

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES
CARLA ANDREA BRAIN GAMERRE**

**FREQÜÊNCIA DAS EPILEPSIAS EM INDIVÍDUOS COM
SÍNDROME DE DOWN NA REGIÃO DO ALTO TIETÊ**

**Mogi Das Cruzes, SP
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES
CARLA ANDREA BRAIN GAMERRE**

**FREQÜÊNCIA DAS EPILEPSIAS EM INDIVÍDUOS COM
SÍNDROME DE DOWN NA REGIÃO DO ALTO TIETÊ**

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado em Engenharia Biomédica da Universidade de Mogi das Cruzes, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre.

Profº Orientador: Dr. Ricardo Mário Arida

**Mogi das Cruzes, SP
2006**

**DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO MESTRADO
EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

No dia 27/07/06 a candidata *Carla Andréa Brain Gannerre*, após realizar os créditos exigidos, ser aprovada no exame de Proficiência em Inglês, e no exame de Qualificação, apresentou o trabalho "*Frequência das epilepsias em indivíduos com síndrome de down na região do alto Tietê*" para obtenção do Título de Mestre em Engenharia Biomédica.

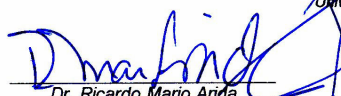
Os membros da banca consideram a candidata:

Conceito

Dr^a Vanessa Abílio
Dr. Fulvio Alexandre Scorza
Dr. Ricardo Mario Arida

Aprovada
Aprovada
Aprovada


Dr^a Vanessa Abílio
Universidade Federal de São Paulo


Dr. Ricardo Mario Arida
Universidade de Mogi das Cruzes


Dr. Fulvio Alexandre Scorza
Universidade de Mogi das Cruzes

DEDICATÓRIA

À Deus, fonte divina de luz e amor, que me faz seguir sempre adiante, mesmo frente a obstáculos, momentos de medo e incerteza. Fazendo com que eu encontre o caminho da felicidade e do sucesso.

Aos meus pais Cristhian e Jacqueline, pessoas maravilhosas, por me amarem e apoiarem nas mais difíceis decisões, oferecendo-me condições para que eu pudesse me aperfeiçoar profissionalmente assim como, moral e espiritualmente.

Ao meu irmão Cristhian, ao amor, ao carinho e a paciência dedicada.

À minha irmã Paulette, que mesmo a uma grande distância me apoiou e me deu forças para dar continuidade aos estudos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Ricardo Mário Arida, por orientar-me neste trabalho, pelo acompanhamento constante e eficiente, pelo apoio e incansável ajuda. Por sua dedicação, conhecimento e paciência. Assim como pelos ensinamentos passados, enriquecendo-me profissionalmente e também como pessoa. Obrigada Prof. Arida, pelas dicas e por ter sido uma pessoa sempre presente e indispensável à realização deste trabalho.

Aos coordenadores do curso de Mestrado em Engenharia Biomédica da UMC, Prof^a Dr^a Annie France Frère Slaets e Prof^o Jean Jacques Bonvent, pelo apoio, dedicação e orientação; sempre dispostos a auxiliar nas horas necessárias.

À Dr^a Vânia Bergantin, uma pessoa especial que se mostrou acessível, amiga e carinhosa. Sempre disponibilizando seu tempo a me ajudar.

Ao Professor Dr. Fulvio Alexandre Scorza, pela atenção dedicada, pela cooperação e pelo apoio técnico-científico.

Ao amor Helio Martucci, namorado dedicado e sensato, que disponibilizou tempo, paciência, carinho, palavras maravilhosas para a realização deste trabalho, e acima de tudo pelo amor. Te amo Momo!

Ao grande amigo Paulo Mariano, que sem a força e o empurrão, eu não teria ultrapassado mais este degrau para minha formação profissional. Obrigada Paulão!

Aos amigos do laboratório de Neurociências: Aninha, Dri, Mônica, Ju, Pauline, Jaque, Serginho, Rude, Cássia. Obrigada pela amizade, pela ajuda, apoio, paciência, e carinho.

Aos amigos do NPT: Maurício, Talie, Bel, Terigi, Alessandro, Ricardo, Ivan, Jaqueline, George, pelo companheirismo, amizade e ótima convivência!

À funcionária e colega Fabi, sempre me fazendo favores, auxiliando-me nas dúvidas e nos erros. E de certa forma, oferecendo-me conhecimentos gerais.

Ao amigo Wagner, pelas horas de conversa, ombro amigo. Sempre presente para auxiliar-me na execução do meu trabalho.

A todos que direta ou indiretamente apoiaram este trabalho.

A FAEP e a CAPES pelo apoio financeiro.

Obrigado a todos!

A autora

“Chegamos exatamente onde precisamos chegar, porque a Mão de Deus sempre guia aquele que segue seu caminho com fé. “

Paulo Coelho

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é caracterizada como uma condição genética que leva seu portador a apresentar uma série de características físicas e mentais, sendo considerada uma das mais frequentes anomalias dos cromossomos autossômicos. A epilepsia se refere a uma condição crônica de crises periódicas ou repetidas devido a uma descarga espontânea, desordenada e excessiva dos neurônios. Inúmeros estudos na literatura têm mostrado a incidência e prevalência das crises epiléticas em indivíduos com SD. Entretanto, os dados epidemiológicos no Brasil que mostram a frequência de epilepsia na SD são muito escassos. Desta forma, existe uma carência do conhecimento da relação entre epilepsia e SD em nossa população. **Objetivo:** O objetivo do nosso estudo foi determinar a frequência das epilepsias em indivíduos com SD em algumas regiões do Alto Tietê. **Métodos:** Foi realizado um levantamento sobre os dados clínicos dos indivíduos com SD, ambos os sexos, sem idade específica para verificar se os mesmos apresentavam epilepsia ou não. Ao final, os dados colhidos foram comparados às referências encontradas na literatura. **Resultados:** Entre os 353 indivíduos com SD de dez cidades do Alto Tietê nenhum apresentou epilepsia associada à patologia de base. **Conclusões:** A análise dos dados da população de algumas regiões do Alto Tietê obtida neste estudo não revela indivíduos com SD e epilepsia, porém uma investigação mais precisa sobre o diagnóstico de epilepsia deve ser realizada. Um estudo mais abrangente em outras regiões do Alto Tietê deve ser realizado.

Palavras-chave: epilepsia, síndrome de down, epidemiologia, frequência de crises epiléticas

ABSTRACT

The Down Syndrome (DS) is a genetic condition characterized by specific physical and mental features that is considered one of the most frequent abnormalities of the chromosomes autosomies. Epilepsy is the name of a group of functional disorders of the brain that are characterized by recurrent and unpredictable seizures. Several studies in literature have shown the incidence and prevalence of epilepsy in individuals with DS. However, epidemiological data in Brazil shows scarce data concerning the frequency of epilepsy in DS. Therefore, there is a lack of knowledge on the relationship between epilepsy and DS of our population. Purpose: The objective of our study was to determine the frequency of epilepsy in individuals with DS in High Tietê regions. Methods: In order to verify if the subjects with DS also presented epilepsy, clinical data from individuals of both genders with DS were collected considering all chronological ages. Our data was compared to those found in the literature. Results: We did not find any subject with DS associated to epilepsy among 353 subjects studied in ten cities of the High Tietê region. Conclusions: Our findings did not demonstrate a correlation between individuals with DS and epilepsy. However, additional investigation considering an accurate epilepsy diagnosis should be done. Other regions in the High Tietê will be also studied.

Key-word: epilepsy, down syndrome, epidemiology, seizure frequency

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Crises epilépticas na Síndrome de Down: revisão da literatura.....	20
Tabela 2 – Relação das crises epilépticas mais freqüentes em indivíduos com Síndrome de Down. ...	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição de indivíduos com Síndrome de Down (n=353) por faixa etária e por sexo..... 28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 SÍNDROME DE DOWN.....	13
1.2 EPILEPSIA	16
1.3 EPILEPSIA NA SÍNDROME DE DOWN	19
1.3.1 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E ASPECTOS CLÍNICOS DAS CRISES EPILÉPTICAS NA SÍNDROME DE DOWN	19
2 JUSTIFICATIVA.....	25
3 OBJETIVO.....	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	27
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXO.....	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome de Down

Em 1866, John Langdon Down descreveu algumas das características da síndrome que hoje leva seu nome. A Down se atribuiu o mérito de descrever algumas características básicas desta entidade e de distinguir crianças assim comprometidas de outras que também apresentavam retardo mental. A grande contribuição de Down constitui-se no reconhecimento das características físicas e suas descrições como uma entidade independente e precisa (PUESCHEL, 1991).

Outros estudiosos como Lejeune et al. (1959) e Jacobs (1959) identificaram um cromossomo extra nos indivíduos com Síndrome de Down (SD). Através do progresso no método de visualização dos cromossomos, foi possível realizar estudos mais exatos sobre os cromossomos, as alterações bioquímicas e os diversos problemas médicos relacionados à SD (PUESCHEL, 1991).

Em 1985, a Organização Mundial de Saúde (O.M.S.) relatou a ocorrência de cerca de 10% de deficientes na população brasileira. Destes, 50% são portadores de deficiência mental, 20% portadores de deficiência física, 13% portadores de deficiência auditiva, 7% portadores de deficiência visual e 10% portadores de deficiência múltipla (MUSTACCHI & ROZONE, 1990). Segundo dados do IBGE no censo de 2000, o Brasil possui cerca de 24 milhões de portadores de deficiência, o que corresponde a 14.5% da população.

A SD é a principal causa genética de deficiência mental, reconhecida como uma entidade clínica desde o século passado, e representa um marco no estudo da patologia humana (DOWN, 1886 apud MOREIRA, 2000). De acordo com George & Capone (2001), a SD ocorre com uma frequência de 1:800 crianças nascidas vivas, independente de raça, sexo ou etnia. Na América do Sul, a frequência é de 1:700 nascimentos (1.4/1.000) (CASTILLA et al., 1996). No Brasil, a incidência é cerca de 1.13:1.000 nascidos vivos (CUNHA & MOREIRA, 1995).

A SD pode ser diagnosticada ao nascimento em razão de uma série de alterações fenotípicas presentes, como, prega palmar única, clinodactilia do quinto dedo, defeitos do septo cardíaco e baixo comprimento (STEPHENS & SHEPARD, 1980). Assim como fenda palpebral oblíqua, pescoço largo e curto, orelhas de baixa implantação, língua protusa, nariz pequeno e achatado, extremidades curtas, hipotonia muscular, atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor, alterações no crescimento e no desenvolvimento mental (PUESCHEL, 1995). Diversos problemas de saúde, como cardiopatia congênita (40%); hipotonia (100%); problemas de audição (50 a 70%); de visão (15 a 50%); alterações na coluna cervical (1 a 10%); distúrbios da tireóide (15%); problemas neurológicos (5 a 10%); obesidade e envelhecimento precoce (COOLEY & GRAHAM, 1991) são também observados.

A SD pode ser causada por três tipos de comprometimentos cromossômicos: 1- trissomia simples, também conhecida como não-disjunção do cromossomo 21 que ocorre em 95% dos casos; 2- translocação, que acomete cerca de 3% dos casos e ocorre em indivíduos com SD que apresentam 46 cromossomos, ao invés de 47 que estão presentes na trissomia simples e 3- mosaicismo, que acomete 2% dos casos, caracterizado por, no mínimo, duas populações celulares diferentes, isto é, o indivíduo apresenta um percentual de células normais, com 46 cromossomos, e outro percentual com 47 cromossomos simulando uma forma parcial de trissomia (DAVISSON et al., 1993).

Identificar o tipo de defeito cromossômico é importante para determinar a origem da alteração cromossômica; assim como é importante ressaltar que independente do tipo de comprometimento cromossômico (trissomia simples, translocação ou mosaicismo), o cromossomo 21 é sempre o responsável pelo fenótipo específico da SD e pela função intelectual comprometida observada em todos os casos (PUESCHEL, 1991).

A trissomia livre e o mosaicismo são geralmente esporádicos, enquanto que a translocação pode ser tanto herdada quanto esporádica (COELHO & LOEVY, 1982). Segundo Mustacchi & Rozzone (1990), 1/3 dos indivíduos com SD são trissômicos por erro na meiose paterna, esclarecendo que a não-disjunção pode ocorrer tanto no pai quanto na mãe.

Poucos são os estudos sobre o desenvolvimento pré-natal do SNC em indivíduos com SD. Em 1983, Sylvester comparou os achados de um feto de 18 semanas de gestação com SD com um não-Down da mesma idade e observou que o encéfalo era menor e o hipocampo

menos maduro. Por outro lado, Schmidt-Sidor et al. (1990) estudaram 17 fetos com SD e os compararam com 17 fetos-controle com idades entre 15 e 22 semanas de gestação, não conseguiram demonstrar diferenças significativas em termos do crescimento e maturação cerebral.

Na SD, as anormalidades neurológicas podem ser caracterizadas como anatômicas ou funcionais (EPSTEIN, 1986). Várias anormalidades na estrutura cerebral do indivíduo com SD têm sido descritas durante a infância, como: redução do número de neurônios granulares no córtex cerebral (ROSS et al., 1984), diminuição no tamanho e duração das sinapses (WISNIEWSKI et al., 1985) e diminuição ou atraso na mielinização de fibras corticais (WISNIEWSKI & SCHMIDT-SIDOR, 1989).

Microscopicamente, o encéfalo é caracterizado por uma malformação dos espinhos dendríticos (SCOTT et al., 1983) e anormalidades do hipocampo (menos maduro) (WISNIEWSKI et al., 1984); assim como uma menor densidade neuronal na área frontal, temporal e occipital ao nascimento (WISNIEWSKI et al., 1984; WISNIEWSKI, 1990).

Dentre as características típicas mais evidentes, destacam-se: um encéfalo de baixo peso (WISNIEWSKI et al., 1986; SCHMIDT-SIDOR et al., 1990) e mais arredondado, um padrão convolucional abaixo do normal, além do cerebelo e tronco encefálico relativamente menores (DAVIDOFF, 1928; SOLITAIRE & LAMARCHE, 1967 apud ROSS et al., 1984). Apesar do peso da massa encefálica de indivíduos com SD ao nascimento ser praticamente normal, durante a infância ele atinge somente $\frac{3}{4}$ do seu peso esperado, indicando uma plasticidade ou velocidade de maturação neuronal reduzida e limitada (SCHAPIRO et al., 1989). Outros estudos mostraram que o encéfalo de indivíduos com SD apresenta uma forma mais globular (diminuição do diâmetro ântero-posterior), giro superior temporal diminuído, lobos occipitais encurtados (BENDA, 1971; BURGER & VOGEL, 1973; SCOTT et al., 1983) e redução secundária no desenvolvimento dos sulcos (DELA MONTE, 1999).

Wisniewski (1990), acompanhou 780 crianças com SD desde o nascimento até completarem cinco anos de idade e observou que a forma do encéfalo era similar à de crianças não-Down. Entre três e seis meses de idade ocorria uma desaceleração do crescimento do encéfalo (menos 2% a cada ano de vida), fazendo com que em 69% dos casos, o peso se situasse abaixo dos valores normais entre sete e 12 meses; sendo esta desaceleração

mais acentuada nas meninas e fortemente associada com a presença de doença cardíaca congênita e malformações gastrointestinais.

Smith et al. (1997), em estudos mais recentes com modelos animais de SD tem revelado que o material gênico adicional na região 21q22 implica déficit neurológico. Moreira et al. (2000), observaram que, entre os produtos gênicos conhecidos nessa região cromossômica, a APP (proteína precursora amilóide) foi relacionada à SD, estando associada ao déficit na adesão celular, na neurotoxicidade e no crescimento celular, com implicações na formação do sistema nervoso central.

1.2 Epilepsia

O termo epilepsia refere-se a um distúrbio da atividade cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e espontânea de atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais. A definição de epilepsia requer a ocorrência de, no mínimo, uma crise epiléptica, definida como a ocorrência transitória de sinais e/ ou sintomas devidos à atividade anormal e excessiva do cérebro (FISCHER et al., 2005).

A crise epiléptica é causada por uma descarga elétrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, decorrente de correntes elétricas que são fruto da movimentação iônica através da membrana celular. Pode-se identificar a crise em função de manifestações clínicas, por meio de registro eletroencefalográfico (EEG) ou por ambas as formas (GUERREIRO & GUERREIRO, 2004).

Existe uma grande variabilidade nos índices de prevalência e incidência das epilepsias encontradas na literatura. Essas variações resultam de problemas metodológicos durante as investigações (HAUSER & KURLAND, 1975). Segundo a Organização Mundial da Saúde (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1978), 1 a 2 % da população mundial é acometida de alguma síndrome epiléptica. No Brasil, estima-se que esse percentual se aproxime dos 2 a 4 % da população, correspondendo a um número aproximado de três milhões de pessoas, de diferentes idades, sexos e classes sociais (FERNANDES & SANDER, 1998).

Tem sido descrito valores para prevalência entre 0,9 e 57 casos / 1.000 habitantes e valores entre 26 e 190 casos / 100.000 habitantes para a incidência, porém estas variações resultam das dificuldades metodológicas durante as investigações. Os problemas metodológicos mais comuns são: utilização de diferentes critérios diagnósticos, de classificação e diferentes métodos de seleção de casos e definições de epilepsias (SANDER & SHORVON, 1985; McNAMARA, 1994; JALLON et al., 1997). Apesar destes problemas, as informações obtidas nessas investigações indicam que as epilepsias continuam sendo um problema de saúde pública maior nos países em desenvolvimento (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1978).

A classificação das epilepsias proposta pela Liga Internacional Contra a Epilepsia - ILAE (1989), divide as epilepsias em idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas. O termo idiopática significa que não há outra causa além de uma possível predisposição genética. Corresponde à aproximadamente 50% do total das epilepsias humanas (ZIELINSKI, 1988). As epilepsias sintomáticas são as que derivam secundariamente de alguma doença conhecida ou de uma possível doença do sistema nervoso central. A palavra criptogênica refere-se àquelas crises cuja causa é desconhecida.

As crises epilépticas foram classificadas de acordo com a região cortical de origem e com a presença ou não de alteração da consciência durante o episódio. As crises epilépticas são divididas em parciais e generalizadas. As crises parciais são subdivididas em parcial simples e parcial complexa (de acordo com a preservação ou alteração da consciência). As crises parciais simples têm caráter focal, iniciando-se em um sítio cortical com preservação da consciência. As manifestações comportamentais das crises epilépticas são ditadas pelas funções normalmente exercidas pelas regiões corticais nas quais a crise começou. A crise parcial pode, no entanto, generalizar-se secundariamente quando, então, será acompanhada de perda da consciência e da presença ou não de sinais convulsivos generalizados. As crises parciais complexas, por sua vez, são caracterizadas pela presença de sinais focais de origem límbica e são geralmente acompanhadas de alterações da consciência, com ou sem a presença de automatismos (ILAE, 1981; 1989).

As crises generalizadas são aquelas nas quais as descargas epiléticas envolvem ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente desde o início da crise. As crises generalizadas são subdivididas em tônico-clônicas, de ausência, mioclônicas, tônicas, clônicas e atônicas (ILAE, 1981; ILAE, 1989). A crise tônico-clônica consiste na perda abrupta da consciência, entrando em fase tônica, sucedida pela fase clônica. A crise de ausência é caracterizada por episódios nos quais ocorre uma súbita cessação da atividade motora, acompanhada de olhar para o infinito. Podem vir acompanhados de movimentos sutis, como piscamento, tremores ao redor da boca e em sua grande maioria, duram menos de 10 segundos, seguida do retorno à atividade normal. A crise mioclônica consiste de breves abalos musculares, semelhantes a choques, os quais podem ser confinados a uma extremidade ou generalizados. Uma crise tônica consiste de contração muscular sustentada, enquanto que uma crise clônica consiste de contrações musculares alternantes dos músculos flexores e extensores. A crise atônica se inicia com a perda súbita do tônus (flacidez) de todos músculos do corpo levando a queda imediata do paciente ao solo (ILAE, 1981; ILAE, 1989).

Com os avanços na área da epileptologia, principalmente das técnicas de imagem (ressonância magnética), vídeo-eletroencefalografia e do melhor entendimento das bases neuroquímicas da epilepsia, uma revisão do sistema de classificação foi proposto. Em 2001, a ILAE propôs um novo esquema diagnóstico (crises e síndromes) para a epilepsia devido à necessidade de um sistema mais abrangente que viabilizasse a categorização das epilepsias sob vários prismas. Foram propostos cinco eixos, a fim de facilitar o desenvolvimento das hipóteses necessárias ao diagnóstico e ao tratamento dos pacientes (ENGEL Jr, 2001).

No eixo um, as epilepsias são classificadas de acordo com a sua fenomenologia ictal (BLUME et al., 2001); no eixo dois, existe uma descrição segundo o tipo de crise; no eixo três, há uma relação das síndromes; no eixo quatro, as epilepsias são categorizadas de acordo com a etiologia, e no eixo cinco, analisam-se as epilepsias de acordo com o grau do prejuízo causado pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

1.3 Epilepsia na Síndrome de Down

1.3.1 Manifestações neurológicas e aspectos clínicos das crises epilépticas na Síndrome de Down

Crises epilépticas não figuravam entre os achados característicos na descrição original da SD, sendo consideradas de ocorrência rara durante muitos anos (WALTER et al., 1955). Contudo, atualmente, é sabido que as crises epilépticas são significativamente mais frequentes em crianças com SD do que na população geral e menos frequentes do que em pacientes com deficiência mental relacionada a outras etiologias (TATSUNO et al., 1984).

A incidência de epilepsia é bastante variável nestes indivíduos. Os primeiros estudos epidemiológicos citam uma frequência de crises epilépticas na SD em torno de 1% a 5%. Entretanto, observações contraditórias têm sido feitas mostrando que essa frequência pode variar de 1% (KIRMAN, 1951 apud ROMANO et al., 1990) a 17% (JOHANNSEN et al., 1996).

A tabela 1 mostra uma revisão da literatura sobre a ocorrência de crises epilépticas na SD. Diferentes critérios de inclusão utilizados para definir epilepsia dificultam a comparação entre grupos de estudo, o que leva a uma ampla diferença nos resultados. Isso, seguramente comprova que embora as crises na população com SD não sejam tão frequentes quanto em indivíduos com outros tipos de retardo mental, a ocorrência de crises epilépticas aumenta sucessivamente quando comparadas à população sem retardo mental (STAFSTROM, 1993).

Tabela 1: Crises epilépticas na Síndrome de Down: revisão da literatura

Autor	Indivíduos	Indivíduos epilepsia	com % com crises	Faixa etária
Kirman (1951)	91	1	1%	8 anos
Levinson et al. (1955)	42	2	4.7%	RN – 17 anos
Walter et al. (1959)	200	4	2%	RN – 48 anos
Illingworth (1959)	87	0	0%	1 – 15 anos
Gibbs et al. (1964)	184	18	10%	RN – 29 anos
Richard et al. (1965)	225	10	4.4%	Não relatado
MacGillivray (1967)	111	10	9%	1 – 58 anos
Seppalainen & Kilavo (1967)	92	8	8.7%	4 – 47 anos
Loesch-Mdzewska (1968)	31	2	6.5%	3 – 21 anos
Fedotov et al. (1968)	82	4	4.5%	1 – 34 anos
Paulwon et al. (1969)	88	11	13%	Não relatado
Ellingson et al. (1973)	181	18	1%	1 mês – 13 anos
Moore (1973)	2748	143	5.2%	1 – 65 anos
Veall et al. (1974)	1654	96	5.8%	RN – 74 anos
Tangye (1979)	128	8	6.2%	15 – 62 anos
Yessayan & Pueschel (1984)	89	5	5.5%	RN – 36 meses
Tatsuno et al. (1984)	844	13	1.4%	RN – 15 anos
LeBerre et al. (1986)	480	17	3.5%	RN – 41 anos
Romano et al. (1990)	113	15	13%	5 meses – 51 anos
Stafstrom et al. (1991)	737	47	6.4%	RN – 22 anos
Pueschel et al. (1991)	405	33	8,1%	6 meses – 45 anos
Prasher (1995)	201	32	15.9%	16 – 72 anos
Johannsen et al. (1996)	85	12	17%	14 – 60 anos
Nóbrega et al. (1999)	77	6	7.8%	RN – 38 anos
Goldberg-Stern et al. (2001)	350	28	8%	RN – 20 anos

Dois aspectos são relevantes para explicar a maior incidência de epilepsia nestes pacientes: a co-morbidade com outras doenças ou condições patológicas relacionadas ao aumento no risco de crises, e as alterações estruturais e funcionais do cérebro próprias da SD. De acordo com Stafstrom (1993), as crises epilépticas poderiam resultar de qualquer mudança morfológica ou metabólica, as quais poderiam alterar o equilíbrio de excitação/inibição para hiperexcitabilidade. Segundo o mesmo autor, as características cerebrais do indivíduo com SD o tornam mais suscetível a hiperexcitabilidade.

Stafstrom et al. (1991) avaliando crianças e adultos jovens com SD e crises epiléticas, demonstraram que 61,7% tinham etiologia definida ou presumida, destacando-se as doenças cardíacas (crises de hipóxia e oclusões arteriais por trombose), complicações perinatais (asfixia e hemorragia perinatais) e infecções (crises febris, infecções do sistema nervoso central). Fatores genéticos também podem influenciar a presença de crises epiléticas na SD, como a presença do gene da epilepsia mioclônica progressiva tipo Unverricht-Lundborg e o gene determinante da subunidade dos receptores de glutamato, ambos localizados no cromossomo 21 (STAFSTROM, 1993).

Segundo ainda Stafstrom et al. (1991), o aumento de neurônios excitatórios, uma redução do número de interneurônios inibitórios e alterações na estrutura neuronal poderiam predispor as crianças com SD às crises epiléticas.

Aspectos estruturais e funcionais também influenciam na presença de crises epiléticas na SD, como o menor número de neurônios gabaérgicos no córtex cerebral, anormalidades nos canais de cálcio, alterações em neurotransmissores, menor densidade neuronal no hipocampo, alterações dendríticas, degeneração de neurônios piramidais e extrapiramidais e laminação anormal (STAFSTROM, 1993; ROSS et al., 1984). Além destas alterações estruturais, anormalidades na transmissão sináptica também podem ser responsáveis pelo aumento na excitabilidade conseqüentemente elevando o risco de crises epiléticas. Indivíduos com SD apresentam menores níveis de serotonina, neurotransmissor inibitório em diversas regiões do cérebro, bem como menor número de receptores muscarínicos no colículo superior e na substância negra (ROSS et al., 1984).

A idade de início das crises é variável. Em estudo recentemente publicado, Puri et al. (2001) avaliaram 68 adultos com de idade entre 29 e 83 anos, sendo a idade média de início das crises 22 anos para o sexo masculino e 51 anos para o sexo feminino. A idade de início das crises apresentou distribuição bimodal com um primeiro pico de incidência nas primeiras duas décadas de vida e um segundo na quinta e sexta décadas de vida.

Alguns estudos mostram que a ocorrência de crises epiléticas na SD pode estar relacionada à idade. Em outras palavras, há picos distintos para a incidência de crises epiléticas no primeiro ano de vida e em idade avançada (PUESCHEL et al., 1991; STAFSTROM et al., 1991). No período neonatal, as crises epiléticas são comuns em

consequência de complicações médicas como doença cardíaca congênita ou infecções do sistema nervoso central (STAFSTROM et al., 1991). Em idades avançadas, acima dos 50 anos de idade, as crises epiléticas podem ter maior prevalência devido aos sinais clínicos de demência (9-10%) (COLLACOTT & COOPER, 1994; SPELLER et al., 1994) e às mudanças neuropatológicas da doença Alzheimer (WISNIEWSKI et al., 1985).

Segundo Veall (1974), as crises epiléticas podem ocorrer em indivíduos antes dos 20 anos (1,9%), entre 20 e 55 anos (6%) e após os 55 anos (12,2%).

Todos os tipos de crises epiléticas podem ocorrer em pessoas com SD, embora determinados tipos sejam mais freqüentemente observados (tabela 2), destacando-se as crises tônico-clônicas generalizadas, que compreendem 69% do total de crises epiléticas (TATSUNO et al., 1984; PUESCHEL et al., 1991; STAFSTROM et al., 1991). Já as crises febris não são freqüentemente relatadas nesses indivíduos (LeBERRE et al., 1986; TATSUNO et al., 1984; PUESCHEL et al., 1991, STAFSTROM et al., 1991). Esta baixa freqüência tem surpreendido em vista do aumento na incidência de enfermidades febris nesta população (possivelmente devido aos fatores imunológicos). Por outro lado, muitos desses estudos foram revisados, e mostraram que a verdadeira incidência pode ter sido erroneamente avaliada (STAFSTROM, 1993).

A relação entre SD e espasmos infantis não parece ser meramente incidental, dado o elevado número de relatos desta associação. Silva et al. (1996) acompanharam a evolução de crianças com SD e espasmos infantis, relatando que o início das crises ocorreu em média aos oito meses de vida, foram simétricos na grande maioria dos casos e seguidos de outros tipos de crises na metade dos pacientes, destacando-se as crises tônico-clônicas generalizadas, mioclônicas, atônicas e ausências atípicas.

A freqüência do acometimento dos espasmos infantis estão entre 0,6 a 13% (STAFSTROM & KONKOL, 1994), o que representa entre 4,5% a 4,7% de todos os tipos de crises epiléticas nesses indivíduos, enquanto que a incidência de espasmos infantis na população em geral está entre 0,16% a 0,42% por 1.000 nascidos vivos, sendo mais prevalente no sexo masculino (COWAN & HUDSON, 1991). Stafstrom & Konkol (1994), acreditam que os espasmos infantis são comuns devido a infecções ou a hipóxia perinatal.

Tabela 2: Relação das crises epiléticas mais freqüentes em indivíduos com Síndrome de Down.

Autores	DS/CE	%	Crises mais freqüentes	%
Tatsuno et al. (1984)	844/13	1,4	GTC	46,1
Romano et al. (1990)	113/15	13	Parcial simples	33
Pueschel et al. (1991)	405/33	8,1	GTC	28
Stafstrom et al. (1991)	737/47	6,4%	Espasmos infantis	55,3
Prasher (1995)	201/32	15,9	GTC	40,6
Johannsen et al. (1996)*	85/12	17	Generalizadas com ausência, mioclonia e GTC	58
Nóbrega et al. (1999)	77/6	7,8	GTC	50
Goldberg-Stern et al. (2001)	350/28	8	Parcial simples	47

DS = N pacientes com síndrome de Down.

CE = N pacientes com crises epiléticas.

GTC = crises generalizada tônico-clônica.

* Primeiramente generalizadas com ausência e mioclonia; evoluindo para GTC.

Crises mioclônicas também são consideradas relativamente freqüentes em indivíduos com SD, podendo ter início tardio e estarem relacionadas com o início de quadros demenciais do tipo Alzheimer (TATSUNO et al., 1984; PUESCHEL et al., 1991; STAFSTROM et al., 1991, Li et al., 1995). Outro tipo raro de crise epilética que pode ter uma maior incidência na SD é a epilepsia reflexa (GUERRINI et al., 1990). Outros estudos mostram também alguns casos de crises mioclônicas em crianças com SD ().

Pueschel et al. (1991), mostraram que cerca de 8,1% dos indivíduos com SD têm crises epiléticas, dos quais 47% desenvolveram crises parciais, 32% espasmos infantis e 21% crises tônico-clônicas generalizadas.

Em um estudo com 844 crianças com SD, 1,4% (13 crianças) abaixo dos 15 anos apresentaram epilepsia, sendo que os espasmos infantis ocorreram em 30,8% (4/13) delas, as crises tônico-clônicas generalizadas ocorreram em 46,1% (6/13), a Síndrome de Lennox Gastaut ocorreu em 7,7% (1/13) e as crises psicomotoras em 15,4% (2/13). O início das crises foi mais prevalente nos dois primeiros anos de vida (73,7%) (TATSUNO et al., 1984).

Pueschel et al. (1991), avaliaram 405 crianças com SD, das quais, 33 (8,1%) apresentaram crises epiléticas; destas, oito foram excluídas por dados insuficientes. Dos 25 indivíduos restantes, 10 (40%) iniciaram as crises antes de um ano de idade: seis tiveram espasmos infantis, um teve crise febril e três tiveram crises tônico-clônicas com mioclonias. Três indivíduos apresentaram crises com idades entre 1 e 10 anos, dois tiveram crises tônico-

clônicas generalizadas e um teve crise parcial simples. Na segunda década de vida, dois indivíduos (8%) apresentaram crises do tipo tônico-clônicas. Na terceira década de vida, de 10 indivíduos (40%) que tiveram crises epiléticas, dois tiveram crises tônico-clônicas com mioclonias, três tiveram crises tônico-clônicas generalizadas, dois tiveram crises parciais simples e três tiveram crises parciais complexas.

Romano et al. (1990), mostraram uma alta frequência de crises não febris em pessoas com SD, a maioria com espasmos infantis, menosprezando a alta frequência de crises febris entre as pessoas com SD comparados aos indivíduos sem SD. Nesse estudo envolvendo 113 indivíduos com SD, 15 (13.2%) apresentaram crises; seis (5,3%) com crises febris e nove (7,9%) sem crises febris. Dos seis pacientes com crises febris, cinco tiveram crises parciais simples e um teve crise parcial complexa; dos nove pacientes sem crises febris, dois tiveram crises tônico-clônicas generalizadas, três tiveram crises parciais complexas e quatro tiveram espasmos infantis.

De acordo com Goldberg-Stern et al. (2001), dos 350 indivíduos diagnosticados com SD, com idades entre 0-20 anos, 28 deles apresentaram histórias de crises epiléticas; sendo que 13 (47%) tiveram crises parciais, nove (32%) tiveram espasmos infantis e seis (21%) tiveram crises tônico-clônicas generalizadas. Estes resultados mostraram uma alta incidência de espasmos infantis, sendo mais prevalente no sexo masculino, e normalmente com início no primeiro ano de vida. Enquanto que nos estudos de Pueschel et al. (1991) foi constatado que o início das crises generalizadas ocorreu em uma idade mais avançada.

Kumada et al. (2005), investigaram a frequência da epilepsia associada às alterações cromossômicas em cinco instituições, onde se confirmou que os indivíduos com SD raramente apresentam crises febris comparados a outras alterações cromossômicas. Esses pacientes apresentaram um prognóstico muito pobre, com crises iniciais ocorrendo a partir da infância (abaixo dos 3 ou 4 anos de idade). Dos 19 pacientes, 10 tiveram Síndrome de West (SW) e 9 tiveram qualquer outro tipo de epilepsia; 70% dos pacientes com SW se tornaram livres de crises epiléticas, enquanto que 56% dos indivíduos com outros tipos de epilepsia se tornaram livres das crises epiléticas.

2 JUSTIFICATIVA

De acordo com a literatura, vários estudos têm mostrado a incidência e prevalência das crises epiléticas em indivíduos com SD. No Brasil os dados epidemiológicos que mostram a frequência da epilepsia na SD são muito escassos. O único estudo realizado foi o de Nóbrega et al. (1999), no estado da Paraíba com 77 indivíduos diagnosticados com SD, dos quais seis tiveram diagnóstico de epilepsia. Portanto, existe uma carência de um conhecimento da relação entre epilepsia e SD no Brasil.

3 OBJETIVO

Determinar a frequência da epilepsia em indivíduos com SD em algumas regiões do Alto Tietê.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado nas Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de algumas cidades localizadas na região do Alto Tietê. A APAE é uma instituição destinada aos cuidados de indivíduos com necessidades especiais (patologias neurológicas), tanto deficiência física quanto mental. A região do Alto Tietê é constituída por 36 municípios, e destes, apenas 23 possuem APAE.

Sujeitos – A amostra foi constituída por indivíduos institucionalizados com diagnóstico clínico de SD, de ambos os sexos, independente da faixa etária, em atendimento nas APAES de 10 municípios: Mogi das Cruzes, Suzano, Poá, Itaquaquecetuba, Santo André, Diadema, Arujá, São Bernardo do Campo, São Paulo, São Caetano do Sul. Os dados foram colhidos entre o período de setembro de 2005 a junho de 2006.

Metodologia – Os dados analisados foram coletados através da análise de prontuários médicos dos indivíduos com SD, de entrevista com a equipe multidisciplinar responsável pelo atendimento a esses indivíduos e via entrevista com os pais e/ou cuidadores. Nos prontuários analisados foram coletados dados como: data de nascimento, sexo, diagnóstico clínico de SD, diagnóstico de epilepsia e crises febris na infância. Os profissionais da equipe multidisciplinar foram abordados com perguntas relacionadas à epilepsia assim como, durante a entrevista com os pais, os mesmos foram abordados a respeito da ocorrência de crises epiléticas ou mesmo crises febris durante a infância.

A fim de explicar o procedimento da pesquisa e obter o consentimento do responsável ou da equipe multidisciplinar, foi lido um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

5 RESULTADOS

Das 10 cidades visitadas, 353 indivíduos foram identificados clinicamente como portadores de SD; sendo 121 indivíduos da instituição de Mogi das Cruzes, 30 da instituição de Suzano, 27 da instituição de Poá, 24 da instituição de Itaquaquecetuba, 106 da instituição de Santo André e 45 da instituição de Diadema. A instituição de Arujá foi excluída do estudo por apresentar dados insuficientes para a realização desta pesquisa e as instituições de São Bernardo do Campo, São Paulo e São Caetano do Sul também foram excluídas da pesquisa, pois não permitiram nosso acesso para o levantamento dos dados. Destes, 184 (52,12%) foram do sexo masculino e 169 (47,88%) do sexo feminino, com uma razão de sexo 1,08.

A faixa etária variou de 1 a 49 anos de idade (Fig 1), sendo que a maior concentração de indivíduos com SD ocorreu entre 1 e 5 anos (aproximadamente 3,1%).

No grupo estudado, não foram observados casos de indivíduos que apresentassem diagnóstico de epilepsia associada à SD. Entretanto, foi constatado que sete indivíduos tiveram crises febris na infância.

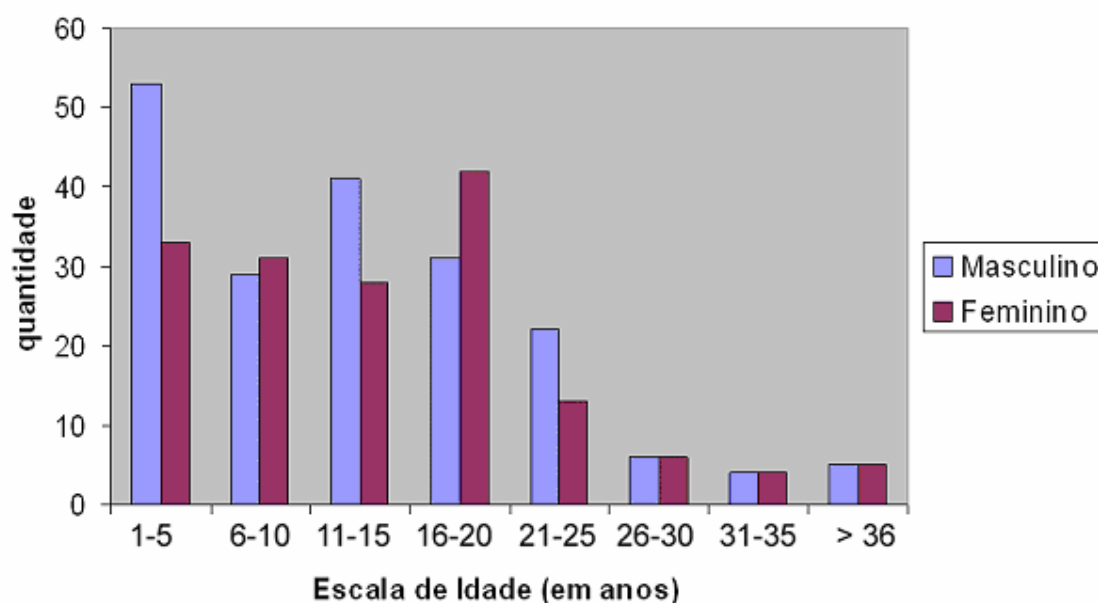


Figura 1: Distribuição de indivíduos com Síndrome de Down (n=353) por faixa etária e por sexo.

6 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Após mais de um século da sua descrição inicial, permanece o interesse pelo estudo das alterações funcionais e estruturais do cérebro de indivíduos com SD, o que reflete o grande número de publicações a este respeito.

Muitos estudos têm mostrado a incidência e a prevalência das crises epiléticas em indivíduos com SD. Entretanto, sabe-se que uma das dificuldades de estudos epidemiológicos em SD está vinculada à imprecisa determinação do diagnóstico ao nascimento. Por exemplo, um estudo em Minnessota-USA no período entre 1955-1974, mostrou que somente 48% das crianças com SD foram identificadas ao nascimento (THULINE, 1987; VENTERS, 1976).

No Brasil, poucos são os estudos que relacionam a frequência de crises epiléticas em pessoas com SD. Um dos únicos estudos realizados no Brasil (NÓBREGA et al., 1999), verificou as possíveis alterações no EEG em indivíduos com SD. Nesse estudo, participaram 77 indivíduos de ambos os sexos, naturais da cidade de João Pessoa, no estado da Paraíba, com diagnóstico clínico de SD. No grupo estudado, seis indivíduos (7,8%) com SD foram diagnosticados com epilepsia. Desses seis indivíduos, cinco apresentaram alteração no padrão do EEG. O início das crises epiléticas ocorreu de forma precoce no primeiro ano de vida em 50% dos indivíduos e dos 12 aos 25 anos nos outros três pacientes. Esse estudo ainda mostrou uma prevalência estimada da epilepsia em pacientes com SD de 54/1.000.

Em nosso estudo, buscamos verificar a frequência de crises epiléticas em indivíduos com SD na região do Alto Tietê. Dos 353 indivíduos com SD analisados em algumas cidades desta região, nenhum diagnóstico de epilepsia foi observado. Entretanto, em uma segunda visita as APAES, foi relatado que sete crianças tiveram crises febris na infância (Apae - Mogi das Cruzes). Segundo Tatsuno et al. (1984), convulsões febris seriam menos frequentes na SD; porém, isto não significa, necessariamente, que elas sejam tão raras, uma vez que Romano et al. (1990), registraram convulsões febris em seis de 15 indivíduos com SD que apresentavam diferentes tipos de manifestações convulsivas num grupo de 113 indivíduos com SD. Neste grupo, de acordo com os números expostos acima, 13.2% apresentaram crises epiléticas e 5.3% crises febris.

A principal limitação deste estudo foi quanto à dificuldade ao acesso a determinadas instituições que, de certa forma, não possibilitaram coletar os dados necessários para quantificar ou mesmo determinar a presença ou não de indivíduos com epilepsia.

Assim como o contato com os pais e/ou responsável não foi satisfatória, visto que durante as visitas às instituições, menos de 50% dos pais compareceram a entrevista agendada. Dificultando assim confirmar as informações obtidas através do prontuário médico.

Para um diagnóstico mais preciso da epilepsia, faz-se necessário uma investigação mais detalhada, assim como, anamnese, exame neurológico e exames complementares, como EEG, RX de crânio e Tomografia computadorizada do crânio (TCC). Entretanto, muitas vezes estes exames não são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), visto que dos 353 indivíduos que participaram deste estudo, cerca de 95% são de famílias de baixa renda.

Acreditamos que um dos fatores que talvez poderia explicar a ausência de indivíduos com SD e epilepsia em nosso estudo seria a forma de diagnóstico da epilepsia nestas instituições. Durante a coleta dos dados foi possível observar algumas falhas: das 10 instituições visitadas, apenas uma possuía um médico neurologista, o qual realizava o atendimento três vezes por semana e apenas em um período. Nas demais instituições, o acompanhamento ao neurologista ficava sob a responsabilidade do pai ou responsável, o qual não ocorria com frequência.

Outro fator importante a ser comentado é o desconhecimento sobre epilepsia por parte de alguns profissionais que trabalham com esses indivíduos.

Dentre vários estudos na literatura, tem sido observado um grande número de indivíduos com SD para uma amostra similar a do nosso estudo. A ocorrência de crises epiléticas em indivíduos com SD variam entre os estudos. Prasher (1995), em uma mostra de 201 adultos com SD diagnosticou 32 (15,9%) indivíduos apresentando epilepsia; enquanto que Goldberg-Stern et al. (2001), em um estudo com 350 indivíduos diagnosticados com SD, com idades de 0-20 anos, 28 (8%) casos com histórias de crises epiléticas foram constatados. Desta forma, a ausência de diagnóstico de epilepsia nos indivíduos com SD em nosso estudo poderia ser atribuída aos fatores acima citados.

Uma vez que não obtivemos dados suficientes não podemos ainda inferir sobre a frequência da epilepsia nesta população, fazendo-se necessário conduzir novos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENDA, C.E. Mongolism. In: Mencken, J. (dir): **Pathology of the nervous system**, v.2, p.1361-1371. McGraw-Hill, New York, 1971.

BURGER, P.C. & VOGEL, F.S. The development of the pathological changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with DS. **Am J Pathol**, v.73, p. 457-76, 1973.

BLUME, W.T., LUDERS, H.O., MIZRAHI, E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v.42(9), p.1212-8, 2001.

CASTILLA, E.E.; LOPEZ-CAMELO, J.J.; PAZ, J.E. et al. **Prevención primaria de los defectos congênitos**. Rio de Janeiro: FioCruz, 1996.

COELHO, C.R.Z. & LOEVY, H.T. Aspectos odontológicos da Síndrome de Down. **Ars Cvrandi Odontol**. São Paulo, v.8, p.9-16, 1982.

COLLACOTT, R.A. & COOPER, S.A. Epilepsy in adults with Down's syndrome. **Br J Psychiatry**, v.165, p.117, 1994.

COOLEY, W.C. & GRAHAM, J.M. Down syndrome: an update and review for the primary pediatrician. **Clin Pediatr**, v.30, p.233-53, 1991.

COWAN, L.D. & HUDSON, L.S. The epidemiology and natural history of infantile spasms. **J Child Neurol**, v.6(4), p.355-65, 1991.

CUNHA, R.N.P. & MOREIRA, J.B.C. Manifestações oculares em crianças e adolescentes com Síndrome de Down. **Arq Bras Oftalmol**, v.58, p.152-7, 1995.

DAVISSON, H.T., SCHMIDT, C., AKESON, F.C. Segmental trisomy as a mouse model for down syndrome. In: Epstein, C.J. (ed). **The phenotypic mapping of down syndrome and other aneuploid conditions**. NY: Wiley-Liss, v.384, p.117-133, 1993.

DELA MONTE, S.M. Molecular abnormalities of the brain in Down Syndrome: relevance to Alzheimer's neurodegeneration. **J Neural Transm**, v.57, p.1-20, 1999.

ELLINGSON, R.J. & MENOLASCINO, F.J. Clinical-EEG relationships in mongoloid confirmed by karyotype. **Am J Ment Defic Res**, v.74, p.645-650, 1970.

ENGEL, J. Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. **Epilepsia**, v.42, p. 796-803, 2001.

EPSTEIN, C.J. **The neurobiology of down syndrome**. New York: Raven Press, p.1,1986.

FERNANDES, J.G. & SANDER, J.W.A.S. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: da Costa JC; Palmini A; Yacubian EMT; Cavalheiro, EA. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias. **Aspectos Clínicos e Cirúrgicos**. São Paulo, Lemos Editorial, v.1, p.3-20, 1998.

FISCHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W. Et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v.46(4), p.470-472, 2005.

GEORGE, T. & CAPONE, M.D. Down Syndrome: advance in molecular biology and neurosciences. **J Dev Behav Pediatr**, v.22, p.40-59, 2001.

GIBBS, E.L.; GIBBS, F.A.; HIRSCH, W. Rarity of 14 and 6 per second positive spiking among mongoloids. **Neurology**, v.14, p.581-583, 1964.

GOLDBERG-STERN, H.; STRAWSBURG, R.H.; PATTERSON, B. et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. **Brain & Development**, v.23, p.375-378, 2001.

GUERREIRO, C.A.M. & GUERREIRO, M. **Epilepsia**. Ed. Projetos Médicos - Universidade estadual de Campinas – Unicamp, 2004.

GUERRINI, R.; GENTON, P.; BUREAU, M. et al. Reflex seizures are frequent in patients with down syndrome and epilepsy. **Epilepsia**, v.31(4), p.406-417, 1990.

HAUSER, W.A. & KURLAND, L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935-1968. **Epilepsia**, v.1, p.1,1975.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2000**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/27062003censo.shtm> Acesso em: 10 set 2005.

ILAE - International League Against Epilepsy. Comission on Classification and Terminology. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v.22, p.489-501, 1981.

ILAE - International League Against Epilepsy. Comission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, v.30, p.389-399, 1989.

JACOBS, P.A. The somatic chromosomes in mongolism. **Lancet**, v.1, p.710, 1959.

JALLON, P. Incidence of first epileptic seizure in the canton of Geneva, Switzerland. **Epilepsia**, v.38(5), p. 547-552, 1997.

JOHANNSEN, P.; CHRISTENSEN, J.E.; GOLDSTEIN, H. et al. Epilepsy in down syndrome prevalence in three age groups. **Seizure**, v.5, p.121-125, 1996.

LeBERRE, C.; JOURNEL, C.; LUCAS, J. et al. L'épilepsie chez le trisomique 21. **Ann Pédiatr**, v.33(7), p.579-585, 1986.

LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **CR Acad Sei**, v.248, p.1721-2, 1959.

LI, L.M., O'DONOGHUE, M.F., SANDER, J.W.A.S. Myoclonic epilepsy of the late onset in trisomy 21. **Arq Neuropsiquiatr**, v.53(4), p. 792-4, 1995.

McNAMARA, J.O. Cellular and mollecular basis of epilepsy. **The Journal of Neuroscience**, v.14, p. 3413-3425,1994.

MOREIRA, L.M.A; EL-HANI, C.N.; GUSMAO, F.A.F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev Bras Psiquiatr**, v.22(2), p.96-99, 2000.

MUSTACCHI, Z. & ROZONE, G. Síndrome de down: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: **Cid**, 1990.

NÓBREGA, A.M.P.; NUNESMAIA, H.G.S.; VIANA, N.O. et al. Alterações eletrencefalográficas na síndrome de down. **Arq Neuropsiquiatr**, v.57(3-A), p.580-586, 1999.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Aplicación de los progresos de las neurociencias en la lucha contra los trastornos neurológicos: Informe de un grupo de estudio de la OMS. **Serie de Informes Técnicos**, p.629, 1978.

PRASHER, V.P. Epilepsy and associated effects on adaptative behaviour in adults with down syndrome. **Seizure**, v.4, p.53-56, 1995.

PUESCHEL, S.M. Perspectiva histórica. In: Pueschel, S.M. (orgs). **Síndrome de Down – hacia un futuro mejor**. Masson-Salvat, Barcelona, 1991.

PUESCHEL, S.M.; LOUIS, S.; McKNIGHT, P. Seizure disorders in down syndrome. **Arch Neurol**, Mar, v.48(3), p.318-20, 1991.

PUESCHEL, S.M. Guidelines for optimal medical care of persons with Down Syndrome. **Acta Pediatrica**, 1995.

PURI, B.K., HO, K.W., SINGH, I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. **IJCP**, v.55(7): 442-4, 2001.

ROMANO, C.; TINÉ, A.; FAZIO, G. et al. Seizures in patients with trisomy 21. **Am J Med Gen Suppl**, v.7, p. 298-30, 1990.

ROSS, M.H.; GALABURDA, A.M; KEMPER, T.L. Down's syndrome: is there a decreased population of neurons? **Neurology**, v.34, p. 909–916, 1984.

SANDER, J.W.A.S. & SHORVON, S.D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, v.50, p.839-839, 1985.

SCHAPIRO, M.B.; LUXEMBERG, J.S.; KAYE, J.A. et al. Serial quantitative CT analyses of brain morphometrics in adults Down's syndrome at different ages. **Neurology**, v.39, p.1349-1353, 1989.

SCHMIDT-SIDOR, B.; WISNIEWSKI, K.E.; SHEPARD, T.H. et al. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. **Clin Neuropathol**, v.9, p.181-190, 1990.

SCOTT, B.S.; BECKER, L.E.; PETIT, T.L. Neurobiology of Down's syndrome. **Prog Neurobiol**, v.21(3), p.199-237, 1983.

SILVA, L.M.; CIEUTA, C.; GUERRINI, R. et al. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. **Epilepsia**, v.37(10), p. 977-82, 1996.

SMITH, D.J.; STEVENS, M.E.; SUDANAGUNTA, S.P. et al. Functional screening of 2 Mb of human chromosome 21q22.2 in transgenic mice implicates minibrain in learning defects associated with Down syndrome. **Nat Genet**, v.16(1), p.28-36, 1997.

SPELLER, C.; JOHNSTON, S.; KANAGARATUM, S. Epilepsy in Down's syndrome. **Br J Psychiatr**, v.165, p.270, 1994.

STAFSTROM, C.E; PATXOT, O.F.; GILMORE, H.E. et al. Seizures in children with down syndrome: etiology, characteristics and outcome. **Dev Med Child Neurol**, v.33(3), p.191-200, 1991.

STAFSTROM, C.E. Epilepsy in Down syndrome: clinical aspects and possible mechanisms. **Am J Retard**, suppl 98, p.12-26, 1993.

STAFSTROM, C.E. & KONKOL, R.J. Infantile spasms in children with down syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v.36(7), p.576-85, 1994.

STEPHENS, T.D. & SHEPARD, T.H. The Down syndrome in the fetus. **Teratology**, v.22(1), p. 37-41, 1980.

TANGYE, S.R. The EEG and incidence of epilepsy in down's syndrome. **J Ment Defic Res**, v.23, p.17-24, 1979.

TATSUNO, M.; HAYASHI, M.; IWAMOTO, H. et al. Epilepsy in childhood Down syndrome. **Brain Dev**, v.6(1), p.37-44, 1984.

THULINE, H.C. Further notes on the etiology of Down syndrome. In: Pueschel, M.S.; Tingey, C.; Rynders, J.E.; Crocker, A.C.; Crutcher, D. (eds). **New Perspective on DS**. Baltimore. Paul H. Brookers, (Chapter's Response), p.39-45, 1987.

VEALL, R.M. The prevalence of epilepsy among Mongols related to age. **J Ment Defic Res**, v.18, p.99-16, 1974.

VENTERS, M. Reporting of Down' syndrome from birth certificate data in the State of Minnessota. **Am J Pus Health**, v.66, p.1099, 1976.

WALTER, R.D; YEAGER, C.L.; RUBIN, H.K. Mongolism and convulsive seizures. **AMA. Arch Neurol Psychiatry**, v.74 (5), p.559-63.

WISNIEWSKI, K.E.; LAURE-KAMIONOWSKA, N.; WISNIEWSKI, H.N. Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with down's syndrome. **N Engl J Med**, v.311(18), p.1187-8, 1984.

WISNIEWSKI, K.E.; WISNIEWSKI, H.M.; WEN, G.Y. Occurrence of neuropathological changes in dementia of Alzheimer's disease in Down syndrome. **Ann Neurol**, v.17, p.278-282, 1985.

WISNIEWSKI, K.E.; LAURE-KAMIONOWSKA, N.; CONNELL, F. et al. Neuronal density and synaptogenesis in the postnatal stage of brain maturation in down syndrome. In: Epstein, C.J, editor. **The neurobiology of down syndrome**, New York: Raven, pp.29-44, 1986.

WISNIEWSKI, K.E. & SCHMIDT-SIDOR, B. Postnatal delay of myelin formation in brains from down syndrome infants and children. **Clin Neuropathol**, v.8, p.5562, 1989.

WISNIEWSKI, K.E. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth and cortical dysgenesis. **Am J Med Genet Suppl**, v.7, p.274-81, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International classification of functioning and disability, beta-2 draft, full version**. Geneva: World Health Organization; July 1999.

ZIELINSKI, J.J. Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A e Oxley J (eds). **A textbook of Epilepsy**, Third edition, Churchill Livingstone, New York, p.21-48, 1988.

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este estudo tem como objetivo verificar a frequência das epilepsias na Síndrome de Down na região do Alto Tiête.

Introdução ao Estudo e ao Termo de Consentimento

Você está sendo convidado a tomar parte em um estudo de pesquisa clínica. Este termo de consentimento lhe dará informações essenciais sobre este estudo e sobre seus direitos, de modo a facilitar suas decisões. Sua concordância e assinatura indicarão que você leu e entendeu o conteúdo deste termo, que suas dúvidas foram respondidas e que você concorda voluntariamente em participar.

Propósito do estudo

Vários estudos na literatura mostram uma elevada frequência de indivíduos com síndrome de Down e Epilepsia, mas poucos são os estudos no Brasil que relacionam esta frequência. Este trabalho será desenvolvido a fim de correlacionar os casos de indivíduos com Síndrome de Down e epilepsia na região do Alto Tietê.

Possíveis benefícios

Com a análise destes resultados, espera-se investigar a associação entre a Síndrome de Down e a epilepsia, podendo levar a uma provável identificação dos genes envolvidos na epilepsia e tentar tratá-los com maior eficácia. Espera-se que as conclusões deste estudo beneficiem pacientes com Síndrome de Down assim como com Epilepsia.

Estrutura e procedimentos

Caso você concorde em tomar parte deste estudo, determinados procedimentos serão realizados logo após a assinatura do termo de consentimento.

Confidencialidade

Seu nome não será revelado em nenhum relatório ou publicação oriundo deste estudo. O sigilo de sua identidade é assegurado por normas éticas internacionais.

Participação voluntária

Sua decisão em participar deste estudo é inteiramente voluntária. Sua eventual recusa em participar não implica em qualquer penalidade. Além disso, é permitido a você se retirar do estudo em qualquer tempo, à sua escolha – igualmente sem que isto resulte em qualquer penalidade.

Iniciais do paciente:

*Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Protocolo: **Frequência das epilepsias em pacientes com Síndrome de Down na região do Alto Tietê.***

Declaro ter lido e entendido este termo, e que tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas a respeito.

Estou ciente de que, sendo voluntário a participar deste estudo, serei submetido a avaliações e questionários, sem que isto implique em qualquer custo. Autorizo que as informações decorrentes do estudo sejam divulgadas internamente entre os membros da equipe, bem como em publicações científicas, mantida minha identidade em sigilo e preservados os meus direitos legais enquanto paciente.

Declaro ainda saber que existem normas de indenização aplicáveis a pacientes voluntários em estudos clínicos, e que estas normas estão à minha disposição, sendo facultado a eu buscar meus direitos legais pelos meios que julgar convenientes, se for o caso.

Estou ciente que posso me retirar do estudo a qualquer momento, a minha livre escolha, sem que isto implique em qualquer tipo de penalidade.

_____	Data -
Paciente	
_____	Data -
Representante legal	
_____	Data -
Pesquisador	

Consentimento Informado

Eu, _____ concordo voluntariamente em participar do projeto **Avaliação da incidência das epilepsias em pacientes com Síndrome de Down na região do Alto Tietê**. Os detalhes deste estudo foram satisfatoriamente explicados e todas as minhas dúvidas respondidas.

Assinatura do paciente

Declaro que expliquei pessoalmente este termo de consentimento informado, respondendo as dúvidas apresentadas.

Assinatura do pesquisador responsável

Prof. Dr. Ricardo Mario Arida
Rua José Urbano Sanches, 233 apto. 51
Mogi das Cruzes CEP 08780-220
Telefone: 0XX-4798-2176

ANEXO B

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

Título: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DAS EPILEPSIAS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM MOGI DAS CRUZES

Área do Conhecimento: 4.01 - Medicina

Responsável pelo projeto: Prof. Ricardo Mario Arida

Aluna: Carla Andrea Brain Gamberre

Processo CEP: 075/2005

CAAE: 0050.0.237.000-05

Em reunião de 28 de junho de 2005, o Comitê de Ética aprovou a realização do projeto posto que não fere os princípios da ética em pesquisa (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Mogi das Cruzes, 29 de junho de 2005.

Prof.ª. Dr.ª. Geraldina Porto Witter
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
envolvendo Seres Humanos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)