



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CLÁUDIA MARIA PECHINI BENTO

**ATIVIDADE PAROXÍSTICA RÁPIDA:
PADRÃO ELETROENCEFALOGRÁFICO CARACTERÍSTICO DE
SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT?**

CAMPINAS

2018

CLÁUDIA MARIA PECHINI BENTO

**ATIVIDADE PAROXÍSTICA RÁPIDA:
PADRÃO ELETROENCEFALOGRÁFICO CARACTERÍSTICO DE
SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT?**

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

ORIENTADORA: PROF. DRA. MARILISA MANTOVANI GUERREIRO
COORIENTADORA: PROF. DRA. ANA CAROLINA COAN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
PELA ALUNA CLÁUDIA MARIA PECHINI BENTO E ORIENTADA PELA PROF. DRA
MARILISA MANTOVANI GUERREIRO.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 159593/2015-8

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4755-8805>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B446a Bento, Cláudia M. P., 1984-
Atividade paroxística rápida : padrão eletroencefalográfico característico de síndrome de Lennox-Gastaut? / Cláudia Maria Pechini Bento. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Marilisa Mantovani Guerreiro.

Coorientador: Ana Carolina Coan.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Atividade paroxística rápida. 2. Eletroencefalograma. 3. Síndrome de Lennox Gastaut. 4. Síndromes epiléticas. I. Guerreiro, Marilisa Mantovani, 1955-. II. Coan, Ana Carolina, 1980-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Paroxysmal fast activity : does this EEG pattern occur only in Lennox-Gastaut syndrome?

Palavras-chave em inglês:

Paroxysmal fast activity

Electroencephalography

Lennox Gastaut syndrome

Epileptic syndromes

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Marilisa Mantovani Guerreiro [Orientador]

Kette Dualibi Ramos Valente

Fernando Cendes

Data de defesa: 16-01-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CLÁUDIA MARIA PECHINI BENTO

ORIENTADORA: Prof. Dra. MARILISA MANTOVANI GUERREIRO

CO-ORIENTADORA: Prof. Dra. ANA CAROLINA COAN

MEMBROS:

- 1. Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro – FCM - UNICAMP**
- 2. Prof. Dr. Fernando Cendes – FCM – UNICAMP**
- 3. Prof. Dra. Kette Dualibi Ramos Valente – IPq - USP**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 16 de janeiro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família pelo apoio, amor, incentivo e exemplo de vida.

Aos meus amigos pelo incentivo, apoio e convivência durante todos esses anos.

A Deus por nortear a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora e à minha coorientadora, Dr^a Marilisa Guerreiro e Dr^a Ana Carolina Coan, pela paciência, carinho, incentivo e especialmente aos ensinamentos que permitiram a conclusão deste trabalho.

Esta dissertação foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo no 159593/2015-8).

RESUMO

Introdução: A atividade paroxística rápida (APR) é definida como eventos paroxísticos no eletroencefalograma (EEG) com frequências alfa, beta e gama (8 até >30Hz), amplitude mais elevada do que a atividade de base, com duração de pelo menos 0,2 segundos e aparecimento mais frequente no sono NREM. É comumente associada à síndrome de Lennox-Gastaut.

Objetivos: Verificar a frequência de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e pacientes com outras síndromes epiléticas (não-SLG) em EEGs que apresentassem APR; avaliar as características eletroencefalográficas da APR (distribuição espacial, frequência, amplitude e duração) e correlacionar os dados entre os dois grupos (SLG e não-SLG); ainda, correlacionar os dois grupos com a etiologia (estrutural e não-estrutural).

Métodos: Foram selecionados 170 laudos de 45 pacientes que tiveram EEGs realizados no período de janeiro de 2008 a abril de 2017 e que apresentassem as palavras-chave “ritmo recrutante” e “atividade paroxística rápida”. O exame mais atual que apresentasse APR foi incluído no estudo, sendo um EEG por paciente. Sete pacientes foram excluídos e, portanto, a nossa casuística foi composta por 38 exames. Nesses EEGs, avaliamos a distribuição espacial, a frequência, a amplitude e a duração dos paroxismos rápidos. Os dois grupos (SLG e não-SLG) foram comparados estatisticamente em relação às características eletroencefalográficas e em relação à etiologia.

Resultados: Em relação à classificação por síndrome epilética, 60% (23 pacientes) dos pacientes foram classificados como tendo SLG e 40% (15 pacientes) como não-SLG. Em relação à distribuição espacial, os resultados mostraram que 86,8% dos

registros apresentavam APR simétrica (APRs) e 13,2% apresentavam APR assimétrica (APRa). Tanto em relação à distribuição espacial quanto em relação às demais características avaliadas, a análise estatística mostrou que não houve diferença entre os grupos (SLG e não-SLG). Em relação à etiologia, apenas dois pacientes foram classificados como não-sintomáticos, o que não permitiu a análise estatística.

Conclusão: A APR pode ocorrer em outras síndromes epiléticas além da SLG. As características eletroencefalográficas (simétrica versus assimétrica) assim como as variáveis numéricas (duração, amplitude e frequência) não permitiram a distinção entre os dois grupos (SLG e não-SLG).

Palavras-chave: Atividade paroxística rápida; ritmo recrutante; eletroencefalograma; síndrome de Lennox-Gastaut; síndromes epiléticas.

ABSTRACT

Introduction: Paroxysmal fast activity (PFA) is defined by paroxysmal events in the electroencephalogram (EEG) with alpha, beta and gamma frequencies (8 up to >30Hz), amplitude higher than baseline activity, lasting at least 0.2 seconds, and more frequent appearance in NREM sleep. It is usually associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS).

Objectives: To verify the frequency of PFA in EEGs of patients with LGS and other epileptic syndromes (non-LGS); to evaluate the EEG features of PFA (spatial distribution, frequency, amplitude and duration) and to correlate the obtained data with the two groups (LGS and non-LGS); and, to correlate the EEG data with the etiology (structural and non-structural).

Methods: We collected from our database reports obtained from EEGs performed from January 2008 to April 2017 that presented the keywords "recruiting rhythm" and "paroxysmal fast activity". Of these, 170 reports were selected from 45 patients. The EEGs of each patient were reviewed in chronological order, and the most recent one that presented PFA was included in the study. With this review, seven patients were excluded from the study because they did not present PFA with the criteria adopted in this study. In the 38 exams, we evaluated the spatial distribution, frequency, amplitude and duration of fast paroxysms. The two groups (LGS e non-LGS) were statistically compared in relation to EEG data and etiology.

Results: Concerning epileptic syndromes, 60% (23 patients) were classified as LGS and 40% (15 patients) as non-LGS. Concerning spatial distribution, our results showed that 86.8% exams showed symmetrical PFA (PFAs) and 13.2% showed asymmetric PFA (PFAa). The statistical analysis did not show any difference between the two

groups regarding EEG spatial distribution and other EEG data as well. Etiology did not allow any statistical analysis because only two patients were classified as non-symptomatic cases.

Conclusion: PFA can occur in other epileptic syndromes besides LGS. The EEG characteristics (symmetrical versus asymmetric) as well as the numerical variables (duration, amplitude and frequency) did not allow any distinction between the two groups.

Keywords: Paroxysmal fast activity; recruiting rhythm; electroencephalogram; Lennox-Gastaut syndrome; epileptic syndromes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre os grupos SLG e não-SLG em relação à distribuição espacial da APR (teste exato de Fisher) – pág. 33.

Tabela 2: Comparação entre os grupos SLG e não-SLG para as variáveis numéricas – pág. 34.

Tabela 3: Etiologias das síndromes epiléticas estruturais – pág. 35.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A figura mostra a APR caracterizada por eventos paroxísticos de atividade rápida que se destaca da atividade de base. – pág. 18.

Figura 2: A figura mostra a APR simétrica caracterizada por atividade em ambos os hemisférios cerebrais de forma simétrica. – pág. 28.

Figura 3: A figura mostra a APR assimétrica caracterizada por nítido predomínio hemisférico à direita. – pág. 28.

Figura 4: A figura mostra a divisão dos pacientes em subgrupos segundo as síndromes epiléticas. – pág. 32.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APR: Atividade paroxística rápida

APRa: Atividade paroxística rápida assimétrica

APRs: Atividade paroxística rápida simétrica

AVCh: Acidente vascular hemorrágico

AVCi: Acidente vascular isquêmico

ECNP: Encefalopatia crônica não progressiva

EE: Encefalopatia epiléptica

EEG: Eletroencefalograma

EHI: Encefalopatia hipóxico-isquêmica

ILAE: *International League Against Epilepsy*

NREM: *Non-rapid eye movements*

PCR: Parada cardiorrespiratória

REM: *Rapid eye movements*

RM: Ressonância magnética

SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre esclarecido

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. Introdução.....	pág. 15
2. Objetivos.....	pág. 16
3. Revisão de literatura.....	pág. 17
4. Métodos.....	pág. 25
4.1. Seleção da amostra.....	pág. 25
4.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	pág. 29
4.3. Procedimentos.....	pág. 30
4.4. Análise estatística.....	pág. 30
5. Resultados.....	pág. 31
6. Discussão	pág. 37
7. Conclusões.....	pág. 40
8. Referências bibliográficas.....	pág. 41
9. Anexos	pág.46
9.1. Anexo 1.....	pág. 46
9.2. Anexo 2.....	pág.50
9.3. Anexo 3.....	pág. 51
9.4. Anexo 4.....	pág.52

1 INTRODUÇÃO

A atividade paroxística rápida (APR) foi inicialmente reconhecida por Gibbs em 1943 e por Jasper e Kershman em 1949¹. Porém, Gastaut foi o primeiro a correlacioná-la com a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)^{2,3}.

Inicialmente essa atividade foi também chamada de ritmo paroxístico rápido, ritmo recrutante, descargas repetitivas rápidas, espículas rítmicas e surtos de espículas rápidas³.

A APR é definida por eventos paroxísticos no eletroencefalograma (EEG) com frequências alfa, beta e gama (8 até >30Hz), amplitude mais elevada do que a atividade de base, com duração de pelo menos 0.2 segundos, e aparecimento mais frequente no sono NREM^{1,3,4}.

Tradicionalmente a APR é conhecida como uma característica essencial para o diagnóstico de SLG. Porém, ela vem sendo esporadicamente encontrada em outras encefalopatias epiléticas (EE) e mesmo em epilepsias focais. Constatou-se também que sua presença pode ser um indicador de crises tônicas e outras crises refratárias ao tratamento, porém nem sempre se associa a prognóstico ruim, incluindo deterioração mental².

A APR é geralmente considerada como tendo padrão generalizado ao EEG, entretanto, descargas epileptiformes focais são ocasionalmente mencionadas¹.

Diante das controvérsias existentes sobre o tema e a escassez de estudos significativos, resolvemos aprofundar o assunto.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Verificar a frequência de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e pacientes com outras síndromes epiléticas (não-SLG) em exames eletroencefalográficos que apresentassem APR.

2.2 Específicos

- Avaliar as características eletroencefalográficas da APR, como sua distribuição espacial, amplitude, frequência e duração e comparar essas características entre os dois grupos;

- Correlacionar os dados eletroencefalográficos obtidos dos dois grupos clínicos (SLG e não-SLG) com a etiologia (estrutural e não-estrutural).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A atividade paroxística rápida

A atividade paroxística rápida (APR) foi identificada entre as décadas de 1940 e 1950, e tem sido descrita com diversas nomeações, incluindo ritmo paroxístico rápido, ritmo recrutante, descargas repetitivas rápidas, espículas rítmicas e surtos de espículas rápidas^{1,2,3}.

Foi inicialmente descrita por Gibbs e Jasper e Kershman e posteriormente por Brenner e Atkinson. Esse padrão pode ser encontrado tanto na vigília quanto no sono, porém é mais frequentemente visto no sono não-REM (NREM). Gastaut et al. foram os primeiros a associá-la às crises tônicas e à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)^{1,3}.

Historicamente a APR, especialmente a generalizada, tem sido associada a encefalopatias epiléticas (EE) graves, aos espasmos infantis e à SLG^{2,5}.

A APR é definida por eventos paroxísticos no eletroencefalograma (EEG) com frequências alfa (8-13Hz), beta (14-30Hz) e gama (>30Hz), amplitude mais elevada do que a atividade de base, com duração de pelo menos 0.2 segundos e aparecimento mais frequente no sono NREM¹.

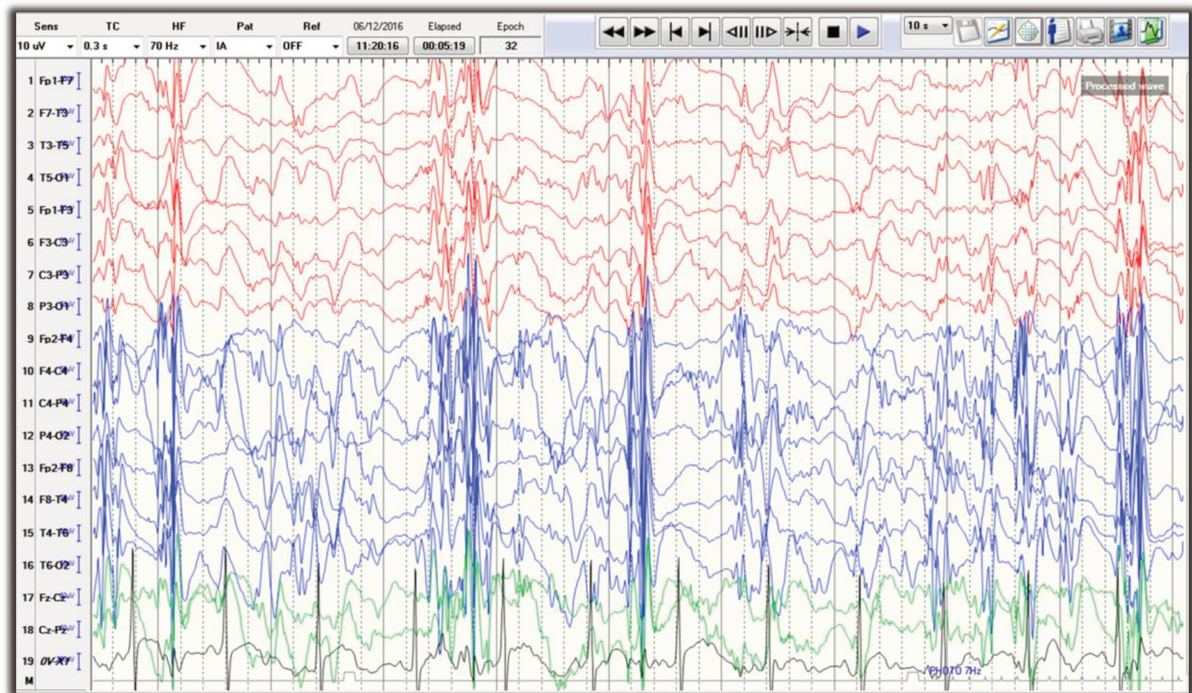


Figura 1. A figura mostra a APR caracterizada por eventos paroxísticos de atividade rápida que se destaca da atividade de base.

Inicialmente este ritmo paroxístico rápido foi relacionado com crises tônicas ou multiformes e déficit cognitivo. Posteriormente, a APR tornou-se um dos critérios diagnósticos da SLG².

Frequentemente a APR pode apresentar-se como crises tônicas breves ou movimentos clônicos³. Quando a APR se torna mais duradoura, costuma estar associada simultaneamente a crises tônicas.

A apresentação mais frequentemente observada dessa atividade é a distribuição difusa e síncrona em ambos os hemisférios, com maior amplitude sobre as regiões frontais e centrais. Assimetrias da APR são comuns, mas raramente o padrão pode mostrar assimetria persistente e ocasionalmente podendo ter características focais³.

Acredita-se que a APR ocorre por uma quebra permanente ou momentânea do mecanismo GABAérgico inibitório, operando durante a geração da descarga espícula-onda. O complexo usual espícula e onda consiste no balanço entre os componentes excitatórios (componentes agudos) ou inibitórios (componentes lentos). Assim, a falta de ondas lentas durante a APR sugere a ausência desses mecanismos inibitórios^{2,3}.

Trata-se de entidade reportada em menos de 4% dos registros eletroencefalográficos de serviços terciários². Em um estudo realizado em grande coorte pediátrica, encontrou-se APR durante o sono NREM em 16% de todos os vídeo-EEGs e em 28% dos indivíduos com crises epiléticas. A APR foi mais frequentemente observada em pacientes com espasmos infantis (85%), mas não houve preferência para pacientes com etiologias adquiridas (18%), do desenvolvimento (47%) ou genéticas (50%)^{1,6}.

Estudos seriados com vídeo-EEG encontraram progressão espacial nos eletrodos da APR em 74% dos pacientes com o aumento da frequência das crises e em 76% dos pacientes correspondendo à gravidade das crises¹.

1.2 Síndrome de Lennox-Gastaut

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epilética (EE) grave, tipicamente com início na infância, na qual o distúrbio epileptiforme pode contribuir para disfunções progressivas comportamentais e cognitivas^{4,7,8}.

As principais características da SLG incluem: crises multiformes e farmacorresistentes ao tratamento, distúrbio cognitivo e comportamental; EEG

interictal com complexos espícula-onda lenta difusos (1.5–2.5 Hz) e surtos de APR, que se tornam mais proeminentes no sono NREM^{4,9,10}.

As crises tônicas durante o sono de ondas lentas ou ao despertar são mandatórias para o diagnóstico. São breves (com duração de segundos a 1 minuto), com início clínico às vezes não identificável e com perda da consciência. Podem predominar em tronco (com breve vocalização devido ao envolvimento da musculatura abdominal) ou se estender e envolver a musculatura distal e proximal (com elevação ou flexão dos membros). Podem ocorrer fenômenos autonômicos associados. Também se apresentam em salvas e em *status epilepticus* tônico e, podem resultar em um “drop attack” (crise atônica)^{11,12,13}.

Além disso, na SLG também podem ocorrer crises tônico-clônicas bilaterais, ausência atípica, crises atônicas, mioclônicas, mioclônico-atônicas, focais e espasmos epilépticos^{4,10}.

O início das crises nessa síndrome ocorre entre 1 e 7 anos, com pico dos 3 aos 5 anos. Ambos os sexos são afetados. Antecedentes patológicos perinatais podem ser ausentes ou pode haver história sugestiva a anormalidades estruturais cerebrais (do desenvolvimento ou adquiridas)¹².

O exame neurológico e o perímetro cefálico podem ser normais ou refletirem uma alteração estrutural cerebral. O desenvolvimento e a cognição antes do início das crises podem ser alterados, porém ocasionalmente podem ser normais. Após o início das crises, há uma subsequente estagnação ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor¹².

Aproximadamente 10 a 30% dos casos de SLG decorrem de outras síndromes epilépticas de início precoce, como a Síndrome de West e a Síndrome de

Ohtahara. Ocasionalmente, há histórico de crises febris prévias, crises focais ou generalizadas¹².

A SLG é responsável por aproximadamente 5% dos pacientes com epilepsia e mais de 75% dos pacientes com atraso importante do desenvolvimento. Seu início ocorre antes dos 8 anos em 90% dos pacientes¹⁴.

Pode ocorrer por lesões corticais ou anormalidades genéticas (mutações *de novo*), porém a sua causa também pode ser desconhecida^{12,14}.

Independentemente da existência de uma lesão causal e da localização da lesão, as características eletroclínicas das crises são semelhantes, sugerindo que redes neuronais comuns possam estar envolvidas^{14,15}.

A atividade de base é alterada no EEG em todos os casos, desde o início das crises, com alentecimento focal ou generalizado. O traçado interictal pode apresentar complexos lentos espícula-onda, com predomínio anterior. Complexos lentos (<2,5Hz) e APR no sono lento são características obrigatórias. Podem ocorrer períodos de atenuação difusa da amplitude da atividade no EEG. Podem também ocorrer anormalidades focais e multifocais na vigília, podendo se apresentar como bissincronia durante o sono^{12,16}.

O prognóstico da SLG é muito ruim e depende de vários fatores: das aquisições cognitivas adquiridas antes dos primeiros sintomas; da etiologia da patologia pré-existente; e, das dificuldades intelectuais e emocionais^{17,18,19}.

Quanto à evolução, 5% das crianças morrem, 80-90% continuam mantendo crises quando adultos e quase todos têm distúrbios comportamentais e cognitivos^{4,20,21}. Um estudo em Atlanta²²sugeriu que um ótimo controle das crises pode contribuir para a redução da mortalidade em pacientes com SLG.

Como diagnósticos diferenciais, devemos atentar para a síndrome de Dravet, epilepsia com crises mioclônico-atônicas, epilepsia da infância atípica com espículas centro-temporais, ponta-onda contínua durante o sono (POCS) e síndrome de Landau-Kleffner^{12,23}.

1.3 Encefalopatias epiléticas

O conceito de encefalopatia epilética (EE) tem crescido em aceitação e uso. Foi formalmente reconhecida em 2006 e melhor definida em 2010 conforme segue:

“A encefalopatia epilética aplica-se quando a atividade epilética por si só pode contribuir para o grave comprometimento cognitivo e comportamental, além do que seria esperado apenas pela patologia de base (por exemplo, malformação cortical), e que ela pode piorar ao longo do tempo. Esses comprometimentos podem ser globais ou mais seletivos e podem ocorrer ao longo de um espectro de gravidade”^{24,25}.

Apesar de certas síndromes serem frequentemente referidas como EE, os efeitos encefalopáticos das crises e da epilepsia podem ocorrer com qualquer forma de epilepsia²⁴.

O termo EE pode ser usado para caracterizar síndromes e também ser aplicado individualmente. Uma EE é uma síndrome eletroclínica associada às características encefalopáticas que apresentam ou pioram após o início da epilepsia²⁴.

A EE é mais comum e grave no lactente e na primeira infância, podendo ocorrer prejuízo global e cognitivo grave. Adultos, no entanto, também podem apresentar déficit cognitivo ao longo do tempo se suas crises não forem controladas²⁴.

Como um grupo, as EE tendem a ser fármacorresistentes. Incluir uma síndrome dentre as EE não implica que todos os indivíduos com esse distúrbio serão encefalopatas. Porém, o risco é quase sempre alto. Diagnosticar um indivíduo como tendo um curso encefalopático requer a demonstração de uma falha no desenvolvimento ou da regressão de suas habilidades²⁴.

Torna-se importante salientar que a supressão da atividade epilética pode melhorar a cognição e o comportamento. Uma intervenção precoce e efetiva pode consistentemente melhorar o controle das crises e o prognóstico do paciente em alguns casos^{26,27,28}.

Precisamos, contudo, reconhecer que a causa da encefalopatia é normalmente desconhecida e pode ser o resultado de uma causa subjacente, de um processo epilético ou a combinação de ambos.

1.4 Outras síndromes epiléticas

A APR não é somente vista na SLG ou em outras EE. Pode também ser encontrada em epilepsias estruturais devido a lesões focais com generalização secundária e/ou bissincronia secundária³.

Independentemente da localização das zonas epileptogênicas ou do início de cada crise, a APR aparece predominantemente nas regiões frontais bilaterais.

Um estudo realizado em Toronto³ mostrou a presença da APR em epilepsias com alterações estruturais com bissincronia secundária. Apesar do traçado mostrar APR generalizada em EEG do escalpo, a localização precisa da zona epileptogênica focal pode ser encontrada através do EEG intracraniano, levando a uma ressecção bem sucedida³.

Wyllie *et al.* descreveram que, em casos selecionados de crianças e adolescentes com lesões congênitas ou precocemente adquiridas, as cirurgias de epilepsia foram bem sucedidas, apesar da APR apresentar-se abundantemente generalizada ou com atividade epileptiforme bilateral no EEG antes da cirurgia²⁹.

Essas são evidências de que a origem da APR pode ser focal e, por isso, muitas vezes a APR pode se apresentar focalmente ao EEG.

A focalidade da APR é pouco discutida e apontada e é um dos pontos que nos motivaram a estudar o assunto.

4 MÉTODOS

4.1 Seleção da amostra

Levantamos do nosso banco de dados digitalizados todos os laudos de exames realizados no período de janeiro de 2008 a abril de 2017, no setor de Eletroencefalografia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, que apresentassem as palavras-chave “ritmo recrutante” e “atividade paroxística rápida”.

Assim, entre os 41.269 laudos de eletroencefalogramas (EEG) disponíveis, 170 exames (0,412%) de 45 pacientes - em algum momento do seu seguimento no ambulatório de Neurologia Infantil do HC-Unicamp - apresentaram pelo menos um dos exames com APR/ritmo recrutante (como mais frequentemente descrito em nosso serviço e neste trabalho sendo considerados como sinônimos).

Após o levantamento dos participantes da pesquisa, os pacientes foram convidados a participar do estudo através de contato telefônico, sendo então esclarecidos da importância, dos propósitos e das medidas a serem executadas. Os pacientes ou pais (ou responsáveis) que aceitaram colaborar com a pesquisa, assinaram o TCLE aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp e foram, então, entrevistados.

A coleta de dados foi realizada através de entrevista com o paciente ou os pais (ou responsáveis) do paciente e revisão do prontuário para preenchimento de um questionário semi-estruturado (Anexo 1). Os dados avaliados no momento da inclusão no estudo foram: idade, sexo, diagnóstico neurológico, presença, início e frequência de crises epiléticas, semiologia das crises epiléticas, tipo de síndrome epilética,

antecedentes pessoais relevantes, EEG com ou sem APR, achados de neuroimagem e medicações já utilizadas e em uso atual.

Os laudos dos vários EEGs de cada paciente foram conferidos e, quando o critério de inclusão era preenchido, esse exame era selecionado como representativo do paciente para ser revisto com a orientadora. Foram realizados em média 8,7 exames por paciente, variando de 1 a 17 exames em cada paciente, porém revimos detalhadamente o registro eletroencefalográfico completo mais recente de cada paciente que apresentasse APR. Caso o último traçado ainda apresentasse APR e tivesse sido realizado há mais de 2 anos, solicitamos que o paciente realizasse novo EEG.

Todos os exames foram realizados em aparelhos digitais Nihon Kohden de no mínimo 32 canais. Os eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958). Os exames interictais tiveram a duração de pelo menos 20 minutos e foram realizados em vigília e sono, com fotoestimulação intermitente. Hiperventilação foi realizada em pacientes colaborativos. Hidrato de cloral (10%, 25-100 mg/kg) ou Hidroxizine (2mg/ml, 0.5-2 mg/kg) foram utilizados para induzir o sono, quando necessário.

As montagens referenciais utilizaram o vértex e a média, e as montagens bipolares foram a longitudinal e a transversa com eletrodos zigomáticos, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (ACNS, 2006).

Todos os pacientes foram classificados segundo os seus achados clínicos, dados eletroencefalográficos e de neuroimagem, segundo as síndromes epiléticas definidas na revisão da literatura.

Dividimos os pacientes em 2 grupos: pacientes com SLG e pacientes não-SLG. Este último grupo foi composto por pacientes com EE e outras síndromes epiléticas.

Denominamos casos estruturais aqueles pacientes com lesão estrutural no exame de neuroimagem e/ou com franca alteração no exame neurológico (incluindo franca alteração cognitiva), mesmo que o exame de neuroimagem fosse normal ou inexistente. Isto porque alguns de nossos pacientes não permitiram a sedação para realização da ressonância magnética (RM) e o exame de neuroimagem foi apenas a tomografia computadorizada (TC). Em 4 pacientes não foi possível a realização de qualquer exame de neuroimagem.

Consideramos haver distúrbio cognitivo-comportamental nos pacientes que apresentassem atraso global do desenvolvimento com predomínio cognitivo-comportamental segundo a escala de Denver II.

As crises epiléticas foram definidas de acordo com a classificação da ILAE^{24,30-32} e atualizadas conforme a última publicação da ILAE¹².

A APR foi classificada como simétrica ou assimétrica, segundo a distribuição espacial dos paroxismos (APRs e APRa). Considera-se APR simétrica quando a atividade epileptiforme está presente difusamente em praticamente todos os eletrodos em ambos os hemisférios cerebrais de forma simétrica¹. No presente estudo, consideramos como APRa as atividades epileptiformes que não puderam ser encaixadas na definição de APRs. Assim, consideramos assimétrica a APR com nítido predomínio hemisférico.

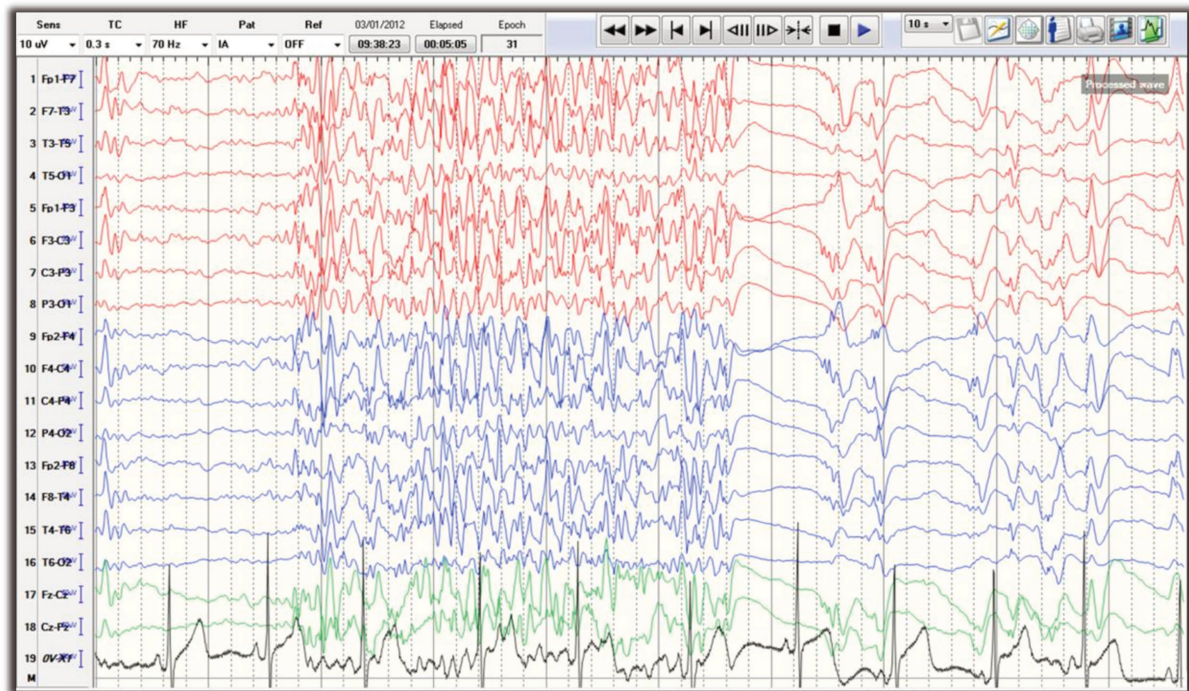


Figura 2. A figura mostra a APR simétrica caracterizada por atividade em ambos os hemisférios cerebrais de forma simétrica.

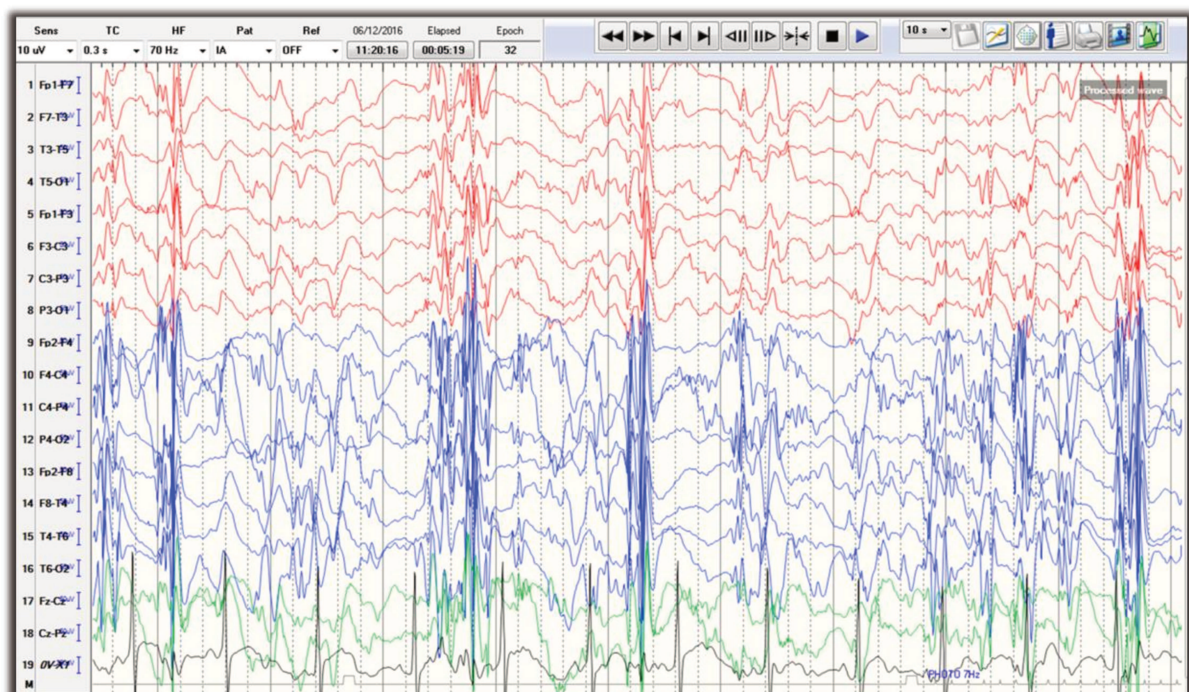


Figura 3. A figura mostra a APR assimétrica caracterizada por nítido predomínio hemisférico à direita.

Os grupos (SLG e não-SLG) foram comparados em relação às variáveis eletroencefalográficas levando-se em consideração a distribuição espacial e as características da APR quanto à amplitude, frequência e duração dos paroxismos com testes estatísticos apropriados.

Determinamos que a frequência da APR englobaria as frequências de 8 a >30 Hz^{1,3}.

Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da Instituição (número CAAE 59385415.6.0000.5404).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

O critério de inclusão foi:

- Eletroencefalograma com a presença de atividade paroxística rápida de acordo com a definição adotada nesse trabalho.

Os critérios de exclusão foram:

- (1) Pacientes que apresentaram diagnóstico clínico duvidoso e informações insuficientes para classificá-los como tendo ou não SLG.
- (2) Pacientes que necessitaram ser convocados, porém não puderam comparecer ao serviço.

4.3 Procedimentos

Todos os prontuários dos pacientes selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão foram revistos e, sempre que necessário, o paciente foi entrevistado e examinado no ambulatório. Um questionário semiestruturado (Anexo 1) foi preenchido para cada paciente. Os laudos dos exames de neuroimagem foram coletados e, sempre que necessário, os exames foram revistos.

Os EEGs mais recentes dos pacientes selecionados foram revisados pela autora e orientadora simultaneamente. Foram avaliadas a frequência, a amplitude, a duração e a localização da APR mais típica e mais bem caracterizada dentre todo o registro de cada paciente.

Após a revisão dos exames de EEG, a APR foi dividida, quanto à distribuição espacial, em simétrica e assimétrica (APRs e APRa).

A revisão sistemática dos EEGs permitiu a análise quantitativa da amplitude, frequência e duração dos paroxismos. As médias encontradas foram analisadas estatisticamente.

4.4 Análise estatística

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). A comparação entre os grupos foi realizada através do teste de Mann-Whitney ou do teste exato de Fisher.

O nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

Neste trabalho revisamos 41.269 laudos de eletroencefalogramas (EEG). Deste montante, 170 exames (0,412%) foram realizados em 45 pacientes que, pelo menos em um dos exames, apresentaram APR.

Assim, selecionamos um exame por paciente seguindo o critério cronológico de realização e separando para análise criteriosa e detalhada o registro eletroencefalográfico completo mais recente de cada paciente.

Foram excluídos sete pacientes, pois os exames revistos não apresentavam APR com a definição aceita no presente estudo^{1,3}, apesar dos laudos anteriores apontarem a APR.

Restou então uma amostra de 38 pacientes e, portanto, 38 EEGs para análise final (0,09% do montante de exames no período).

A idade na inclusão do estudo variou de 5 a 53 anos. A idade da primeira crise variou de 1 dia a 9 anos de idade.

No total da amostra, 71% (27/38) dos pacientes eram do sexo masculino enquanto 29% (11 pacientes) eram do sexo feminino.

Em relação à classificação por síndrome epiléptica, 60,5% (23 pacientes) dos pacientes foram classificados como tendo SLG e 39,5% como não-SLG subdivididos em outros subgrupos: 36,84% (14 pacientes) como EE e 2,63% (1 paciente com epilepsia de lobo temporal) como outras síndromes epiléticas (Figura 4).

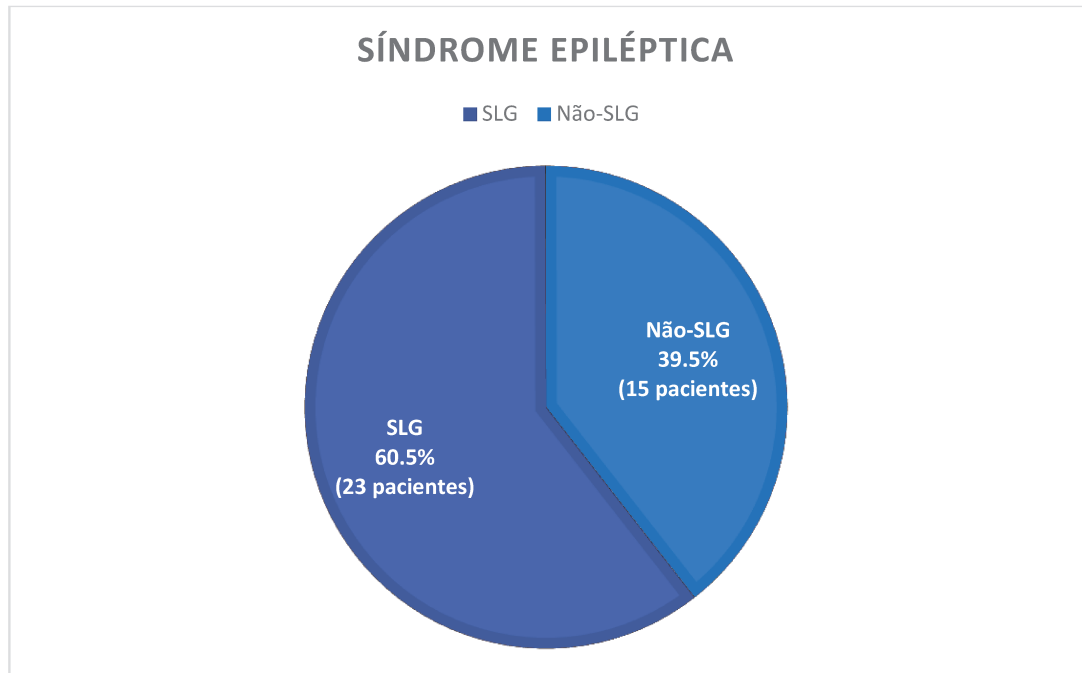


Figura 4. A figura mostra a divisão dos pacientes em subgrupos segundo as síndromes epiléticas.

Os resultados dos EEGs permitiram a observação de que há pacientes com APR simétrica (APRs), com um total de 33 pacientes, correspondendo a 86,8% dos traçados, e pacientes que tiveram APR assimétrica (APRa), com um total de 5 pacientes (13,2%). Como apenas 5 pacientes apresentavam APRa, sendo somente 1 paciente não-SLG, o teste não apresentou significância estatística^{34,35}.

A comparação dos dois grupos (SLG e não-SLG) com a distribuição espacial da APR está expressa na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação entre os grupos SLG e não-SLG em relação à distribuição espacial da APR (teste exato de Fisher)

	Não-SLG	SLG	Total	p-valor
APRa	1 (6,67%)	4 (17,29%)	5	
APRs	14 (93,33%)	19 (82,61%)	33	
Total	15	23	38	0.6295

As variáveis numéricas (amplitude, frequência e duração) também foram analisadas em relação aos dois grupos (SLG e não-SLG). Os resultados estão expressos na Tabela 2.

A amplitude variou de 15 a 758 microvolts. A frequência variou de 8 a 62 Hz. A duração variou de 0.2 a 6 segundos.

Tabela 2. Comparação entre os grupos SLG e não-SLG para as variáveis numéricas

SLG	Variável	N	Media	Mediana	p-valor
Sim	Media amplitude	23	176.13	143.00	0.0944
Não	Media amplitude	15	232.97	203.0	
Sim	Media frequência	23	19.71	18.0	1.00
Não	Media frequência	15	20.22	18.5	
Sim	Media duração	23	1.44	1.00	0.5576
Não	Media duração	15	1.50	1.25	

Todos os pacientes com APR fizeram uso prévio de fármacos antiepilépticos. Nesse grupo, nenhum paciente fez uso de somente 1 fármaco, 2 pacientes (5%) fizeram uso de 2 fármacos e 36 pacientes (94,7%) fizeram uso de pelo menos 3 fármacos em politerapia. Apenas 1 paciente não fazia mais uso de nenhum fármaco na ocasião da inclusão no estudo.

Classificamos como estruturais 36 pacientes (94,7%), sendo 63,9% (23) dos pacientes com SLG, 33,3% (12) dos pacientes com EE e 2,8% (1) paciente com outras síndromes epiléticas. As etiologias estão expostas na Tabela 3.

Tabela 3. Etiologias das síndromes epiléticas estruturais

Etiologias	Número de pacientes (porcentagem)
	N = 36
Malformações do desenvolvimento cortical	12 (33,33%)
Encefalopatia hipóxica-isquêmica	10 (27,77%)
Causa desconhecida	5 (13,88%)
Acidente vascular cerebral adquirido	3 (8,33%)
Anóxia aguda por insuficiência respiratória (PCR e/ou afogamento)	3 (8,33%)
Meningoencefalite	2 (5,55%)
Hamartoma hipotalâmico	1 (2,77%)
Total	36

Somente dois pacientes apresentaram exame neurológico normal. Os demais pacientes (94,7%) apresentaram exame neurológico alterado, sendo 25 pacientes com alteração motora e nove pacientes somente com distúrbio cognitivo-comportamental, sem déficit motor.

Os dois pacientes considerados não-estruturais foram: um com diagnóstico de síndrome de Doose, cuja etiologia é provavelmente genética, e outro com exame

neurológico normal, nível intelectual preservado e exame tomográfico normal, portanto, ambos foram classificados como causa desconhecida.

Também realizamos a comparação entre os dois grupos considerando a etiologia (estrutural e não-estrutural) em relação à distribuição espacial e variáveis numéricas. Entretanto, apenas dois pacientes eram não-sintomáticos, o que não permitiu a análise estatística.

O Anexo 2 apresenta uma tabela com os dados eletroencefalográficos dos pacientes.

O Anexo 3 apresenta uma tabela completa com os dados demográficos e as alterações específicas de etiologia e neuroimagem de cada paciente, quando presentes.

5 DISCUSSÃO

Entre os 41.269 laudos de eletroencefalogramas (EEG) revisados, 170 exames (0,412%) foram realizados em 45 pacientes que, pelo menos em um dos exames, apresentaram APR. Esse valor diverge dos dados de outros estudos, encontrando-se abaixo da frequência média relatada na literatura, que descreve o encontro de APR entre 4% e até 28% nos traçados eletroencefalográficos de centros terciários^{1,2,3}. Acreditamos que essa diferença decorra do fato de haver diferentes profissionais realizando a análise e descrição dos exames em nosso serviço. Além disso, é possível que a APR tenha sido descrita como atividade poliespicular rápida, porém não denominada como APR ou ritmo recrutante. Outro fator que devemos considerar é que pela dificuldade de sedação, vários pacientes com EE acabam tendo registro eletroencefalográfico apenas em vigília.

Em relação à classificação por síndrome epiléptica, dos 38 pacientes, 60% (23) deles foram classificados como tendo SLG, 40% (15) como não-SLG: 14 pacientes com outras EE e 1 com epilepsia de lobo temporal. Nenhum outro estudo avaliou a proporção da presença de APR entre os pacientes com SLG e não-SLG, pois a maioria dos trabalhos abordou exclusivamente pacientes com SLG^{2,4,35}.

A revisão dos EEGs permitiu a observação de que a distribuição espacial da APR pode ser simétrica e assimétrica (APRs e APRa). Na nossa revisão da literatura encontramos somente um trabalho que analisou a assimetria da APR¹. Portanto, este é um assunto pouco abordado provavelmente por ser pouco valorizado.

Realizamos a comparação entre os grupos de pacientes classificados como tendo SLG versus não-SLG em relação a APRs e APRa. Como apenas 5 pacientes apresentavam APRa, sendo somente 1 paciente não-SLG, o teste não apresentou

significância estatística, talvez pelo pequeno número da amostra. Assim, nos deparamos com uma limitação importante de nosso estudo, pelo número pequeno da amostra, restringindo uma avaliação mais aprofundada em relação à assimetria da APR. De qualquer forma os nossos dados sugerem que os padrões eletroencefalográficos da APR em simétrica e assimétrica não permitem a distinção entre SLG e outras síndromes epiléticas.

Na análise quantitativa realizamos a comparação entre os grupos SLG versus não-SLG para as variáveis eletroencefalográficas numéricas (duração, amplitude e frequência). Esta comparação não apresentou significância estatística e, portanto, as variáveis eletroencefalográficas também não permitem a distinção entre a SLG e outras síndromes epiléticas. Outros estudos que avaliaram as mesmas variáveis numéricas^{1,3} não levaram em consideração os grupos analisados no presente estudo. Sendo assim, não é possível a comparação entre os nossos achados e os deles.

Não pudemos realizar a comparação entre os grupos estrutural versus não-estrutural em relação à APR simétrica ou assimétrica nem em relação às variáveis numéricas, visto que a nossa casuística não permitiu a análise estatística. A APR parece não apresentar preferência entre pacientes com etiologia estrutural adquirida, do desenvolvimento ou genética¹.

Um de nossos pacientes apresentava epilepsia do lobo temporal com APR simétrica. É possível que a APR desse paciente represente bissincronia secundária. Outros estudos^{3,14} referiram que em epilepsias localizadas pode haver APR, sendo, portanto, denominadas epilepsia com bissincronia secundária ou rede neuronal epilética secundariamente generalizada. A única diferença em relação ao nosso

trabalho é o fato de que esses autores apontaram que as variáveis numéricas (amplitude e duração) são mais proeminentes no hemisfério ipsilateral à lesão. Além disso, 64% dos seus pacientes tornaram-se livres de crises após a ressecção cirúrgica. Assim, podemos constatar que a APR pode estar presente em pacientes com epilepsia de causa estrutural com bissincronia secundária e, portanto, a sua presença pode não ser sinônimo de prognóstico reservado³.

Parece que a APR é mais frequente em crianças do que em adultos com SLG^{17,18,35}. Esses autores observaram que existe uma diminuição da ocorrência de complexos lentos com a evolução do tempo, assim como mudança da frequência e do tipo de crises epiléticas. Infelizmente o nosso estudo não permitiu essa análise. Kim et al.¹⁸ relataram que a lentificação da atividade de base manteve-se em 80% dos pacientes, porém os complexos lentos, a APR e as espículas multifocais desapareceram em metade dos pacientes. Os estudos de Piña-Garza et al.¹⁷ sugerem que essas mudanças podem ocorrer devido a resposta ao tratamento, mudanças na plasticidade neuronal ou efeitos da atividade epileptiforme prolongada.

Em relação à fisiopatologia, estudos realizados com EEG e RM funcional^{10,14} mostram que a APR é associada com atividade de uma ampla rede neuronal que inclui córtex de associação, assim como estruturas subcorticais como tronco cerebral, tálamo e gânglios da base. Essa ativação difusa reflete a fisiopatologia das encefalopatias epiléticas¹⁰. Já no estudo de Archer et al.¹⁴, abordando o mesmo tema, mostra que uma epilepsia de causa estrutural leva a desestabilização das redes neuronais. Porém após a lesionectomia, o traçado eletroencefalográfico retorna ao normal, comprovando que essa alteração das redes neuronais não é irreversível¹⁴.

6 CONCLUSÕES

Apesar da APR ser uma importante característica diagnóstica da SLG, nosso estudo demonstrou claramente que a APR pode também ocorrer em outras síndromes epiléticas.

As características eletroencefalográficas (simétrica versus assimétrica) assim como as variáveis numéricas (duração, amplitude e frequência) da APR não distinguem a SLG de outras síndromes epiléticas.

A pequena casuística não permitiu a correlação estatística quando a etiologia foi considerada.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu JY, Koh S, Sankar R, Mathern GW. Paroxysmal fast activity: An interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children. *Epilepsy Research* 2008; 82: 99-106.
2. Halasz P, Janszky J, Barcs G. Generalised paroxysmal fast activity (GPFA) is not always a sign of malignant epileptic encephalopathy. *Seizure* 2004; 13 (4): 270-76.
3. Mohammadi M, Okanishi T, Okanari K, Baba S, Sumiyoshi H, Sakuma S, et al. Asymmetrical generalized paroxysmal fast activities in children with intractable localization-related epilepsy. *Brain & Development* 2015; 37: 59–65.
4. Bourgeois BFD, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: A consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 4-9.
5. Kobayashi K, Oka M, Akiyama T, Inoue T, Abiru K, Ogino T, et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia* 2004; 45 (5): 488-96.
6. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, YagyuK, et al. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Res* 2013;104: 68–77.
7. Blume WT. Lennox-Gastaut syndrome: potential mechanisms of cognitive regression. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 150-53.
8. Crumrine PK. Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17 (1): 70-75.
9. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.

10. Pillay N, Archer JS, Badawy RAB, Flanagan DF, Berkovic SF, Jackson G. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2013; 81: 665-73.
11. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.
12. International League Against Epilepsy (ILAE). Seizure classification. Disponível em: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html>, 2017.
13. Niedermeyer E. Lennox–Gastaut syndrome. Clinical description and diagnosis. *Adv Exp Med Biol* 2002; 497:61–75.
14. Archer JS, Warren AEL, Stagnitti MR, Masterton RA, Abbott DF, Jackson GD. Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: Secondary network epilepsies. *Epilepsia* 2014; 55 (8): 1245-54.
15. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000; 41: 395-99.
16. Markand ON. Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 426–41.
17. Piña-Garza JE, Chung S, Montouris GD, Radtke RA, Resnick T, Wechsler RT. Challenges in identifying Lennox-Gastaut syndrome in adults: A case series illustrating its changing nature. *Elsevier* 2016; 5: 38-43.

18. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim DS, Kang HC. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Research* 2015; 110: 10-19.
19. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1001–19.
20. Al-Banji MH, Zahr DK, Jan MM. Lennox-Gastaut syndrome. *Neurosciences* 2015; 20: 207-12.
21. Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. In Panayiotopoulos C (Ed) *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing, 2005:137–206.
22. Autry AR, Trevathan E, Van Naarden BK, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol* 2010;25:441–47.
23. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 5):3–9.
24. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2009; 51(4):676–85.
25. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Conolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
26. Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia* 2007;48:1128–32.

27. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-67.
28. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, Yudovin S, Koh S, Wu JY, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with or without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64: 746-50.
29. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, Chirla A, Cosmo G, Worley S, et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007;69:389–97.
30. Berg AT and Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52:1058-62.
31. Engel JJ. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
32. Engel JJ. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-68.
33. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3^a ed. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1999.
34. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.
35. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Clinical and EEG features. *Epilepsy Research* 2010; 89: 271-7.

PROGRAMA COMPUTACIONAL

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS
Institute Inc, Cary, NC, USA.

ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA CLÍNICA

ATIVIDADE PAROXÍSTICA RÁPIDA - DADOS CLÍNICOS

Nome:

H.C.: D.N.: Idade:

Natural de

História das crises e tratamento

Síndrome de Lennox-Gastaut: SIM NÃO

HD:

Idade (data) 1ª. crise: _____ Febril Afebril

Frequência atual de crises:

Tipos de crise:

CTCG - Período? _____

Espasmos - Período? _____

Mioclonia - Período? _____

Crise tônica - Período? _____

Crise atônica - Período? _____

“Ausência-like” - Período? _____

Crise focal - Período? _____ Temporal Frontal Parietal Occipital

Descrição das crises:

Desencadeantes: Febre Estímulo luminoso Outros

Maior período livre de crises:

Idade:

EME (data/complicações):

Tratamentos utilizados:

Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital Ácido Valpróico

Topiramato Lamotrigina Levetiracetam Vigabatrina Clobazam

Diazepam Clonazepam Nitrazepam Primidona Sultiame Etossuximida

Gabapentina Rufinamida Estiripentol Piracetam Lacosamida ACTH

Corticóide Dieta cetogênica Estimulador Vagal Cirurgia

DAEs em uso atual:

Antecedentes pessoais e familiares

Gestação:

Parto:

Apgar:

Intercorrências na infância:

Outras co-morbidades/internações/cirurgias:

Antecedentes familiares de epilepsia

Marcos do desenvolvimento:

Firmou a cabeça:

Sentou sem apoio:

Andou:

Falou:

Atraso do desenvolvimento: Sim Não

Evidência de involução: Sim Não

Exames complementares:

EEGs:

- Complexos generalizados – Período?
- Hipsarritmia - Período?
- Ritmo recrutante - Período?
- EMES - Período?
- Focal - Período? Temporal Frontal Parietal Occipital

Descrição EEGS:

TC de crânio:

RM:

Exame físico:

Exame físico geral:

Exame neurológico:

- Déficit cognitivo Leve Moderado Grave
- Distúrbio de comportamento Hiperatividade Hetero-agressividade Auto-agressividade Traços autistas
- Síndrome piramidal Hiperreflexia Hemiparesia Tetraparesia
- Síndrome cerebelar Axial Apendicular

- Síndrome extrapiramidal □ Parkinsonismo □ Dystonia □ Coreia □ Atetose
- Estereotipia □ Hemibalismo
- Síndrome periférica □ Neuropatia sensitiva □ Neuropatia motora
- Miopatia
- Síndrome de nervos cranianos Nervo?

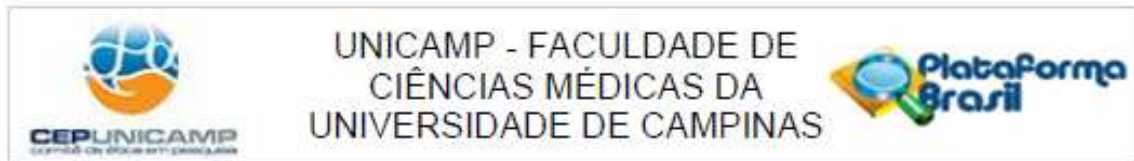
ANEXO 2 – Dados eletroencefalográficos dos pacientes

Paciente/Gênero	APR Assimétrica/simétrica	Media Amplitude (μv)	Media Frequência (Hz)	Media Duração (s)
1/F	Simétrica	389,5	16,5	0.6
2/F	Assimétrica e simétrica	125	22	3
3/M	Simétrica	439,5	22,5	0.6
4/M	Simétrica	78	30	0.5
5/M	Simétrica	283	14,5	0.75
6/M	Simétrica	354,5	16	1,5
7/M	Simétrica	88,5	15	0.75
8/M	Simétrica	143	39,5	2,6
9/M	Simétrica	195,5	17	1
10/M	Simétrica	297	40	0.6
11/M	Assimétrica	294,5	19,5	0.5
12/F	Assimétrica	87,5	9,5	1,15
13/F	Simétrica	62,5	20	0.75
14/M	Simétrica	278,5	19	0.75
15/M	Simétrica	138,5	22,5	1
16/M	Simétrica	275,5	23,5	1
17/F	Assimétrica e simétrica	197	19,5	0.75
18/M	Simétrica	102	23,5	2,25
19/F	Assimétrica e simétrica	167,5	29,25	6,25
20/M	Simétrica	70	15	1
21/F	Simétrica	137,5	15	0,95
22/M	Simétrica	147,5	12,5	2,25
23/M	Simétrica	102,5	12,5	0.75
24/M	Simétrica	118	15	1.5
25/F	Simétrica	107	18	2,75
26/M	Simétrica	339	22	1,75
27/M	Simétrica	289,5	12,5	1,25
28/M	Simétrica	118,5	13,5	1,75
29/F	Simétrica	211,5	17	2,25
30/M	Simétrica	529	18	1.5
31/M	Simétrica	319	21,5	0.75
32/M	Simétrica	200	32	0.75
33/M	Simétrica	147,5	21,75	3,5
34/M	Simétrica	207	18	1
35/F	Simétrica	147,5	14,5	0.2
36/M	Simétrica	84	18,5	1.5
37/F	Simétrica	70,5	27,5	0,4
38/M	Simétrica	203	12,5	3,5

ANEXO 3 – Dados demográficos, clínicos e imagenológicos dos pacientes

Paciente/ Gênero	Idade inclusão (anos)	Idade 1a crise	Insulto Perinatal	Exame neurológico	Neuroimagem	Etiologia	Sintomático (S/N)	SLG (S/N)	Quantidade FAEs
1/F	10	1A8M	N	Transtorno comportamental	RM	Esclerose tuberosa	S	S	>3
2/F	9	5M	S	Síndrome piramidal e transtorno comportamental	RM	Prematuridade + anóxia neonatal + disgenesia de corpo caloso	S	N	>3
3/M	7	1A6M	N	Hemiparesia à direita	RM	AVCi em hemisfério cerebral esquerdo	S	S	>3
4/M	14	1D	S	Tetraparesia	RM	Prematuridade + hemorragia peri-intraventricular	S	S	>3
5/M	12	3M	N	Tetraparesia	0	ECNP	S	N	>3
6/M	15	2A	S	Tetraparesia	TC	Tentativa de aborto	S	S	>3
7/M	24	1A6M	N	Síndrome motora	RM	Hipomelanose de ito	S	S	>3
8/M	15	3M	N	Tetraparesia	TC	Lisencefalia + Dandy-Walker + afilamento de corpo caloso	S	S	>3
9/M	13	1A	S	Hemiparesia à esquerda	RM	Insulto vascular perinatal	S	S	>3
10/M	12	3A	N	Sem alterações	TC	Causa desconhecida	N	N	2
11/M	9	6M	N	Hemiparesia à direita	RM	AVCi em hemisfério cerebral esquerdo	S	S	>3
12/F	15	3M	N	Hipotonia global	TC	Lisencefalia	S	S	>3
13/F	9	2M	S	Tetraplegia	0	ECNP	S	S	>3
14/M	13	2A8M	N	Transtorno comportamental	RM	AVCi em região parieto-occipital esquerda	S	S	>3
15/M	16	10M	N	Hemiparesia à esquerda	RM	Causa desconhecida	S	S	>3
16/M	12	1A	N	Hemiparesia à direita	RM	Hamartoma Hipotalamico	S	N	>3
17/F	14	4M	S	Transtorno comportamental	RM	Distúrbio de migração neuronal em hemisfério cerebral esquerdo	S	S	>3
18/M	10	3D	S	Transtorno comportamental	TC	Hipoglicemia neonatal	S	S	>3
19/F	14	2M	N	Transtorno comportamental	RM	Agnesia parcial de corpo caloso + malformação hipocampal	S	S	>3
20/M	21	7M	S	Síndrome piramidal e transtorno comportamental	TC	ECNP	S	S	>3
21/F	53	9A	N	Sem alterações	RM	Borramento cortical em região frontal direita	S	N	>3
22/M	20	7A	N	Hipotonia global	0	Síndrome de Down + Pneumonia de repetição	S	S	>3
23/M	39	2A	N	Transtorno comportamental	RM	Atrofia de lobos frontais + complexo de Dandy-Walker	S	S	>3
24/M	21	9M	N	Hemiparesia à esquerda + Deficiência intelectual	RM	Hemimegalencefalia à direita	S	N	>3
25/F	5	1A6M	N	Tetraparesia	0	Meningoencefalite	S	S	>3
26/M	16	2A6M	N	Deficiência intelectual	RM	Causa desconhecida	N	N	>3
27/M	7	3A	S	Hipotonia global	RM	Polimicrogiria + insulto vascular perinatal	S	N	>3
28/M	14	4A	N	Transtorno comportamental	RM	Causa desconhecida	S	S	>3
29/F	5	1A7M	N	Tetraparesia	TC	EHI secundária a quase-afogamento com PCR	S	S	2
30/M	15	3A	N	Deficiência intelectual	RM	Causa desconhecida	S	N	>3
31/M	8	1A	N	Sem alterações	RM	Atrofia cortical de lobo frontal e occipital esquerdo	S	N	>3
32/M	10	1M	S	Hemiparesia à direita	RM	Anóxia neonatal secundária à prematuridade	S	N	>3
33/M	23	3M	N	Tetraparesia	RM	Hipoplasia de vermis cerebelar + atrofia hipocampal	S	N	>3
34/M	15	1A2M	N	Hemiparesia à direita	RM	Meningoencefalite viral com insulto vascular à esquerda	S	S	>3
35/F	9	1M	N	Hipotonia global	TC	Esclerose tuberosa	S	N	>3
36/M	5	7M	N	Microcefalia com tetraparesia	RM	Causa desconhecida	S	N	>3
37/F	12	1M	S	Tetraparesia	TC	ECNP	S	S	>3
38/M	12	1D	S	Hemiparesia à esquerda	RM	Hemorragia peri-intraventricular + hipoglicemia neonatal	S	N	>3
Total							36	23	

ANEXO 4 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "ATIVIDADE GENERALIZADA PAROXÍSTICA RÁPIDA: PADRÃO ELETRENOCEFOGRÁFICO CARACTERÍSTICO DE SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT?"

Pesquisador: Cláudia Maria Pechini Bento

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59385415.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

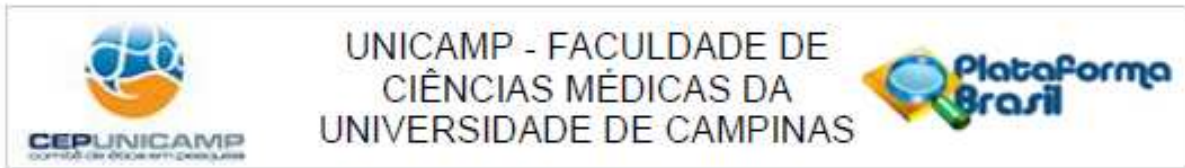
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.974.229

Apresentação do Projeto:

Adequada. A atividade generalizada paroxística rápida (AGPR) foi inicialmente identificada em 1940 e 1950, e tem sido descrita com diversas nomeações, incluindo ritmo paroxístico rápido, ritmo recrutante, descargas repetitivas rápidas, espículas rítmicas e surtos de espículas rápidas. A AGPR tem sido associada com EE graves, assim como os espasmos infantis e a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Além disso, a AGPR é mais frequentemente observada durante o sono não-REM. AGPR é um padrão com amplitude entre 100–200 V, duração entre 1–9 s, frequência entre 8–26 Hz, caracterizada por surtos de descargas rítmicas generalizadas com predomínio frontal e aparecimento mais frequente no sono NREM.2 Inicialmente este ritmo paroxístico rápido foi relacionado com crises tônicas ou multifomes e déficit cognitivo. Posteriormente, a AGPR tornou-se um dos critérios usados para o diagnóstico de SLG. A AGPR da SLG tem distribuição difusa e é síncrona em ambos os hemisférios, com uma maior amplitude sobre as regiões frontais e centrais. Assimetrias da AGPR são comuns, mas raramente o padrão pode mostrar uma assimetria persistente. Em estudos anteriores, foi levantada a hipótese de que o mecanismo da AGPR ocorre por uma quebra permanente ou momentânea do mecanismo GABAérgico inibitório operando durante a geração da descarga espícula-onda. O complexo usual espícula e onda consiste no balanço entre os componentes excitatórios (componentes agudos) ou inibitórios (componentes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.974.229

lentos). Assim, a falta de ondas lentas durante a AGPR sugere a ausência desses mecanismos inibitórios. O acesso ao diagnóstico de pacientes com AGPR tem sido baixo, sendo reportados em menos de 4% dos registros no EEG. Em outro estudo com uma grande coorte pediátrica, foi encontrada a AGPR durante o sono não-REM em 16% de todos os vídeo-EEGs gravados e em 28% dos indivíduos com crises. A AGPR foi mais frequentemente observada em pacientes com espasmos infantis (85%), mas não mostraram uma preferência para pacientes com etiologias adquiridas (18%), do desenvolvimento (47%) ou genéticas (50%). Estudos seriados com vídeo-EEG encontraram progressão da AGPR em 74% dos pacientes com o aumento da frequência das crises e em 76% dos pacientes correspondendo à gravidade das crises. A SLG é um fenótipo grave de epilepsia, tipicamente com início na infância e comumente associada ao prejuízo intelectual. Pode ocorrer por lesões corticais ou anormalidades genéticas, porém frequentemente a sua causa é desconhecida. A SLG é responsável por aproximadamente 5% dos pacientes com epilepsia, por 90% dos pacientes com epilepsia com início antes dos 8 anos de idade e >75% dos pacientes com atraso importante do desenvolvimento. As principais características da SLG incluem: crises frequentes generalizadas ou tônicas assimétricas; interictal com complexos espícula-onda lenta difusos (1.5–2.5 Hz) e surtos de AGPR, que tomam-se mais proeminentes no sono. Aproximadamente 20% dos pacientes com SLG tem uma anormalidade estrutural evidente na RM como sendo o fator causal. No entanto, independentemente da existência de uma lesão causal e da localização da lesão, as características eletroclínicas das crises são semelhantes, sugerindo que redes cerebrais comuns podem estar envolvidas. O prognóstico da SLG depende de vários fatores: das aquisições cognitivas adquiridas antes dos primeiros sintomas, da etiologia da patologia pré-existente, e da qualidade da assistência ao paciente (sem medicações excessivas), nas dificuldades intelectuais e nas dificuldades emocionais. O conceito de encefalopatia epiléptica (EE) tem crescido em aceitação e uso. Foi formalmente reconhecida em 2006 e melhor definida em 2010 conforme segue: "A encefalopatia epiléptica aplica-se quando a atividade epiléptica por si só pode contribuir para o grave comprometimento cognitivo e comportamental, além do que seria esperado apenas pela patologia de base (por exemplo, malformação cortical), e que ela pode piorar ao longo do tempo. Esses comprometimentos podem ser globais ou mais seletivos e podem ocorrer ao longo de um espectro de gravidade". Apesar de certas síndromes serem frequentemente referidas como EE, os efeitos encefalopáticos das crises e da epilepsia podem ocorrer com qualquer forma de epilepsia. O termo "encefalopatia epiléptica" pode ser usado para caracterizar síndromes e também ser aplicado individualmente. Uma EE é uma síndrome eletroclínica associada às características encefalopáticas que apresentam ou pioram após o início da epilepsia. A EE é mais

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.974.229

comum e grave no lactente e na primeira infância, podendo ocorrer prejuízo global e cognitivo grave. Adultos, no entanto, também podem apresentar déficit cognitivo ao longo do tempo se suas crises não forem controladas. Como um grupo, as EE tendem a ser fármaco-resistentes. Incluir uma síndrome dentre as "encefalopatias epiléticas" não implica que todos os indivíduos com esse distúrbio serão encefalopatas. Porém, o risco é quase sempre alto. Diagnosticar um indivíduo como tendo um curso encefalopático requer a demonstração de uma falha no desenvolvimento ou da regressão de suas habilidades. Torna-se importante salientar que a supressão da atividade epilética pode melhorar a cognição e o comportamento. Uma intervenção precoce e efetiva pode consistentemente melhorar o controle das crises e o prognóstico do paciente em alguns casos. Precisamos, contudo, reconhecer que a causa de uma encefalopatia é normalmente desconhecida e pode ser o resultado de uma causa subjacente, de um processo epilético ou a combinação de ambos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar se o padrão de atividade paroxística generalizada rápida é característico da síndrome de Lennox-Gastaut.

Objetivo Secundário:

Avaliar o eletroencefalograma de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e comparar com o eletroencefalograma de pacientes com outras encefalopatias epiléticas; Verificar se o padrão de atividade paroxística generalizada rápida está mais presente em um grupo do que no outro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A avaliação que será realizada não apresenta riscos previsíveis para o paciente. No entanto, o pacientes podem sentir-se constrangidos em participar da mesma. Além disso, há um único desconforto relacionado a este estudo que é o ruído intermitente durante a realização do exame de ressonância magnética, caso seja necessário realiza-la. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

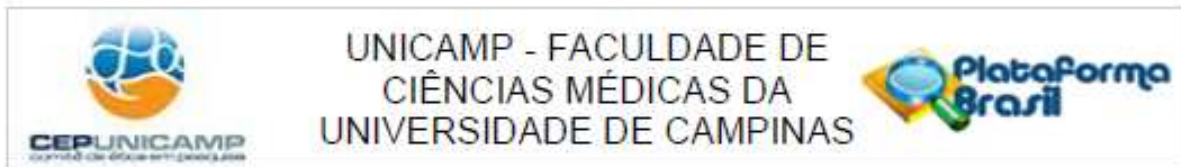
Benefícios:

O benefício esperado é o avanço no esclarecimento do diagnóstico do paciente. Há também um benefício social, com maior compreensão das doenças a serem estudadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Mestrado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.974.229

Departamento de Neurologia - FCM/UNICAMP

Aluna: Dra. CLAUDIA M. PECHINI BENTO

Orientadora: Prof. Dra. Marilisa M. Guerreiro

Co-Orientadora: Prof. Dra. Ana Carolina Coan

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Primeiramente os participantes (referidos como "sujeitos", termo que deve ser revisto) da pesquisa em potencial serão convidados a participar do estudo, sendo então esclarecidos da importância, dos propósitos e das medidas a serem executadas. Os pais que aceitarem colaborar com a pesquisa, assinarão o TCLE aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp e serão entrevistados. A coleta de dados será feita através de entrevista com os pais (ou responsáveis) pelo paciente e revisão do prontuário. Os dados avaliados serão: idade, sexo, diagnóstico neurológico, presença, início e frequência de crises epiléticas, semiologia das crises epiléticas, tipo de síndrome epilética, antecedentes pessoais relevantes, eletrencefalograma com ou sem AGPR, achados de neuroimagem e medicações já utilizadas e em uso atual. Serão avaliados, também, os eletrencefalogramas disponíveis no serviço no período de 2011 a 2015. Para os exames que apresentarem AGPR, serão revisados os prontuários dos paciente e seus dados serão avaliados. Caso seus dados não forem completos, o paciente será convocado para completar suas informações no ambulatório. Após isso, os procedimentos do item anterior serão aplicados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

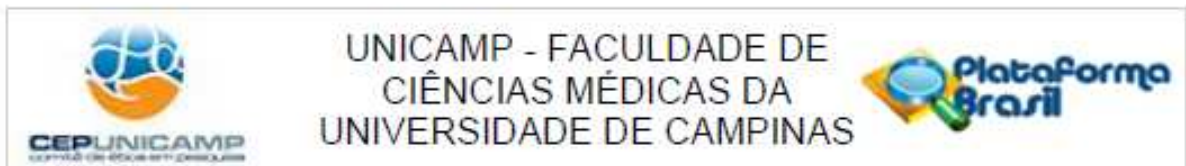
Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pela pesquisadora e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC/FCM/Unicamp.

Constam o título completo da pesquisa e o nome da pesquisadora responsável. Nele constam a justificativa, a descrição dos procedimentos envolvidos.

carta_resposta_dois.pdf 15/03/2017 : responde as pendências

1. Substituí o termo "paciente" por " participante da pesquisa".
2. Adequiei a redação do TCLE a ser aplicada aos pais dos participantes da pesquisa.
3. Elaborei um termo de assentimento para adolescentes de 11 a 14 anos e outro para adolescentes de 15 a 17 anos, apenas com informações relevantes e linguagem simples, conforme solicitado.
4. Alterei os benefícios da participação, tendo apenas o retorno social da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.974.229

Salientei todas essas alterações, colocando-as em destaque (tarja amarela).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

2-Substituir o termo "sujeito de pesquisa" por "participante da pesquisa", de acordo com a Resolução CNS N° 466 de 2012.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

4-Adequar a redação do TCLE, a ser aplicado aos pais dos participantes da pesquisa.

RESPOSTA: foram anexados 2 TCLEs para adultos e responsáveis e 2 termos de Assentimento.

Para futuros trabalhos esclarecemos que basta 1 TCLE (para os responsáveis e participantes adultos) e 1 Termo de Assentimento para menores de 12 a 18 anos.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

5- NÃO FOI APRESENTADO UM TERMO DE ASSENTIMENTO.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

7-Não constam os benefícios diretos e indiretos da pesquisa no Projeto enviado à Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

CONCLUSÃO: todas as pendências foram devidamente respondidas. PROJETO APROVADO.

Observação: fica a critério do pesquisador a utilização ou não do Termo de Assentimento considerando a condição cognitiva e comportamental presente na SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT de cada participante.

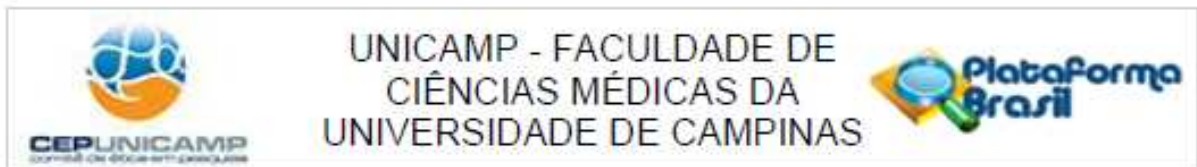
Considerações Finais a critério do CEP:

- Recomendamos anotar no TCLE o grau de parentesco do responsável com o participante.

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.974.229

em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido e enviar notificação ao CEP junto com seu posicionamento.

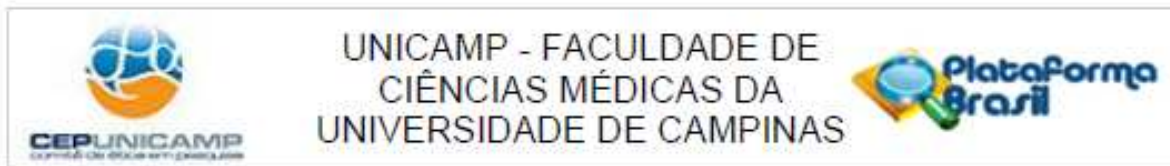
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_514408.pdf	15/03/2017 09:13:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_quinzeanos_fcm_clau.pdf	15/03/2017 09:10:00	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_onzeanos_fcm_clau.pdf	15/03/2017 09:09:39	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pcte_adulto_clau.pdf	15/03/2017 09:04:15	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_pcte_pediatrico.pdf	15/03/2017 09:03:52	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.974.229

Justificativa de Ausência	TCLE_pcte_pediatico.pdf	15/03/2017 09:03:52	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pos_clau.pdf	15/03/2017 09:02:05	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
Outros	carta_resposta_dois.pdf	15/03/2017 09:00:38	Cláudia Maria Pechini Bento	Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto PDF.pdf	10/06/2015 11:26:05		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Março de 2017

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
 (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br