história familiar de epilepsia ou convulsão febril; CF=convulsão febril; epi=epilepsia.

Na tabela 3, estão demonstrados os dados dos eletrencefalogramas que foram realizados em 14 pacientes com SDr. Quatro pacientes (29%) não apresentaram alteração da atividade de base e dez pacientes (71%) apresentaram lentificação da atividade de base. Em dois pacientes (14%) não foi observada atividade epileptiforme e em 12 pacientes (86%) foi observada atividade epileptiforme focal e/ou generalizada. A fotoestimulação intermitente desencadeou atividade epileptiforme (resposta fotoparoxística) em dois pacientes (14%).

Tabela 3- Dados do Eletrencefalograma na SDr

Paciente	Atividade de Base	Atividade Epileptiforme	Resposta Fotoparoxística
1	lentificada	G/F (Ft/C/T/M)	Não
2	lentificada	G/F (P/O)	Não
3	NL	G	Não
4	lentificada	G/F (Ft/C/T/M)	Sim
5	lentificada	G/F (Ft/O/M)	Não
6	NL	-	Não
7	lentificada	G/F (Ft/C/T)	Sim
8	lentificada	G/F (Ft/T/M)	Não
9	NL	-	Não
10	lentificada	G/F (Ft//T/P)	Não
11	lentificada	G/F (F)	Não
12	lentificada	G/F (F/T/M)	Não
13	NL	G/F (Ft/T)	Não
14	lentificada	G/F (Ft/T/M)	Não

NL= normal; G= generalizada; F= focal; - = ausente; Ft= região frontal; C= região central; T= região temporal; P= região parietal; O= região occipital; M= multifocal.

As figuras 1 a 4 ilustram achados anormais no EEG de pacientes com SDr.

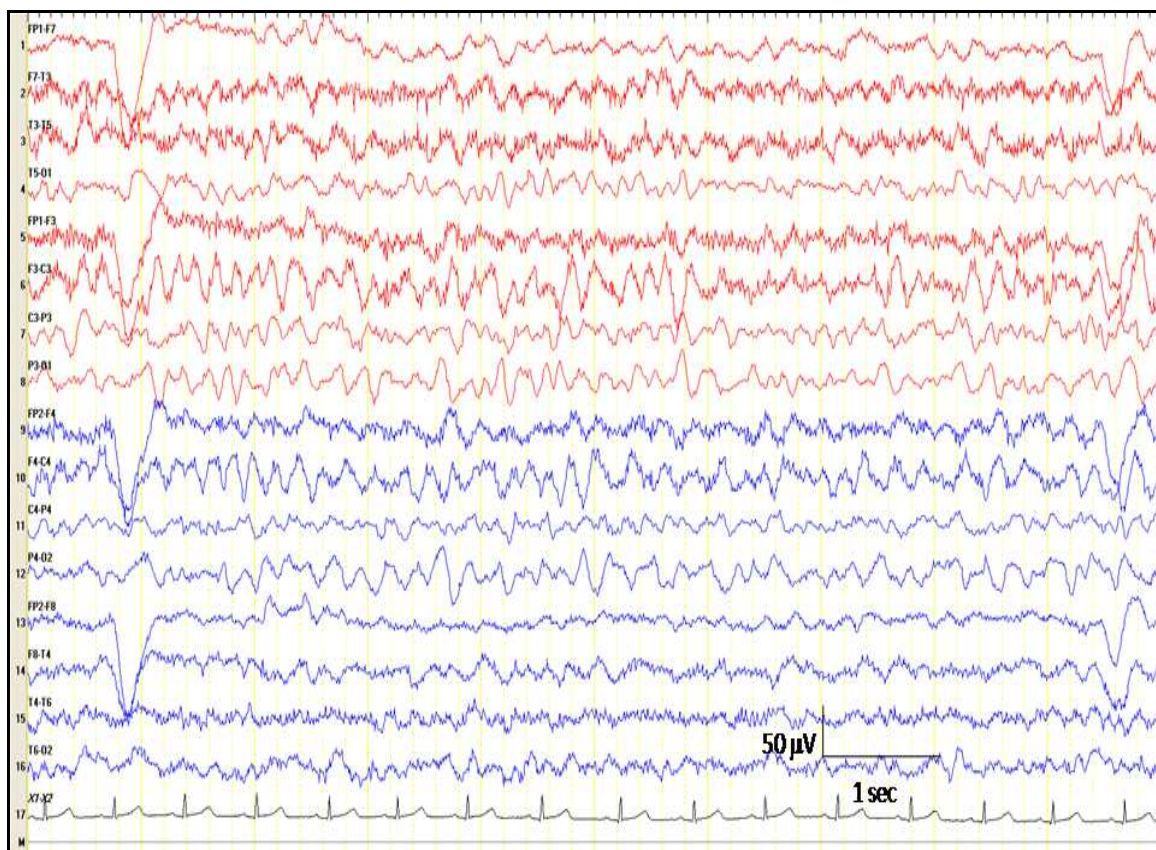


Figura 1 – Amostra de EEG em sonolência com presença de lentificação da atividade de base cerebral, com padrão de ondas lentas na faixa teta, na frequência de 4-5 Hz, semi rítmicas, de média amplitude com predomínio em regiões parietais na SDr (paciente 4).

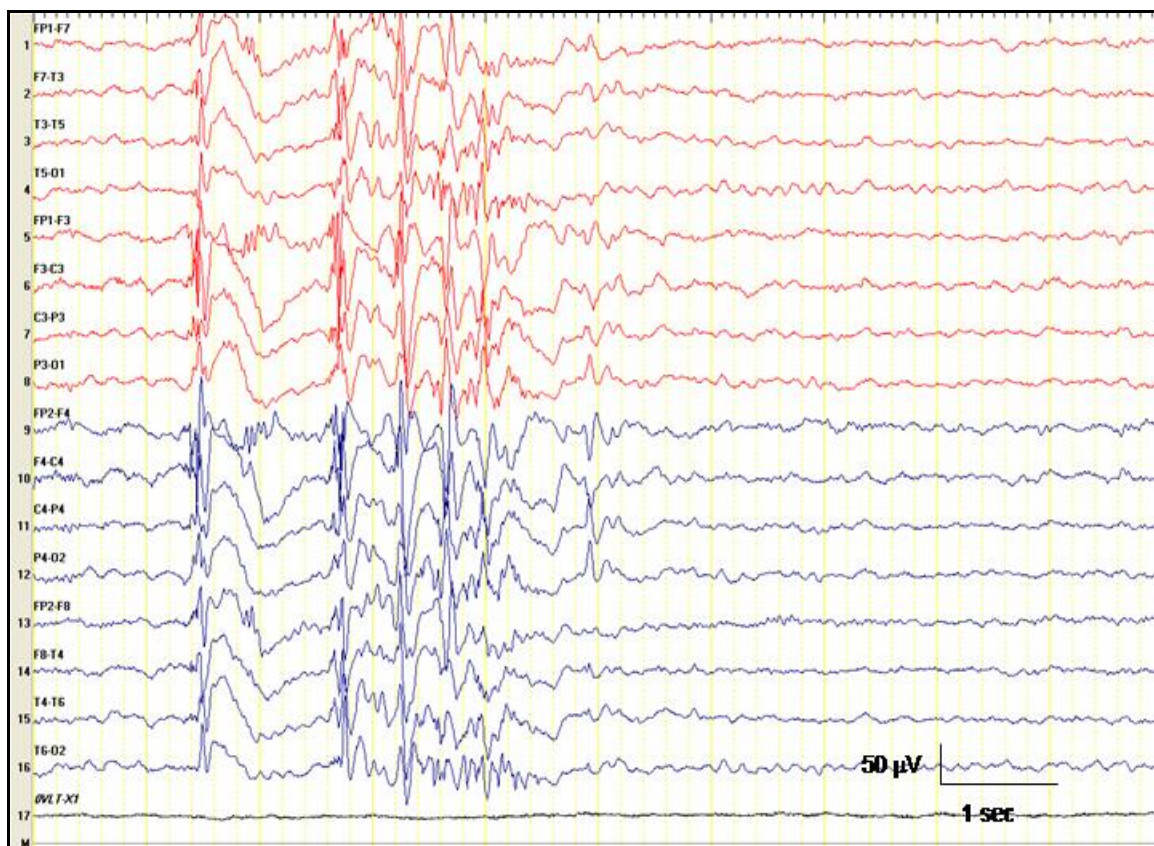


Figura 2 – Amostra de EEG em sono com presença de lentificação da atividade de base, paroxismo de complexos poliespícula onda lenta generalizados, seguido por onda aguda focal em região central à direita, com reversão de fase em região central direita (C4) e difusão para área homóloga contralateral na SDr (Paciente 4).

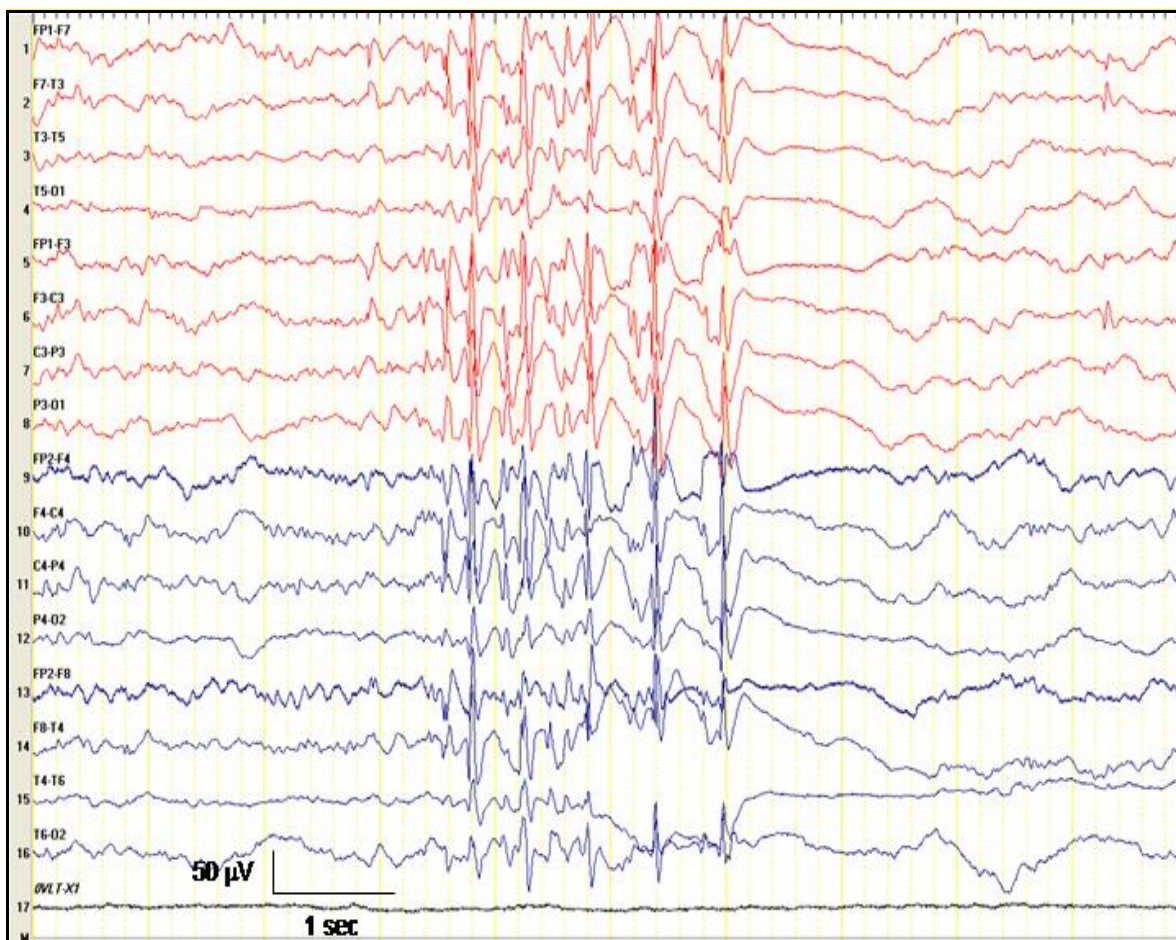


Figura 3 – Amostra de EEG em sono com presença de lentificação da atividade de base, com ondas agudas focais envolvendo as regiões fronto centro temporais à esquerda, seguidas de complexos espícula e poliespícula onda lenta generalizados (bissincronia secundária) na SDr (Paciente 4).

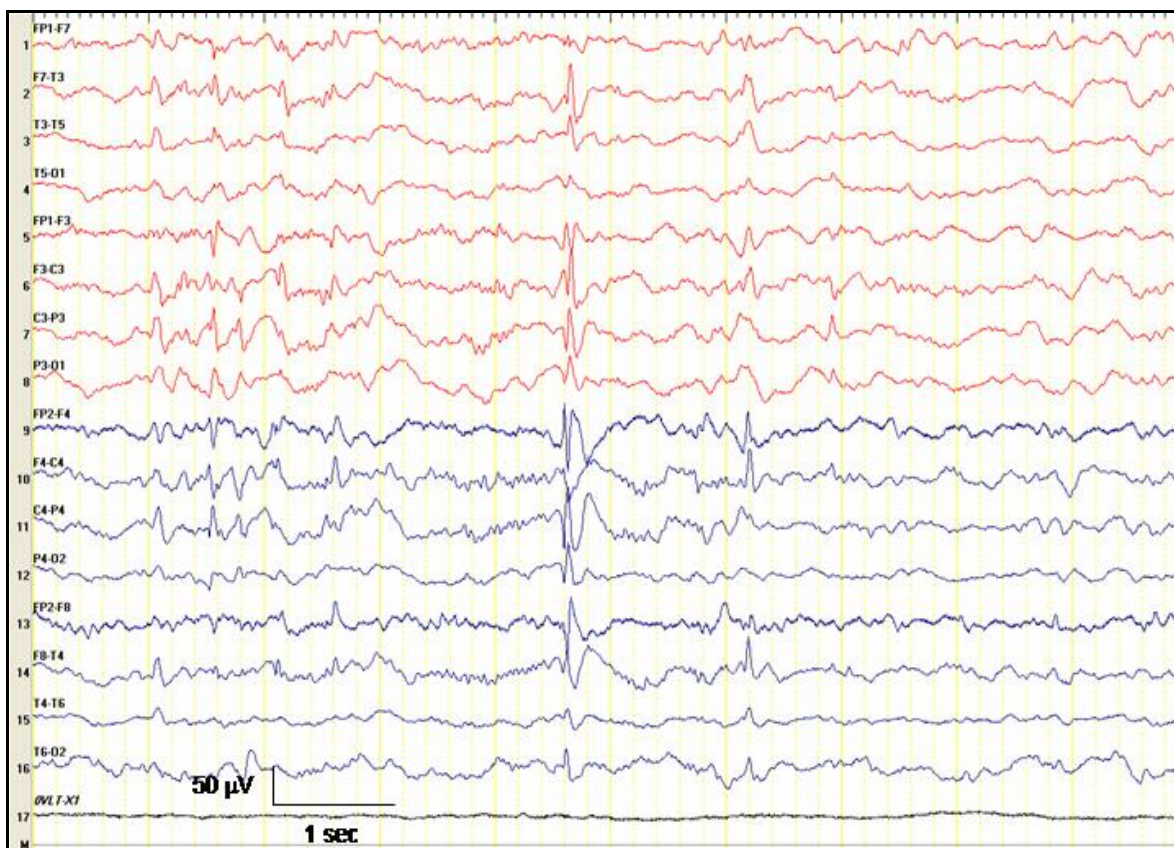


Figura 4 – Amostra de EEG em sono com presença de atividade epileptiforme focal, com ondas agudas e complexos onda aguda onda lenta irregulares e focais em regiões fronto-centrais e fronto-temporais bilateralmente na SDr (Paciente 4).

Na tabela 4 encontram-se os dados da Escala de Vineland nos quatro domínios (comunicação, atividades de vida diária, socialização e habilidades motoras) e o nível de maturidade social e neuropsicomotora.

Observou-se alteração da comunicação nos 14 pacientes estudados (100%), sendo: um paciente (7%) com déficit leve, seis pacientes (43%) com déficit moderado, cinco pacientes (36%) com déficit grave e dois pacientes (14%) com déficit profundo.

Nas atividades de vida diária também foi observada alteração nos 14 pacientes estudados (100%), sendo: um paciente (7%) com déficit leve, quatro pacientes (29%) com déficit moderado e nove pacientes (64%) com déficit profundo.

Na socialização: dois pacientes (14%) apresentaram-se adequados para a idade, três pacientes (21%) com déficit leve, quatro pacientes (29%) com déficit moderado, um paciente (7%) com déficit grave e quatro pacientes (29%) com déficit profundo.

Nas habilidades motoras: um paciente (7%) apresentou-se adequado para a idade, dois pacientes (14%) apresentaram déficit leve, oito pacientes (58%) com déficit moderado e três pacientes (21%) com déficit profundo.

Houve comprometimento do comportamento adaptativo nas quatro áreas especificadas em todos pacientes analisados com SDr. o maior comprometimento ocorreu nas atividades de vida diária.

Tabela 4- Dados da Escala de Vineland na SDr

P	IA	COMUNICAÇÃO		AVD		SOCIALIZAÇÃO		HM		NMSP	
		NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE
1	18a1m	DP	1a7m	DP	1a4m	DP	8m	DP	1a2m	DP	1a2m
2	5a11m	DM	1a7m	DM	2a7m	DL	2a1m	DM	2a3m	DM	2a1m
3	10a11m	DM	2a11m	DP	3a10m	DL	5a8m	A	5a5m	DM	4a2m
4	13a8m	DP	1a1m	DP	1a4m	DP	1a4m	DM	2a4m	DP	1a4m
5	8a2m	DG	1a10m	DP	2a3m	DM	1a5m	DM	2a9m	DG	1a10m
6	9a1m	DP	4a1m	DP	4a4m	DP	5a3m	DP	2a2m	DP	4a5m
7	9a4m	DG	10m	DP	10m	DP	10m	DP	8m	DP	10m
8	11a	DP	1a7m	DP	1a9m	DS	1a9m	DM	1a11m	DP	1a6m
9	3a5m	DM	1a9m	DM	1a10m	A	2a1m	DM	1a6m	DM	1a8m
10	9a10m	DM	3a4m	DP	2a7m	DM	1a9m	DM	2a8m	DG	2a5m
11	6a4m	DM	2a3m	DM	2a8m	DM	2a	DM	2a3m	DM	2a3m
12	2a3m	DL	8m	DL	10m	A	1a8m	DL	8m	DL	11m
13	6a9m	DM	2a5m	DM	3a1m	DL	2a10m	DM	2a4m	DM	2a7m
14	11a3m	DP	1a11m	DP	2a9m	DM	2a11m	DL	3a11m	DG	2a5m

P= Paciente, IA= idade atual, a= anos, m= meses, AVD= atividades de vida diária, HM= habilidades motoras, NMSP= nível de maturidade social e neuropsicomotora, NA= nível adaptativo, IE= idade equivalente, A= adequada, DL= deficiência leve, DM= deficiência moderada, DP= deficiência profunda, DG= deficiência grave. A escala não oferece escore ponderado e níveis adaptativos da área motora para crianças acima de 5 a 11m. A ordem de apresentação dos resultados refere-se a: níveis adaptativos e idade equivalente.

5.1.1 Avaliação por Neuroimagem: RM crânio

Em 12 pacientes (86%) a RM foi normal, dois pacientes (14%) apresentaram alteração do exame: atrofia hipocampal à direita (paciente 2) e assimetria dos cornos temporais dos ventrículos laterais com alargamento relativo à direita (paciente 14).

5.1.2 Avaliação Laboratorial

Os exames de gasometria venosa e erros inatos do metabolismo foram normais em todos os pacientes estudados. A avaliação tireoideana foi normal em 13 pacientes (93%) e alterada em um paciente (paciente 10), revelando hipotireoidismo leve.

A avaliação do exame do cariótipo resultou normal em 12 pacientes (86%) e houve alteração compatível com variante da normalidade em dois pacientes (14%): 46 XX + 9qh+ (paciente 1) e 46 XX, inv (9) (p21q13) (paciente 4).

A avaliação para mutação de DNA, pesquisa de *SCN1A*, foi realizada nos pacientes: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11 e 14. A presença da mutação foi confirmada em 6/10 (60%) nos seguintes pacientes: 1, 2, 4, 6, 9, e 14. Nos demais pacientes a coleta foi realizada, porém ainda não foi iniciada a pesquisa da mutação (63%).

5.1.3 Evolução

Todos pacientes mantiveram, desde o início do quadro epiléptico até o momento atual, alguma alteração no exame neurológico (ataxia, síndrome piramidal, hipotonia, espectro autístico e hiperatividade).

Três pacientes (21%) obtiveram melhora das crises, uma paciente (7%) obteve controle parcial das crises com dieta cetogênica, dois pacientes (14%) obtiveram controle

parcial das crises de ausência-like com etossuximida, dois pacientes (14%) melhoraram o controle de suas crises parciais com a carbamazepina. Durante o acompanhamento foi observado um período de piora das crises em três pacientes (21%) em uso de carbamazepina, três pacientes (21%) em uso fenitoína, um (7%) paciente em uso topiramato, um paciente (7%) em uso de fenobarbital, três pacientes (21%) em uso de lamotrigina e dois pacientes (14%) com dieta cetogênica.

Houve comprometimento dos níveis de maturidade social e psicomotora em todos pacientes estudados e a maioria com déficits de moderado a profundo.

Dois pacientes (14%, sujeitos 9 e 13) foram a óbito, a paciente 9 apresentou morte súbita com quatro anos de idade, na época, encontrava-se sob controle das crises e a paciente 13 foi a óbito com diagnóstico de broncopneumonia, com nove anos de idade.

5.2 Síndrome de Doose

A Tabela 5 apresenta 13 pacientes do grupo amostral com SDo, sete (54%) são do sexo masculino e seis (46%) do sexo feminino. As idades de início das crises epiléticas variaram de oito meses a seis anos (média: $3 \pm 1,22$ anos). Não houve limite de idade para inclusão no presente estudo.

O desenvolvimento neuropsicomotor era normal antes do início das crises em todos os pacientes e, após o início das crises, 9/13 (69%) permaneceram com exame neurológico normal e 4/13 (30%) evoluíram com alteração ao exame neurológico: síndrome atáxica 4/13 (30%), síndrome de liberação piramidal 3/13 (23%) e hiperatividade 2/13 (15%).

Em relação à história de epilepsia e/ou convulsão febril, seis pacientes (46%) tiveram história familiar de epilepsia e nenhum apresentava familiares com convulsão febril. Não houve relato de consanguinidade dos pais.

Tabela 5- Dados demográficos e clínicos na SDo

Paciente	Sexo	IdIC	Idade atual	EN atual
1	M	3a6m	8a1m	nl
2	F	6a	13a4m	nl
3	M	8m	6a10m	nl
4	M	3a	10a1m	nl
5	M	2a6m	7a6m	ataxia, hiperatividade
6	M	2a6m	13a4m	ataxia, sd.piramidal
7	F	3a	15a6m	nl
8	F	2a11m	21a10m	ataxia, sd. piramidal, hiperatividade
9	M	3a7m	10a8m	ataxia, sd.piramidal
10	M	2a6m	5a5m	nl
11	F	2a4m	17a1m	nL
12	F	4a	20a	nL
13	F	3a	9a6m	nL

IdIC = Idade de início das crises, EN = exame neurológico, F = feminino, M = masculino, a = anos, m = meses, sd= síndrome, nl= normal

Na tabela 6 observamos os dados referentes à epilepsia. Todos os pacientes apresentaram crises mioclônicas e mioclônico-astáticas e, menos frequentemente, CTCG, ausência e crises pseudofocais (quatro pacientes). Clinicamente as mioclonias caracterizaram-se por abalos breves e súbitos, isolados ou em série de até três abalos, com queda abrupta ao solo, que em muitos desses pacientes, levaram a trauma em face envolvendo fronte, mandíbula, língua e dentes.

Ao contrário da SDr, apenas quatro pacientes (10 a 13) apresentaram crises epilépticas desencadeadas por febre baixa.

Nosso tratamento inicial de escolha foi o valproato de sódio, seguido ou não de associação com benzodiazepínicos e/ou de lamotrigina, constituindo o tratamento de melhor resposta terapêutica no momento do estudo. Em alguns casos utilizamos o topiramato e evitamos o uso de carbamazepina e vigabatrina. A etossuximida foi utilizada em alguns casos, para as crises de ausência.

Curiosamente, vários pacientes (pacientes: 1, 2, 7, 11, 13), obtiveram melhora do quadro epiléptico após a adição de fenitoína. Os pacientes 6 e 8 utilizaram a fenitoína e não houve alteração da frequência das crises.

Paciente 1: antes da introdução da fenitoína apresentava quatro a cinco CTCG por mês e aproximadamente 20 crises mioclônico astáticas por mês. Após a fenitoína mantém CTCG uma vez por mês e uma a três crises mioclônico astáticas por mês.

Paciente 2: antes da introdução da fenitoína apresentava *status epilepticus* frequentes com duração de dias e inúmeras crises mioclônico astáticas, ausências, mioclonias palpebrais e CTCG. Após a fenitoína houve melhora da duração e da frequência do *status epilepticus*, porém não houve redução no número de crises.

Paciente 7: antes da introdução da fenitoína apresentava CTCG a cada 10 dias, mioclonias diariamente e crises mioclônico-astáticas frequentes. Após a fenitoína vem apresentando uma CTCG ao mês e raras crises mioclônico-astáticas e mioclonias.

Pacientes 11 e 13: após a introdução da fenitoína obtiveram controle das crises.

Tabela 6- Dados da Epilepsia na Sdo

P	Tipos de Crises	SE	Frequência de crises	Fatores precipitantes de crises	DAEs atuais	C	HF
1	mio,mio-ast,CTCG	sim	diárias	ansiedade	DPH,VPA	não	epi
2	mio,mio-ast, aus,CTCG	sim	diárias	ansiedade, infec	DPH,TPM	não	não
3	mio,mio-ast	não	diárias	febre,sol, calor, ansiedade	VPA,CLB	sim	não
4	mio,mio-ast, aus,parcial, tônica	não	diárias	febre, infec	VPA	sim	epi
5	mio,mio-ast, aus,CTCG	sim	diárias	agitação	VPA, LMT,CNZ	não	epi
6	mio,mio-ast, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	não	VPA, DPH,NTZ	não	não
7	mio,mio-ast, aus,CTCG, parcial	não	diárias	febre	DPH,LMT,CLB	não	epi
8	mio,mio-ast, aus,CTCG, parcial, tônica	sim	diárias	falar muito	TPM, DPH, ETX,CLB	não	não
9	mio,mio-ast,CTCG, CPC	sim	diárias	não	TPM, CLB	sim	não
10	mio,mio-ast	não	3-4x/sem	febre, infec, agitação	VPA	Sim	epi
11	mio,mio-ast, aus,CTCG	sim	diárias	febre, foto	DPH, LMT, CLB	Sim	não
12	mio,mio-ast	não	diárias	febre	Já usou VPA, CLB	Sim	não
13	mio,mio-ast, aus,CTCG	sim	diárias	febre, infec, foto	DPH, CLB	Sim	epi

P= paciente; mio=mioclonias; mio-ast=crise mioclônico astática; aus=ausência; CTCG=crise tônico-clônica generalizada; SE=*Status epilepticus*; foto=fotossensibilidade à luz ambiente; infec=infecções; DPT=vacinação difteria, tétano e coqueluche; DAE= esquema atual de drogas antiepiléticas; VPA=valproato de sódio; OXC=oxcarbazepina; CLB=clobazam; CNZ=clonazepam; ETX=etossuximida; TPM=topiramato; NTZ=nitrazepam; LTG=lamotrigina; PB=fenobarbital; C=controle de crises maior ou igual a um ano; HF=história familiar de epilepsia; epi=epilepsia.

Na tabela 7 observamos os dados do eletrencefalograma: três pacientes (23%) não apresentaram alteração da atividade de base e 10 pacientes (77%) apresentaram lentificação da atividade de base e desses nove com ritmo de Dooose (Figura 5). Em todos os 13 pacientes foi observada atividade epileptiforme pseudofocal e/ou generalizada e raramente focal (Figuras 5 a 13). A pseudofocalidade é caracterizada por descargas epileptiforme fragmentadas e frustras, síncronas, nas regiões de máxima expressão das descargas generalizadas. A fotoestimulação desencadeou atividade epileptiforme em um paciente (8%). Todos os pacientes que não apresentaram alteração da atividade de base realizaram exames durante o período intercrítico.

No paciente 1 (Figura 8) observa-se durante a vigília, espícula de baixa amplitude em região temporal anterior, bilateralmente, máxima em T3 e durante o sono a atividade epileptiforme intensifica e generaliza.

Na paciente 2 (Figura 9) foi verificado crise eletroclínica com duração de 10 segundos, caracterizada clinicamente por crise mioclônica e eletrograficamente por atividade rápida poliespicular, 12 Hz, por 1 segundo, evoluindo com espícula e poliespícula onda lenta generalizada, seguida de lentificação do traçado.

O paciente 3 (10) apresentou crise eletrográfica, caracterizada por atividade epileptiforme generalizada, seguida de lentificação pseudofocal em região frontal esquerda.

No paciente 5 (Figuras 11 e 12), foram observados trechos do traçado em sono, com paroxismos que lembram padrão hipsarrítmico, com CEOL generalizados, de amplitude muito elevada, assemelhando-se a surto supressão. No mesmo paciente, precedendo os achados acima, foi observado durante o sono presença frequente de padrão com atividade rápida poliespicular, de elevada amplitude, ao redor de 14-15Hz, com duração de até 3 segundos. Frequentemente encontrada pseudofocalidade, com predomínio nas regiões anteriores (regiões fronto-temporal e fronto-central).

Na paciente 7 (Figuras 13) no EEG realizado em evolução tardia, verificou-se focalidade caracterizada por ondas agudas raras em região fronto-temporal anterior, com reversão de fase em F8. Nos demais EEGs observamos atividade epileptiforme generalizada.

Tabela 7 - Dados do Eletrencefalograma na SDo

Paciente	Atividade Base	Atividade Epileptiforme	Resposta Fotoparoxística
1	Ritmo Dose	G/PF/F (Ft/T)	não
2	Ritmo Dose	G/PF (Ft/T)	não
3	lentificada	G/PF (Ft/C/T)	não
4	NL	G	não
5	Ritmo Dose	G/PF (Ft/C)	não
6	Ritmo Dose	G	não
7	Ritmo Dose	G/PF/F (Ft/T)	não
8	Ritmo Dose	G/PF (Ft/C/T)	não
9	Ritmo Dose	G/PF (Ft)	não
10	NL	G	não
11	NL	G/PF (F)	não
12	Ritmo Dose	G/PF	não
13	Ritmo Dose	G/PF(CT)	sim

NL= normal, G= generalizada, PF= pseudofocal; F= focal; Ft= região frontal; C= região central; T= região temporal.

As figuras 5 a 13 ilustram achados anormais no EEG de pacientes com SDo.

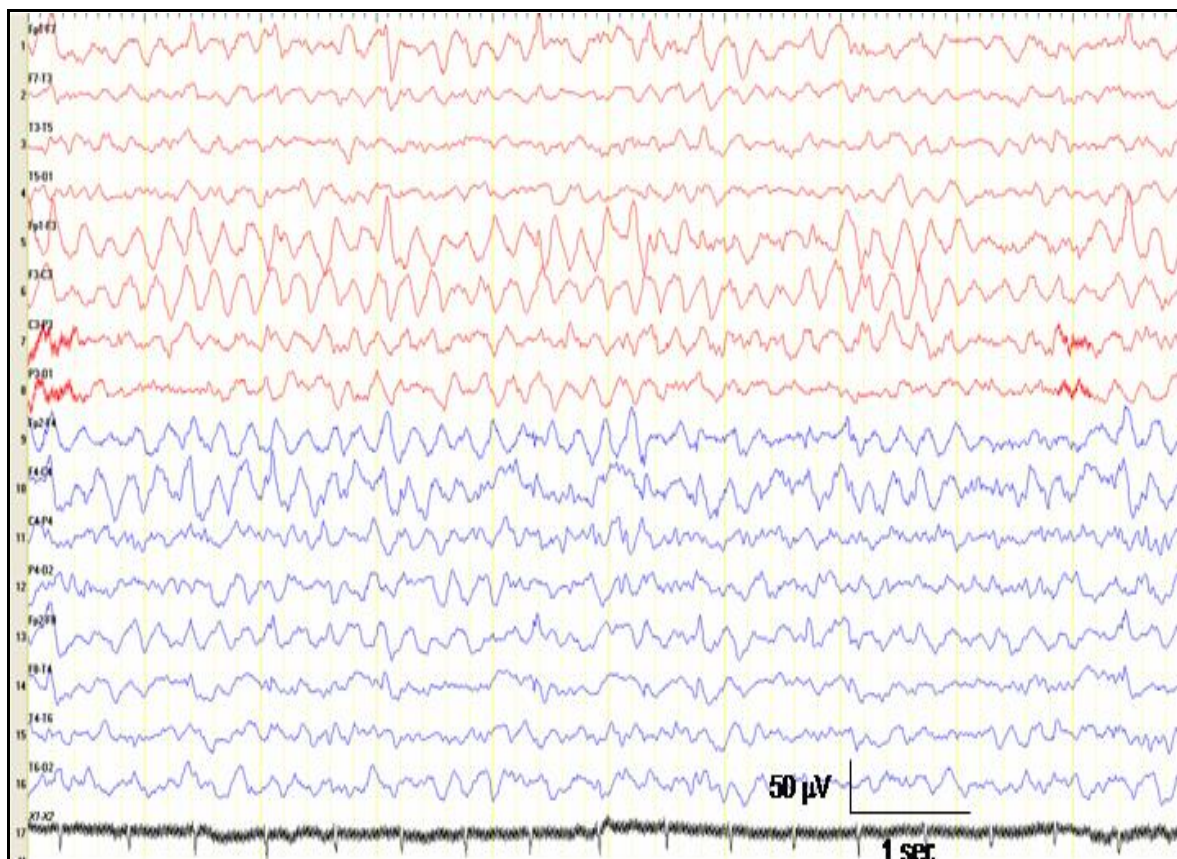


Figura 5 – Amostra de EEG em vigília com Ritmo de Dose (28), caracterizado por ritmo teta 4-7 Hz, monomórfico, difuso e com predomínio em regiões parietais na SDo (paciente 9).

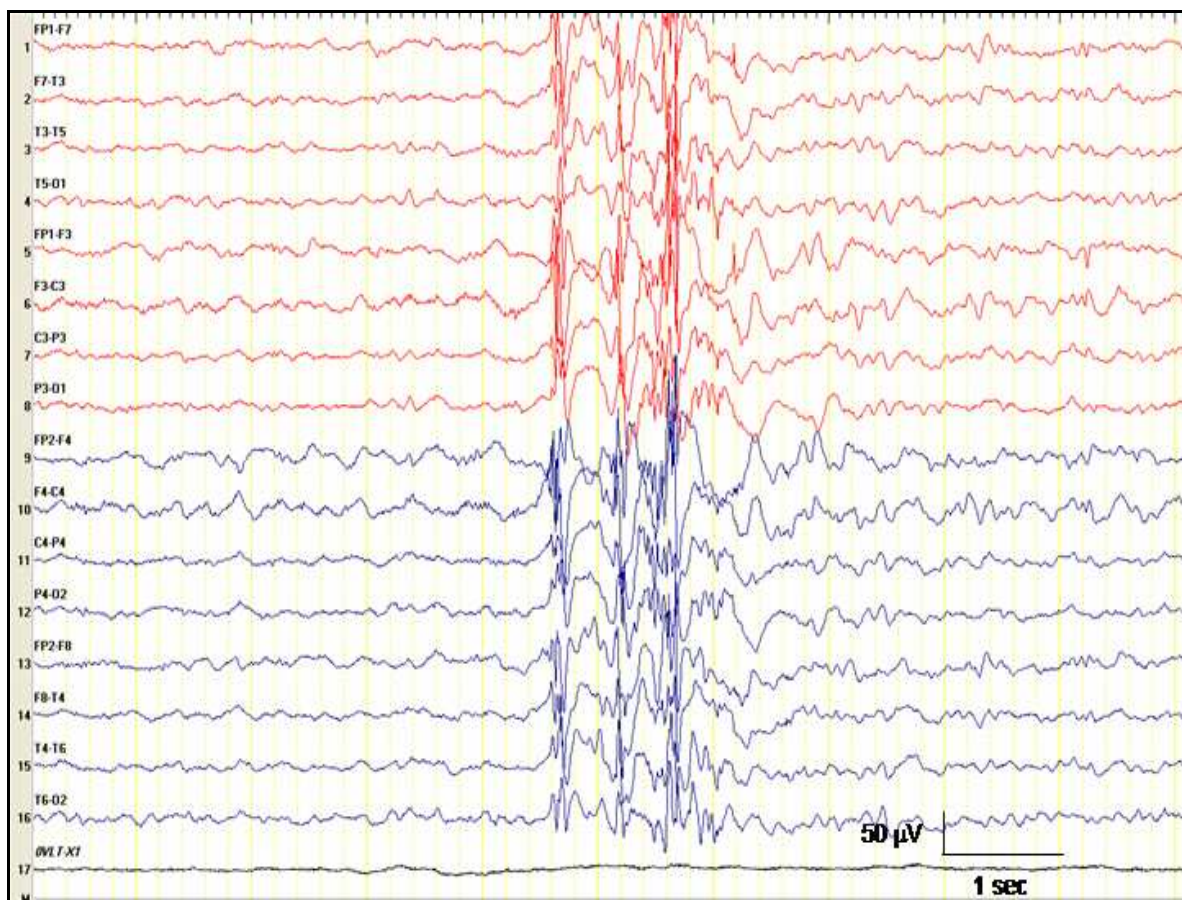


Figura 6 – Amostra de EEG em sono, com atividade epileptiforme generalizada na Sdo, com presença de complexos poliespícula onda lenta generalizados e irregulares, com frequência ao redor de 2,5Hz, de elevada amplitude (Paciente 9).

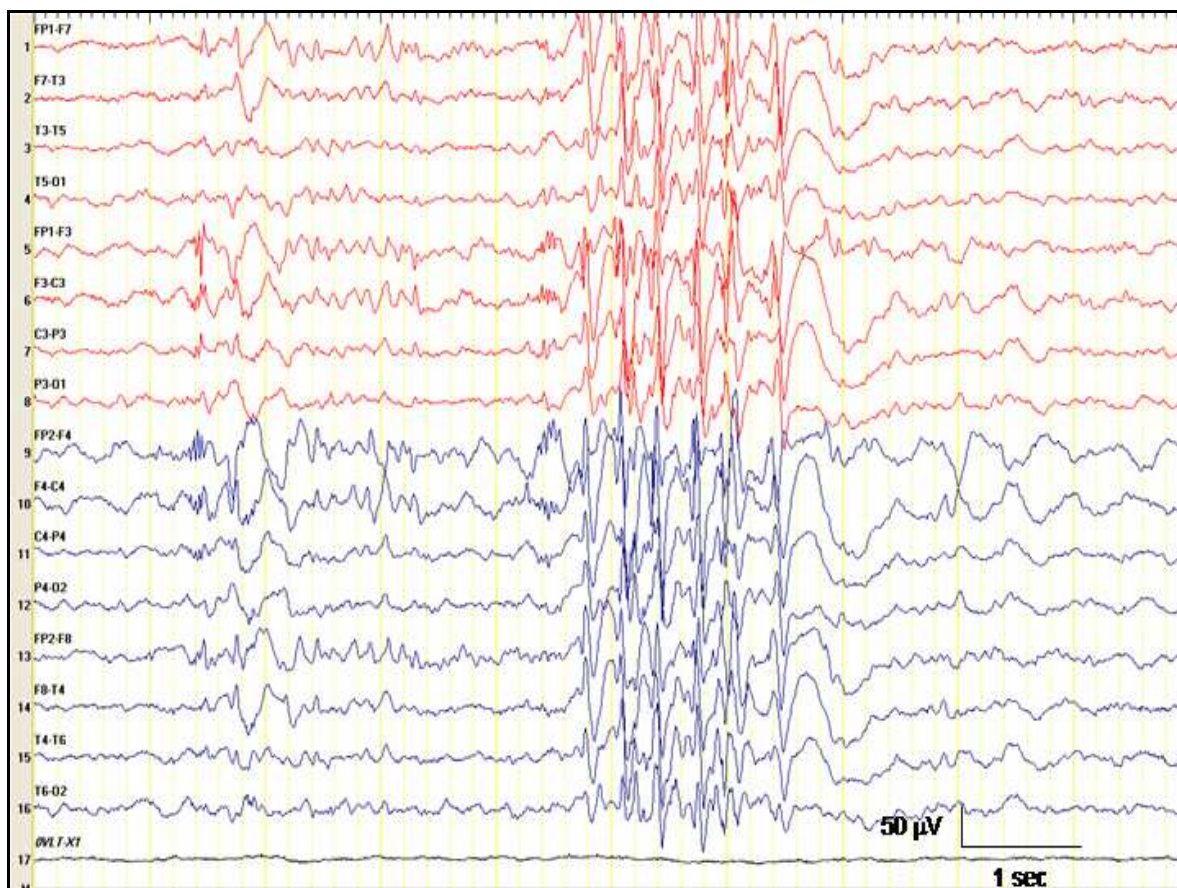


Figura 7 – Amostra de EEG em sono, com atividade epileptiforme generalizada com pseudofocalidade, com presença de Complexos Espícula Onda Lenta irregulares em regiões frontais bilateralmente e síncronos e Complexos Espícula e Poliespícula Onda Lenta generalizados irregulares, na frequência aproximada de 3Hz, de elevada amplitude, na Sdo (Paciente 9).

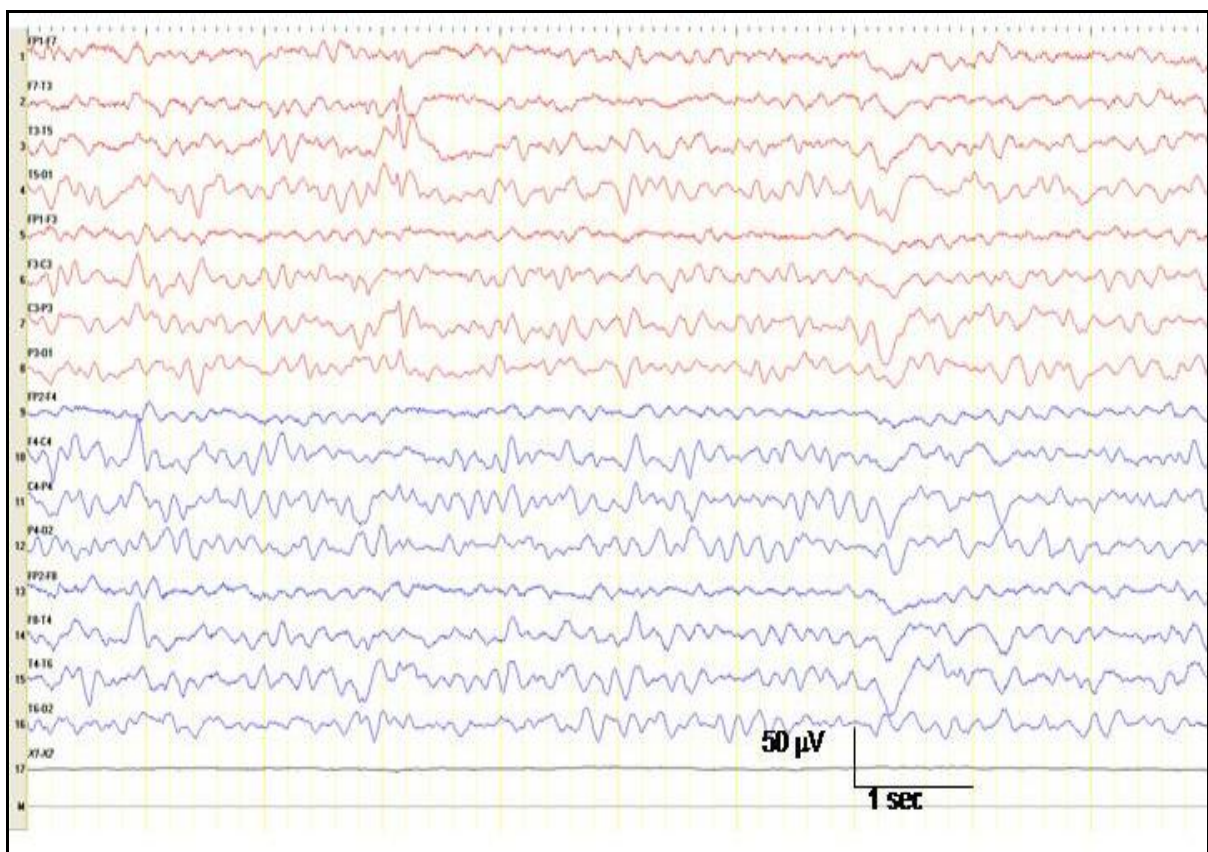


Figura 8 – Amostra de EEG em vigília, observando espícula de baixa amplitude em região temporal anterior, bilateralmente, máxima em T3, na Sdo (Paciente 1).

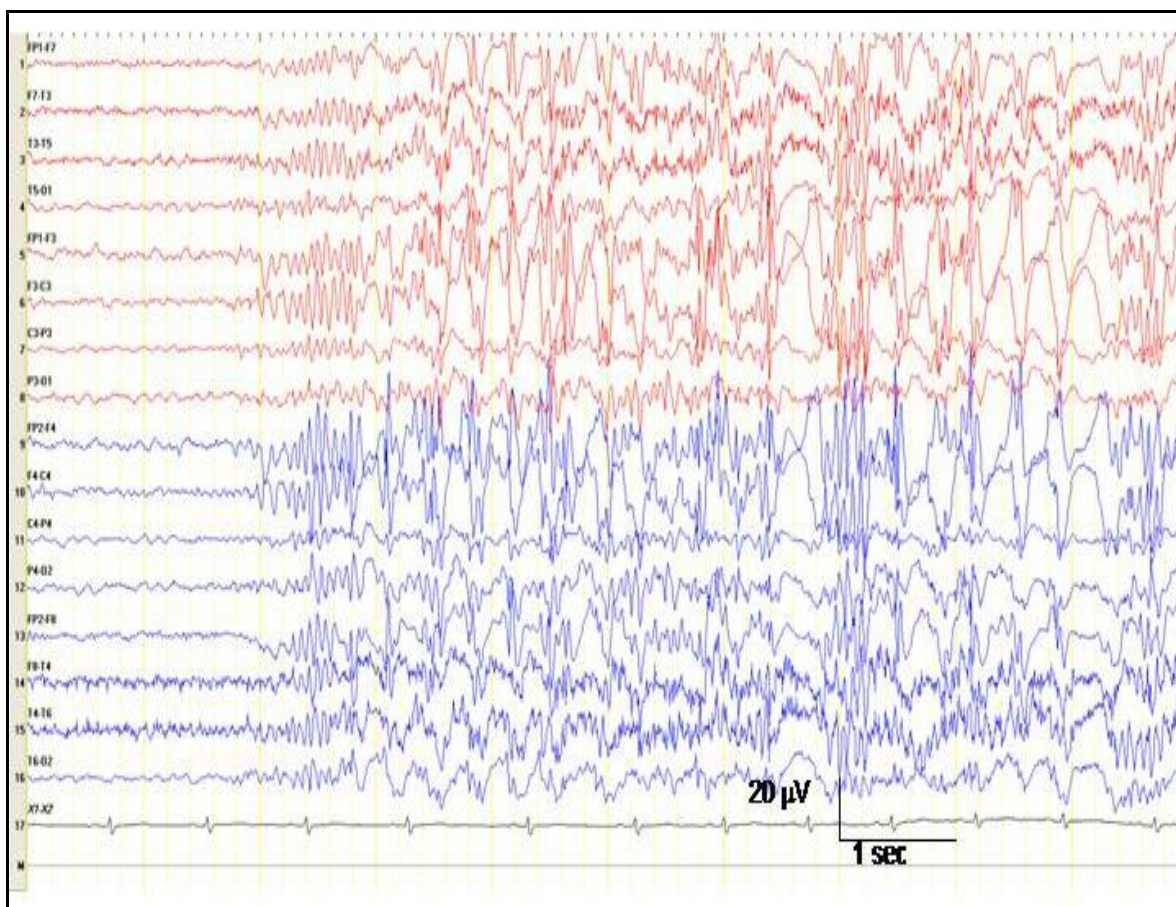


Figura 9 – Amostra de EEG em sono, com atividade rápida poliespicular, 12 Hz, por 1 segundo, evoluindo com espícula e poliespícula onda lenta generalizada, na Sdo (paciente 2).

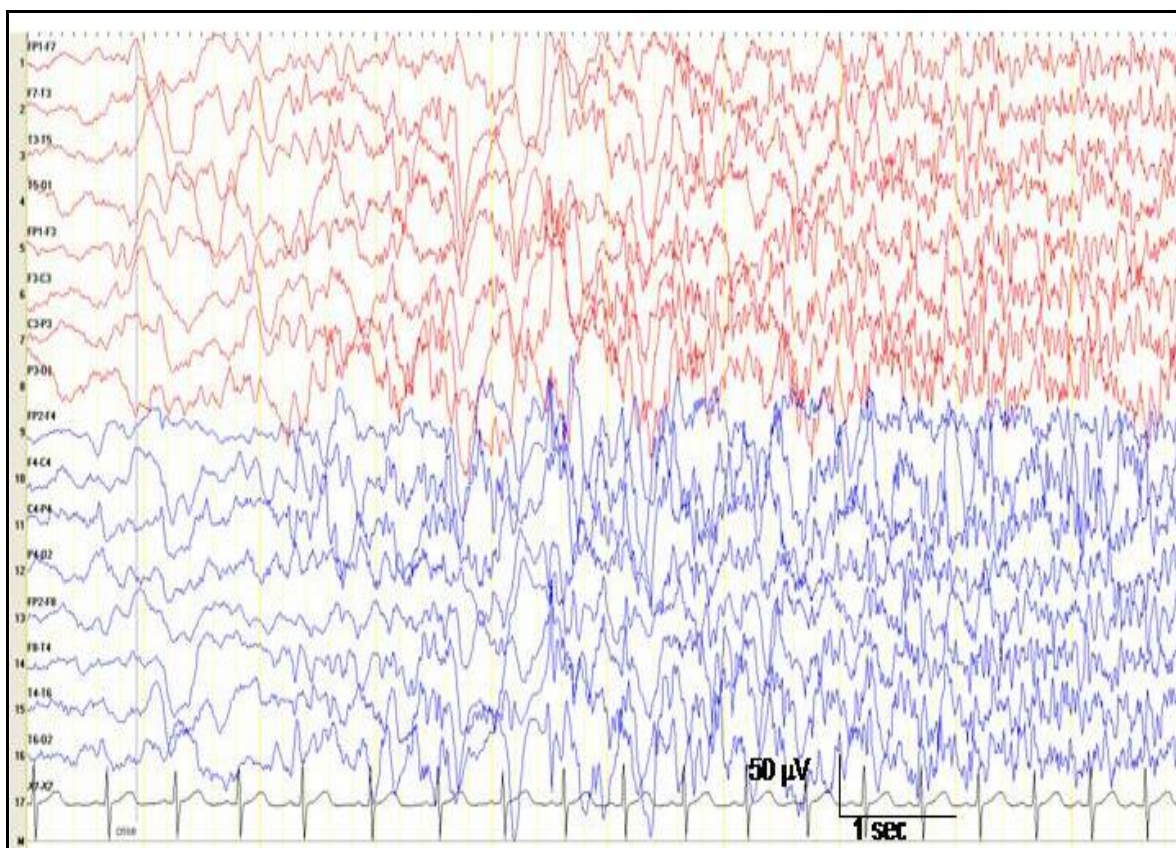


Figura 10 – Amostra de EEG em sono, mostrando crise eletrográfica, caracterizada por atividade epileptiforme generalizada, na Sdo (Paciente 3).

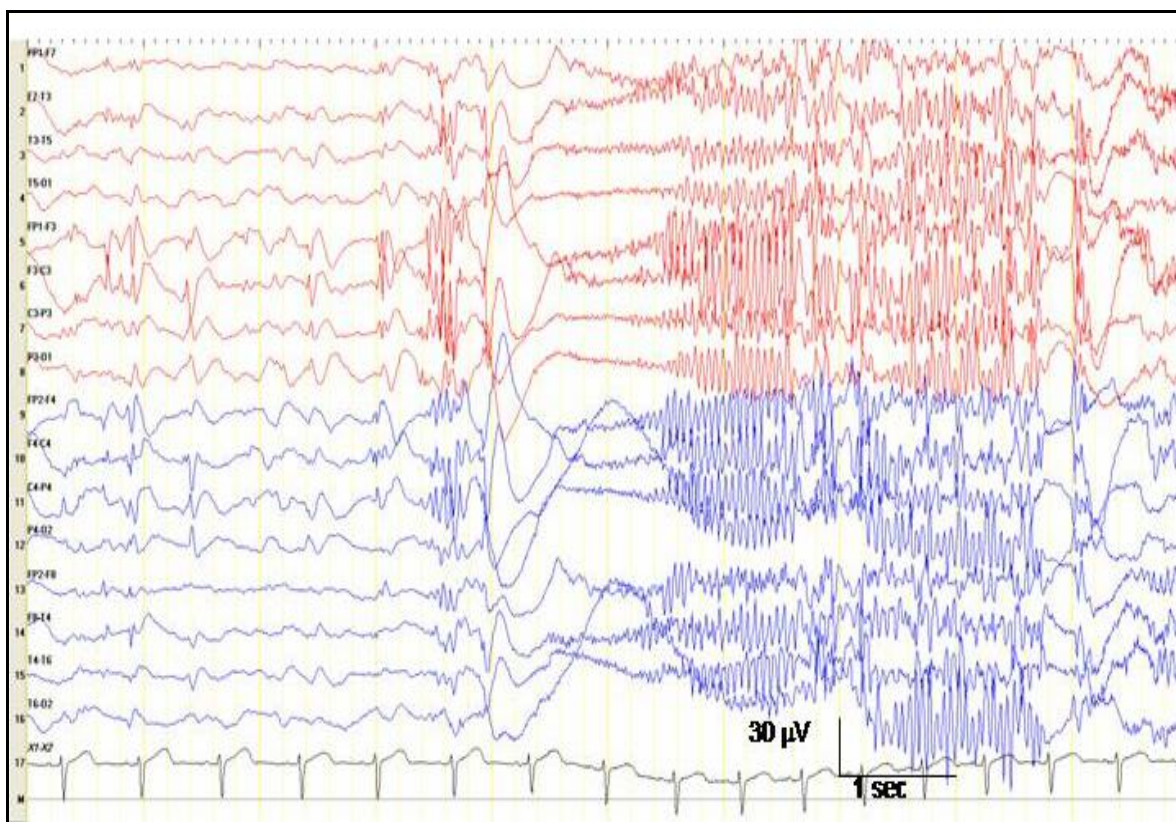
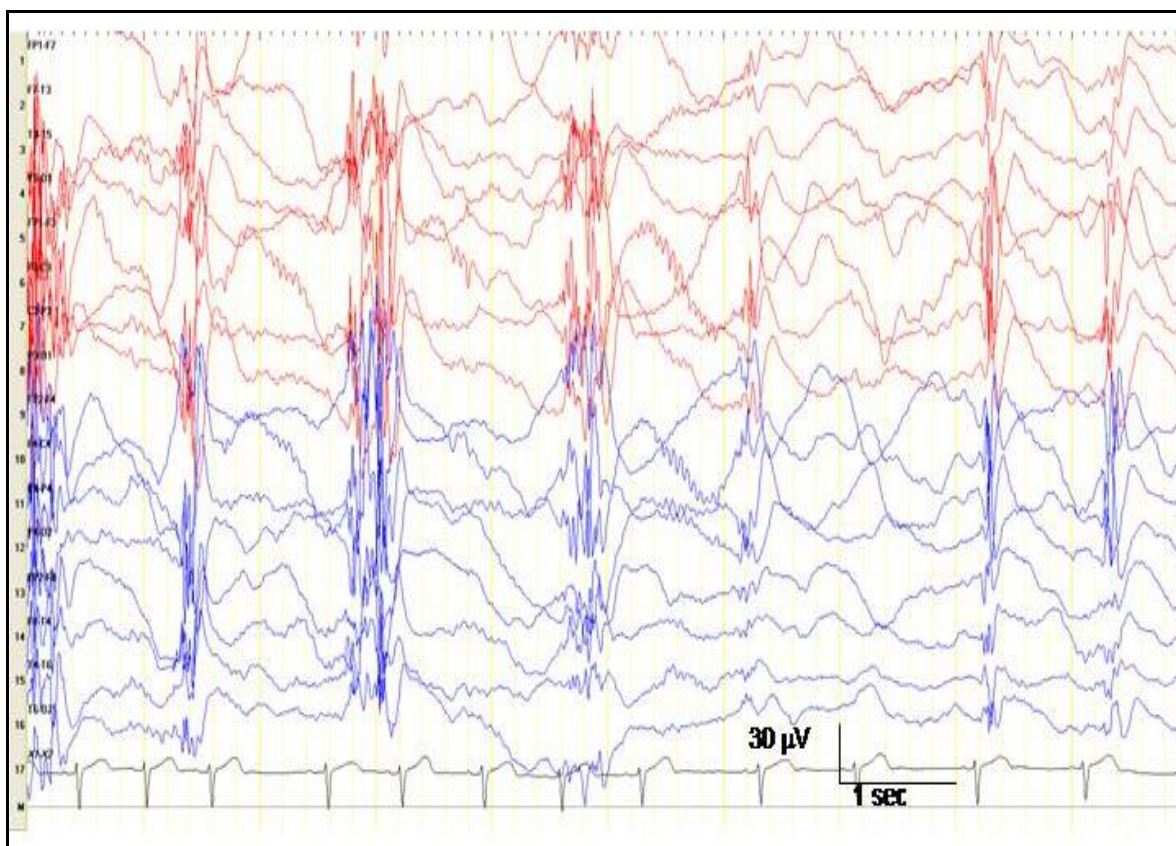


Figura 11 – Amostra de EEG em sono, com padrão de atividade rápida poliespicular, de elevada amplitude, ao redor de 14-15Hz, com duração de 3 segundos. Observa-se pseudofocalidade, com predomínio nas regiões anteriores (regiões fronto-temporal e fronto-central) na SDo (Paciente 5).



Figuras 12 – Amostra de EEG em sono, mostrando paroxismos que lembram padrão hipsarrítmico, com CEOL generalizados, de amplitude muito elevada, assemelhando-se a surto supressão, na SDo (Paciente 5).

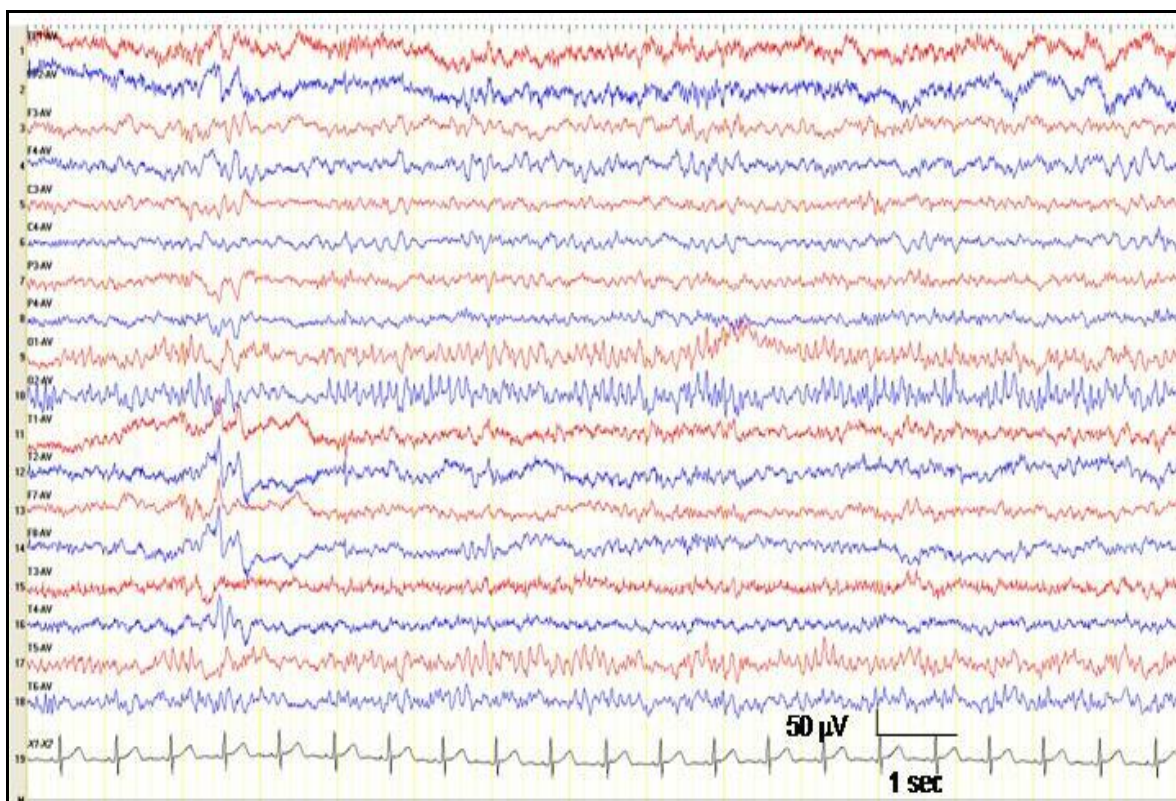


Figura 13 – Amostra de EEG em vigília, mostrando focalidade caracterizada por ondas agudas raras em região fronto-temporal anterior direita, na SDo (paciente 7).

Na tabela 8 encontram-se os dados da Escala de Vineland nos quatro domínios (comunicação, atividades de vida diária, socialização e habilidades motoras) e o nível de maturidade social e neuropsicomotora.

Na comunicação: três pacientes (23%) apresentaram-se adequados para a idade (sendo todos casos com boa evolução), três pacientes (23%) com déficit leve (sendo um deles com SDo de boa evolução), três pacientes (23%) com déficit moderado, dois pacientes (15%) com déficit grave e dois pacientes (15%) com déficit profundo.

Nas atividades de vida diária: cinco pacientes (38%) foram adequados (sendo quatro deles com boa evolução), um paciente (8%) com déficit leve, cinco pacientes (38%) com déficit moderado, um paciente (8%) com déficit grave e um paciente (8%) com déficit profundo.

Na socialização: cinco pacientes (38%) apresentaram-se adequados para a idade (sendo quatro com boa evolução), 6 pacientes (46%) com déficit leve e dois pacientes (16%) com déficit moderado.

Nas habilidades motoras: oito pacientes (61%) apresentaram-se adequados para a idade (sendo quatro com boa evolução), dois pacientes (16%) com déficit leve e três pacientes (23%) com déficit moderado.

Ocorreu deterioração da idade equivalente em oito pacientes desse grupo e cinco pacientes com idade equivalente adequada (desses, quatro pacientes correspondem à SDo de boa evolução).

Tabela 8 - Dados da Escala de Vineland na SDo

P	IA	COMUNICAÇÃO		AVD		SOCIALIZAÇÃO		HM		NMSP	
		NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE
1	8a1m	DM	3a8m	DM	5a7m	DL	3a3m	DM	2a8m	DM	4a2m
2	13a4m	DG	4a7m	DG	5a9m	DM	4a11m	A	5a9m	DM	5a1m
3	6a10m	DL	4a2m	A	6a4m	A	5a7m	A	>5a11m	A	5a3m
4	10a1m	DP	1a1m	DM	7a	DL	5a	A	>5a11m	DM	4a4m
5	7a6m	DL	3a5m	DM	3a1m	DL	3a	DM	2a10m	DM	3a2m
6	13a4m	DP	2a6m	DP	1a6m	DL	3a11m	DL	3a11m	DP	2a11m
7	15a6m	DM	6a8m	DM	7a2m	DL	10a4m	A	>5a11m	DM	8a
8	21a10m	DG	8a5m	DM	5a2m	DM	7a11m	DM	2a3m	DM	7a2m
9	10a8m	DM	5a11m	DL	7a5m	DL	5a5m	DL	5a1m	DM	6a1m
10	5a5m	DL	3a5m	A	6a4m	A	4a4m	A	>5a11m	A	5a
11	17a1m	A	>18a11m	A	18a9m	A	>5a11m	A	>5a11m	A	17a7m
12	20a	A	>18a11m	A	>18a11m	A	>18a11m	A	>5a11m	A	>18a9m
13	9a6m	A	10a4m	A	8a6m	A	>5a6m	A	>5a6m	A	10a4m

P= paciente, IA= idade atual, a= anos, m= meses, AVD= atividades de vida diária, HM= habilidades motoras, NMSP= nível de maturidade social e neuropsicomotora, NA= nível adaptativo, IE= idade equivalente, A= adequada, DL= deficiência leve, DM= deficiência moderada, DP= deficiência profunda, DG= deficiência grave. A escala não oferece escore ponderado e níveis adaptativos da área motora para crianças acima de 5 a 11 m. A ordem de apresentação dos resultados refere-se a: níveis adaptativos e idade equivalente.

5.2.1 Avaliação por Neuroimagem: RM crânio

A RM foi normal em todos os pacientes.

5.2.2 Avaliação Laboratorial

Os exames de gasometria venosa, erros inatos do metabolismo e função tireoideana mostraram-se normais em todos os pacientes estudados, assim como a avaliação do cariótipo.

A avaliação do DNA para mutação da subunidade alfa do canal de sódio (SCN1A) foi realizada nos pacientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12 e 13. Está em andamento no paciente 5 e revelou-se normal nos demais pacientes. Nos pacientes 7 e 11 o exame foi colhido, porém ainda não iniciado a pesquisa (63).

5.2.3 Evolução

Cinco pacientes (3, 10, 11, 12 e 13) obtiveram 100% de controle das crises epiléticas, sinais e sintomas sugestivos encefalopatia transitória (observada somente no período máximo de crises), exame neurológico normal e níveis adequados de maturidade social e neuropsicomotora. Dois pacientes (4 e 9) obtiveram controle das crises, porém permaneceram com deficiência moderada nos níveis de maturidade social e psicomotora, com exame neurológico permanecendo sem alterações no paciente 4 e alterado (ataxia e síndrome piramidal) no paciente 9. Os demais (1, 2, 5, 6, 7 e 8) permanecem com crises refratárias, algum grau de encefalopatia epilética, a maioria apresentou deficiência moderada nos níveis de maturidade social e psicomotora e os pacientes 5, 6 e 8 mantiveram exame neurológico alterado (ataxia e síndrome piramidal).

Os pacientes 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 permanecem sem crises há mais de um ano e 50% destes em uso de valproato de sódio e/ou associações com outras drogas (clonazepam, topiramato, fenitoína e lamotrigina).

6. DISCUSSÃO



6.1 Síndrome de Dravet

A idade de início dos sintomas nos nossos pacientes é compatível com os dados da literatura: de três meses a um ano e seis meses (média: 9 ± 4 meses), o que concorda com os achados de outros autores (35,7) que observaram idade de início de dois meses até o final do primeiro ano de vida.

Este estudo demonstrou uma distribuição quanto ao sexo na proporção de 1: 2, 5 a favor do sexo feminino, o que discorda com os dados de Dravet et al., (7), que obteve distribuição de 2:1 a favor do sexo masculino. Entretanto, Nietto-Barrera et al., (38) encontraram a proporção de 1:1,5 a favor do sexo feminino. Talvez isto seja reflexo das casuísticas mais modestas, tanto do nosso estudo quanto de Nietto-Barrera et al.

Encontramos alteração do exame neurológico em todos os nossos pacientes, pois além de marcha atáxica e sinais frustrados de liberação piramidal, consideramos também como alteração neurológica a presença de hiperatividade, espectro autístico e distúrbio de linguagem. Dados semelhantes foram observados por Caraballo e Fejerman (37). Alteração de exame neurológico e marcha atáxica podem ocorrer em aproximadamente 60% dos pacientes (7).

Em nosso estudo, 29% dos pacientes tiveram história familiar de epilepsia e 36% apresentaram história familiar de convulsão febril, dados semelhantes aos encontrados na literatura, onde a história de epilepsia ou convulsões em familiares é observada em 25 a 64% dos casos (7,17,19-21).

Em 13 pacientes (93%) o início do quadro epiléptico foi com CTCG febril e em um paciente (7%) CTCG afebril no primeiro ano de vida. Na evolução, os pacientes apresentaram crises multiformes de difícil controle, tanto generalizadas com predomínio das mioclonias como crises focais e *status epilepticus*. Esses resultados são semelhantes aos achados de Dravet et al. (7).

A presença de fatores precipitantes de crises como febre baixa, banho quente, temperatura ambiente elevada, fotossensibilidade, infecções, e agitação psicomotora encontrados em nosso estudo também foram observados por Dravet et al. (7) e Caraballo e

Fejerman (37). A vacinação DPT como fator precipitante também foi observada em dois pacientes (14%) e foi descrita nos trabalhos de Nieto-Barrera et al. (38), onde ele observou a presença da primeira crise sendo precipitada por vacinação DPT em 57% dos casos.

Foi encontrado hipotireoidismo leve no paciente (10), no entanto, foi tratado e não houve correlação com o quadro neurológico.

Em relação ao EEG, a atividade de base permaneceu normal em quatro pacientes e lentificada em 10 pacientes. Esses achados são semelhantes aos de Dravet et al. (7), que relatam que a atividade de base pode flutuar, dependendo do número e duração das crises.

Não foi observada atividade epileptiforme interictal em dois pacientes e foi observada atividade epileptiforme focal, multifocal e generalizada em dez. A fotoestimulação desencadeou atividade epileptiforme em dois pacientes e tais achados concordam com os estudos de Dravet et al. (7).

Observamos que os resultados do tratamento medicamentoso ainda é desapontador, pois a maioria dos nossos pacientes (79%) é refratária às drogas antiepilépticas e necessita de politerapia, fato também demonstrado por Dalla Bernardina et al. (35) e Dravet et al. (7). O valproato de sódio associado a benzodiazepínicos e/ou topiramato foram as drogas que melhor controlaram as crises de nossos pacientes e esse dado também foi observado nos estudos de Dravet et al. (7).

Utilizamos a dieta cetogênica em três pacientes, com melhora parcial em apenas um deles. A dieta cetogênica melhorou 65% dos pacientes do estudo de Caraballo e Fejerman (37).

Este estudo acrescentou informações a respeito do comportamento adaptativo global e subáreas (comunicação, atividade de vida diária, socialização e habilidade motora) dos pacientes com SDr, pois desconhecemos estudos que tenham aplicado a escala de Vineland, sendo portanto um dado inovador. Essa escala nos permitiu avaliar todos os pacientes com a mesma metodologia, independente da idade apresentada no momento da consulta. Observamos déficits importantes nas habilidades motoras, atividade de vida

diária, socialização, motricidade fina e grossa e níveis baixos de maturidade social e psicomotora e o maior comprometimento ocorreu na atividade de vida diária.

Outros autores chegaram a dados semelhantes com a aplicação de outras escalas de avaliação. Wolff et al. (36) realizaram avaliação neuropsicológica em 20 crianças com idade entre 11 meses a 16 anos e aplicaram bateria de 50 testes neuropsicológicos utilizaram a Escala de Desenvolvimento de Brunet-Lézine que avalia quatro áreas: postura, habilidades sociais, linguagem e coordenação visuomotora. Dravet et al. (2005) (7) observaram deficiência mental com QI menor que 50, em 50% dos pacientes com SDr. Caraballo e Fejerman (37) avaliaram o QI pelo teste de WPPSI (Spanish version of Wisc) e observaram deficiência mental leve em 34% dos pacientes, moderada em 41,5% e grave em 26% dos pacientes, além de distúrbio de linguagem de compreensão e expressão em 15%, hiperatividade em 85% e autismo em 3,5%.

Em relação aos exames de neuroimagem, vários autores (7,35,38,64) que realizaram estudos com TC ou RM crânio observaram que a maioria dos exames é normal. Encontraram, entretanto, alterações mínimas como atrofia cerebral difusa, atrofia cerebelar, aumento de sinal na substância branca em T2, dilatação ventricular e esclerose hipocampal. Nossos resultados concordam com esses achados, onde observamos 12 exames normais, um exame com atrofia hipocampal e um exame com pequena dilatação ventricular.

A avaliação para pesquisa da mutação na subunidade alfa do canal de sódio, *SCN1A*, foi realizada em dez pacientes e constatou alterações em seis pacientes (60%) que estão de acordo com os achados da literatura (13,27-29).

Foi encontrado hipotireoidismo leve em um paciente, o qual foi tratado e não houve correlação clínica com a encefalopatia epiléptica.

6.2 Síndrome de Doose

A idade de início e sexo dos nossos pacientes são semelhantes aos dados da literatura. A idade de início foi de oito meses a seis anos (média: $3 \pm 1,22$ anos). Kaminska et al. (45) observaram a idade de início entre 18 a 60 meses e não encontraram casos com

início após os sete anos de idade. A nossa proporção de distribuição quanto ao sexo foi 2,7: 2,3 a favor do sexo masculino. Doose (41) e Kaminska et al. (45) encontraram a distribuição quanto ao sexo na proporção de 3,1: 2,7 também a favor do sexo masculino.

Detectamos nove pacientes com exame neurológico normal e quatro com ataxia, liberação piramidal frustra e/ou hiperatividade. Os nossos resultados são compatíveis com os achados de outros autores, pois o exame neurológico pode ser normal ou apresentar ataxia (43), além de pequenas alterações comportamentais e hiperatividade (11,65).

Em nosso estudo, 46% dos pacientes tiveram história familiar de epilepsia. A história de epilepsia em familiares costuma ser observada em 15% a 32% dos casos (41,45).

Todos os pacientes apresentaram predominantemente crises mioclônicas e mioclônico-astáticas e menos freqüentemente CTCG, mioclonias, ausência e esporadicamente crises parciais (quatro pacientes). Os nossos dados estão de acordo com os de outros autores (41,43,46).

Observamos febre como fator precipitante em seis pacientes, dado concordante com Guerrini et al. (2003) (43). Outros fatores precipitantes também foram encontrados no presente estudo, tais como, agitação psicomotora, infecções, calor, emoções e os mesmos também foram demonstrados com Kaminska et al. (45), Doose (41), Guerrini et al. (43), Oguni et al. (11).

A evolução clínica foi favorável em quatro pacientes e desfavorável em nove, nos quais observamos crises refratárias e deterioração do DNPM. Esses dados concordam com os achados de outros autores (11,41,43).

O tratamento com valproato de sódio, associado ou não a benzodiazepínicos e à lamotrigina trouxe benefício aos nossos pacientes, corroborando os achados de Doose (41), Guerrini et al.(43) e Oguni et al. (11). Dado novo foi a boa resposta terapêutica com a fenitoína em cinco pacientes. Apesar desta DAE ter efeitos colaterais estéticos indesejáveis e até mesmo irreversíveis (atrofia cerebelar), foi considerada a DAE mais utilizada nos EUA e é uma medicação de baixo custo, fato de extrema relevância no nosso país (66).

Em relação ao EEG, a atividade de base permaneceu normal em três pacientes e lentificada em dez, havendo o ritmo de Dose em nove desses pacientes. Atividade epileptiforme predominantemente generalizada foi observada em todos os pacientes e paroxismos de atividade epileptiforme pseudofocal ocorreram em dez pacientes. Os nossos achados são semelhantes aos de Dose (41) e Guerrini (43). O paciente 5 apresentou no EEG sob sono, atividade rápida paroxística bilateral, sendo que já foi descrito por Niedermeyer a presença desse achado em síndromes similares à SLG (67).

O nosso estudo acrescentou informações a respeito do desenvolvimento dos pacientes com SDo, pois desconhecemos estudos que tenham aplicado a escala de Vineland, sendo portanto um dado inovador. Essa escala nos permitiu avaliar todos os pacientes com a mesma metodologia independente da idade apresentada no momento da consulta. Ao contrário da SDr, observamos déficits nas habilidades motoras, atividade de vida diária, socialização, motricidade fina e grossa e deterioração dos níveis de maturidade social e psicomotora em dez pacientes e a avaliação mostrou-se adequada em quatro pacientes. Esses dados reforçam outros estudos, tais como o trabalho de Filipini et al. (65) que avaliaram quatro pacientes com SDo e observaram que o DNPM era normal no início do quadro, e sendo mínimos os achados de distúrbios do comportamento e hiperatividade. Em nosso grupo de SDo de evolução favorável (4 pacientes) não houve deterioração do DNPM e no grupo de evolução desfavorável (9 pacientes) ocorreu a deterioração do mesmo.

A avaliação para mutação de DNA foi realizada em dez pacientes e não foram encontradas alterações potencialmente deletérias no gene *SCN1A*. Esse achado concorda com Ebach et al. e Singh et al (12,32), que afirmam que a mutação pode ser encontrada esporadicamente na SDo.

7. CONCLUSÕES



1. As manifestações clínicas na SDr e na SDo encontradas foram: alterações neurológicas (exame neurológico e espectro autístico) em todos os pacientes com SDr e na maioria dos pacientes com SDo. Aproximadamente 30% dos nossos pacientes com SDo não apresentavam alterações neurológicas na época da nossa avaliação.
2. Na SDr, a maioria dos pacientes apresentava crises multiformes, parciais e generalizadas (predominando as mioclonias) refratárias. Na SDo, a maioria dos pacientes apresentava crises generalizadas (predominando as mioclônico-astáticas) e aproximadamente 50% atingiram o controle do quadro epiléptico.
3. O eletrencefalograma pode ser normal no início tanto na SDr quanto na SDo, porém evoluiu com lentificação da atividade de base na SDr, e lentificação e ritmo de Doose na SDo. Na SDr, observou-se atividade epileptiforme focal e generalizada e na SDo, a atividade epileptiforme foi predominantemente generalizada.
4. O comportamento adaptativo global e nível de maturidade social e psicomotora mostraram-se comprometidos em todos os pacientes com SDr e na maioria dos pacientes com SDo. Aproximadamente 30% dos nossos pacientes com SDo não apresentaram alterações cognitivas e evolutivas, configurando SDo de boa evolução.
5. Os exames de imagem (RM de crânio) foram normais ou apresentaram mínimas alterações.
6. A investigação laboratorial (BEIM, avaliação tireoidiana, cariótipo e exames gerais) foi normal, exceto em um paciente no qual se detectou hipotireoidismo leve. A pesquisa da mutação para SCN1A foi encontrada na maioria dos pacientes examinados com SDr e em nenhum dos pacientes examinados com SDo.
7. O tratamento medicamentoso foi eficaz nos pacientes com SDo de evolução favorável; os pacientes com SDr e aqueles com SDo de evolução desfavorável apresentaram melhores resultados após o uso de politerapia, porém ainda sem controle satisfatório das crises.
8. Acreditamos que nossa pesquisa permitiu uma melhor caracterização dessas duas síndromes epiléticas, mostrando que os resultados são semelhantes aos europeus, onde foram originalmente descritas.

8. REFERÊNCIAS



- (1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22(4):489-501.
- (2) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30(4):389-99.
- (3) Engel J Jr. Approaches to localization of the epileptogenic lesion. In: Engel JJr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. (New York): Raven Press; 1987. p. 75-95.
- (4) Palmini A. Padrões eletroclínicos e neuro-radiológicos nas epilepsias de lobo temporal e frontal refratárias ao tratamento medicamentoso: Critérios de seleção e prognóstico do tratamento cirúrgico. *JLBE*. 1991; 4:23-25.
- (5) Palmini A, Calcagnoto MA, Cendes F. Epilepsias refratárias: Diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editores. *Epilepsia*. 3ª ed. (São Paulo): Lemos Editorial; 2000. p. 369-78.
- (6) Mulley JC, Scheffer IE, Ingrid E, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2003; 16(2):171-176.
- (7) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokae O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. (London): John Libbey Eurotext; 2005a. p. 89-113.
- (8) Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P, Kaminska A, Dulac O. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. (London): John Libbey Eurotext; 2005. p. 115-124.
- (9) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet Syndrome. *Adv Neurol*. 2005b; (95):71-102.

- (10) Doose, H. Myoclonic Astatic Eilepsy. *Epilepsy Res Suppl.* 1992; 6:163-8.
- (11) Oguni H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.* 2002; (37 Pt 6):99-103.
- (12) Ebach K, Joos H, Doose H, Stephani U, Kurlemann G, Fiedler B, Hahn A, Hauser E, Hundt K, Holthausen H, Müller U, Neubauer BA. SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics.* 2005; 36(3):210-3.
- (13) Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2003; 60(12):1961-7.
- (14) Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E, Bahi-Buisson N, Zara F, Chiron C, et al. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Research.* 2003;56:127–1332
- (15) Dravet C. Les épilepsie grave de l'enfant. *Vie Méd.* 1978; 8:543-8.
- (16) Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme of people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42(6):796-803.
- (17) Hurst DL. Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatric Neurol.* 1987; 3:269-272.
- (18) Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev.* 1992; 14:299-303.
- (19) Benlounis A, Nabbout R, Feingold J, Parmeggiani A, Guerrini R, Kaminska A, et al. Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia.* 2001; 42:204-9.
- (20) Scheffer IE. Severe infantile epilepsies: molecular genetics challenge clinical classification. *Brain.* 2003; 126:513-4.

- (21) Sugama M, Oguni H, Fukuyama Y. Clinical and electroencephalographic study of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet). *J Psychiatry Neurol*. 1987; 41:463-5.
- (22) Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics*. 1998; 29:229-38.
- (23) Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M, Yagi K, Seino M. Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*. 1990; (31):281-6.
- (24) Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E, Gatti A, Lanzi G. Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two Italian families. *Epil Disord*. 2001; 3:29-32.
- (24) Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, Löfgren A, Del-Favero J, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:1327-32.
- (26) Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, Watanabe K, Miyajima T, Yasumoto S, Ohfu M, Inoue T, Watnachi A, Kira R, Matsuo M, Muranaka H, Sofue F, Zhang B, Kaneko S, Mitsudome A, Hirose S. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel α 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia*. 2004; 45:140-8.
- (27) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 295:17-23.
- (28) Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, Yamakawa K. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*. 2002; 58:1122-4.
- (29) Wallace H, Hodgson BL, Crinton BE, Gardiner RM, Robinson R, Rodriguez-Casero V, Sadleir L, Morgan J, Harkin LA, Dibbens LM, Yamamoto T, Andermann E, Mulley JC,

Berokovic SF, Scheffer E. Sodium channel α 1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology*. 2003; 61:765-9.

(30) Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol*. 2007; 22(2):185-94.

(31) Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia*. 2007; 48(9):1678-85.

(32) Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia*. 2001; 42:837-44.

(33) Guerrini R, Dravet C, Gobbi G, Ricci S, Dulac O. Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, editors. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental, and genetic aspects*. (London): John Libbey; 1994. p.267-280.

(34) Schmutzler KMRS, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Epilepsias Graves da Infância. In: Guerreiro, CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editores. *Epilepsia*. 3ª ed. (São Paulo): Lemos Editorial; 2000. p. 193-199.

(35) Dalla Bernardina B, Dulac O, Bureau M, Dravet C, Del Zotti F, Roger J. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1982; 12(1):8-14.

(36) Wolff M, Cassè- Perrot C, Dravet C. Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl2):S45-8.

(37) Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res*. 2006; 70(Suppl 1):S231-8.

- (38) Nietto-Barrera M, Lillo MM, Rodriguez-Collado C, Candau R, Correa A. Epilepsia mioclônica severa de la infância: Estudo epidemiológico analítico. *Rev Neurol.* 2000; 30:620-4.
- (39) Nabbout R, Desguerrea I, Sabbagha S, Depienned C, Plouine P, Dulac O, Chirona C. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2008; 81:90-95.
- (40) Dooze H; Gerken H, Leonhardt H; Voelzke E; Voelz C. Centrencephalic Myoclonic-Astatic Petit Mal. Clinical and genetical investigation. *Neuropaediatrie.* 1970; 2:59-78.
- (41) Dooze H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London: John Libbey; 1992. p.103-14.
- (42) Dooze H and Baier WK. Epilepsy with primary generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease. *Eur J Pediatr.* 1987; 146:550-4.
- (43) Guerrini R, Aicardi J. Epileptic Encephalopathies with Myoclonic Seizures in Infants and Children (Severe Myoclonic Epilepsy and Myoclonic- Astatic Epilepsy). *J of Clin Neurophysiol.* 2003; 20(6):449-461.
- (44) Beaumanoir A and Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th ed. (London): John Libbey Eurotext; 2005. p. 125-148.
- (45) Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res.* 1999; 36:15-29.
- (46) Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain.* 2007; 130(3):843-52.
- (47) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39(1):5-17.

- (48) Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703-1707.
- (49) Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006; 47:1558-68.
- (50) Sparrow S, Balla DA, Cicchetti DV. The Vineland Adaptive Behavioral Scales. Aricles Rines, MN: American Guidance; 1984.
- (51) Lefèvre AB. O exame neurológico da criança. In: Tolosa A, Canelas HM, editores. *Propedêutica neurológica*. São Paulo: Savier Editora de Livros Médicos; 1972. p. 376-401.
- (52) Working group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993; 270: 854-9.
- (53) Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*. 1958;10:371-375.
- (54) Rodin E. The clinical use of EEG topography. In: Niedermeyer E and Silva FL, editors. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 4th ed. (Baltimore): Willians & Willians; 1999. p.1190-1214.
- (55) Britto FS; Santana MTCG; Albuquerque HRX; Uchida CGP; Souza LT; Losf C; et al. Estimulação fótica: padronização do método de acordo com o consenso europeu. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(2): 59-64.
- (56) Grossman F. Classification in mental retardation. Washington DC. American Association on Mental Deficiency. 1983. p.13.
- (57) Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD, Shewmon DA, Sankar R, Peacock WJ. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Jul;39(7):430-40.
- (58) Guimarães CA, Souza EA, Montenegro MA, Marques JF Jr, Cendes F, Guerreiro MM. Rasmussen's encephalitis: the relevance of neuropsychological assessment in patient's treatment and follow up. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Jun;60(2-B):378-81.

- (59) Guimarães CA, Franzon RC, Souza EA, Schmutzler KM, Montenegro MA, Queiroz L de S, Cendes F, Guerreiro MM. Abnormal behavior in children with temporal lobe epilepsy and ganglioglioma. *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):788-91.
- (60) Kuczynski E, Thomé-Souza MS, Fiore LA, Valente KD, Assumpção FB Jr. Quality of life and childhood epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Dec;30(4):404-5.
- (61) Guimarães, CA; Souza, EAP; Montenegro, MA; Cendes, F; Guerreiro, MM. Cirurgia para epilepsia na infância: avaliação neuropsicológica e de qualidade de vida. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2003; 61:786-792.
- (62) Duran, MHC; Guimarães, CA; Medeiros, LL; Guerreiro, MM. Landau-Kleffner syndrome: Long-term follow-up. *Brain & Development (Tokyo. 1979).* 2009; 31(1):58-63
- (63) Gonsales MC. Análise molecular e de correlação entre genótipo e fenótipo em epilepsias idiopáticas na infância [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2009.
Disponível em: URL: <http://libdigi.unicamp.br/document/?code=000468530>
- (64) Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, Madia F, Gennaro E, Paravidino R, et al. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia.* 2007; 48(6):1092-6.
- (65) Filippini M, Boni A, Dazzani G, Guerra A, Gobbi G. Neuropsychological findings: Myoclonic Astatic Epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Epilepsia.* 2006; 47(Suppl 2):S56-9.
- (66) Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology.* 2004; 63:S40-48.
- (67) Niedermeyer E. Abnormal EEG patterns: Epileptic and Paroxysmal. In: Niedermeyer E and Silva FL, editors. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields.* 4th ed. (Baltimore): Williams & Williams; 1999. p.235-260.

9. ANEXOS



9.1 ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Aspectos clínicos e eletrencefalográficos das canalopatias

PESQUISADORA: Paula Maria Preto

ORIENTADORA: Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Eu _____, portador do RG _____
responsável pelo paciente _____ de _____
anos, portador do RG _____, aceito participar da pesquisa referente a
avaliação dos aspectos clínicos, neuropsicológicos, eletrencefalográficos, radiológicos
(ressonância magnética de crânio) e cariótipo de indivíduos com epilepsias mioclônico
astática (síndrome de DOOSE), mioclônica severa da infância (síndrome de DRAVET) e
epilepsia generalizada febril plus (GEFS PLUS). Declaro estar ciente de que os dados de
identificação pessoal meus e do meu filho(a) não serão em hipótese alguma revelados ou
utilizados em publicações enquanto que os outros dados serão analisados e poderão ser
publicados. Sei ainda que posso deixar de participar da pesquisa a qualquer tempo, sem
prejuízo do atendimento, cuidado e tratamento pela equipe de Neurologia do HC-
UNICAMP ao paciente do qual sou (grau de parentesco) _____.

Para quaisquer dúvidas ou esclarecimentos acerca de assuntos relacionados com a pesquisa, posso contar com os responsáveis pelo estudo tanto no ambulatório de neurologia infantil quanto pelos telefones 35217754. Em caso de reclamações, o telefone da secretaria do Comitê de Ética em pesquisa é (19) 35218936.

Campinas, ____ de _____ de 2007

Assinatura do responsável pelo paciente

Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Paula Maria Preto

CEP, 18/12/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 935/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0683.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ASPECTOS CLÍNICOS E ELETRENOCEFALOGRAFÍCOS DAS CANALOPATIAS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Paula Maria Preto

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/12/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 18/12/08 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o quadro clínico, eletrencefalográfico e neuropsicológico de indivíduos com epilepsia mioclônico-astática (síndrome de Doose), epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet) e epilepsia generalizada com crise febril (GEFS plus).

III - SUMÁRIO

Os pesquisadores esclarecem que as epilepsias mioclônica-estática, mioclônica grave da infância e generalizada com crise febril fazem parte de um grupo de canalopatias epiléticas que podem evoluir com rebaixamento mental, epilepsia variando de leve a grave e sinais caracterizados por alterações no exame neurológico e no eletrencefalograma. A presente pesquisa é do tipo descritiva e envolve 30 sujeitos exclusivamente neste centro, menores de idade, portadores desses tipos específicos de epilepsia, regularmente atendidos no ambulatório de epilepsia infantil. Os métodos incluem a aplicação de um questionário versando sobre o desenvolvimento neuropsicomotor da criança, início da evolução da epilepsia e histórico familiar de crises febris e epilepsia em parentes até o terceiro grau. Também serão aplicados testes psicométricos como WISC e Vineland. Tais dados serão relacionados com exames complementares que incluem eletrencefalograma(s), ressonância magnética de crânio e cariótipo, muitos dos quais já realizados em alguns sujeitos por fazer parte da rotina de investigação etiológica. Serão incluídos sujeitos de ambos os gêneros, com idade superior a dois meses, portadores desses tipos de epilepsia. Serão excluídos os sujeitos que não preencherem os critérios diagnósticos, não concordarem em participar da pesquisa ou tiverem evidência de doença progressiva.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto acompanhado de folha de rosto da CONEP devidamente preenchida e com assinatura do Dr. Manoel B. Bértolo, além de súmula curricular da pesquisadora e folha de orçamento no modelo do CEP descrevendo ausência de gastos, uma vez que os exames serão

realizados dentro da rotina de investigação dos pacientes. Pesquisa destinada para dissertação de mestrado. Os métodos são padronizados na literatura e adequados para o estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está bastante simples, porém adequado com a Resolução CNS/MS 196/96 considerando-se que não haverá maiores riscos para os sujeitos para os exames e que os exames propostos fazem parte da rotina de atendimento.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de dezembro de 2.007.


Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

PACIENTE			
HC / PRÉ-MATRÍCULA	IDADE	DATA	HORA
UNIDADE DE SAÚDE	UNIDADE RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO		

PROCEDÊNCIA	CRÂNIO FORMA	PC	BA	AP	ESCOLARIDADE
BREGMA	PERCUSSÃO	AUSCULTA		TRANSILUMINAÇÃO	

PSIQUISMO - ESTADO DE CONSCIÊNCIA - CARACTERÍSTICAS DO SONO

CHORO	FACIES
-------	--------

LINGUAGEM - BALBUCIO	PALAVRA-FRASE	FRASE
----------------------	---------------	-------

ATITUDE	PRAXIA	LATERALIDADE
		☐ MÃO ☐ PÉ ☐ OLHO

MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA

MOVIMENTAÇÃO ESTIMULADA

MANOBRAS DE OPOSIÇÃO

RECHAÇO
MMSS

MMII

MANOBRA DA BEIRA DA CAMA.

TONO - ATIVO E PASSIVO	TROFISMO
------------------------	----------

MOVIMENTAÇÃO PASSIVA	BALANÇO PASSIVO
----------------------	-----------------

MANOBRA DO CACHECOL	MANOBRA DE TOBLER
---------------------	-------------------

MOVIMENTAÇÃO AUTOMÁTICA		
RESPIRAÇÃO	I MASTIGAÇÃO	II DEGLUTIÇÃO

CONTROLE ESFINCTÉRICO ANAL	CONTROLE ESFINCTÉRICO VESICAL	
	DIURNO	NOTURNO

MOVIMENTAÇÃO INVOLUNTÁRIA				
CORÉIA	ATETOSE	BALISMO	TREPIDAÇÃO	TREMOR

CLONO	OUTROS
-------	--------

MOVIMENTAÇÃO REFLEXA																	
LEGENDA:																	
P - PRESENTE		MIOTÁTICOS		D		E		SUPERFICIAIS		D		E					
A - ABOLIDO	NASOPALPEBRAL			BICIPITAL				ADUTOR					PALMO MENTAL				
H - HIPOATIVO	ORO-ORBITULAR			TRICIPITAL				PATELAR					CUTÂNEO ABDOMINAL				
E - EXALTADO	MANDIBULAR			ESTILO - RADIAL				AQUILIANO					CUTÂNEO PLANTAR				

263079 - HC 96201 - SET/96

RENI

VORACIDADE		SUCÇÃO		PREENSÃO PALMAR		PREENSÃO PLANTAR	
MORO		MAGNUS DE KLEIN		APOIO PLANTAR			
MARCHA REFLEXA		LANDAU I		LANDAU II			
APOIO LATERAL		PARAQUEDAS		OUTROS			
SINCINESIAS							
EQUILÍBRIO ESTATICO							
FIRMAR CABEÇA		SENTAR COM APOIO		SENTAR SEM APOIO			
DE PÉ SEM APOIO							
OLHOS ABERTOS				OLHOS FECHADOS			
EQUILÍBRIO DINÂMICO							
ENGATINHAR		MARCHA OLHOS ABERTOS		OLHOS FECHADOS		PONTA DE PÉS	
						CALCÂNEOS	
COORDENAÇÃO APENDICULAR							
DIRIGIR MÃO PARA OBJETO		INDEX - NARIZ		CALCÂNEO - JOELHO			
RETIRAR PANO DO ROSTO							
PRONAÇÃO				SUPINAÇÃO			
PREENSÃO VOLUNTÁRIA							
PALMAR		PINÇA DIREITA		PINÇA ESQUERDA			
COORDENAÇÃO TRONCO MEMBROS							
DECÚBITO DORSAL (LEVANTAR TRONCO)							
SENSIBILIDADE ESPECIAL							
VISÃO				AUDIÇÃO			
SENSIBILIDADE GERAL							
SUPERFICIAL				PROFUNDA			
NERVOS CRANIANOS							
I				VII			
II				IX - X			
III - IV - VI				XI			
V				XII			
SINAIS MENINGORRADICULARES							
RIGIDEZ DE NUCA		LASÉQUE		KERNIG		BRUDZINSKI	
DIAGNÓSTICOS							
SINDRÔMICO							
TOPOGRÁFICO							

9.3 ANEXO 3

VINELAND

ADAPTIVE BEHAVIOR SCALES

Sara S. Sparrow, David A. Balla, and Domenic V. Cicchetti
A revision of the *Vineland Social Maturity Scale* by Edgar A. Doll

INTERVIEW EDITION

Survey Form Record Booklet

ABOUT THE INDIVIDUAL:	ABOUT THE RESPONDENT:
Name _____ Sex _____	Name _____ Sex _____
Home address _____	Relationship to individual _____
Telephone () _____ Grade _____	
School or other facility _____	ABOUT THE INTERVIEWER:
Present classification or diagnosis _____	Name _____ Sex _____
Race (if pertinent) _____	Position _____
Socioeconomic background (if pertinent) _____	DATA FROM OTHER TESTS:
Other pertinent information _____	Intelligence _____
	Achievement _____
AGE: YEAR MONTH DAY	Adaptive behavior _____
Interview date _____	Other _____
Birth date _____	
Chronological age _____	
Age used for starting points _____	
Type (circle one): chronological mental social	
REASON FOR THE INTERVIEW: _____	

BEFORE BEGINNING ADMINISTRATION, READ THE INSTRUCTIONS IN THE MANUAL CAREFULLY.

General Directions: In each adaptive behavior domain, begin scoring with the item designated for the individual's age. Score each item 2, 1, 0, N, or DK, according to the scoring criteria in the manual (Appendix C). Record each score in this booklet in the designated box. Establish a *basal* of seven consecutive items scored 2 and a *ceiling* of seven consecutive items scored 0 for each domain. (For reference when totaling scores, the highest possible sums are printed in the upper right corner of the sum boxes.)

Escalas De Comportamento Adaptativo Vineland: Edição de Entrevista Formulário de Inquérito.

Nome do indivíduo: _____ Idade cronológica _____
 Data da entrevista _____ Grupo de Norma Suplementar (se aplicado) _____

Antes de começar o sumário de pontuação,
 Leia o Capítulo 5 do manual.

RESUMO DE PONTUAÇÃO

Subdomínio	Score Bruto	Score Padrão: X=100, SD=15 Tabelas B.1 e B.2	Margem de Erro: % Confiança Tabela B.3	Percentil do rank Nacional Tabela B.4	Stanine Tabela B.4	Percentil no rank do Grupo de Norma Suplementar Tabela B.5	Nível Adaptativo: Tabelas B.6 e B.8	Nível Adaptativo do Grupo de Norma Suplementar Tabelas B.7 e B.9	Equivalência Etária Tabelas B.10 e B.11
Receptivo									
Expressivo									
Escrito									
DOMÍNIO DA COMUNICAÇÃO									
soma									
Pessoal									
Doméstico									
Comunidade									
DOMÍNIO DAS HABILIDADES DO DIA A DIA									
soma									
Relações Interpessoais									
Brincar e Lazer									
Habilidades de Adaptação									
DOMÍNIO DA SOCIALIZAÇÃO									
soma									
idades de 5-11-30									
Grossa									
Fina									
DOMÍNIO DA HABILIDADES MOTORAS									
soma									
SOMA DOS SCORES PADRÕES									
COMPOSIÇÃO DO COMPORTAMENTO ADAPTATIVO									

Veja o Capítulo 5 do manual para anotar as pontuações.

PERIL DE PONUAÇÃO

Score Padrão

+/- Margem de Erro

DOMÍNIO DA COMUNICAÇÃO	
DOMÍNIO DAS HABILIDADES DO DIA A DIA	
DOMÍNIO DA SOCIALIZAÇÃO	
DOMÍNIO DA HABILIDADES MOTORAS	
COMPOSIÇÃO DO COMPORTAMENTO ADAPTATIVO	
	Posição do Percentil
	Média

OPCIONAL DOMÍNIO DO COMPORTAMENTO MAL ADAPTADO		Score Bruto	Níveis de Má Adaptação: Tabela B.12	Níveis de Má Adaptação: do Grupo de Norma Suplementar: Tabela B.13
(Para ser aplicado nas idades a partir de 5-0-0)	Parte 1			
	Partes 1 e 2			

Informações interpretativas adicionais.(veja os Capítulos 5 e 6 no manual) _____

Recomendações _____

10. APÊNDICE



10.1 FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Dados demográficos:

Nome do paciente: _____ HC: _____

Data do início da investigação: _____ Idade de início do quadro epiléptico: _____

Sexo: Feminino () Masculino ()

Dados Clínicos: SDr () SDo ()

Convulsão febril: sim () não () Se responder sim:

CTCG () Hemiclônica () Mioclônica () Mioclônica- Astática () CPS ()

CPC () Ausência () Ausência- *Like* () Atônica () Tônica ()

Tipo de crise epiléptica:

Tipo de crise	Idade de início	Idade de Término	Frequência crises
Mioclônia			
Mioclônico-Astático			
CTCG			
CPS			
CPC			
Ausência			
Ausência-Like			
Atônica			
Tônica			
<i>Status epilepticus</i>			

Característica das crises mioclônicas e mioclônico-astáticas:

- Generalizada: cabeça e pescoço ()
- Generalizada: cabeça, pescoço e ombros ()
- Generalizada: cabeça, pescoço, ombros, braços e pernas ()
- Segmentar (), quais segmentos:

Fatores precipitantes de crises:

Febre (), qual temperatura: Aumento temperatura ambiente ()

Banho quente () Infecções () Atos motores (), quais:

Outros fatores (), quais:

Desenvolvimento neuropsicomotor antes das crises: () normal () anormal

Se anormal, qual alteração:

Desenvolvimento neuropsicomotor após o início das crises: () normal () anormal

Se anormal, qual alteração:

História Familiar de CF: Sim () Não () Se sim, quem?

História Familiar de Epilepsia: Sim () Não () Se sim, grau de parentesco? que tipo?

Consanguinidade dos pais: Sim () Não () Se sim, que tipo?

Exame Neurológico:

EN	Ataxia	Piramidal	Alteração marcha	Hipotonia	Tônus flutuante	Distúrbio comportamento
Sim						
Não						

Tratamento:

Tratamento	Início	Término	Efeitos colaterais	Melhora	Piora	Frequência crises
Fenobarbital						
Ac. Valpróico						
Divalproato						
Fenitoína						
Carbamazepina						
Oxcarbazepina						
Topiramato						
Lamotrigina						
Etossuximida						
Levetiracetan						
Dieta Cetogênica						
Diazepam						
Clobazam						
Clonazepam						
Nitrazepam						

10.2 ESCALA DE VINELAND APLICADA NAS SDr e SDo

Realizamos a avaliação comportamental adaptativa em todos pacientes pela Vineland Adaptive Behavior Scale – VABS (Escala Vineland de Comportamento Adaptativo, Esta oferece além do nível de comportamento adaptativo global, o nível em quatro áreas específicas: comunicação (linguagem receptiva e expressiva), atividades de vida diária (pessoal, doméstica, comunidade), socialização (relações interpessoais, brincadeira e lazer, habilidades de adaptação) e habilidades motoras (global e fina).

10.2.1 Tabela 9: Escala de Vineland com subdomínios na SDr

P	IA	Comunicação						AVD						Socialização						HM			
		LR		LEx		LEs		P		Do		Co		RI		BL		HA		G		F	
		NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE
1	18a1m	B	1a10m	B	1a7m	B	1a6m	B	1a7m	B	2a	B	1a5m	B	3m	B	1a3m	B	11m	B	10m	B	1a4m
2	5a11m	B	1a10m	B	1a7m	B	1a6m	B	2a7m	B	3a3m	B	3a1m	B	2a	MB	1a7m	B	11m	B	1a8m	B	2a10m
3	10a11m	B	3a11m	B	2a8m	B	3a7m	B	4a5m	B	3a3m	B	3a8m	B	7a	B	5a6m	B	5a4m	A	>5a11m	A	>5a11m
4	13a8m	B	1a5m	B	10m	B	1a6m	B	1a8m	B	1a9m	B	1a5m	B	1a5m	B	6m	B	3a3m	B	2a2m	B	2a4m
5	9a1m	MB	3a11m	B	3a8m	B	5a	B	4a5m	B	4a9m	B	2a10m	MB	5a4m	MB	4a11m	MB	5a3m	B	3a3m	B	2a8m
6	8a2m	B	2a6m	B	1a9m	B	1a6m	B	2a4m	B	1a4m	B	2a8m	B	1a4m	B	1a7m	B	11m	B	2a5m	B	3a
7	9a4m	B	9m	B	10m	B	10m	B	10m	B	14m	B	1a5m	B	1a2m	B	5m	B	10m	B	12m	B	1a2m
8	11a	B	1a10m	B	8m	B	1a6m	B	2a2m	B	1a4m	B	5m	B	1a4m	B	1a5m	B	11m	B	2a5m	B	2a4m
9	3a5m	MB	2a6m	B	1a8m	A	1a6m	A	1a10m	A	2a6m	B	1a5m	MB	1a2m	A	2a8m	B	11m	B	1a6m	B	1a8m
10	9a10m	MB	3a11m	B	3a3m	B	3a	B	2a8m	B	2a3m	B	2a8m	B	1a11m	B	11m	MB	11m	B	2a7m	B	2a8m
11	6a4m	MB	3a11m	B	2a1m	B	2a11m	B	3a1m	B	2a9m	B	5m	B	2a2m	B	2a1m	B	1a5m	B	2a1m	B	2a4m
12	2a3m	B	8m	B	6m	A	7m	MB	9m	MB	9m	B	9m	A	2a2m	B	4m	MA	3a3m	B	8m	B	8m
13	13a4m	B	3a11m	B	2a4m	B	2a4m	B	2a5m	B	2a	B	1a5m	B	1a6m	B	1a7m	B	11m	B	2a	MB	>5a11m
14	6a9m	MB	3a11m	B	2a3m	B	2a3m	B	3a1m	B	2a6m	B	3a6m	B	2a11m	B	1a10m	B	3a10m	B	2a1m	B	2a6m

P= paciente, IA= idade atual, a= anos, m= meses, AVD= atividades de vida diária, HM= habilidades motoras, LR= linguagem receptiva, LEx= linguagem expressiva, LEs= linguagem escrita, P= pessoal, Do= doméstica, Co= comunidade, RI= relações interpessoais, BL= brincadeira e lazer, HA=habilidades adaptativas, G= grossa, F= fina, NA= nível adaptativo, IE= idade equivalente, B= baixo, A= adequado, MA= moderadamente alto, MB= moderadamente baixo.

10.2.2 Tabela 10: Escala de Vineland com subdomínios na SDo

P	IA	Comunicação						AVD				Socialização						HM					
		LR		LEx		LEs		P		Do		Co		RI		BL		HA		G		F	
		NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE	NA	IE
1	MB	3a11m	B	3a3m	B	4a4m	B	4a8m	B	5a1m	B	4a7m	B	2a11m	B	2a8m	B	4a4m	B	1a1m	B	3a6m	MB
2	B	3a11m	B	4a3m	B	5a5m	B	6a4m	B	5a1m	B	7a1m	B	7a	B	9a6m	B	2a3m	A	> 5a11m	A	> 5a11m	B
3	MB	3a11m	B	4a	MB	4a8m	A	7a8m	A	6a10m	MB	5a9m	A	5a8m	MB	4a4m	A	6a	A	> 5a11m	A	> 5a11m	MB
4	B	< 0,1m	B	1a7m	B	4a8m	MB	6a4m	B	9a	MB	6a5m	MB	5a8m	B	5a6m	MB	5a	A	>5a11m	A	> 5a11m	B
5	MB	3a11m	B	3a	B	4a8m	B	2a11m	B	2a9m	B	3a6m	B	4a1m	B	3a	B	1a11m	B	3a1m	B	2a8m	MB
6	A	7a10m	B	7a5m	B	6a7m	B	6a8m	B	6a5m	B	7a8m	B	7a	MB	11a6m	MB	12a	MA	> 5a11m	MA	> 5a11m	A
7	MB	7a10m	B	8a9m	B	8a1m	B	5a8m	B	3a3m	B	5a8m	B	4a10m	A	18a	B	5a10m	B	2a	B	2a6m	MB
8	B	1a 10m	B	2a	B	1a6m	B	3a	B	2a6m	B	2a2m	B	3a6m	B	3a5m	B	1a11m	MB	4a7m	MB	3a8m	B
9	B	3a11m	B	5a9m	B	5a11m	MB	6a2m	MB	7a7m	MB	7a1m	MB	5a8m	B	4a4m	B	5a8m	MB	4a7m	A	5a10m	B
10	A	3a11m	MB	3a3m	MB	3a7m	MA	>5a11m	A	5a	Alta	> 5a11m	A	4a10m	A	4a11m	B	4a	A	> 5a11m	MA	> 5a11m	A
11	A	>18a11m	A	< 18a11m	A	> 18a11m	A	>17a6m	A	16a	Alta	> 18a11m	MB	13a	A	15a6m	A	> 18a11m	MA	> 5a11m	MA	> 5a11m	A
12	A	>18a11m	A	< 18a11m	A	> 18a11m	A	>18a11m	A	> 18a11m	Mal	> 18a11m	A	18a11m	MB	> 18a11m	A	>18a11m	MA	> 5a11m	MA	> 5a11m	A
13	A	> 7a10m	A	9a6m	A	10a4m	A	>11a8m	MB	7Aa2m	A	8a4m	A	11a	A	9a6m	A	12a	A	> 5a11m	A	> 5a11m	A

P= paciente, IA= idade atual, a= anos, m= meses, AVD= atividades de vida diária, HM= habilidades motoras, LR= linguagem receptiva, LEx= linguagem expressiva, LEs= linguagem escrita, P= pessoal, Do= doméstica, Co= comunidade, RI= relações interpessoais, BL= brincadeira e lazer, HA=habilidades adaptativas, G= grossa, F= fina, NA= nível adaptativo, IE= idade equivalente, B= baixo, A= adequado, MA= moderadamente alto, MB= moderadamente baixo.