

BMJ Best Practice

Espasmos infantis

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Novidades	28
Acompanhamento	29
Recomendações	29
Complicações	30
Prognóstico	30
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Nível de evidência	33
Referências	35
Imagens	40
Aviso legal	43

Resumo

- ◇ Síndrome epiléptica que tipicamente se apresenta na infância, com etiologia variável.
- ◇ Os espasmos podem ser flexores, extensores, uma forma mista de flexores/extensores, simétricos ou assimétricos, e geralmente ocorrem em salvas.
- ◇ A hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG) é característica, mas não se manifesta universalmente.
- ◇ É relatada uma taxa de mortalidade de 5% a 30%. Entre os sobreviventes, o atraso no desenvolvimento ocorre em 80% a 90%, e 50% a 70% desenvolvem outros tipos de convulsão posteriormente.
- ◇ As opções de tratamento incluem terapia hormonal (hormônio adrenocorticotrófico ou corticosteroides) ou vigabatrina.

Definição

Os espasmos infantis são tipos de convulsões características da síndrome de West (espasmos infantis, platô de desenvolvimento e hipsarritmia). A idade de início geralmente é de 1 mês a 1 ano com idade média de 3 a 5 meses. As convulsões são caracterizadas por uma fase inicial de contração, seguida por uma fase tônica mais prolongada. As contrações podem ser flexoras, extensoras ou uma forma mista de flexora-extensora, com contrações súbitas, geralmente bilaterais e simétricas do pescoço, tronco e membros. Pode haver uma breve perda de consciência associada. As convulsões podem ser sutis, consistindo de movimentos verticais breves da cabeça, ou podem ser desencadeadas pelo início ou fim do sono ou pela alimentação, causando confusão com o refluxo gastroesofágico no diagnóstico. Elas ocorrem tipicamente em crises ou em sequências de 20 a 100 espasmos por vez, com sofrimento visível. A etiologia é heterogênea e, em uma proporção significativa, permanece não identificada.

Um padrão de hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG) é característico, embora não se manifeste universalmente. O início dos espasmos infantis é frequentemente seguido por estabilização ou regressão do desenvolvimento subsequente. A síndrome de West é, portanto, a encefalopatia epilética infantil arquetípica. Considera-se que a rápida identificação e tratamento dos espasmos melhora o prognóstico.

Epidemiologia

A incidência varia de 0.25 a 0.60 a cada 1000 bebês nascidos vivos em todo o mundo,^{[6] [7] [8] [9]} com prevalência de 0.15 a 0.2 a cada 1000 crianças com menos de 10 anos.^{[10] [11]} Há uma pequena preponderância masculina, embora não tenha sido observada uma forte diferença entre os gêneros.

Etiologia

Mais da metade dos pacientes com espasmos infantis têm algum distúrbio subjacente como leucomalácia periventricular, encefalopatia hipóxico-isquêmica, distúrbios de migração neuronal, defeitos metabólicos e síndromes genéticas como a síndrome de Down. Muitas crianças que antes eram classificadas como idiopáticas ou criptogênicas agora estão sendo diagnosticadas com variantes nos genes associados com a encefalopatia epilética infantil precoce (EIEE). Mais de 65 genes EIEE foram identificados.^[12] Um terço das crianças com esclerose tuberosa sofrerão espasmos infantis, e essas crianças abrangem 10% daquelas com espasmos infantis.^[13]

Fisiopatologia

Apesar dos espasmos infantis terem sido relatados pela primeira vez em 1841, houve pouco progresso no entendimento da fisiopatologia e da base biológica da doença. As diversas etiologias podem convergir para uma direção final comum, culminando na manifestação compartilhada desse tipo singular e específico de convulsão. De fato, sabe-se que muitas etiologias dos espasmos infantis ativam a resposta ao estresse,^[14] incluindo o hormônio liberador de corticotrofina. Os corticosteroides exógenos formaram a base do tratamento empírico por mais de 60 anos, e a interrupção da resposta ao estresse pela terapia com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)/prednisolona pode fornecer esclarecimentos sobre a fisiopatologia. Pacientes com etiologia desconhecida têm parâmetros excitatórios mais baixos, como o óxido nítrico, e parâmetros inibitórios mais baixos, como o fator de crescimento de nervos beta, ACTH e ácido gama-

aminobutírico no líquido cefalorraquidiano.[14] Um sistema nervoso central em desenvolvimento, imaturo, também pode ser importante na patogênese.

É provável que, no futuro, vários modelos animais venham fornecer esclarecimentos adicionais sobre os mecanismos da excitabilidade elevada e da perda de inibição que culminam nesse tipo de convulsão específico da idade, na hirsarritmia no eletroencefalograma (EEG) e o consequente comprometimento cognitivo significativo.[15]

Classificação

International League Against Epilepsy (ILAE)[1] [2] [3]

Não é fácil classificar os espasmos epiléticos, incluindo os espasmos infantis. De acordo com a classificação operacional 2017 ILAE dos tipos de convulsão, os espasmos infantis podem ter um início focal ou generalizado, ou o início pode ser desconhecido.[3]

A classificação etiológica dos espasmos infantis não devem mais incluir os termos 'idiopático', 'sintomático' e 'criptogênico'. O relatório ILAE 2017 recomenda que todos as convulsões devem ser classificadas em um ou mais dos seis grupos etiológicos seguintes (dos quais estrutural, genético, metabólico e desconhecido são os mais aplicáveis ao espasmo infantil):

- Estrutural: os exemplos incluem cortical e uma lesão cerebral isquêmica
- Genética: os exemplos incluem trissomia do cromossomo 21 e mutações nos genes ARX e CDKL5.
- Metabólica: como a hiperglicemia não cetótica e os distúrbios mitocondriais
- Infecciosa
- Imune
- Desconhecida.

Rastreamento

O teste genético pré-natal pode estar disponível para futuras gestações se houver uma criança prévia com espasmos infantis e tiver um distúrbio genético específico diagnosticado.

Prevenção secundária

Todos os pacientes devem receber vigilância regular em relação ao desenvolvimento. É necessária uma abordagem multidisciplinar, incluindo fisioterapia, fonoterapia, terapia ocupacional e serviços sociais.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 7 meses manifesta episódios de movimentos verticais breves da cabeça e flexão do corpo, seguidos por extensão tônica dos braços e pernas. Esses movimentos duram de 1 a 2 segundos e ocorrem em várias salvas diárias, com 15 a 30 espasmos por salva. Os movimentos verticais da cabeça são observados principalmente ao despertar ou logo antes de adormecer. Ele nasceu com 41 semanas de gestação com peso ao nascer de 4050 gramas e com índices de Apgar 7 em 1 minuto e 8 em 5 minutos. Ele havia atingido marcos do desenvolvimento normais, mas regrediu desde o início das convulsões.

Outras apresentações

Os espasmos infantis podem manifestar-se com movimentos sutis verticais da cabeça ou simplesmente com palpações dos olhos. Os espasmos podem ser assimétricos ou unilaterais, quando se deve suspeitar de uma causa lesional ou estrutural.^{[4] [5]} O sofrimento óbvio que se segue à flexão do corpo e aos punhos cerrados enrijecidos frequentemente gera um diagnóstico equivocado de cólica infantil ou de doença do refluxo gastroesofágico.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Um diagnóstico preciso requer uma descrição detalhada dos episódios clínicos e análise cuidadosa do eletroencefalograma (EEG).

História

É fundamental obter uma descrição detalhada de uma testemunha ocular para todas as epilepsias. Gravações domésticas em vídeo podem ter enorme valor, e a observação direta das convulsões no ambiente clínico pode ser possível, pois as salvas tendem a ocorrer com frequência ao longo do dia.

Os espasmos são geralmente simétricos, bilaterais, com contrações breves dos grupos musculares axiais e podem afetar os flexores, extensores ou ambos. O espasmo flexor é o mais comum; no entanto, a manifestação pode ser sutil, com um simples movimento vertical breve da cabeça ou vibrações na pálpebra. No início da evolução da doença, os espasmos podem ser eventos isolados com a tendência de desenvolvimento de salvas posteriores. Salvas de até 50 a 100 espasmos seriais podem ocorrer frequentemente em 24 horas. Os espasmos podem ser desencadeados no início/fim do sono ou pela alimentação, frequentemente induzindo ao diagnóstico equivocado de refluxo gastroesofágico ou cólica infantil.

A idade típica de início é entre 1 mês e 1 ano de idade, com idade pico de início entre 3 e 5 meses. Em alguns, a manifestação pode ocorrer até os 3 anos. Pode haver história pregressa de atraso no desenvolvimento, o qual pode ser consistente com a etiologia subjacente (por exemplo, síndrome de Down). Entretanto, o início dos espasmos está frequentemente associado com a estabilização em um patamar ou a regressão do desenvolvimento, até mesmo em lactentes previamente considerados como tendo desenvolvimento normal. Na apresentação, deve-se dar atenção cuidadosa ao estado de desenvolvimento passado e atual da criança.

Uma história detalhada pré-natal e do parto pode sugerir lesões perinatais significativas com impacto no desenvolvimento cerebral, como hipóxia, acidente vascular cerebral (AVC) pré-natal/neonatal ou trombose sinovenosa. Soluços, dificuldades de alimentação com resposta de sobressalto exagerada e retardo do crescimento pômbero-estatural podem indicar uma etiologia metabólica potencial. Deve-se dar atenção cuidadosa à história familiar, que pode sugerir uma etiologia subjacente (por exemplo, esclerose tuberosa). Normalmente, há história familiar de outras síndromes epiléticas.

Exame

Um exame físico geral cuidadoso deve identificar a dismorfia e os estigmas neurocutâneos associados com síndromes genéticas comuns, como a síndrome de Down e a esclerose tuberosa. O exame físico com a lâmpada de Wood é essencial, pois as máculas hipomelanóticas (em formato de folha) típicas da esclerose tuberosa podem não ser observadas na sua ausência. As lesões ficam fluorescentes sob a luz ultravioleta.

Os parâmetros de crescimento, incluindo perímetro cefálico, devem ser anotados precisamente em tabelas apropriadas. A microcefalia na apresentação pode sugerir malformações cerebrais estruturais, lesões perinatais, eventos vasculares, distúrbios metabólicos hereditários ou infecções intrauterinas.

O exame físico de tônus e os padrões de movimento podem revelar hipotonia troncular ou espasticidade periférica. Assimetria ou déficit focal no exame físico podem sugerir malformações corticais, lesões com efeito de massa, infecção ou lesão precedente no cérebro em desenvolvimento. Entretanto, na apresentação, o exame físico neurológico inicial pode ser normal e fornecer poucas informações.

Um exame físico cardiovascular pode identificar comorbidades de esclerose tuberosa ou síndromes genéticas como a síndrome de Down. O exame oftalmológico pode sugerir uma síndrome subjacente ou infecção perinatal (por exemplo, citomegalovírus [CMV] ou toxoplasmose).

É importante registrar o estado de desenvolvimento pré-mórbido na apresentação, pois o lactente pode possuir desenvolvimento adequado para a idade ou características de atraso no desenvolvimento. O atraso pode ocorrer em todas as áreas de desenvolvimento, incluindo coordenação motora fina, coordenação motora grossa, fala e linguagem e visão.

[Fig-1]

eletroencefalograma (EEG)

Deve-se realizar um EEG em todos os pacientes assim que houver suspeita do diagnóstico. Em geral, ele revela hipsarritmia, embora não de maneira universal.[26] A hipsarritmia é caracterizada por uma espícula aleatória de alta voltagem e ondas lentas de amplitude variável, surgindo de focos múltiplos que variam com o tempo. A atividade de fundo é assíncrona e geralmente caótica.[27] Há maior probabilidade de hipsarritmia típica nas fases precoces dos espasmos infantis e em pacientes mais jovens.[26] Ela pode evoluir com o tempo para descargas epileptiformes interictais e multifocais. O EEG interictal é muito anormal nessa síndrome, mas ocasionalmente é apenas anormal durante o sono. A hipsarritmia pode desaparecer durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM) e é observada com maior sensibilidade durante outros estágios do sono.

Se há forte suspeita clínica de espasmos infantis, é necessário um registro de sono prolongado, pois o padrão hipsarrítmico típico pode não ser percebido.[26]

A hipsarritmia pode ser assimétrica, sugerindo epilepsia lesional, malformação cortical ou distúrbio de migração neuronal. A hipsarritmia modificada pode ser mais sincrônica, menos simétrica e mostrar mais alterações focais ou áreas de atenuação.

O EEG ictal é variável, mas pode mostrar supressão, atividade rápida ou atenuação da atividade de fundo (uma resposta eletrodecremental), que pode ser precedida por ondas lentas de vértice de alta amplitude ou atividade tipo fusiforme.

Não existe consenso sobre o tipo exato de anormalidade do EEG necessária para estabelecer o diagnóstico. Da mesma forma, a relação temporal entre a remissão da atividade ictal e a melhora do EEG não é claramente delineada.[26]

[Fig-2]

Exames por imagem

Uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica pode identificar anormalidades migratórias e estruturais subjacentes. O exame pode mostrar áreas de malformação ou lesões secundárias a hemorragia, infecção, infarto ou tumor (por exemplo, calcificação, porencefalia [cisto ou cavidade no hemisfério cerebral] e encefalomalácia [amolecimento do tecido cerebral]). Sinais de esclerose tuberosa podem ser observados, incluindo hamartomas corticais, nódulos subependimários e astrocitomas subependimários de células gigantes. Padrões anormais característicos podem sugerir síndromes neurocutâneas ou neurometabólicas. Entretanto, os exames de neuroimagem podem ser inteiramente normais.

Uma tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica é menos sensível e deve ser considerada apenas se a RNM não for inicialmente de fácil obtenção.

[Fig-3]

Investigações laboratoriais

Os exames iniciais na apresentação devem incluir glicose plasmática, cálcio e magnésio séricos, testes da função hepática e renal, culturas de urina e sangue e hemograma completo. A análise por hibridização genômica comparativa (CGH) por microarray é atualmente recomendada para a maioria dos pacientes. O National Infantile Spasms Consortium dos EUA recomenda que o lactato sérico, aminoácidos séricos e ácidos orgânicos urinários devem ser realizados em todas as crianças nas quais não há causa aparente identificada.[28] Se a CGH por microarray não estiver disponível, deve proceder-se a análise cromossômica.

Investigações subsequentes

Outros testes dirigidos devem ser considerados. Eles podem ser orientados por consulta com um geneticista, um neurologista pediátrico ou um especialista em distúrbios metabólicos. As investigações podem incluir:

- Rastreamento metabólico: isso pode incluir lactato sérico, piruvato, amônia sérica, biotinidase, aminoácidos na urina e no soro, e alfa-aminoadípica semialdeído desidrogenase da urina
- Um rastreamento para infecções intrauterinas, incluindo citomegalovírus (CMV) e toxoplasmose (anticorpos para toxoplasma e CMV, e reação em cadeia da polimerase [PCR] para CMV na urina)
- Outros testes genéticos: devem incluir hibridização genômica comparativa (CGH) por microarray para deleções e duplicações e análises de mutação genética específica, como nos genes CDKL5,

STXBP1 ou ARX. Muitos centros estão oferecendo agora painéis genéticos como um método rápido e custo-efetivo de análise de diversos genes simultaneamente.[29]

- Ecocardiografia e ultrassonografia renal se houver evidências clínicas ou radiológicas de esclerose tuberosa
- Revisão oftalmológica para evidências de coriorretinite em infecções intrauterinas
- Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR): deve incluir glicose e lactato no LCR pareado com plasma, aminoácidos, piridoxal 5-fosfato e metiltetraidrofolato.

Fatores de risco

Fortes

malformação cerebral

- Qualquer malformação cerebral é um fator de risco, especialmente um distúrbio de migração neuronal como a lisencefalia. A síndrome de Aicardi ligada ao cromossomo X é uma condição rara, mas que se manifesta frequentemente com espasmos infantis.[16] [17] [18]

síndrome neurocutânea

- Associada aos espasmos infantis: principalmente, a esclerose tuberosa. A esclerose tuberosa causada por mutações no TSC2 é um fator de risco particularmente forte. Até um terço das crianças com esclerose tuberosa podem desenvolver espasmos infantis.[13]

evento vascular pré-natal ou perinatal

- A encefalomalácia pode resultar de lesão vascular pré-natal ou perinatal. Outros fatores de risco são hemorragia intraventricular pós-parto observada em lactentes prematuros, encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal e lesão traumática no parto.[19] [20]

infecções intrauterinas ou perinatais

- Elas incluem herpes simples, citomegalovírus, toxoplasmose e vírus da imunodeficiência humana (HIV).[20]

distúrbio metabólico hereditário

- Uma ampla gama de distúrbios metabólicos, incluindo distúrbios mitocondriais, como a síndrome de Leigh, e aminoacidopatias, como a hiperglicinemia não cetótica, pode se manifestar nos espasmos infantis.[21] [22] [23]
- Outras doenças metabólicas incluem anomalias no transportador de glicose, homocitrulinemia, fenilcetonúria, doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia neonatal, deficiência de piridoxina, deficiência de piridoxal 5-fosfato, distúrbios do metabolismo de folato cerebral, doença de Menkes e deficiência de biotinidase.

distúrbios genéticos

- Defeitos de deleção ou duplicação, como trissomia do cromossomo 21, e mutações nos genes ARX e CDKL5 são causas genéticas bem estabelecidas de espasmos infantis.

Fracos

história familiar

- Um irmão ou outro membro da família com doença genética ou metabólica diagnosticada aumenta o risco de espasmos infantis.

trombose sinovenosa neonatal

- Lactentes com trombose do sistema venoso profundo apresentam risco.[24]

lesão cerebral pós-parto

- Qualquer lesão cerebral traumática pós-parto pode causar espasmos infantis.

tumores cerebrais

- Os espasmos infantis podem estar associados com tumores cerebrais, como astrocitoma e ganglioglioma.[4] [25]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem malformação cerebral, esclerose tuberosa, evento vascular pré-natal ou perinatal (acidente vascular cerebral [AVC], hemorragia intraventricular prematura, encefalopatia hipóxico-isquêmica, lesão traumática no parto) infecções intrauterinas ou perinatais, distúrbios metabólicos hereditários e distúrbios genéticos.

espasmos (comum)

- São geralmente simétricos, bilaterais, com contrações breves dos grupos musculares axiais e podem afetar os flexores, extensores ou ambos. Geralmente ocorrem em salvas e são observados frequentemente ao despertar ou adormecer. Podem ocorrer espasmos isolados.
- Os espasmos podem ser assimétricos e podem se manifestar apenas como movimentos verticais breves da cabeça ou movimentos oculares anormais. Ocasionalmente, os espasmos estão associados à alimentação.

movimentos verticais breves da cabeça (comum)

- Os lactentes podem se apresentar espasmos característicos ou somente movimentos verticais breves da cabeça.

atraso ou regressão de neurodesenvolvimento (comum)

- Os espasmos podem ocorrer em associação ao retardo do desenvolvimento. Uma característica importante do diagnóstico é a perda de capacidades adquiridas previamente, principalmente capacidades visuais. Ocasionalmente, o desenvolvimento pode não estar afetado na apresentação.

máculas hipomelanóticas (em formato de folha) (comum)

- Lesões hipopigmentadas da pele estão associadas à esclerose tuberosa. Pode ser difícil observá-las a olho nu, mas são facilmente observadas com o exame da lâmpada de Wood, em que as lesões ficam fluorescentes sob a luz ultravioleta.

[Fig-1]

Outros fatores de diagnóstico

idade de início de 3-12 meses (comum)

- O início é mais comum entre as idades de 3 e 12 meses, mas pode ocorrer tardiamente até 3 anos ou precocemente, com 1 mês.

complicação perinatal (comum)

- Incluem hipóxia no parto, lesão traumática no parto ou infecções intrauterinas/perinatais.

movimentos oculares anormais (comum)

- Pode ser o único sintoma manifesto.

microcefalia (comum)

- Pode indicar uma causa subjacente, como malformações cerebrais estruturais, lesões perinatais, distúrbios neurometabólicos ou infecções intrauterinas.

anormalidades do sistema motor (comum)

- O exame neurológico pode revelar um tônus motor anormal. A criança pode aparentar flacidez se o tônus troncular estiver baixo, ou pode haver hipertonía com espasticidade.
- Sinais neurológicos focais são raros, mas podem indicar uma anormalidade cerebral focal subjacente.[4]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> Geralmente revela hipsarritmia,[26] que é caracterizada por uma espícula aleatória de alta voltagem e ondas lentas de amplitude variável, surgindo de focos múltiplos que variam com o tempo. A atividade de fundo é assíncrona e geralmente caótica.[27] [Fig-2] Há maior probabilidade de hipsarritmia típica nas fases precoces dos espasmos infantis e em pacientes mais jovens.[26] Ela pode evoluir com o tempo para descargas epileptiformes interictais e multifocais. A hipsarritmia pode ser assimétrica, sugerindo epilepsia lesional, malformação cortical ou distúrbio de migração neuronal. O EEG interictal é muito anormal nessa síndrome, mas ocasionalmente apenas durante o sono. A hipsarritmia pode desaparecer durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM) e é observada com maior sensibilidade durante outros estágios do sono. Se há forte suspeita clínica de espasmos infantis, é necessário um registro de sono prolongado, pois o padrão hipsarrítmico típico pode não ser percebido.[26] O EEG ictal é variável, mas pode mostrar supressão, atividade rápida ou atenuação da atividade de fundo (uma resposta eletrodecremental), que pode ser precedida por ondas lentas de vértice de alta amplitude ou atividade tipo fusiforme. Não existe consenso sobre o tipo exato de anormalidade do EEG necessária para estabelecer o diagnóstico. Da mesma forma, a relação temporal entre a remissão da atividade ictal e a melhora do EEG não é claramente delineada.[26] 	hipsarritmia ou hipsarritmia modificada
glicose plasmática <ul style="list-style-type: none"> Para descartar hipoglicemia. 	normal
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> Para descartar hipocalcemia. 	normal
magnésio sérico <ul style="list-style-type: none"> Para descartar hipomagnesemia. 	normal
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Creatina quinase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e fosfatase alcalina elevadas. Anormalidades observadas com infecções intrauterinas, como citomegalovírus (CMV) e toxoplasmose. 	podem revelar anormalidades
testes de função renal <ul style="list-style-type: none"> Como uma investigação inicial. 	normal
hemocultura e cultura de urina <ul style="list-style-type: none"> Para descartar possível causa infecciosa de uma convulsão. 	normal
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Para descartar possível causa infecciosa de uma convulsão. 	normal

Exame	Resultado
hibridização genômica comparativa (CGH) em microarranjos <ul style="list-style-type: none"> • Pode detectar rearranjos genômicos de escala intermediária que não foram detectados por meio de análise cromossômica padrão. • Se a CGH por microarray não estiver disponível, deve proceder-se a análise cromossômica. 	pode revelar deleções e duplicações

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> • Uma RNM cranioencefálica pode identificar anormalidades migracionais e estruturais subjacentes. • O exame pode mostrar áreas de malformação ou lesões secundárias a hemorragia, infecção, alterações císticas, encefalomalácia, infarto, infecção ou tumor. • Hamartomas corticais, nódulos subependimários e astrocitomas subependimários de células gigantes podem ser observados na esclerose tuberosa. [Fig-3] • As lesões podem sugerir outras etiologias, incluindo várias síndromes neurocutâneas e defeitos congênitos do metabolismo. • O exame pode estar completamente normal. 	anormalidades estruturais e parenquimatosas
tomografia computadorizada (TC) cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Uma TC cranioencefálica é menos sensível e deve ser considerada apenas se não for possível realizar uma RNM. 	anormalidades estruturais e parenquimatosas
lactato sérico/piruvato <ul style="list-style-type: none"> • Elevados em distúrbios mitocondriais. 	pode estar elevada
amônia sérica <ul style="list-style-type: none"> • Indica defeitos no ciclo de ureia ou acidemias orgânicas. 	pode estar elevada
aminoácidos séricos <ul style="list-style-type: none"> • Para detectar defeitos congênitos de metabolismo (por exemplo, hiperglicinemia não cetótica, homocitrulinemia e fenilcetonúria). 	podem revelar anormalidades variadas
aminoácidos na urina e ácidos orgânicos <ul style="list-style-type: none"> • Para detectar defeitos congênitos de metabolismo (por exemplo, hiperglicinemia não cetótica, homocitrulinemia e fenilcetonúria). 	podem revelar anormalidades variadas
cultura de citomegalovírus (CMV), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou sorologia <ul style="list-style-type: none"> • Imunoglobulina G (IgG) e/ou imunoglobulina M (IgM) para o CMV. 	positivas para infecção por CMV
sorologia para toxoplasmose <ul style="list-style-type: none"> • IgG e/ou IgM para toxoplasmose. 	positiva para infecção por toxoplasmose
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> • Rabdomiomas sugerem esclerose tuberosa. 	pode revelar rabdomiomas
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> • Angiomiolipomas sugerem esclerose tuberosa. 	pode revelar angiomiolipomas renais

Exame	Resultado
exame oftalmológico <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades incluem coriorretinite em infecções intrauterinas e hamartomas na esclerose tuberosa. 	anormalidades variadas
biotinidase <ul style="list-style-type: none"> Indica deficiência de biotinidase. 	pode estar baixo
alfa-aminoadípica semialdeído desidrogenase na urina <ul style="list-style-type: none"> Sugere epilepsia dependente de piridoxina. 	pode estar elevada
exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) <ul style="list-style-type: none"> Baixa proporção LCR/sangue de glicose em defeitos no transportador de glicose, alto lactato no LCR em distúrbios mitocondriais. Várias anormalidades de aminoácidos sugerem uma aminoacidopatia. 	baixa proporção LCR/sangue de glicose, alto lactato no LCR
análise de mutação genética <ul style="list-style-type: none"> Vários genes, especialmente o CDKL5 ou o ARX. 	pode revelar mutações de sentido incorreto e duplicações e deleções em pequena escala
análise cromossômica <ul style="list-style-type: none"> Útil no diagnóstico de determinados distúrbios genéticos quando a CGH por microarray não está disponível. 	pode revelar deleções e duplicações

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet)	<ul style="list-style-type: none"> Uma epilepsia intratável com convulsões iniciadas no primeiro ano de vida. As crianças afetadas têm convulsões unilaterais ou generalizadas, febris e afebris, prolongadas e repetidas, assim como mioclonia interictal e ataxia. Predominam as crises tônico-clônicas generalizadas noturnas. Há incapacidade intelectual leve a grave e anormalidades motoras variáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> O eletroencefalograma (EEG) pode ser normal no início. Entretanto, o EEG posterior na evolução da doença é anormal. Contrações mioclônicas maciças estão associadas a surtos de espículas e ondas irregulares ou à poliespícula e ondas, no EEG. O EEG interictal pode ser normal no primeiro ano de vida, mas gradualmente torna-se anormal com a desaceleração da atividade de fundo. As características do sono são geralmente mantidas. Um terço das crianças apresentam mutações de novo do gene SCN1A.[30]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Convulsões infantis familiares benignas	<ul style="list-style-type: none"> • Uma entidade clínica caracterizada por convulsões focais com ou sem generalização secundária, ocorrendo em salvas. • Início entre 4 e 8 meses de idade. O desenvolvimento psicomotor é normal e as convulsões geralmente remitem dentro do primeiro ano de vida. • O modo de herança é autossômico dominante.[31] 	<ul style="list-style-type: none"> • O EEG interictal é normal. O EEG ictal apresenta descarga difusa com início na região occipital central. • Os achados laboratoriais, radiológicos e neurológicos são normais. • Uma condição genética heterogênea com loci mapeados nos cromossomos 16 e 19.
Mioclonia noturna neonatal benigna	<ul style="list-style-type: none"> • Uma condição não epiléptica caracterizada por contrações mioclônicas que ocorrem apenas durante o sono e cessam abruptamente quando a criança acorda. • É frequentemente confundida com crises epiléticas durante a primeira infância. • Remite em até 1 ano de idade.[32] 	<ul style="list-style-type: none"> • O EEG é normal.
Refluxo gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • O refluxo pode mimetizar as convulsões, especialmente no lactente e neonato. • A síndrome de Sandifer é uma variante que manifesta-se com torção do tronco e pescoço. 	<ul style="list-style-type: none"> • O EEG é normal. • Os estudos de pHmetria demonstram pH anormalmente baixo.
Mioclonia benigna da primeira infância	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome similar aos espasmos infantis com características de espasmos de flexão na primeira infância. • A série de espasmos pode ocorrer durante o estado de vigília, durante o sono e imediatamente após o despertar. • Não há comprometimento mental e psicomotor, e os lactentes têm desenvolvimento normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • O EEG é normal durante o estado de vigília e sono.

Critérios de diagnóstico

Tríade de diagnóstico

O diagnóstico requer a presença de:

- Espasmos flexores, extensores ou mistos
- Regressão ou estabilização do platô de desenvolvimento
- Hipsarritmia ou hipsarritmia modificada no eletroencefalograma (EEG).

Abordagem passo a passo do tratamento

Apesar dos espasmos infantis terem sido descritos pela primeira vez há mais de 150 anos, o tratamento ainda é em grande parte empírico. Relatou-se mais de 30 medicamentos em associação ao tratamento, mas as evidências são extremamente limitadas a estudos prospectivos e retrospectivos. Os ensaios clínicos randomizados e controlados têm números relativamente pequenos, e as diferenças na posologia dos medicamentos e das preparações no mundo todo tornam difícil a metanálise.

Os pacientes devem ser encaminhados ao neurologista pediátrico para o tratamento de espasmos infantis. O tratamento efetivo deve produzir a cessação dos espasmos e a resolução da hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG).^[33] Entretanto, a relação temporal entre a cessação da atividade ictal e a melhora do EEG não está delineada. Após a resolução dos espasmos, muitos lactentes continuam a ter o EEG anormal, o que pode refletir a etiologia subjacente ou o desenvolvimento de outros tipos de convulsão.^[26]

Há hipóteses de que a rápida resolução dos espasmos leva à redução das taxas de epilepsia subjacentes, mas há poucas evidências para dar suporte a isso. Entretanto, o controle precoce dos espasmos pode gerar desfechos melhores no desenvolvimento.^{[26] [34] [35] [36] 1[C]Evidence}

Terapia inicial

Pesquisas nos EUA e no Reino Unido indicaram que tratamentos hormonais (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ou prednisolona) e vigabatrina são os agentes de primeira linha mais comumente utilizados.^[36] A terapia hormonal geralmente é a opção preferencial inicial;^{2[B]Evidence} no entanto, se no momento do diagnóstico se souber que o lactente tem esclerose tuberosa, a vigabatrina é comumente administrada como tratamento inicial.^{3[B]Evidence} Os resultados de uma revisão sistemática sugeriram que o tratamento hormonal (ou seja, prednisolona ou ACTH) permite a resolução mais rápida dos espasmos e em mais lactentes que a vigabatrina.^{[26] 4[B]Evidence} Entretanto, diferenças menos marcadas foram observadas nas taxas subsequentes de recidiva durante o acompanhamento, e é importante notar que alguns dos ensaios contabilizados excluíram pacientes com esclerose tuberosa. Os desfechos em termos de desenvolvimento pareceram ser melhores com o tratamento hormonal que com a vigabatrina em lactentes, em que não foi encontrada nenhuma causa subjacente para seus espasmos. Há evidências emergentes que o tratamento inicial com terapia hormonal combinada e a vigabatrina pode ser mais eficaz do que qualquer tratamento isolado.^[40] A dose do agente de primeira linha utilizado deve ser ajustada para atingir o efeito máximo o quanto antes.

Terapia hormonal

As modalidades de tratamento hormonais incluem ACTH e prednisolona oral e tem sido a base do tratamento por mais de 60 anos. No Reino Unido, a prednisolona é recomendada como terapia de primeira linha, embora o ACTH seja recomendado como tratamento de primeira linha em um relatório de consenso nos EUA.^[33] Na Europa, Japão e no Reino Unido, os compostos sintéticos de ACTH (por exemplo, tetracosactida/tetracosatrina, cosintropina) são utilizados; enquanto nos EUA, os compostos naturais (por exemplo, corticotrofina) são preferidos. Isso torna difícil a metanálise. De fato, a dose ideal e a duração do tratamento permanecem indefinidas por uma base de evidências, embora seja recomendado, em geral, um ciclo curto de aproximadamente 2 semanas, seguido por redução gradual.

É difícil comparar estudos que avaliam a eficácia de altas doses em oposição a baixas doses de ACTH devido ao uso de diferentes compostos e cálculos de dosagem (peso corporal/ área de superfície).

Entretanto, evidências atuais indicam que a alta dose de ACTH não é superior à baixa dose na eliminação inicial dos espasmos.[14] [41] 5[B]Evidence Isso contrasta com alguns ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) prévios que indicaram uma taxa de resposta mais alta para as altas doses de ACTH em comparação com as baixas doses.[36] Uma revisão sistemática concluiu que os corticosteroides em altas doses são tão efetivos quanto o ACTH em baixas doses, mas inferiores ao ACTH em altas doses.[42] Entretanto, uma diretriz da American Academy of Neurology concluiu que o ACTH em baixas doses é provavelmente tão efetivo quanto o ACTH em altas doses para o tratamento de curta duração de espasmos infantis. Também foi observado que as evidências são insuficientes para recomendar o uso de corticosteroides para o tratamento de curta duração de espasmos infantis.[36] Poucos estudos avaliaram os desfechos do desenvolvimento em longo prazo relacionados à dosagem do ACTH, mas atualmente não há relatos de diferenças significativas no estado do desenvolvimento em 1 ano entre ACTH em altas e baixas doses.[26] Embora nenhum ensaio clínico definitivo tenha determinado a superioridade do ACTH em doses altas ou baixas no tratamento dos espasmos infantis, a terapia com baixas doses pode ser preferível em razão de sua eficácia comparativa e do risco reduzido de efeitos adversos.

A prednisolona oral é geralmente utilizada como terapia hormonal de primeira linha no Reino Unido. Poucos ensaios clínicos avaliaram a eficácia da prednisolona oral comparada ao placebo, e alguns estudos sugerem que as taxas de resposta ao tratamento com corticosteroides orais em baixas doses são comparáveis à taxa de remissão espontânea, com base em estudos da história natural.[26] A prednisolona oral em altas doses (isto é, 40-60 mg/dia) tem taxa de remissão do espasmo de 70%, comparada com 76% para o ACTH. Entretanto, demonstrou-se que a prednisolona oral em baixas doses (isto é, 2 mg/kg/dia) é menos eficaz quando comparada com o ACTH, com taxas de resposta de 30.8% comparadas com 66.7% para o ACTH.[26]

O ACTH deve ser administrado por injeção intramuscular diariamente ou em dias alternados e, conseqüentemente, devido à facilidade e à aceitação da administração, a prednisolona oral em altas doses geralmente é preferida. A terapia hormonal pode ter efeitos adversos significativos que devem ser monitorados. Estes incluem hipertensão, que pode exigir tratamento, hiperglicemia (que requer urinálises regulares), imunossupressão (deve-se verificar se há infecção por varicela e o estado da vacinação), aumento no apetite, ganho de peso, alterações de comportamento, irritabilidade, irritabilidade gástrica (agentes gastroprotetores devem ser considerados) e distúrbios de sono. Os efeitos adversos da corticoterapia em longo prazo podem ser minimizados pela limitação da duração do tratamento.

Vigabatrina

A vigabatrina é indicada como tratamento de primeira linha em lactentes com esclerose tuberosa.[13] [26] [43] 3[B]Evidence Ela também mostrou ser mais efetiva que a hidrocortisona nesses pacientes.[26] A vigabatrina é facilmente administrada e considerada relativamente segura.[43] Ela tem sido utilizada fora dos EUA por mais de 15 anos no tratamento de espasmos infantis.

O tratamento inicial com vigabatrina em altas doses é sustentado por um ECRC que comparou a eficácia de altas doses em oposição a baixas doses de vigabatrina em pacientes com espasmos infantis de todas as etiologias.[44] A vigabatrina em altas doses foi superior em termos de resposta inicial[6[A]Evidencee de taxas de recidiva.7[A]Evidence A incidência de eventos adversos relacionados à vigabatrina foi baixa, mas os autores ressaltam que esse estudo foi conduzido antes do reconhecimento da perda de campo visual associada à vigabatrina.

Os efeitos colaterais comumente observados da vigabatrina incluem letargia, irritabilidade, dificuldades de sono e de alimentação, constipação e hipotonia.[45] [46] [47] [48] Oito anos após seu licenciamento, relatos de anomalias assintomáticas e sintomáticas no campo visual com perda da visão periférica em adultos e crianças tratados com vigabatrina sugeriram uma ligação causal potencial. Isso ocorre em menos da metade dos adultos e em um terço das crianças expostos à vigabatrina.[49] A fisiopatologia não é clara. Fatores potencialmente associados ao aumento do risco de perda de campo visual associado à vigabatrina incluem sexo masculino, idade avançada, dose média diária, dose cumulativa e duração do tratamento. Também pode existir uma predisposição genética.[49] A perda de campo visual associada à vigabatrina pode ocorrer dentro de 6 semanas a partir do início do tratamento. Depois que a perda ocorre, ela geralmente é considerada irreversível e, caso o tratamento continue, é progressiva,[49] embora existam outros relatos de que ela possa melhorar ou permanecer estável quando o tratamento é interrompido.[49] A prevalência de dano à retina induzido por vigabatrina em pacientes tratados por menos de 6 meses foi constatada como baixa, em 5.3%.[50] Outro estudo relatou um risco ainda menor (3.2%) de desenvolver perda clinicamente significativa do campo visual associada à vigabatrina após menos de 6 a 9 meses de terapia com este fármaco.[51]

Embora sejam indicadas avaliações de campo visual regulares a cada 6 meses nos pacientes que façam uso de vigabatrina, não há meios confiáveis de avaliar isso em crianças.[26] [49] Estudos prospectivos adicionais são necessários para determinar o ciclo natural e identificar os fatores de risco potenciais para a perda de campo visual associada à vigabatrina.

Em comparação ao placebo, a vigabatrina promove a cessação dos espasmos em 35% versus 10% dos pacientes,[52] e é consistentemente mais efetiva em pacientes com esclerose tuberosa que naqueles sem tal afecção. Em crianças sem esclerose tuberosa, no entanto, as evidências indicam que o ACTH é mais eficaz que a vigabatrina, com resposta eletroclínica melhor em curto prazo.[36] É mais provável que a vigabatrina em altas doses promova a cessação inicial do espasmo, com taxas de recidiva reduzidas em 3 anos.[44] Embora seja necessário considerar o risco de perda de campo visual associada à vigabatrina, a síndrome de West é geralmente uma encefalopatia epilética devastadora, e os possíveis efeitos adversos devem ser ponderados tendo em vista os impactos potencialmente benéficos da cessação precoce dos espasmos sobre os desfechos do desenvolvimento posteriores.

Há novos relatos de alterações de sinal na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica em crianças recebendo vigabatrina para espasmos infantis. Essas mudanças, que são dose-dependentes,[53] [54] afetam predominantemente os gânglios da base, o tálamo, o núcleo dentado e o tronco encefálico. Elas têm significância clínica desconhecida e geralmente remitem quando a terapia é descontinuada.[36] Uma revisão retrospectiva de crianças envolvidas no estudo International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) mostrou que 6.5% das crianças com espasmos infantis desenvolveram um distúrbio do movimento (DM) após o início da administração de anticonvulsivantes, incluindo a vigabatrina. Em 1.6% da coorte total estudada de espasmos infantis, esse DM remitiu espontaneamente sem modificação da terapia com vigabatrina. Em um total de 1.6% da coorte total, o início do DM teve uma relação temporal próxima com o início da vigabatrina e remitiu com sua supressão, sugerindo que, para esses pacientes, as alterações na RNM e o início do DM podem ser, de fato, um efeito colateral reversível da vigabatrina. Entretanto, em 3.2% dos casos, o DM persistiu apesar da descontinuação da vigabatrina. Foi postulado que nesses pacientes a vigabatrina revela e reduz o limiar para um distúrbio do movimento subjacente; sua persistência apesar da supressão da terapia torna improvável o papel causal direto.[53]

Piridoxina ou piridoxal fosfato

Não há ensaios clínicos randomizados e controlados avaliando a função da piridoxina no tratamento de espasmos infantis,[26] [36] apesar de ser favorecida como uma modalidade de tratamento de primeira linha no Japão. Evidências de estudos prospectivos não controlados indicam que a taxa de resposta é similar à taxa de remissão espontânea predita.[36]

O tratamento com piridoxina deve ser considerado em pacientes que são refratários ao tratamento de primeira linha e nos quais a etiologia não é aparente.[55]

A deficiência de piridox(am)ina 5'-fosfato oxidase (PNPO) raramente tem sido relatada como a causa do espasmo infantil. A epilepsia dependente de Piridoxal 5'-fosfato é causada por alterações ou mutações no gene PNPO. Esta é uma condição potencialmente tratável e o piridoxal fosfato (a forma ativa da piridoxina) deve ser considerado no tratamento do espasmo infantil que não responde aos tratamentos de primeira linha.[56]

Pacientes refratários ou recidiva

Após a cessação dos espasmos iniciais, aproximadamente 64% dos pacientes inicialmente tratados com vigabatrina e 60% dos pacientes randomizados que receberam tratamentos hormonais subsequentemente apresentaram recidiva.[26] 8[A]Evidence As taxas de recidiva podem ser menores para os pacientes que inicialmente receberam vigabatrina em altas doses (11.8%) e tiveram tempo de recidiva mais longo (162 dias), que para aqueles que receberam inicialmente vigabatrina em baixas doses (25% e 45 dias).[44] Não são observadas diferenças significativas entre altas e baixas doses de ACTH, embora os pacientes possam sofrer recidiva durante a fase redução/desmame da terapia hormonal.

Não há consenso baseado em evidências estabelecido para o manejo dos pacientes que não respondem aos tratamentos iniciais ou que subsequentemente apresentam recidiva. Deve-se considerar a otimização das posologias terapêuticas dos medicamentos escolhidos e um teste terapêutico com agentes de primeira linha alternativos. Um teste terapêutico com terapia hormonal deve ser considerado naqueles pacientes que não respondem à vigabatrina, e a vigabatrina deve ser considerada para aqueles que não respondem à terapia hormonal. As características e necessidades específicas de cada criança e cuidadores devem ser consideradas.

As opções após a terapia hormonal ou a vigabatrina incluem uma ampla gama de medicamentos antiepiléticos.[57] Elas incluem:

- Ácido valproico (atenção é necessária para pacientes com suspeita de doença mitocondrial)
- Benzodiazepínicos
- Topiramato
- Levetiracetam.

Um ensaio clínico randomizado e controlado com 50 pacientes comparou o topiramato com o nitrazepam como medicamentos de primeira linha no tratamento de espasmos infantis.[58] A interrupção dos espasmos ocorreu em 12 lactentes (48%) no grupo do topiramato e em 4 lactentes (16%) no grupo do nitrazepam. No entanto, ainda faltam evidências da superioridade de qualquer anticonvulsivante em pacientes refratários.

Uma dieta cetogênica também pode ser considerada. Não há evidências suficientes para recomendar anticonvulsivantes alternativos ou uma dieta cetogênica como opções de tratamento de primeira linha.[36]

Cirurgia

Uma avaliação de cirurgia para epilepsia deve ser considerada para os pacientes com espasmos assimétricos, atípicos ou com outra sugestão de focalidade na semiologia das convulsões, sustentada pela identificação da lesão em exames de neuroimagem e pela localização no EEG. Os critérios para a seleção de pacientes para avaliação cirúrgica devem incluir os seguintes itens:

- Espasmos infantis refratários ao tratamento clínico
- Ausência de evidências de lesão cerebral difusa em estudos de imagem e anormalidades focais no EEG
- Anormalidade focal em exames de neuroimagem (por exemplo, RNM ou tomografia por emissão de pósitrons [PET])
- Ausência de evidências de doença metabólica ou degenerativa.

Recomenda-se realizar a avaliação cirúrgica em um centro especializado, após avaliação completa por uma equipe multidisciplinar. A família deve ser adequadamente orientada com relação aos potenciais desfechos positivos e negativos e sobre qualquer déficit neurológico pós-operatório que possa acontecer.[33] [59]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
<div> <div></div> <div>lesão focal operável</div> </div>	1a	terapia hormonal ou vigabatrina
	2a	trocar para terapia de primeira linha alternativa
	3a	piridoxina ou piridoxal fosfato
	4a	anticonvulsivante alternativo ou dieta cetogênica
	mais	cirurgia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

1a terapia hormonal ou vigabatrina

Opções primárias

» **prednisolona**: 10 mg por via oral quatro vezes ao dia por 2 semanas inicialmente, se os espasmos persistirem até o dia 7 aumentar para 20 mg três vezes ao dia por 2 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 2 semanas. A dose é a prescrita no protocolo do ensaio clínico UKISS. 16239177 Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol. 2005 Nov;4(11):712-7.

OU

» **tetracosactida**: 0.5 mg por via intramuscular (depósito) em dias alternados por 2 semanas inicialmente, se os espasmos persistirem até o dia 7 ou reaparecerem na segunda semana, aumentar para 0.75 mg em dias alternados para as doses remanescentes, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 2 semanas. ACTH sintético. A dose é a prescrita no protocolo do ensaio clínico UKISS. 16239177 Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol. 2005 Nov;4(11):712-7.

OU

» **corticotropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose ACTH natural. Não está disponível em todos os países.

OU

Em curso

» **tetracosactida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **corticotropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose ACTH natural. Não está disponível em todos os países.

--E--

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **vigabatrina**: 50 mg/kg/dia por via oral inicialmente, em seguida aumentar em incrementos de 50 mg/kg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/kg/dia

» As modalidades de tratamento hormonais são a prednisolona ou o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). No Reino Unido, a prednisolona é recomendada como terapia de primeira linha, embora o ACTH seja recomendado como tratamento de primeira linha em um relatório de consenso nos EUA.^[33] O ACTH natural é conhecido como corticotrofina e pode não estar disponível em alguns países. O ACTH sintético é conhecido como tetracosactida (também conhecida como tetracosatrina), e é a forma preferida de ACTH no Reino Unido.

» Não há um consenso geral com relação à posologia ideal de ACTH.^[34] Embora nenhum ensaio clínico definitivo tenha determinado a superioridade do ACTH em doses altas ou baixas no tratamento dos espasmos infantis, a terapia com baixas doses pode ser preferível em razão de sua eficácia comparativa e do risco reduzido de efeitos adversos. Após 2 semanas de tratamento com ACTH, é recomendado um período de redução gradual. Isto pode ser feito de duas maneiras: pela substituição do ACTH por prednisolona (por exemplo, 30-40 mg/dia inicialmente e, depois, reduzindo-se a dose em 10 mg/dia a cada 5 dias); ou pela redução da dose de ACTH em um terço a cada 5 dias. Os pacientes podem sofrer recidiva durante a redução da dose de ACTH.

» Diante dos efeitos adversos da terapia hormonal (incluindo hipertensão; hiperglicemia; susceptibilidade elevada a infecções, especialmente varicela; aumento do apetite; ganho de peso; irritabilidade; irritação gástrica; e padrão de sono alterado), a avaliação clínica, incluindo a aferição da pressão arterial e

Em curso

urinálise para glicosúria, deve ser realizada anteriormente e, também, regularmente durante o curso do tratamento hormonal. Os efeitos adversos da corticoterapia em longo prazo podem ser evitados pela limitação na duração do tratamento, e efeitos adversos em curto prazo são completamente reversíveis.

» A vigabatrina é mais efetiva em crianças com esclerose tuberosa e, portanto, é a modalidade de tratamento de primeira linha preferida nesse grupo.[26] 3[B]Evidence Em crianças sem esclerose tuberosa, no entanto, as evidências até o momento indicam que o ACTH é mais eficaz que a vigabatrina, com resposta eletroclínica melhor em curto prazo.[36] Após a resposta inicial, o tratamento deve ser continuado por 6 a 12 meses, com monitoramento apropriado. Se não houver resposta até 12 semanas de tratamento, a vigabatrina deve ser descontinuada.[60]

» Os efeitos colaterais comumente observados da vigabatrina incluem letargia, irritabilidade, dificuldades de sono e de alimentação, constipação e hipotonia.[45] [46] [47] [48] Os defeitos no campo visual periférico associados à vigabatrina são bem conhecidos e geralmente considerados irreversíveis. Eles apresentam uma prevalência que varia de 10% a 40%, mas acredita-se que estejam relacionados à idade durante o tratamento e à posologia.[33] A prevalência de dano à retina induzido por vigabatrina em pacientes tratados por menos de 6 meses foi constatada como baixa, em 5.3%.[50] Os campos visuais devem ser avaliados antes do tratamento com vigabatrina, mas isso não deve protelar o início do tratamento.

» Há novos relatos de alterações de sinal na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica em crianças recebendo vigabatrina para espasmos infantis. Essas mudanças, que são dose-dependentes,[53] [54] afetam predominantemente os gânglios da base, o tálamo, o núcleo dentado e o tronco encefálico. Elas têm significância clínica desconhecida e geralmente remitem quando a terapia é descontinuada.[36] [53]

» Há evidências emergentes que o tratamento inicial com terapia hormonal combinada e a vigabatrina pode ser mais eficaz do que qualquer tratamento isolado.[40]

2a trocar para terapia de primeira linha alternativa

Em curso

- » As taxas de recidiva após receber vigabatrina (64%) e corticosteroide (60%) são comparáveis.[26] 8[A]Evidence Os pacientes podem sofrer recidiva durante a redução da dose de ACTH.
- » Em crianças que apresentam recidiva ou que não respondem, não há consenso sobre o melhor tratamento. As opções de tratamento devem ser personalizadas para cada paciente.
- » Os pacientes que não respondem ao tratamento hormonal ou que apresentam recidiva subsequente devem receber vigabatrina. Quando a vigabatrina é utilizada como terapia de primeira linha, os pacientes que não respondem ou que apresentam recidiva devem receber terapia hormonal.

3a piridoxina ou piridoxal fosfato**Opções primárias**

- » **piridoxina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

- » **piridoxal fosfato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » O tratamento com piridoxina deve ser considerado em pacientes que são refratários ao tratamento de primeira linha e nos quais a etologia não é conhecida.[55]

- » A deficiência de piridox(am)ina 5'-fosfato oxidase (PNPO) raramente tem sido relatada como a causa do espasmo infantil. O piridoxal fosfato é a forma ativa da piridoxina e pode ser considerado no tratamento do espasmo infantil que não responde aos tratamentos de primeira linha. O piridoxal fosfato não está disponível em alguns países e pode ser difícil de obter.[56]

4a anticonvulsivante alternativo ou dieta cetogênica**Opções primárias**

- » **levetiracetam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » **topiramato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

Em curso

» **ácido valproico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **clonazepam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **nitrazepam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **dieta cetogênica**

» As opções após a terapia hormonal, vigabatrina e piridoxina incluem uma ampla variedade de anticonvulsivantes (principalmente ácido valproico, benzodiazepínicos como clonazepam ou nitrazepam, topiramato e levetiracetam) ou uma dieta cetogênica. Não há evidências suficientes para recomendar anticonvulsivantes alternativos ou uma dieta cetogênica como opções de tratamento de primeira linha.[36]

■ **lesão focal operável**

mais

cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A avaliação de cirurgia para epilepsia deve ser considerada para pacientes com espasmos assimétricos, atípicos ou com outra sugestão de focalidade na semiologia da convulsão, amparada pela identificação da lesão em exames de neuroimagem e pela localização no EEG. Os critérios para selecionar os pacientes para avaliação cirúrgica incluem os seguintes: espasmo infantil refratário ao tratamento clínico; anormalidades focais no EEG; anormalidade focal em exames de neuroimagem (por exemplo, RNM ou tomografia por emissão de pósitrons [PET]); ausência de evidências de doença metabólica ou degenerativa. A provável gravidade de qualquer déficit neurológico pós-cirúrgico também deve ser cuidadosamente considerada.[33] [59]

Novidades

Terapia combinada (terapia hormonal associada à vigabatrina)

O ensaio ICISS, um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, inscreveu 377 pacientes com espasmo infantil em 102 centros e atribuiu-lhes aleatoriamente a terapia hormonal com vigabatrina (186) ou apenas terapia hormonal (191). Todos os 377 lactentes foram avaliados quanto ao desfecho primário, que foi a cessação dos espasmos entre 14 e 42 dias do início do ensaio. Nenhum espasmo foi testemunhado em 133 (72%) dos 186 pacientes recebendo terapia combinada, comparados com 108 (57%) dos 191 pacientes recebendo apenas terapia hormonal (diferença de 15%, IC de 95% 5.1 para 24.9, $P = 0.002$), demonstrando que a terapia combinada é significativamente mais eficaz.^[40] Como a duração do espasmo é vinculada negativamente ao desfecho de desenvolvimento nessas crianças, este resultado suporta o tratamento inicial com a terapia combinada em vez da terapia hormonal ou vigabatrina isolada. Aguardam-se os resultados do acompanhamento de 18 meses.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser acompanhados regularmente durante a administração do tratamento hormonal. Eles devem ser rigorosamente monitorados para avaliar a resposta ao tratamento e o progresso do desenvolvimento. É importante fornecer aos pais informações adequadas sobre o prognóstico em longo prazo, sobre os efeitos adversos dos tratamentos e sobre a etiologia subjacente. Eles devem ser orientados a procurar atendimento médico urgente se a criança apresentar piora.

Diante dos efeitos adversos da terapia hormonal (incluindo hipertensão, hiperglicemia, susceptibilidade elevada a infecções, aumento do apetite, ganho de peso, irritabilidade, irritação gástrica ou padrão de sono alterado), a avaliação clínica incluindo a aferição da pressão arterial e urinálise para glicosúria deve ser realizada anteriormente e, também, regularmente durante o ciclo do tratamento hormonal. Os efeitos adversos da corticoterapia em longo prazo podem ser evitados pela limitação na duração do tratamento.

Os defeitos no campo visual periférico induzidos pela vigabatrina são bem reconhecidos e irreversíveis. Os campos visuais devem ser avaliados antes do tratamento com vigabatrina, mas isso não deve protelar o início do tratamento. Não há consenso em relação ao esquema de monitoramento mais apropriado. Relatou-se que os defeitos do campo visual associados à vigabatrina ocorrem dentro de 6 semanas a partir do início da terapia.^[49] É necessária vigilância regular, mas isso é difícil na população pediátrica. Quando possível, recomenda-se iniciar os testes de campo visual na linha basal, 3 meses depois e a cada 6 meses durante o tratamento.

Embora existam algumas evidências novas de que a vigabatrina possa precipitar um distúrbio do movimento, não há uma relação causal direta clara. Nos pacientes que desenvolvem um distúrbio do movimento, 25% apresentam remissão quando a terapia é descontinuada; em 50% dos pacientes ele continua apesar da supressão da vigabatrina e o restante apresenta remissão espontaneamente sem nenhuma modificação na dose de vigabatrina. Atualmente, não há evidências suficientes para postular se o distúrbio do movimento é reflexo da etiologia subjacente ou se a terapia com vigabatrina é potencialmente causativa.^[53]

Instruções ao paciente

É importante que todos os membros da família, cuidadores e babás estejam cientes que a criança tem um transtorno convulsivo. Durante uma crise de espasmos, deve-se orientar os pais a permanecerem calmos e a não colocarem objetos na boca da criança.

Os pais devem ser informados que podem ocorrer outros tipos de convulsão.

A família deve ser informada de todos os efeitos adversos potenciais da terapia.

São contraindicadas vacinas de vírus vivos atenuados em pacientes recebendo terapia com hormônio adrenocorticotrófico/corticoterapia até 3 meses após o encerramento do tratamento. Estas incluem vacinas orais contra poliomielite, tríplice viral e varicela. Recomenda-se utilizar a vacina acelular contra coqueluche.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome de Lennox-Gastaut	curto prazo	alta
<p>Uma forma grave de epilepsia da infância, caracterizada pela predominância de convulsões tônicas e atônicas e crises de ausência atípicas. Essa síndrome epilética pode evoluir a partir dos espasmos infantis.</p> <p>O eletroencefalograma (EEG) mostra descargas de complexos espícula-onda lenta interictais difusas por volta de 2.5 Hz de atividade.</p> <p>A maior parte das crianças apresenta retardo psicomotor.</p>		
outras síndromes epiléticas	variável	alta
<p>A epilepsia após espasmos infantis ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes. Além da síndrome de Lennox-Gastaut, as convulsões focais com comprometimento da consciência são as mais comuns. O desenvolvimento da epilepsia, assim como o prognóstico para desenvolvimento intelectual, é fortemente determinado pela etiologia subjacente.</p> <p>Fatores que indicam mau prognóstico incluem idade precoce de início, anormalidades estruturais cerebrais e outros tipos de convulsão ocorrendo antes do início dos espasmos.</p>		
atraso do desenvolvimento	variável	alta
<p>A maior parte dos pacientes apresenta atraso do desenvolvimento, que pode vir antes ou depois do início das convulsões. São comuns dificuldades de aprendizagem, variando de leve a grave. A avaliação desenvolvimental e o suporte multidisciplinar contínuos são vitais.</p>		
expectativa de vida reduzida	variável	baixa
<p>Depende mais da etiologia dos espasmos infantis que das convulsões em si.</p>		

Prognóstico

Uma revisão de 67 estudos publicados com um período médio de acompanhamento de 31 meses revelou que 16% dos pacientes com espasmos infantis tinham desenvolvimento normal.^[33] Os desfechos desfavoráveis incluíram convulsões contínuas, problemas cognitivos e de desenvolvimento e, raramente, óbito. Uma metanálise de 2014, incluindo 55 artigos e 2967 pacientes, demonstrou achados semelhantes com um desfecho de neurodesenvolvimento favorável em 23.6% dos pacientes.^[61]

A etiologia subjacente e o tratamento precoce parecem ser fatores importantes na determinação do desfecho.

As evidências continuam a indicar que o tratamento precoce promove a melhora nos desfechos de neurodesenvolvimento. As evidências sugerem que em pacientes com espasmos criptogênicos, a terapia hormonal é superior à vigabatrina para promover melhores desfechos cognitivos.[36]

Indicadores prognósticos

O maior preditor do desfecho é a etiologia subjacente.[37] [62] Pacientes sem causa subjacente aparente têm prognóstico melhor.

Os indicadores de prognósticos adversos incluem:

- Idade de início abaixo dos 3 meses
- Presença de comprometimento neurológico preexistente ou atraso do desenvolvimento
- Ocorrência concomitante de outros tipos de convulsão
- Ausência de resposta à terapia com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Os preditores de um desfecho favorável são:[63]

- Etiologia não aparente
- Idade de início mínima de 4 meses
- Ausência de espasmos atípicos e convulsões focais
- Ausência de anormalidades assimétricas no eletroencefalograma (EEG)
- Tratamento imediato e uma resposta precoce e sustentada ao tratamento
- Desenvolvimento psicomotor normal antes do início dos espasmos.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Epilepsies: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

América do Norte

Infantile spasms: a US consensus report

Publicado por: Infantile Spasms Working Group

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

Epilepsies: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

América do Norte

Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms

Publicado por: American Academy of Neurology; Child Neurology Society

Última publicação em:
2012 (re-affirmed 2015)

Infantile spasms: a US consensus report

Publicado por: Infantile Spasms Working Group

Última publicação em:
2010

Nível de evidência

1. Escore do teste cognitivo e incidência de epilepsia aos 6 anos: há evidências de baixa qualidade de que, em lactentes com espasmos infantis de etiologia desconhecida que receberam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) dentro de 1 mês do início dos espasmos, os escores de testes cognitivos foram mais altos e a incidência de epilepsia menor aos 6 anos de idade em comparação com aqueles que tiveram um tratamento tardio. Além disso, o tratamento com ACTH em altas doses dentro de um mês do início dos espasmos, antes do início da regressão do desenvolvimento, resultou em um desfecho cognitivo em longo prazo mais favorável nos pacientes com espasmos infantis de etiologia desconhecida.[\[37\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Taxas de resposta inicial: há evidências de qualidade moderada de que, excluindo os pacientes com esclerose tuberosa, os lactentes tratados com terapia hormonal em comparação com a vigabatrina demonstraram taxas de resposta inicial mais altas em 14 dias. As taxas de epilepsia foram similares aos 14 meses e aos 4 anos nos dois grupos; no entanto, avaliações padronizadas de desfechos de desenvolvimento aos 14 meses e aos 4 anos foram significativamente mais altas em pacientes com espasmos infantis de etiologia desconhecida que inicialmente receberam terapia hormonal (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ou prednisolona).[\[34\]](#) [\[35\]](#) [\[38\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Taxas de resposta inicial: há evidências de qualidade moderada de que crianças com esclerose tuberosa tiveram taxas de resposta inicial mais altas à vigabatrina (95% versus 54%) que aquelas que não receberam vigabatrina.[\[39\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Taxas de resposta inicial: há evidências de qualidade moderada de que os pacientes inicialmente tratados com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) alcançaram uma taxa de resposta inicial mais alta (eliminação de espasmos dentro de 14 dias do início do tratamento) que os pacientes tratados com vigabatrina (74% vs. 55.5%).[\[26\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Frequência de cessação dos espasmos: há evidências de qualidade moderada de que não houve diferenças significativas na frequência de cessação dos espasmos entre lactentes tratados com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em altas doses e pacientes tratados com ACTH em baixas doses.[\[14\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Taxas de resposta inicial: há evidências de alta qualidade de que lactentes com espasmos infantis de todas as etiologias que foram inicialmente tratados com vigabatrina em altas doses (100-148 mg/kg/dia) demonstraram taxas de resposta inicial mais altas dentro de 14 dias em comparação com lactentes inicialmente tratados com vigabatrina em baixas doses (18-36 mg/kg/dia; 68.2% vs. 51.8%).[44]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

7. Taxas de recidiva: há evidências de alta qualidade de que lactentes com espasmos infantis de todas as etiologias que foram inicialmente tratados com vigabatrina em altas doses demonstraram taxas de recidiva mais baixas (11.8%) e tempo até recidiva mais longos (162 dias) em comparação com aqueles tratados inicialmente com vigabatrina em baixas doses (25% e 45 dias).[44]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

8. Recorrência dos espasmos ou taxas de epilepsia subsequente: há evidências de alta qualidade de que não houve diferença significativa na recorrência de espasmos ou de taxas de epilepsia subsequente entre os pacientes que inicialmente receberam vigabatrina em comparação com os pacientes que receberam terapia hormonal aos 14 meses e aos 4 anos.[26] [34] [35] [38]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. [Texto completo](#)
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD001770. [Texto completo](#)
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):712-7.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al; Child Neurology Society; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. *Neurology*. 2012 Jun 12;78(24):1974-80. [Texto completo](#)
- Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*. 1983 Apr;24(2):135-58.
- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):33-42. [Texto completo](#)
- Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*. 2009 Feb;50(2):163-73.

Referências

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. [Texto completo](#)
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, 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 Apr;58(4):522-30. [Texto completo](#)
4. RamachandranNair R, Ochi A, Akiyama T, et al. Partial seizures triggering infantile spasms in the presence of a basal ganglia glioma. *Epileptic Disord*. 2005 Dec;7(4):378-82.
5. Drury I, Beydoun A, Garofalo EA, et al. Asymmetric hypsarrhythmia: clinical electroencephalographic and radiological findings. *Epilepsia*. 1995 Jan;36(1):41-7.

6. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol.* 1991 Oct;6(4):355-64.
7. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia.* 1995 Jun;36(6):572-4.
8. Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. *Dev Med Child Neurol.* 1979 Jun;21(3):333-43.
9. Kalra V, Gulati S, Pandey RM, et al. West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies: Indian hospital experience. *Brain Dev.* 2002 Mar;24(2):130-9.
10. Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, et al. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. *Brain Dev.* 2001 Nov;23(7):575-9.
11. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, et al. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia.* 1989 Jan-Feb;30(1):94-106.
12. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):304-16.
13. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):680-6.
14. Zeng LL, Luo R, Zhang L. Efficacy of high-dose ACTH versus low-dose ACTH in infantile spasms: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *J Pediatr Neurol.* 2011;9(2):141-9. [Texto completo](#)
15. Marsh ED, Golden JA. Developing an animal model for infantile spasms: pathogenesis, problems and progress. *Dis Model Mech.* 2009 Jul-Aug;2(7-8):329-35. [Texto completo](#)
16. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol.* 2002 Nov;27(5):343-6.
17. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, et al. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. *Brain Dev.* 2002 Dec;24(8):758-65.
18. Mathern GW, Andres M, Salamon N, et al. A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasia and hemimegalencephaly based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 5:74-8. [Texto completo](#)
19. Golomb MR, Garg BP, Williams LS. Outcomes of children with infantile spasms after perinatal stroke. *Pediatr Neurol.* 2006 Apr;34(4):291-5.
20. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev.* 1998 Jan;20(1):1-8.
21. Kaźmierczuk-Skubis ME, Zatorska-Karpuś M, Pac-Kozuchowska E, et al. Non-ketotic hyperglycinemia as the cause of infant seizures: the case study. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2004;59(1):237-41.

22. Tsuji M, Kuroki S, Maeda H, et al. Leigh syndrome associated with West syndrome. *Brain Dev.* 2003 Jun;25(4):245-50.
23. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *J Child Neurol.* 2002 May;17(5):369-72.
24. Soman TB, Moharir M, deVeber G, et al. Infantile spasms as an adverse outcome of neonatal cortical sinovenous thrombosis. *J Child Neurol.* 2006 Feb;21(2):126-31.
25. Askenasi A, Snead OC 3rd. Infantile spasms secondary to brain tumor. *J Child Neurol.* 1991 Apr;6(2):180-2.
26. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 5;(6):CD001770. [Texto completo](#)
27. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of encephalography, vol 2: epilepsy, 2nd ed. Cambridge, MA: Addison-Wesley; 1952.
28. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia.* 2015 Apr;56(4):617-25.
29. Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet.* 2014 Sep 15;23(18):4846-58.
30. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:45-8. [Texto completo](#)
31. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr.* 1992 Aug;151(8):608-12.
32. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from the study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008 Jan;12(1):14-8.
33. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2175-89. [Texto completo](#)
34. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):712-7.
35. Darke K, Edwards SW, Hancock E, et al; trial steering committee on behalf of participating investigators. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child.* 2010 May;95(5):382-6.
36. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al; Child Neurology Society; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. *Neurology.* 2012 Jun 12;78(24):1974-80. [Texto completo](#)

37. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*. 1983 Apr;24(2):135-58.
38. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1773-8.
39. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol*. 1999 Feb;14(2):71-4.
40. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):33-42. [Texto completo](#)
41. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West syndrome in children. *Ann Pharmacother*. 2013 May;47(5):744-54.
42. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. *J Child Neurol*. 2012 Oct;27(10):1284-8.
43. Riikonen R. The latest on infantile spasms. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):91-5.
44. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*. 2010 Nov;25(11):1340-7.
45. You SJ, Ahn H, Ko TS. Vigabatrin and visual field defects in pediatric epilepsy patients. *J Korean Med Sci*. 2006 Aug;21(4):728-32. [Texto completo](#)
46. Wheless JW, Ramsay RE, Collins SD. Vigabatrin. *Neurotherapeutics*. 2007 Jan;4(1):163-72.
47. Spencer EL, Harding GF. Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*. 2003 Nov;107(3):281-7.
48. Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, et al. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol*. 2000 Jul;48(1):60-4.
49. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, et al. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2423-31.
50. Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2262-8. [Texto completo](#)
51. Schwarz MD, Li M, Tsao J, et al. A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: the UCLA experience. *Epilepsy Behav*. 2016 Apr;57(Pt A):29-33.
52. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999 Nov;40(11):1627-33.

53. Fong CY, Osborne JP, Edwards SW, et al. An investigation into the relationship between vigabatrin, movement disorders, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Sep;55(9):862-7.
54. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):674-82. [Texto completo](#)
55. Ohtsuka Y, Ogino T, Asano T, et al. Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome. *Pediatr Neurol*. 2000 Sep;23(3):202-6.
56. Guerin A, Aziz AS, Mutch C, et al. Pyridox(am)ine-5-phosphate oxidase deficiency treatable cause of neonatal epileptic encephalopathy with burst suppression: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2015 Aug;30(9):1218-25.
57. Song JM, Hahn J, Kim SH, et al. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):63-84.
58. Fallah R, Salor F, Akhavan Karbasi S, et al. Randomised clinical efficacy trial of topiramate and nitrazepam in treatment of infantile spasms. *Iran J Child Neurol*. 2014 Winter;8(1):12-9.
59. Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the Detroit series. *Epilepsia*. 2015 Dec;56(12):1941-9.
60. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*. 2009 Feb;50(2):163-73.
61. Widjaja E, Go C, McCoy B, et al. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:155-62.
62. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982 Feb;13(1):14-23.
63. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan;14(1):13-8.

Imagens



Figura 1: Máculas hipomelanóticas (em formato de folha) em uma criança com esclerose tuberosa

Do acervo da Dra. Teesta Soman e do Dr. Shelly Weiss

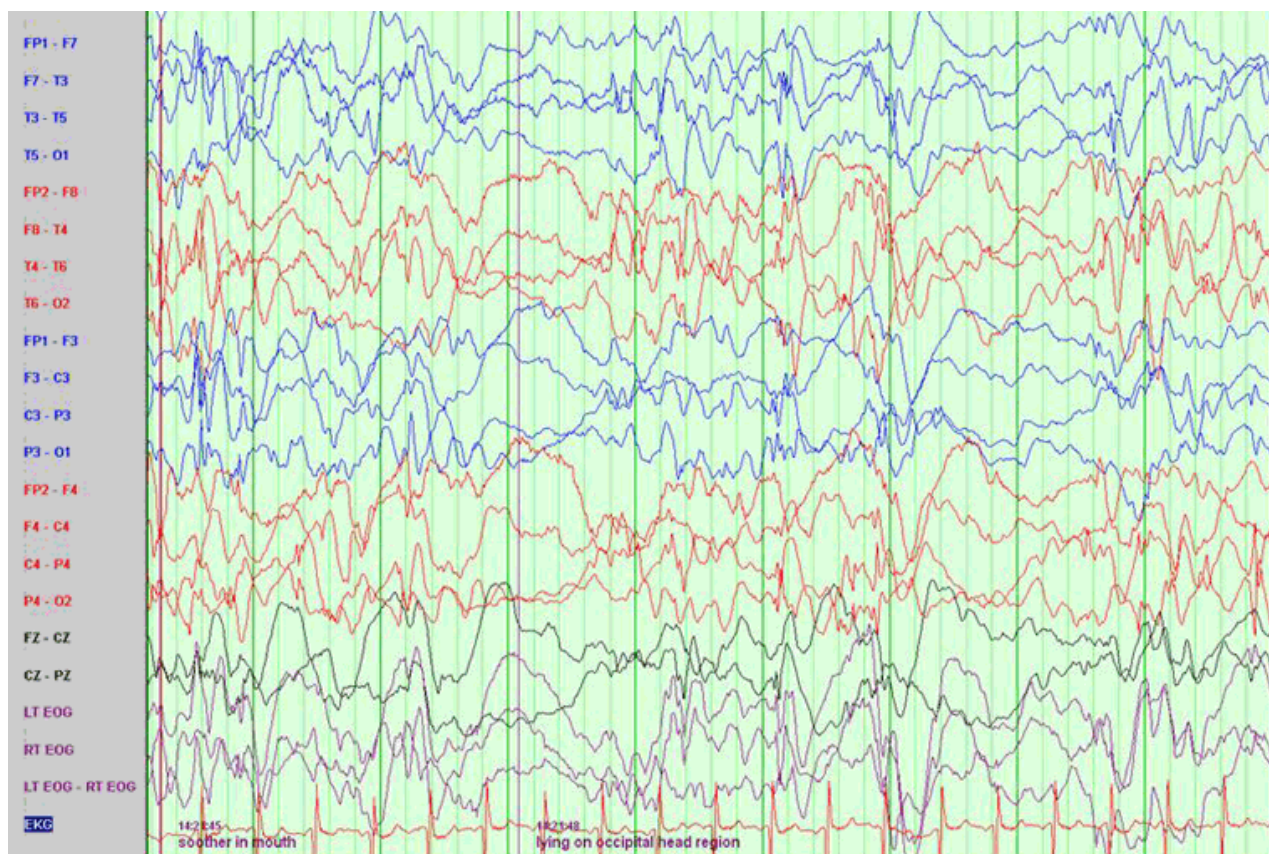


Figura 2: Eletroencefalograma (EEG) demonstrando hipsarritmia

Do acervo da Dra. Teesta Soman e do Dr. Shelly Weiss



Figura 3: Tubérculos corticais na ressonância nuclear magnética (RNM) na esclerose tuberosa

Do acervo da Dra. Teesta Soman e do Dr. Shelly Weiss

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Robert Robinson, MA, MBBS, MRCP, PhD

Consultant Paediatric Neurologist
Great Ormond Street Hospital, London, UK
DIVULGAÇÕES: RR declares that he has no competing interests.

Katharina Vezyroglou, MD

Clinical Fellow in Epilepsy
Great Ormond Street Hospital, London, UK
DIVULGAÇÕES: KV declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Robert Robinson and Dr Katharina Vezyroglou would like to gratefully acknowledge Dr Marjorie Illingworth, Dr Pradnya Gadgil, Dr Teesta Soman, and Dr Shelly Weiss, previous contributors to this monograph. MI, PG, TS, and SW declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Gregory L. Holmes, MD

Section Chief of Neurology
Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH
DIVULGAÇÕES: GLH declares that he has no competing interests.

Maria Roberta Cilio, MD, PhD

Attending Pediatric Neurologist
Division of Neurology, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy
DIVULGAÇÕES: MRC declares that she has no competing interests.

Lionel Carmant, MD

Professor of Neurology
Department of Pediatrics, University of Montreal, Director of Epilepsy Clinic and Research Group, Saint Justine Hospital, Montreal, QC, Canada
DIVULGAÇÕES: LC declares that he has no competing interests.