

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE

**CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO
NASCER**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LUIZA VIEIRA DA SILVA MAGALHÃES

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE

**CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO
NASCER**

LUIZA VIEIRA DA SILVA MAGALHÃES

ORIENTADORA: Rita de Cássia Silveira
CO-ORIENTADOR: Renato Soibelman Procianoy

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.”

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Magalhães, Luiza Vieira da Silva
CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS EM PREMATUROS DE
MUITO BAIXO PESO AO NASCER / Luiza Vieira da Silva
Magalhães. -- 2013.
106 f.

Orientadora: Rita de Cássia Silveira.
Coorientador: Renato Soibelman Procianoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. crises epilépticas neonatais. 2. prematuros de
muito baixo peso. 3. desfecho neurológico. I.
Silveira, Rita de Cássia, orient. II. Procianoy,
Renato Soibelman, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI APRESENTADA PUBLICAMENTE EM:

25/09/2013

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa Dra. Elaine Pinto Albernaz

Universidade Federal de Pelotas

Dra. Lygia Ohlweiler

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Para o Gustavo, amor da minha vida,
com quem eu quero dividir esta e todas
as conquistas que vierem pela frente.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, a Prof. Rita de Cassia Silveira e o Prof. Renato Procianoy, pessoas com grande conhecimento científico, que me acolheram na neonatologia, pelo apoio e incentivo constantes.

À dra Maria Isabel Winckler, mais que colaboradora, uma grande amiga, estando presente em todos os passos deste projeto, e sempre terá a minha admiração e gratidão.

À minha família, que sempre esteve firme ao meu lado durante esse processo. Agradeço em especial ao meu irmão Pedro, que desempenhou além do papel de irmão e ajudou na parte estatística com valiosos conselhos.

Aos meus amigos, que sempre souberam ser os melhores amigos.

À equipe de neurologia infantil do HCPA, preceptores e residentes que acompanharam minha formação, pessoas com as quais muito aprendi e serei eternamente grata.

Ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, professores e funcionários, pelos ensinamentos e oportunidades.

À psicóloga Gabriela Filipouski, pelos testes de Bayley.

Aos residentes e bolsitas do serviço de neonatologia, por manterem o banco de dados atualizado.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Objetivo: determinar a associação de crises epiléticas neonatais por diagnóstico clínico em pré-termos de muito baixo peso ao nascer com o desfecho neurológico no segundo ano de vida.

Métodos: estudo de coorte, com análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente. Incluídos recém nascidos pré-termos de muito baixo peso ao nascer (menor que 1500g) que tenham sobrevivido ao período neonatal e acompanhados no ambulatório de *follow up* da instituição. As crises epiléticas neonatais foram determinadas por critério clínico. O desfecho foi avaliado através da escala de Bayley II, medidas de perímetro cefálico, presença de deficiências sensoriais e óbito. O grupo com crises foi comparado ao grupo sem crises de acordo com o desfecho neurológico. Testes empregados na análise estatística: Qui-quadrado ou exato de Fisher (variáveis qualitativas), teste t de Student (variáveis quantitativas), risco relativo como medida de associação, Regressão de Poisson.

Resultados: Trezentos e dois pacientes foram incluídos no estudo, com idade gestacional média de $30,4 \pm 2,28$ semanas e peso de nascimento médio $1182 \pm 228,6$ gramas. Sessenta pacientes (20%) tiveram crise epilética neonatal por diagnóstico clínico. O grupo com crises tinha médias de idade gestacional e peso significativamente menores, além de uma maior incidência de morbidades neonatais. Em relação ao desfecho neurológico, a diferença entre os grupos foi significativa, com um risco relativo estimado de 1,34 , com IC 95% 1,09-1,66 ($p=0,006$). Corrigindo-se com a regressão passo a passo, este efeito diminuiu, especialmente quando incluídas as variáveis de morbidade neurológica.

Conclusão: Pacientes pré-termos com crises epiléticas neonatais apresentam um risco aumentado de desfecho neurológico adverso no segundo ano de vida. A sobreposição entre as crises neonatais e as patologias que o pré-termo está exposto dificultam a determinação do seu impacto no desenvolvimento desses pacientes.

Descritores: crises epiléticas neonatais, prematuros de muito baixo peso, desfecho neurológico.

ABSTRACT

Purpose: to establish the association between clinical neonatal seizures in very low birth weight preterm infants and the neurological outcome in the second year of corrected age.

Methods: cohort study, with retrospective analyses of prospective collected data. We included very low birth weight newborns (less than 1500g), which survived to the neonatal period, in regular follow-up, who were born between November/2003 and June/2010. Neonatal seizures were determined by clinical criteria. The outcome was assessed by the results of Bayley II scales, head circumference measurements, presence of sensorial deficits and death. The group with seizures was compared to the group without seizures. Statistical methods included Chi-square, Student's *t*, Fisher's exact tests and Poisson regression.

Results: we included 302 patients, with mean gestational age and birth weight of respectively 30.4 ± 2.28 weeks and 1182 ± 228.6 grams. Sixty patients (20%) had clinical neonatal seizures. The group with seizures had lower gestational age and birth weight, and a greater incidence of neonatal morbidities. The relative risk of a worse neurological outcome was 1.34, with a CI 95% of 1.09 – 1.66 ($p=0.006$). After the Poisson regression this effect was reduced, especially when the neurological variables were included.

Conclusion: preterm newborns with neonatal seizures are at increased risk for worse neurological outcome in the second year of life. The overlap among the neonatal seizures and the morbidities that these infants are exposed to increases the difficulty to define its impact in the patient neurological outcome.

Keywords: neonatal seizures, very low birth weight preterm, neurological outcome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenvolvimento do SNC.....	20
Figura 2 - Mecanismos de lesão cerebral associados a crises prolongadas.....	26
Figura 3 - Principais causas de crises neonatais.....	31
Figura 4 - Sistema 10-20 modificado para neonatos.....	32
Figura 5 - Correlação do tipo de crise com o EEG.....	34
Artigo em português	
Figura 1- Fluxograma.....	78
Artigo em inglês	
Figure 1- Flowchart.....	97

LISTA DE TABELAS

Artigo em português

Tabela 1. Características maternas, perinatais e morbidades em curto prazo.....	79
Tabela 2. <i>Follow-up</i> aos 2 anos de idade corrigida.....	80
Tabela 3. Regressão de Poisson passo a passo.....	81
Tabela 4. Características do EEG interictal e tratamento de acordo com o tipo de crise.....	82

Artigo em inglês

Table 1. Maternal/perinatal characteristics and short-term outcomes	98
Table 2. Follow-up at 2 years corrected age	99
Table 3. Poisson Regression.....	100
Table 4. EEG and treatment characteristics according to the type of seizure.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado à idade gestacional
AMPA	Ácido a-amino-3-hidroxi-5-netil-4-isoxazolepropionico
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CEN	Crises epilépticas neonatais
DAE	Droga(s) antiepiléptica(s)
EEG	Eletroencefalograma
EMP	Encefalopatia mioclônica precoce
GABA	Ácido gama aminobutírico
HCPA	Hospital de clínicas de Porto Alegre
IC	Idade corrigida
IG	Idade Gestacional
MBPN	Muito baixo peso ao nascer
NBQX	2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo quinoxaline-2,3-dione
NMDA	n-metil-d-aspartato
PB	fenobarbital
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Pós natal

RN	Recém nascido
SG	Semanas de gestação
SNC	Sistema nervoso central
UTI	Unidade de tratamento intensivo

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS.....	19
2.2	FISIOPATOLOGIA.....	19
2.2.1	Mecanismos básicos.....	20
2.2.1.1	Fatores anatômicos.....	20
2.2.1.2	Fatores fisiológicos	21
2.2.1.2.1	<i>Aumento da excitabilidade.....</i>	21
2.2.1.2.2	<i>Diminuição da inibição.....</i>	22
2.2.1.2.3	<i>Configuração dos canais iônicos.....</i>	22
2.2.1.2.4	<i>Neuropeptídeos.....</i>	22
2.2.1.2.5	<i>Estudos com modelos animais.....</i>	23
2.2.1.2.6	<i>Drogas antiepilépticas e o cérebro em desenvolvimento.....</i>	24
2.2.1.3	Mecanismos de lesão cerebral.....	25
2.2.1.3.1	<i>Crisis prolongadas.....</i>	25
2.2.1.3.2	<i>Crisis recorrentes.....</i>	26
2.3	EPIDEMIOLOGIA.....	26
2.4	ASPECTOS CLÍNICOS.....	27
2.4.1	Classificação.....	27
2.4.1.1	Crisis sutis.....	28
2.4.1.2	Crisis clônicas.....	28

2.4.1.3	Crises tônicas.....	28
2.4.1.4	Crises mioclônicas.....	29
2.5	ETIOLOGIA.....	29
2.6	DIAGNÓSTICO.....	31
2.6.1	EEG neonatal.....	32
2.6.1.1	Achados interictais.....	33
2.6.1.1	Achados ictais.....	33
2.6.1.3	Dissociação eletroclínica	34
2.7	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	35
2.8	TRATAMENTO.....	35
2.8.1	Drogas antiepilépticas.....	37
2.8.2	Tratamento no pré-termo.....	39
2.9	PROGNÓSTICO.....	39
2.10	ESCALA DE BAYLEY.....	41
3	JUSTIFICATIVA.....	42
4	OBJETIVO.....	43
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	43
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	43
5	HIPÓTESE.....	44
6	MÉTODOS.....	45
6.1	DELINEAMENTO.....	45
6.2	POPULAÇÃO.....	45
6.3	AMOSTRA.....	45
6.3.1	Critérios de inclusão.....	45
6.3.2	Critérios de exclusão.....	45
6.3.3	Recrutamento.....	45
6.4	LOGÍSTICA.....	46
6.5	VARIÁVEIS.....	46
6.5.1	Variável Preditora.....	47

6.5.2	Variável Desfecho.....	47
6.5.3	Variáveis Controladas.....	48
6.5.4	Controle de erros sistemáticos.....	52
6.6	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	52
6.7	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	52
6.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	53
7	REFERÊNCIAS.....	54
8	ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	62
9	ARTIGO EM INGLÊS.....	83
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102

ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

O risco de crises epiléticas é maior no período neonatal. Além da maior vulnerabilidade cerebral relacionada à imaturidade, existem evidências de que há também uma maior susceptibilidade a crises neste período. Modelos experimentais já evidenciaram esta propensão. No período pós-natal imediato, o ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório no adulto, apresenta uma ação excitatória paradoxal, devido a uma maior concentração neuronal de cloreto, facilitando a despolarização da membrana (FREITAS et al. 2006; HOLMES 2009). Vários fatores distinguem as crises durante esse período de crianças mais velhas, como a semiologia das crises (geralmente sutis) e o padrão do eletroencefalograma (EEG) (SILVERSTEIN, JENSEN, 2007).

As crises epiléticas neonatais (CEN) são a manifestação mais comum de injúria ao sistema nervoso central (SNC) no recém nascido (RN) e ocorrem em resposta às mais variadas causas (GARFINKLE, SHEVELL, 2011). Por isso, são reconhecidamente marcadores de disfunção cerebral nesses pacientes. Alguns fatores, como etiologia e alterações na atividade de base do EEG são considerados fatores prognósticos confiáveis (DLUGOS, SIRVEN, 2007).

O risco aumentado de morbidade associado às CEN está bem documentado nos RN a termo. As crianças que tiveram essa intercorrência estão mais propensas ao desenvolvimento de paralisia cerebral, epilepsia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (GARFINKLE, SHEVELL, 2011). Embora tenha ocorrido uma melhora significativa nos cuidados perinatais nas últimas décadas, com uma menor

mortalidade entre RN que tiveram CEN, a incidência de sequelas neurológicas permanece alta, entre 30% e 60% (RONEN et al., 2007).

Apesar do relato de altas taxas de crises epiléticas em pré-termos, a maioria dos estudos sobre fatores de risco e sequelas de crises neonatais são primariamente focados em RN a termo (KOHELET et al., 2004).

O objetivo deste estudo é avaliar a associação de CEN em pré-termos de muito baixo peso ao nascer com o desfecho neurológico no segundo ano de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS

As crises epiléticas são mais comuns no período neonatal do que em qualquer outro período da vida e representam o sinal mais importante e frequente de doença neurológica nos recém nascidos (RN). Por definição, são crises que ocorrem durante o período neonatal, isto é, durante os primeiros 28 dias de vida no RN a termo e até as 44 semanas de idade gestacional (IG) nos RN pré-termos (4 semanas após o termo).

2.2 FISIOPATOLOGIA

O cérebro imaturo difere do cérebro adulto no que diz respeito a susceptibilidade a crises epiléticas. Mecanismos idade-dependente influenciam a geração de crises, assim como o seu impacto na estrutura e na função cerebral, nas respostas adaptativas e no impacto de drogas antiepiléticas (DAE) (SILVERSTEIN, JENSEN, 2007). Estudos experimentais com modelos animais têm colaborado para o esclarecimento de fatores que podem contribuir para uma maior excitabilidade no período neonatal e são de suma importância na otimização do tratamento de acordo com cada idade.

2.2.1 Mecanismos básicos:

Uma crise epiléptica resulta de descargas neuronais excessivas e sincrônicas (i.e. despolarização) de neurônios no SNC. A despolarização ocorre pela entrada de sódio na célula e a repolarização pela saída de potássio. A manutenção do potencial de membrana é dependente de energia, através da bomba de sódio e potássio. No RN, ocorre uma despolarização excessiva devido a uma série de fatores (VOLPE, 2008).

2.2.1.1 Fatores anatômicos

Embora os neurônios já estejam localizados no córtex cerebral ao nascimento, as ramificações e sinapses ainda estão em processo organizacional, e a mielinização limitada a poucas vias (AICARDI, 1994). A figura 1 mostra os principais eventos do desenvolvimento cerebral e a idade gestacional em que ocorrem.

Eventos maiores	Tempo de ocorrência
Placa neural	3 SG
Indução neuronal	
dorsal	3 a 7 SG
ventral	5 a 6 SG
Proliferação neuronal	8 a 25 SG
Migração neuronal e agregação seletiva	8 a 34 SG
Organização neuronal	
diferenciação neuronal e formação de padrões específicos de conexões	5 SG a 4 anos PN
morte neuronal e eliminação seletiva de sinapses	2 a 16 anos PN
Mielinização neuronal	25 SG a 20 anos PN

Figura 1- Desenvolvimento do SNC

Adaptado de Volpe (VOLPE 2008); SG= semanas de gestação, PN= pós natal

2.2.1.2 Fatores fisiológicos

Há evidências abundantes de estudos com modelos animais e com tecidos humanos de que os receptores dos neurotransmissores são regulados pelo desenvolvimento, envolvendo o principal sistema excitatório (glutamato) e inibitório (GABA).

2.2.1.2.1 Aumento da excitabilidade

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório. Durante o desenvolvimento, há uma “super-expressão” de seus receptores comparativamente com o adulto (SANCHEZ, JENSEN, 2001). Esses receptores incluem canais iônicos, permeáveis a sódio, potássio e cálcio, principalmente, estão localizados em sítios sinápticos e não sinápticos dos neurônios e também nas células gliais. Além de estarem presentes em maior número, no RN os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) possuem características que os tornam ainda mais excitáveis. Essas características foram mostradas em diversos estudos experimentais. O NMDA tem menos sítios inibitórios e baixa sensibilidade ao magnésio e o AMPA está mais permeável ao cálcio por deficiência da subunidade GluR2 (DZHALA ET AL., 2005; JENSEN, 2009).

2.2.1.2.2 Diminuição da inibição

A expressão e função dos receptores inibitórios do GABA também é regulada pelo desenvolvimento. No período neonatal, a ativação do GABA_A pode levar a despolarização devido ao gradiente de cloreto estar invertido nessa fase da vida (aumento intracelular de cloreto) (DZHALA, STALEY, 2003; DZHALA et al.; 2005).

2.2.1.2.3 Configuração dos canais iônicos

Os canais iônicos também participam da regulação da excitabilidade neuronal e, como os neurotransmissores, são regulados pelo desenvolvimento. O cérebro imaturo apresenta uma expressão relativamente baixa de uma isoforma do canal de potássio HCN1, que serve para reduzir a excitabilidade dendrítica no cérebro maduro, contribuindo também para um aumento de excitabilidade (PAPE, 1996).

2.2.1.2.4 Neuropeptídeos

O sistema de neuropeptídeos também está flutuante no período neonatal. O hormônio liberador de corticotrofina, que é excitatório para o neurônio, está em níveis

aumentados devido a uma maior expressão de seus receptores. Durante períodos de estresse, pode levar a uma exacerbação da atividade epiléptica no cérebro imaturo (BARAM, HATALSKI 1998; BRUNSON et al., 2001).

2.2.1.2.5 Estudos com modelos animais

A maioria dos estudos *in vivo* são com modelos de roedores e compartilham as limitações relacionadas à correlação com o desenvolvimento nos seres humanos e de um modelo preciso de desordens clínicas como a encefalopatia hipóxico-isquêmica (SANCHEZ, JENSEN, 2001; SILVERSTEIN, JENSEN, 2007). Em modelos de roedores com crises induzidas por hipóxia, observou-se que o cérebro imaturo não responde a terapias com agonistas GABA (SANCHEZ, JENSEN, 2001). Os antagonistas do receptor AMPA, no entanto, bloquearam as crises e sequelas a longo prazo nesse modelo (JENSEN ET AL., 1995; KOH, JENSEN, 2001). Também há evidências de que as crises geradas pela hipóxia induzem a lesão cerebral (WILLIAMS et al., 2004). Poucos estudos avaliaram a eficácia de antagonistas do receptor NMDA, e esses não demonstraram eficácia na supressão de crises (JENSEN et al., 1995; STAFSTROM et al., 1997). Além disso, outros modelos animais mostraram a baixa eficácia de drogas antiepilépticas convencionais no tratamento das crises neonatais (STAFSTROM et al., 2006). Apesar disso, foi observado uma menor taxa de lesão neuronal mesmo em modelos imaturos expostos a crises prolongadas e estado epiléptico, em contraste às altas taxas de lesão hipocampal e límbica no modelo adulto (HAAS et al., 2001; WASTERLAIN et al., 2002). No passado, acreditava-se que o cérebro imaturo era mais resistente, porém atualmente os efeitos a longo prazo das CEN vem sendo demonstrados, incluindo uma maior

susceptibilidade a crises, déficits de memória e de aprendizado e cognição (HUANG et al., 1999; LEE et al. 2001; SWANN, 2002; SAYIN et al., 2004).

2.2.1.2.6 Drogas Antiepilépticas e o cérebro em desenvolvimento

Dados de mais de três décadas atrás demonstraram que o fenobarbital, primeira escolha no tratamento das CEN, tinha efeitos adversos na sobrevivência e morfologia de neurônios cultivados, derivados de tecidos de camundongos (BERGEY et al., 1981). Estudos subsequentes demonstraram o efeito do uso de diazepam e fenobarbital no período neonatal sobre o metabolismo cerebral e comportamento (PEREIRA DE VASCONCELOS et al., 1990; SCHROEDER et al., 1995; SCHROEDER et al., 1997). Estudos mais recentes demonstraram que as principais drogas usadas no tratamento das crises neonatais (fenobarbital, fenitoína, diazepam e valproato) aumentam a taxa de apoptose em roedores imaturos (BITTIGAU et al., 2003). O topiramato e o 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo quinoxaline-2,3-dione (NBQX) -antagonistas receptores AMPA- não causaram tais efeitos (GLIER et al., 2004), assim como o levetiracetam (MANTHEY et al., 2005). Apesar disso, não há estudos que suportem que os efeitos adversos observados nos modelos animais possam se repetir em outras espécies e não se sabe ainda se os mecanismos de toxicidade podem ser aplicados a RN humanos.

2.2.1.3 Mecanismos de lesão cerebral

Dois principais mecanismos são reconhecidos, um relativo às crises prolongadas e outro às crises recorrentes.

2.2.1.3.1 *Crises prolongadas*

É o mecanismo mais bem documentado (figura 2). Crises prolongadas ou recorrentes (estado de mal epilético) podem levar a apneia no RN, com consequente hipercapnia e hipoxemia, esta última uma importante causa de lesão cerebral. Se grave, pode levar a colapso cardiovascular e este à isquemia cerebral. Alterações metabólicas relacionadas a esses insultos já foram demonstradas em estudos com modelos animais (WIRREL et al., 2001; HOLMES, 2002). A hipercapnia combinada com o aumento compensatório da pressão arterial e do lactato pode causar um aumento abrupto do fluxo sanguíneo cerebral, já demonstrado em estudos com modelos animais de RN (PERLMAN, VOLPE, 1983). Além disso, o dano cerebral pode ocorrer mesmo na ausência de distúrbios ventilatórios ou de perfusão proeminentes. Estudos mostraram que há um ponto em que os mecanismos compensatórios não conseguem manter substrato energético necessário, havendo uma queda nas reservas energéticas e assim as descargas no EEG tornam-se autossustentadas, levando a dano cerebral. Há ainda um mecanismo adicional de dano cerebral, relacionado à liberação de aminoácidos excitatórios, especialmente o glutamato, que podem levar à destruição de dendritos e corpos neuronais (VOLPE, 2008).

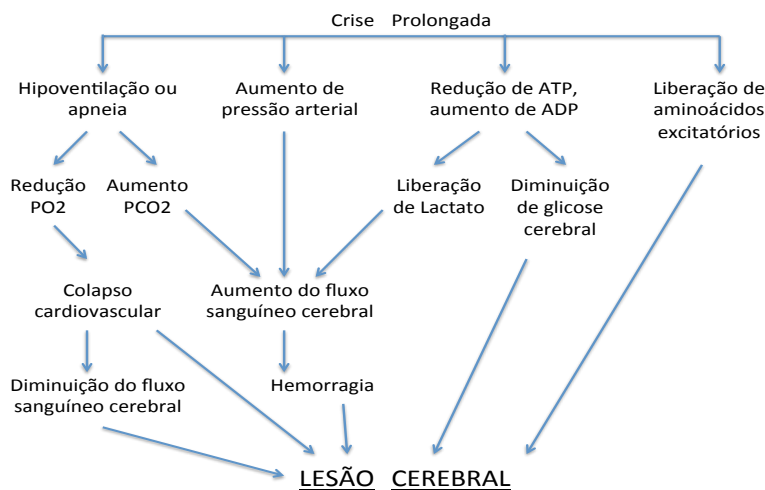


Figura 2 – Mecanismos de lesão cerebral associados a crises prolongadas

Adaptado de Volpe (VOLPE, 2008)

2.2.1.3.2 Crises recorrentes

Embora não haja evidências de lesões estruturais associadas a crises recorrentes, os dados sugerem que elas estão associadas a dano funcional a longo prazo, principalmente relativo a cognição (BARAM, 2003; HOLMES, 2009).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

É difícil determinar com precisão a real incidência de CEN devido às manifestações muitas vezes sutis e diferentes definições. Na literatura, encontramos incidências muito variáveis. Estudos americanos relatam uma incidência de 1 a 3.5 casos por 1000 nascidos vivos nos RN a termo e de 58 a 132 casos por 1000 nascidos vivos nos pré-termos (SILVERSTEIN, JENSEN, 2007). Estudos brasileiros relatam

uma incidência também variável, entre 1 e 14% (COSTA et al., 2001; ALVES-LEON et al., 2009).

A prematuridade, por si só, é um importante fator de risco para as CEN. Um estudo de base populacional publicado no início dos anos 2000 teve como fator de risco mais forte o peso de nascimento inferior a 1500 gramas (SALIBA et al., 2001). Um estudo canadense avaliou a epidemiologia das CEN, com uma incidência 6 vezes maior entre os pré-termos (RONEN et al., 1999). Entre os pré-termos de muito baixo peso, Kohelet et al encontrou como os principais preditores de CEN: menor idade gestacional, sexo masculino, síndromes respiratórias, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, persistência do canal arterial, enterocolite necrotizante e tratamento cirúrgico dessas últimas patologias (KOHELET et al., 2004).

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas de crises epilépticas em RN diferem das crianças maiores e adultos em uma série de fatores. Na maioria das unidades de tratamento intensivo (UTI) neonatais, a identificação de crises se dá pela observação clínica e a maioria dos estudos identifica as crises também dessa forma (SILVERSTEIN, JENSEN, 2007).

2.4.1 Classificação:

As CEN podem ser classificadas, clinicamente, em quatro tipos principais: sutis, clônicas, tônicas e mioclônicas (VOLPE, 2008).

2.4.1.1 Crises sutis

São alterações comportamentais paroxísticas que não são claramente clônicas, tônicas ou mioclônicas. Mais comuns em RN pré-termos, se caracterizam por fenômenos oculares (desvio horizontal do olhar, olhar fixo), oro-linguais (movimentos mastigatórios, da língua, caretas), automatismos de extremidades (de pedalar, de socos), apneias e autonômicos (aumento de pressão arterial, frequência cardíaca). Nesse tipo de crise, alterações eletroencefalográficas concomitantes podem estar presentes ou ausentes (KAPLAN, FISHER, 2005; VOLPE, 2008).

2.4.1.2 Crises clônicas

Caracterizadas por movimentos rítmicos, de um a três abalos por segundo, geralmente focais (ocorrendo em uma área de um hemisfério) ou multifocais (abalos migratórios). Crises generalizadas são muito raras, se é que existem, em RN. Esse tipo de crise possui uma boa correlação com o EEG (KAPLAN, FISHER, 2005; VOLPE, 2008).

2.4.1.3 Crises tônicas

Apresentam-se como extensão das extremidades. Podem ser focais ou generalizadas, mais frequentes em pré-termos, muitas vezes associadas a comprometimento neurológico grave. As crises tônicas generalizadas frequentemente não possuem um correspondente eletrográfico, ao contrário das focais, que, embora

mais raras, possuem uma boa correlação com o EEG (KAPLAN, FISHER, 2005; VOLPE, 2008).

2.4.1.4 Crises mioclônicas

São abalos musculares rápidos e intensos, erráticos, fragmentados ou generalizados. Esse tipo de crise é mais raro, e em geral acompanha doenças graves do SNC, como malformações cerebrais e erros inatos do metabolismo (KAPLAN, FISHER, 2005; VOLPE, 2008)

2.5 ETIOLOGIA

A maior parte das crises neonatais são consideradas sintomáticas, ou seja, expressam uma alteração estrutural encefálica ou metabólica. Determinar a causa é importante em termos de tratamento e prognóstico. As causas mais frequentes são a encefalopatia hipóxico-isquêmica, a hemorragia intracraniana, as infecções, os defeitos do desenvolvimento cerebral, os distúrbios metabólicos e as síndromes epiléticas (figura 3). No pré-termo, a causa mais frequente é a hemorragia intraventricular (VOLPE, 2008; SHETH et al., 1999).

Existem ainda síndromes epiléticas neonatais. A Liga Internacional Contra a Epilepsia reconhece as seguintes síndromes: as crises neonatais benignas, a epilepsia familiar benigna neonatal, a encefalopatia mioclônica precoce (EMP) e a síndrome de Ohtahara (BERG et al., 2010).

As crises neonatais benignas, também conhecidas como “crise do 5º dia”, são crises idiopáticas que geralmente ocorrem no final da primeira semana de vida.

Geralmente são crises clônicas focais que podem evoluir para estado de mal epiléptico. Foi sugerido que essas crises fossem causadas por uma deficiência de zinco transitória ou infecções virais. O EEG é inespecífico e o prognóstico é bom.

A epilepsia familiar benigna neonatal é uma desordem de herança autossômica dominante de penetrância incompleta, ligada a alteração nos canais de potássio voltagem dependentes. As crises iniciam por volta do 3º dia de vida e podem ser focais clônicas ou tônicas. Os bebês são neurologicamente normais e na maioria dos casos evoluem para remissão espontânea (THARP, 2002).

A EMP e a encefalopatia epiléptica precoce (síndrome de Ohtahara) são as encefalopatias epiléticas de apresentação neonatal. O termo encefalopatia epilética se refere a síndromes nas quais as crises epiléticas em si contribuem para disfunção cerebral progressiva e atraso do desenvolvimento (BERG et al., 2010). Tanto a síndrome de Ohtahara quanto a EMP possuem etiologias variáveis, podendo ser estruturais, metabólicas e relacionadas a quadros de hipóxia-isquemia (BEAL et al., 2012).

Encefalopatia hipóxico isquêmica
Hemorragia intracraniana Intraventricular Intracerebral Subdural Subaracnoide
Infecção do SNC Meningite Encefalite
Acidente vascular Isquêmico Trombose de seio venoso
Metabólico Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipoglicemia
Anomalias cromossômicas e desordens genéticas
Anomalias congênitas cerebrais Displasia cortical focal Lisencefalia Hemimegalencefalia
Desordens neurodegenerativas
Erros inatos do metabolismo
Convulsões neonatais benignas
Convulsões neonatais benignas familiares
Síndromes neurocutâneas
Abstinência ou intoxicação por drogas
Traumatismo (do parto ou não acidental)
Síndromes epiléticas de início precoce

Figura 3 - Principais causas de crises neonatais

Adaptado de Panayiotopoulos (PANAYIOTOPOULOS, 2010)

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico etiológico deve ser buscado através de dados clínicos e laboratoriais. História, exame físico e neurológico completos devem ser complementados por exames de neuroimagem (ecografia cerebral, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), de sangue (gasometria, análise de eletrólitos, glicose, lactato, piruvato, aminoácidos, biotina, investigação de infecções

congenitas), de urina e análise do líquido, de acordo com cada caso (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

2.6.1 EEG neonatal

O EEG neonatal é um dos poucos métodos objetivos para avaliação da integridade do cérebro imaturo e suas conexões. Clinicamente, usa-se para avaliar impacto de injúria no SNC e detectar ou confirmar crises epiléticas, mas geralmente não identifica a causa. A abordagem do EEG neonatal é diferente devido ao rápido ritmo da maturação cerebral, o que determina padrões específicos de atividade cerebral para cada idade (EBERSOLE, PEDLEY, 2003). O EEG é sempre analisado de acordo com a idade concepcional do RN, que é calculada pela IG do nascimento somada aos dias de vida do bebê. Do ponto de vista técnico, o EEG neonatal oferece também os desafios relacionados ao tamanho da cabeça do RN, motivo pelo qual se usa uma montagem especial, com um menor número de eletrodos (figura 4).

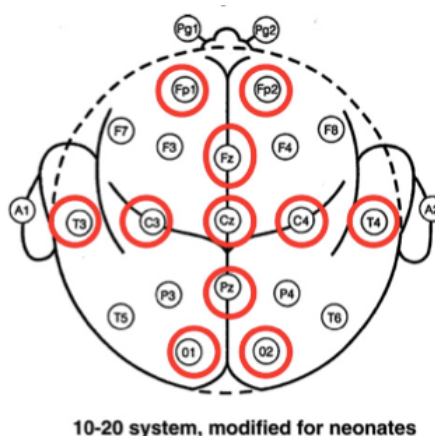


Figura 4 - Sistema 10-20 modificado para neonatos

Fonte: SHELLHAAS, CLANCY, 2007

Achados característicos podem ser identificados entre as crises (interictais) ou durante as crises (ictais).

2.6.1.1 Achados interictais

A atividade paroxística interictal pode ser normal ou pode sugerir uma lesão focal (paroxismos localizados) ou disfunção difusa (paroxismos multifocais), mas nem sempre significam atividade epileptogênica. A atividade de base interictal pode fornecer informações sobre a gravidade da disfunção e o prognóstico (PANAYIOTOPOULOS, 2010). A dismaturidade ocorre quando o EEG do neonato é condizente com um padrão esperado para faixas etárias mais baixas, e é considerada fator de pior prognóstico por alguns autores (EBERSOLE, PEDLEY, 2003).

2.6.1.2 Achados ictais

As descargas ictais são muito variáveis em termos de morfologia, voltagem e frequência no RN. A crise eletrográfica é definida por uma duração de descargas superior a 10 segundos. Essas descargas são predominantemente focais, iniciam-se frequentemente nas regiões centrais, podendo ficar confinadas a essas regiões ou se difundir a outras, ou até mesmo ter um padrão multifocal (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

2.6.1.3 Dissociação eletroclínica

O termo dissociação eletroclínica se refere a uma importante característica das CEN: nem todas as crises clínicas têm um correspondente eletrográfico, e nem todas as crises eletrográficas têm um componente clínico. Assim, teremos crises eletroclínicas, crises puramente eletrográficas e crises puramente clínicas (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

Nas últimas décadas houve importantes avanços na detecção de crises neonatais. Por um lado, o desenvolvimento de técnicas mais refinadas com monitorização contínua com vídeo e por outro o uso de técnicas mais simples a beira do leito possibilitaram uma mais fácil identificação de crises. Alguns estudos mostraram uma taxa de 50-60% de discordância entre os achados do EEG e a clínica do paciente (CLANCY et al., 1988; SCHER et al., 2003). A figura 5 mostra a correlação entre o tipo de crise e o EEG.

Tipo de crise	Correlação com o EEG
Sutil	-/+
Clônica	++
Tônica	
Generalizada	--
Focal	++
Mioclônica	
Focal/multifocal	--
Generalizada	+/-

Figura 5 – Correlação do tipo de crise com o EEG

Adaptado de Kaplan (KAPLAN, FISHER, 2005; BEAL et al., 2012)

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Alguns eventos clínicos devem ser diferenciados de crises epiléticas. No neonato, os principais confundidores são os tremores, as mioclonias benignas do sono, a hipereplexia e as apneias.

Os tremores são comuns no período neonatal e associados a diversos fatores (distúrbios metabólicos, abstinência medicamentosa, hipóxia). São movimentos oscilantes que podem ocorrer espontaneamente, mas frequentemente são associados a estímulos e ocorrem geralmente na vigília.

Mioclonias do sono ocorrem frequentemente em bebês até o segundo ou terceiro mês de vida, são eventos bem descritos do sono não REM e benignos.

Hipereplexia, também chamada de “doença do susto”, tem origem genética e é caracterizada por uma rigidez generalizada na vigília, mioclonias durante o sono e reflexo de Moro exagerado.

Apneia, evento caracterizado pela pausa da respiração por um tempo superior a 15 segundos, é muito frequente em pré-termos e na maioria das vezes não corresponde a crise epilética. A apneia da prematuridade ocorre devido a uma imaturidade do tronco cerebral e é tipicamente associada a bradicardia. Deve-se suspeitar de CEN sutil principalmente quando há outros sinais, tais como desvio do olhar, automatismos ou taquicardia (KAPLAN, FISHER, 2005).

2.8 TRATAMENTO

Há uma preocupação cada vez maior em se determinar qual o melhor tratamento de CEN. Embora muitos centros estejam focados em estabelecer um

tratamento eficaz e com um mínimo de efeitos adversos, ainda não há um *guideline* baseado em evidências disponível, e nas últimas décadas houve pouco avanço nessa área, com poucos estudos randomizados controlados (VAN ROOIJ et al, 2013). Uma revisão Cochrane de 2004 concluiu que não há qualquer evidência para que se recomende o uso das DAE no período neonatal (BOOTH, EVANS, 2004), e uma recente revisão sistemática concluiu que as evidências atuais são limitadas e mais pesquisas necessárias (SLAUGHTER et al., 2013).

Drogas antiepilépticas de primeira geração têm sido as drogas de escolha devido a ampla experiência clínica, apesar de sua baixa eficácia e potencial neurotoxicidade (PAINTER et al., 1999; BITTIGAU et al., 2002). O principal mecanismo destas drogas está no seu efeito inibitório nas vias glutamatérgicas, aumento da ação do GABA ou na homeostase neuronal. No entanto, no cérebro em desenvolvimento o bloqueio de receptores NMDA ou ativação excessiva dos receptores GABA_A podem levar a apoptose, como demonstrado em estudos com animais (IKONOMIDOU et al., 2001; BITTIGAU et al., 2003).

Outra preocupação é referente a agressividade do tratamento, isto é, se as crises subclínicas devem ser tratadas. Embora não existam estudos mostrando o benefício de uma terapia mais agressiva, se sabe que a atividade epilética persistente pode piorar o dano neurológico, especialmente em casos de encefalopatia hipóxico isquêmica (LIU et al., 1999; MCBRIDE et al., 2000). Estudos também já mostraram que o tratamento de crises subclínicas é importante para um melhor prognóstico neurológico, relativo ao desenvolvimento de epilepsia (CLANCY, LEGIDO, 1991, TOET et al., 2005; RONEN et al., 2007). Além disso, o tempo de tratamento é uma

questão ainda sem resposta, e a tendência entre os neonatologistas é usar pelo mínimo de tempo necessário (VAN ROOIJ et al, 2013).

É importante ressaltar que sempre se deve investigar causas metabólicas ou infecciosas para o tratamento direcionado, tais como a hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos, deficiência de piridoxina e meningite (VOLPE, 2008).

2.8.1 Drogas antiepilépticas

O fenobarbital segue como droga de primeira escolha no tratamento das CEN, mesmo tendo induzido apoptose em modelos experimentais e tendo uma eficácia relativamente baixa, entre 40 e 77% (PAINTER et al., 1999; BITTIGAU et al., 2003).

A fenitoína é a segunda droga mais usada em crises neonatais e parece ter a mesma eficácia que o fenobarbital. Um estudo randomizado mostrou que o grupo tratado com fenobarbital teve um controle de 43% comparado ao da fenitoína, com controle de 45% (PAINTER et al., 1999). Outro estudo, não randomizado, mostrou a persistência de crises em 53% dos pacientes tratados com fenobarbital e fenitoína (CASTRO CONDE et al., 2005).

Os benzodiazepínicos também são usados, especialmente quando as crises são refratárias ao tratamento de primeira linha. O midazolam é o mais estudado, também com eficácia variável. O estudo não randomizado de Castro et al mostrou que os 13 pacientes com crises não controladas por fenobarbital ou fenitoína tiveram boa resposta ao midazolam (CASTRO CONDE et al. 2005). Já o estudo de Boylan, com

um menor número de pacientes, não obteve melhora com esta medicação em nenhum caso (BOYLAN et al., 2004).

A lidocaína é menos usada, mas estudos menores mostraram sua eficácia em crises refratárias, como segunda ou terceira linha (VAN ROOIJ et al., 2013). Sua eficácia no tratamento de crises refratárias varia de 70 a 92% (BOYLAN et al. 2004; SHANY et al., 2007; YAMAMOTO et al.; 2007). Uma preocupação é a potencial cardiotoxicidade, limitando o seu uso especialmente em RN com cardiopatias congênitas (VAN ROOIJ et al., 2004).

O ácido valproico atua por diversos mecanismos e está disponível no Brasil apenas na formulação oral. É uma droga com boa eficácia no controle de crises, mas tem seu uso limitado nos RN devido a potencial hepatotoxicidade e hiperamonemia em crianças pequenas (SESHIA et al., 2011).

A carbamazepina é uma DAE amplamente usada na população pediátrica e em adultos. Atua nos canais de sódio voltagem dependentes prevenindo disparos frequentes de potenciais de ação em neurônios despolarizados (DODOSON, 1987). No RN, no entanto, é uma droga de uso limitado, pois não há formulações endovenosas, a dose terapêutica é difícil de ser atingida devido a auto indução do metabolismo e interage com um grande número de medicamentos, inclusive outras DAE (TULLOCH et al., 2012).

Estudos mais recentes com drogas mais modernas tem sido realizados. O levetiracetam e o topiramato tem sido os mais recomendados por neuropediatras, embora as evidências de sua ação no período neonatal sejam pequenas e a sua farmacocinética neste período ainda não estejam bem esclarecidas para guiar a

dosagem ideal (MANTHEY et al., 2005; RIESGO et al., 2012; TULLOCH et al., 2012).

Cada UTI neonatal deve desenvolver protocolos utilizando as medicações que o grupo está mais familiarizado, com o objetivo de obter um rápido controle das crises (BONIFACIO et al., 2011).

2.8.2 Tratamento no pré-termo

Não há estudos controlados avaliando o uso de DAE especificamente em RN pré-termos, ou sobre sua eficácia, e na prática clínica esta diferenciação também não é feita (GLASS et al., 2012). A diferença no metabolismo hepático e renal, assim como na maturação cerebral pode afetar tanto a eficácia quanto a tolerância das DAE nesses pacientes (TULLOCH et al., 2012; VAN ROOIJ et al., 2013). É necessário insistir na realização de mais estudos controlados com seguimento a longo prazo e com avaliação de doses e eficácia exclusivamente em pré-termos (LEVENE, 2002).

2.9 PROGNÓSTICO

A sobreposição entre CEN e as muitas morbidades que o pré-termo está exposto dificultam a determinação do impacto das CEN no desenvolvimento desses pacientes. Estudos anteriores avaliaram a associação de CEN e desfechos desfavoráveis em pré-termos, porém poucos com um grupo controle sem crises. Em 1988, um estudo australiano com pré-termos extremos mostrou um desfecho aos 5

anos pior no grupo com crises (WATKINS et al., 1988). Um grupo europeu avaliou pré-termos de MBPN aos 2 anos, também demonstrando um risco aumentado para um pior desfecho neurológico ou mortalidade (VAN ZEBEN-VAN DER AA et al., 1990). Neubauer et al avaliou pré-termos extremos em idade escolar, com uma taxa de 9% de CEN. O desfecho não foi significativamente diferente entre os grupos, possivelmente devido a pequena amostra (NEUBAUER et al., 2008). O estudo multicêntrico de Davis et al mostrou que mesmo após a correção de confundidores, pré-termos extremos estão em risco de pior desfecho neurológico, considerando que as CEN podem ser um marcador de prognóstico pobre (DAVIS et al., 2010). Todos estudos usaram o parâmetro clínico para definir CEN.

Pisani et al avaliou o desfecho clínico de 51 pré-termos com IG inferiores a 36 semanas com histórico de CEN confirmadas por video EEG, com um desfecho desfavorável em 80% (PISANI et al., 2008). Ronen et al avaliou 26 pacientes pré-termos aos 10 anos de idade, verificando também altas taxas de morbi-mortalidade neste grupo comparado ao grupo de pacientes nascidos a termo (RONEN et al., 2007). Apesar de terem usado critérios eletroclínicos, ambos estudos tinham uma amostra pequena e não dispunham de grupo sem crises para comparação.

Crises epiléticas neonatais clínicas e eletrográficas são fatores de risco para um pior desfecho, em RN a termo e pré-termos. Geralmente estão associadas a uma desordem de base, que costuma ser o principal determinante prognóstico, tornando difícil a determinação do seu papel isolado no processo de lesão cerebral. Estudos com monitorização em pacientes em risco poderão ajudar a resolver essa questão (URIA-AVELLANAL et al., 2013).

2.10 ESCALA DE BAYLEY

A escala de desenvolvimento de Bayley (Bayley Scales of Infant Development- BSID) é considerada o padrão ouro para a avaliação do desenvolvimento e diagnóstico de atraso do desenvolvimento motor e cognitivo em lactentes (JOHNSON et al., 2004).

O teste foi padronizado em uma amostra de 1262 crianças americanas com idade de dois a 30 meses, divididas em 14 grupos, na década de 1960 (BAYLEY, 1969). Apresenta alta sensibilidade e especificidade assim como adequados valores preditivos negativos e positivos. A BSID foi revisada e reeditada, dando origem a BSID II. Sua utilidade como instrumento de pesquisa tem recebido grande suporte da comunidade científica, tanto para avaliação da população geral, como para avaliação de grupos de risco, sendo usada amplamente em estudos com pré-termos (HARRIS et al., 2005; MADASCHI, SILVESTRE PAULA, 2011).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar do relato de altas taxas de crises epil pticas em pr -termos, a maioria dos estudos sobre as sequelas de crises neonatais s o primariamente focados em RN a termo (KOHELET et al., 2004). H  poucos estudos na literatura abordando exclusivamente crises em pr -termos de muito baixo peso ao nascer e nenhum estudo no nosso meio.

Al m disso, este estudo se justifica pela import ncia da detec o de pacientes em risco de crises epil pticas neonatais para uma institui o precoce de medidas de interven o, tanto no manejo agudo das crises epil pticas como na monitoriza o do desenvolvimento desses pacientes e estimula o.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste estudo é determinar a associação de CEN por diagnóstico clínico em pré-termos de muito baixo peso ao nascer nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o desfecho neurológico medido pela escala de Bayley aos 18-24 meses de IC, pelo perímetro cefálico entre 12 e 24 meses de idade corrigida, óbito até o segundo ano de vida ou presença de deficiência visual ou auditiva.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar fatores de risco para CEN.

Observar, dentro do grupo que teve crises, as características mais frequentes de semiologia, alterações no EEG e uso de DAE.

5 HIPÓTESE

Recém nascidos pré-termos de muito baixo peso ao nascer que tiveram diagnóstico clínico de CEN apresentarão uma maior incidência de desfecho neurológico adverso quando comparados aos que não tiveram esse diagnóstico.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte com uma análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente.

6.2 POPULAÇÃO

Pré-terms de muito baixo peso ao nascer nascidos na UTI neonatal do HCPA, acompanhados no ambulatório de pré-terms do HCPA.

6.3 AMOSTRA

6.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pré-terms nascidos com peso menor ou igual a 1500g, que internaram na Neonatologia entre os períodos de 08/11/2003 a 31/06/2010 e que tiveram acompanhamento regular no Ambulatório de Seguimento de Prematuros do HCPA até completar 24 meses de idade corrigida.

6.3.2 Critérios de exclusão

- óbito no período neonatal
- idade gestacional fosse superior a 34 semanas

- com anomalias cromossômicas e síndromes genéticas
- diagnóstico de infecções do grupo TORCH
- comparecer a menos de 3 consultas no seguimento ambulatorial

6.3.3 Recrutamento

Amostra consecutiva.

6.4 LOGÍSTICA

Todos os RN pré-termos de muito baixo peso ao nascer nascidos no HCPA têm seus dados registrados pela equipe da neonatologia (médico residentes) em um banco de dados, de forma prospectiva. Estes dados são obtidos através da história materna, das avaliações clínicas e exames complementares realizados no hospital. Os pacientes que sobrevivem ao período neonatal são encaminhados para acompanhamento em ambulatório de *Follow up*, onde são realizados na rotina avaliações e testes, incluindo a aplicação da escala de Bayley pela psicóloga da equipe.

Pacientes que tiveram CEN tiveram seus prontuários revisados, a fim de se registrar as características das crises, EEG e tratamento. Esses dados foram coletados de forma retrospectiva.

6.5 VARIÁVEIS

6.5.1 Variável Preditora

Presença de crises epiléticas no período neonatal, determinadas por critério clínico, a partir da avaliação da equipe médica assistente (neonatologistas ou neuropediatras).

6.5.2 Variável Desfecho

Desfecho neurológico nos primeiros 24 meses de IC, considerando-se:

- a avaliação pela escala de Bayley- II, aplicada por psicóloga habilitada, entre 18 e 24 meses de IC). No caso de o paciente ter realizado avaliação aos 18 e aos 24 meses, deu-se preferência ao resultado obtido aos 24 meses de idade. Escore cognitivo e motor foram classificados em normal (maior ou igual a 85) atraso leve (entre 70 e 84) e atraso moderado-grave (menor que 70) (BAYLEY, 2006).

- o perímetro cefálico entre os 12 e 24 meses de IC, medido na rotina pelo médico assistente e classificado conforme curvas da Organização Mundial de Saúde, sendo considerado microcefalia quando abaixo do percentil 3 (WHO, 2007),

- diagnóstico de deficiências sensoriais maiores (cegueira ou surdez bilateral) registrado pela equipe assistente e

- óbito pós neonatal (até o segundo ano de IC).

Foi considerado com desfecho neurológico adverso o paciente que apresentou atraso leve a grave no teste de Bayley (escore motor ou cognitivo abaixo de 85) ou microcefalia ou deficiências sensoriais ou óbito até o segundo ano de IC.

6.5.3 Variáveis controladas

As variáveis estudadas na internação neonatal foram aquelas obtidas a partir do banco de dados ou revisão de prontuários, quando necessário. Elas incluem:

- Dados maternos:

Idade materna,

Número de gestações,

Número de consultas no pré-natal,

Hipertensão materna crônica: Hipertensão que precede a gravidez ou diagnosticada antes da 20ª semana de gestação (CLOHERTY et al., 2005),

Pré-eclâmpsia: hipertensão com proteinúria (CLOHERTY et al., 2005),

Diabetes gestacional: Glicemia de jejum maior ou igual a 110 ou glicemia maior ou igual a 140 após teste oral de tolerância à glicose, com início durante a gestação (FREITAS et al., 2006),

Infecção urinária materna: Determinada por presença de urocultura positiva,

Infecção ovular ou corioamnionite clínica: Presença de sinais clínicos como febre materna, hipertonia uterina, líquido amniótico purulento ou com odor fétido, leucocitose materna ou ainda taquicardia fetal (FREITAS et al., 2006),

Uso de corticoide pré-natal.

- Dados do nascimento e internação hospitalar:

Sexo: feminino e masculino,

Idade gestacional final: melhor estimativa obstétrica baseada em ecografia obstétrica precoce realizada no primeiro trimestre de gestação ou pela história obstétrica materna (data da última menstruação) e confirmada pelo exame físico de New Ballard

Score (BALLARD et al., 1991),

Peso ao nascer: O peso foi aferido em balança digital, com precisão de 5 gramas, na rotina assistencial ao nascimento de todos os pacientes,

Classificação em adequado ou pequeno para IG: *Adequado para a idade gestacional (AIG)* – aquele recém nascido cujo peso de nascimento, em relação a idade gestacional, estiver acima do percentil 10 e abaixo do percentil 90 da curva de crescimento intra-uterino; *Pequeno para a idade gestacional (PIG)* – aquele recém nascido cujo peso ao nascimento, em relação a idade gestacional, estiver abaixo do percentil 10 da curva de crescimento intra-uterino (CLOHERTY et al., 2005),

Tipo de parto: vaginal ou cesariana,

Tempo de bolsa rota: maior ou igual a 18 horas ou menor que 18 horas,

Escore de Apgar no primeiro e quinto minutos,

Escore SNAPPE II: empregado na admissão do recém-nascido na UTI Neonatal, para caracterizar o risco de mortalidade deste RN nas primeiras 12 horas de internação. É obtido a partir de nove itens, pontuando-se o pior valor encontrado para pressão arterial média, temperatura axilar, diurese e exames laboratoriais (pH do sangue arterial, razão PaO₂/FiO₂) nas primeiras 12 horas de internação, além da presença de convulsões múltiplas, baixo peso de nascimento, escore de Apgar no 5º minuto e classificação do recém-nascido como PIG, utilizando-se o peso de nascimento abaixo do percentil 3 (RICHARDSON et al., 2001),

Uso de surfactante,

Desenvolvimento de doenças respiratórias no período neonatal (doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar, apneias),

Doença da membrana hialina: deficiência de surfactante devido à prematuridade, com atelectasia alveolar difusa, edema e lesão celular, resultando em desconforto

respiratório caracterizado por taquipneia, batimento de asas nasais, gemência e cianose, acompanhado de padrão radiológico característico (CLOHERTY et al., 2005)

Displasia broncopulmonar: Necessidade de oxigênio suplementar nos primeiros 28 dias de vida (JOBE, BANCALARI, 2001).

Apneias: ausência de fluxo aéreo por mais de 20 segundos (CLOHERTY et al., 2005)

Sepse precoce: Definida como a presença de hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida, acompanhada de sinais clínicos de infecção.

Sepse tardia: Definida como a presença de hemocultura positiva após 72 horas de vida, acompanhada de sinais clínicos de infecção (MIURA et al., 1999).

Diagnóstico de Meningite neonatal, confirmado por análise do líquido,

Hemorragia periventricular: Diagnosticada por ecografias cerebrais seriadas realizadas semanalmente até a sexta semana de vida ou alta hospitalar conforme rotina assistencial do serviço, utilizando a classificação de Papile (PAPILE et al., 1978),

Leucomalácia periventricular: Diagnóstico obtido através de ecografia cerebral, realizada durante a internação neonatal, mediante a visualização de lesão da substância branca periventricular (VOLPE, 2008),

Persistência do canal arterial: por diagnóstico realizado clínico e com ecocardiograma,

Uso profilático ou terapêutico de indometacina

Enterocolite necrosante: Diagnóstico realizado mediante apresentação de intolerância alimentar, distensão abdominal ou vômitos associados à pneumatose intestinal ou pneumoperitônio ao exame radiológico de abdômen (CLOHERTY et al., 2005).

- Dados da alta:

Retinopatia da prematuridade: detectada nas avaliações retinianas de rotina, realizadas pela equipe de oftalmologia do hospital, e classificada em estágios de I a V (CLOHERTY et al., 2005),

Resultado das emissões otoacústicas (“teste da orelhinha”): realizado na rotina, por fonoaudióloga treinada, e classificado em normal, alterado unilateral ou alterado bilateral.

- Dados sócio-econômicos:

Renda familiar em salários mínimos,

Escolaridade do cuidador principal.

- Aqueles pacientes que tiveram crises no período neonatal foram também avaliados em relação às seguintes variáveis:

Tipo de crise por critérios clínicos, de acordo com a classificação de Volpe (VOLPE, 2008),

Início das crises (nas primeiras 48h, entre 48h e 7 dias de vida e após 7 dias),

Eficácia do tratamento (imediate, parcial ou sem resposta) no período neonatal. Foi considerado resposta imediata quando o RN não mais apresentou crises clínicas após a introdução da medicação, parcial quando houve diminuição das crises com necessidade de uso de politerapia e sem resposta nos casos refratários ao tratamento.

Uso de anticonvulsivantes no período neonatal e entre 12 e 24 meses de IC,

Resultado do EEG no período neonatal: classificação da atividade de base (EBERSOLE, PEDLEY, 2003) e presença de paroxismos epileptiformes (focais ou multifocais).

6.5.4 Controle de erros sistemáticos

Viés: os dados foram coletados de forma prospectiva durante a internação neonatal, por membros da equipe de neonatologia do HCPA (médicos residentes). O critério utilizado para a determinação de crises neonatais foi clínico. A escala de Bayley foi aplicada por profissional especializada, cega quanto à presença de crises no período neonatal.

6.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho de amostra foi feito junto ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA. Conforme resultados apresentados em estudo prévio (DAVIS et al., 2010) estima-se que o percentual de atraso do desenvolvimento entre os pacientes com crises seria de 72% em comparação à um percentual de 35% nos pacientes sem crises. Para que seja possível detectar esta diferença, considerando um poder de 80%, nível de significância de 0,05 e prevalência de 20% de crises (percentual aproximado da nossa amostra), serão necessários, no mínimo, 100 pacientes. Foi optado por um número maior de pacientes no estudo para que se possa incluir mais variáveis no modelo para análise multivariada (300 pacientes).

6.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados coletados durante a internação hospitalar e no *follow-up* foram comparados nos dois grupos, com e sem crises clínicas neonatais. A diferença estatística entre os grupos foi determinada através dos testes de Qui-quadrado ou

exato de Fisher, nas variáveis qualitativas, e teste t de Student, nas variáveis quantitativas. A associação de CEN com um desfecho adverso (óbito, atraso do desenvolvimento, deficiências sensoriais ou microcefalia) foi estimada por um modelo de Regressão de Poisson passo a passo. No primeiro modelo, foram incluídas variáveis de base, no segundo modelo as variáveis de morbidade e no terceiro modelo as variáveis neurológicas. Quando uma variável era equivalente a outra, escolheu-se a de menor valor p. Variáveis com $p > 0,20$ ou que não tivessem uma relação estabelecida com o desfecho não foram incluídas no modelo. A medida de associação utilizada foi o Risco Relativo (RR) em conjunto com o intervalo de 95% de confiança (IC 95%).

A análise dos dados foi feita através do programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 18.0, e o nível de significância adotado foi $p < 0,05$. As perdas foram comparadas ao grupo estudado através dos testes de Qui-quadrado ou exato de Fisher, nas variáveis qualitativas, e teste t de Student, nas variáveis quantitativas.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo é considerado de risco mínimo de acordo com a Resolução 196/96 , do Conselho Nacional de Saúde. Faz parte do projeto de pesquisa número 100387.

REFERÊNCIAS

1. Aicardi J. Epilepsy in children. 2^a ed. New York: Raven Press; 1994.
2. Alves-Leon S, Bravo I, Pontes A, Figueira G. Neonatal epileptic seizures: descriptive analysis in a hospital population. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009; 27(2):173-8.
3. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3): 417-423.
4. Baram TZ. Long-term neuroplasticity and functional consequences of single versus recurrent early-life seizures. *Ann Neurol*. 2003; 54(6): 701-705.
5. Baram TZ, Hatalski CG. Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. *Trends Neurosci*. 1998; 21(11): 471-476.
6. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. New York: The Psychological Corporation; 1969.
7. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. San Antonio: TX, Harcourt Assessment Inc; 2006.
8. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2012; 47(5): 317-323.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685.
10. Bergey GK, Swaiman KF, Schrier BK, Fitzgerald Sand, Nelson PG. Adverse effects of phenobarbital on morphological and biochemical development of fetal mouse spinal cord neurons in culture. *Ann Neurol*. 1981; 9(6): 584-589.
11. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(23): 15089-15094.
12. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 993: 103-114.

13. Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, Ferriero DM. A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(9): 485-494.
14. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 ;18(4): CD004218.
15. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004; 62(3): 486-488.
16. Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression. *Ann Neurol*. 2001; 49(3): 304-312.
17. Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, González Campo, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*. 2005; 64(5): 876-879.
18. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(1): 69-76.
19. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia*. 1988; 29(3): 256-261.
20. Cloherty J, Eichenwald E, Starck A. *Manual de Neonatologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
21. Costa JC, Nunes ML, Fiori RM. Seizures in the neonatal period. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77 Suppl 1: S115-122.
22. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*. 2010; 157(5): 720-725.
23. Dlugos D, Sirven JI. Prognosis of neonatal seizures: "It's the etiology, Stupid"--or is it? *Neurology*. 2007, 69(19): 1812-1813.
24. Dodson WE. Carbamazepine efficacy and utilization in children. *Epilepsia*. 1987; 28 Suppl 3: S17-24.
25. Dzhala VI, Staley KJ. Excitatory actions of endogenously released GABA contribute to initiation of ictal epileptiform activity in the developing hippocampus. *J Neurosci*. 2003; 23(5): 1840-1846.

26. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke A, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med.* 2005; 11(11): 1205-1213.
27. Ebersole JS, Pedley TA. *Current Practice of Clinical Electroencephalography.* 3a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
28. Freitas F, Martins-Costa S, Ramos J. *Rotinas em Obstetrícia.* 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
29. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15(3): 222-229.
30. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2012; 46:111–115.
31. Glier C, Dzierko M, Bittigau P, Jarosz B, E. Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol.* 2004; 187(2): 403-409.
32. Haas KZ, Sperber EF, Opanashuk LA, Stanton PK, Moshé SL. Resistance of immature hippocampus to morphologic and physiologic alterations following status epilepticus or kindling. *Hippocampus.* 2001; 11(6): 615-625.
33. Harris SR, Megens AM, Backman CL, Hayes VE. Stability of the Bayley II Scales of Infant Development in a sample of low-risk and high-risk infants. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(12): 820-823.
34. Holmes GL. Seizure-induced neuronal injury: animal data. *Neurology.* 2002; 59(9 Suppl 5): S3-6.
35. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol.* 2009; 36(4): 901-914.
36. Huang L, Cilio MR, Silveira DC, McCabe BK, Sogawa Y, Stafstrom CE, et al. Long-term effects of neonatal seizures: a behavioral, electrophysiological, and histological study. *Brain Res Dev Brain Res.* 1999; 118(1-2): 99-107.
37. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol.* 2001; 62(4): 401-405.
38. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol.* 2009; 36(4): 881-900.

39. Jensen FE, Blume H, Alvarado S, Firkusny I, Geary C. NBQX blocks acute and late epileptogenic effects of perinatal hypoxia. *Epilepsia*. 1995; 36(10): 966-972.
40. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7): 1723-1729.
41. Johnson S, Marlow N, Wolke D, Davidson L, Marston L, O'Hare A, et al. Validation of a parent report measure of cognitive development in very preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46(6): 389-397.
42. Kaplan P, Fisher R. *Imitators of epilepsy*. 2a ed. Demos Medical Publishing; 2005.
43. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol*. 2001; 50(3): 366-372.
44. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Network. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 2004; 19(2): 123-128.
45. Lee CL, Hannay J, Hrachovy R, Rashid S, Antalffy B, Swann JW. Spatial learning deficits without hippocampal neuronal loss in a model of early-onset epilepsy. *Neuroscience*. 2001; 107(1): 71-84.
46. Levene M. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86(2): F75-77.
47. Liu Z, Yang Y, Silveira DC, Sarkisian MR, Tandon P, Huang LT, et al. Consequences of recurrent seizures during early brain development. *Neuroscience*. 1999; 92(4): 1443-1454.
48. Madaschi V, Silvestre Paula C. Medidas De Avaliação Do Desenvolvimento Infantil: Uma Revisão Da Literatura Nos Últimos Cinco Anos. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. 2011; 11(1): 52-56.
49. Manthey D, Asimiadou S, Stefovská V, Kaindl AM, Fassbender J, Ikonomidou C, et al. Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol*. 2005; 193(2): 497-503.
50. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000; 55(4): 506-513.
51. Miura E, Silveira RC, Procianny RS. Neonatal sepsis: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75 Suppl 1: S57-62.

52. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr.* 2008; 167(1): 87-95.
53. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999; 341(7): 485-489.
54. Panayiotopoulos C. Atlas of epilepsies. London: Springer-Verlag; 2010.
55. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol.* 1996; 58: 299-327.
56. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92(4): 529-534.
57. Pereira de Vasconcelos A, Colin C, Desor D, Divry M, Nehlig A. Influence of early neonatal phenobarbital exposure on cerebral energy metabolism and behavior. *Exp Neurol.* 1990; 108(2): 176-187.
58. Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. *J Pediatr.* 1983; 102(2): 288-293.
59. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev.* 2008; 30(1): 20-30.
60. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001; 138(1): 92-100.
61. Riesgo R, Winckler MI, Ohlweiler L, Ranzan J, Becker M, Salvador S, et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics.* 2012; 43(6): 353-356.
62. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology.* 2007; 69(19): 1816-1822.
63. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999; 134(1): 71-75.

64. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: a population-based study, Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(1): 14-20.
65. Sanchez RM, Jensen FE. Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia.* 2001; 42(5): 577-585.
66. Sayin U, Sutula TP, Stafstrom CE. Seizures in the developing brain cause adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. *Epilepsia.* 2004; 45(12): 1539-1548.
67. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol.* 2003; 28(4): 277-280.
68. Schroeder H, Humbert AC, Desor D, Nehlig A. Long-term consequences of neonatal exposure to diazepam on cerebral glucose utilization, learning, memory and anxiety. *Brain Res.* 1997; 766(1-2): 142-152.
69. Schroeder H, Humbert AC, Koziel V, Desor D, Nehlig A. Behavioral and metabolic consequences of neonatal exposure to diazepam in rat pups. *Exp Neurol.* 1995; 131(1): 53-63.
70. Seshia SS, Huntsman RJ, Lowry NJ, Seshia M, Yager JY, Sankaran K. Neonatal seizures: diagnosis and management. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011; 13(2): 81-100.
71. Shany E, Benzaqen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007; 22(3): 255-259.
72. Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(10): 2156-2161.
73. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset and aetiology by gestational age. *J Perinatol.* 1999; 19:40e3.
74. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol.* 2007; 62(2): 112-120.
75. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol.* 2013; 28(3): 351-364.
76. Stafstrom CE, Moshé SL, Swann JW, Nehlig A, Jacobs MP, Schwartzkroin PA. Models of pediatric epilepsies: strategies and opportunities. *Epilepsia.* 2006; 47(8): 1407-1414.

77. Stafstrom CE, Tandon P, Hori A, Liu Z, Mikati MA, Holmes GL. Acute effects of MK801 on kainic acid-induced seizures in neonatal rats. *Epilepsy Res.* 2006; 26(2): 335-344.
78. Swann JW. Recent experimental studies of the effects of seizures on brain development. *Prog Brain Res.* 2002; 135: 391-393.
79. Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2002; 43 Suppl 3: 2-10.
80. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2005; 32(4): 241-247.
81. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012; 17(1): 31-44.
82. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013
83. van Rooij L, Hellstrom Westas L, De Vries LS. Treatment of Neonatal Seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* Aug 2013;18(4):209-15.
84. van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(11): 637-641.
85. van Zeben-van der Aa DM, Verloove-Vanhorick SP, den Ouden L, Brand R, Ruys JH. Neonatal seizures in very preterm and very low birthweight infants: mortality and handicaps at two years of age in a nationwide cohort. *Neuropediatrics.* 1990; 21(2): 62-65.
86. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 5a ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
87. Wasterlain CG, Niquet J, Thompson KW, Baldwin R, Liu H, Sankar R, et al. Seizure-induced neuronal death in the immature brain. *Prog Brain Res.* 2002; 135: 335-353.
88. Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV. Significance of seizures in very low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 1988; 30(2): 162-169.
89. WHO. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. W. M. G. R. S. Group. Geneva. 2007.

90. Williams PA, Dou P, Dudek FE. Epilepsy and synaptic reorganization in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *Epilepsia*. 2004; 45(10): 1210-1218.
91. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res*. 2001; 50(4): 445-454.
92. Yamamoto H, Aihara M, Niiijima S, Yamanouchi H. Treatments with midazolam and lidocaine for status epilepticus in neonates. *Brain Dev*. 2007; 29(9): 559-564.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Crises Epilépticas Neonatais Clínicas em Prematuros de Muito Baixo Peso ao Nascer:
Fator de Risco para Desfecho Neurológico Adverso?

Luiza Vieira da Silva Magalhães (1)

Maria Isabel Bragatti Winckler (2)

Renato Soibelman Procianoy (3)

Rita de Cássia dos Santos Silveira (4)

(1) Médica Neuropediatra, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

(2) Médica Neuropediatra, preceptora da Residência Médica em Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(3) Médico Neonatologista, Professor Titular de Pediatria da UFRGS

(4) Médica Neonatologista, Professora Adjunta de Pediatria da UFRGS

Departamento de Pediatria, Neonatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

Objetivo: determinar a associação de crises epilépticas neonatais por diagnóstico clínico em pré-termos de muito baixo peso ao nascer com o atraso do neurodesenvolvimento avaliado através da escala de Bayley, microcefalia, deficiências sensoriais ou óbito aos 24 meses de idade corrigida.

Métodos: estudo de coorte com recém nascidos pré-termos de muito baixo peso ao nascer acompanhados no ambulatório de *follow up*. O desfecho foi avaliado através da escala de Bayley, medidas de perímetro cefálico, presença de deficiências sensoriais e óbito. O grupo com crises foi comparado ao grupo sem crises de acordo

com o desfecho neurológico. Testes empregados na análise estatística: Qui-quadrado ou exato de Fisher, teste t de Student, Regressão de Poisson.

Resultados: Trezentos e dois pacientes foram incluídos no estudo, com idade gestacional média de $30,4 \pm 2,28$ semanas e peso de nascimento médio $1182 \pm 228,6$ gramas. Sessenta pacientes (20%) tiveram crise epiléptica neonatal por diagnóstico clínico. O grupo com crises tinha médias de idade gestacional e peso significativamente menores, além de uma maior incidência de morbidades neonatais. Em relação ao desfecho neurológico aos 2 anos, a diferença entre os grupos foi significativa, com um risco relativo estimado de 1,34, com IC 95% 1,09-1,66 ($p=0,006$). Após a Regressão de Poisson, essa associação não se manteve estatisticamente significativa, especialmente quando incluídas as variáveis de morbidade neurológica.

Conclusão: crises epiléticas neonatais são frequentes no pré-termo de muito baixo peso ao nascer, o que pode resultar em desfecho neurológico desfavorável aos 24 meses de idade corrigida.

Descritores: crises epiléticas neonatais, prematuros de muito baixo peso, desfecho neurológico.

INTRODUÇÃO

Embora tenha ocorrido uma melhora significativa nos cuidados perinatais nas últimas décadas, com uma menor mortalidade entre recém nascidos (RN) que tiveram crises epiléticas, a incidência de sequelas neurológicas tais como paralisia cerebral, epilepsia e atraso do desenvolvimento permanece alta, entre 30% e 60%¹. Além da

maior vulnerabilidade cerebral relacionada à imaturidade, existem evidências de que há também uma maior susceptibilidade a crises neste período ^{2,3}.

A maioria dos estudos sobre as sequelas de crises neonatais são primariamente focados em RN a termo, apesar do relato de altas taxas de crises epiléticas neonatais (CEN) em pré-termos, especialmente em RN de muito baixo peso ao nascer (MBPN)⁴. Um estudo multicêntrico investigando fatores de risco para CEN e prognóstico a longo termo em uma grande coorte de pré-termos extremos mostrou que, independente de múltiplos fatores de confusão, RN pré-termos de extremo baixo peso com CEN apresentam maior risco de desfecho neurológico adverso ⁵.

O objetivo do presente estudo é avaliar fatores de risco para CEN em pré-termo MBPN e determinar a sua associação o desfecho neurológico medido pela escala de Bayley aos 18-24 meses de idade corrigida (IC), pelo perímetro cefálico entre 12 e 24 meses de idade corrigida, óbito até o segundo ano de vida ou presença de deficiência visual ou auditiva.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo RN pré-termos de muito baixo peso ao nascer (peso de nascimento menor que 1500g) nascidos entre novembro de 2003 e junho de 2010 na nossa instituição sobreviventes ao período neonatal e acompanhados no ambulatório de *follow up* da instituição. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital terciário localizado no sul do Brasil, com programa de seguimento instituído regularmente. Foram excluídos os RN cuja idade gestacional fosse superior a 34 semanas, com anomalias cromossômicas e síndromes genéticas, os filhos de mãe HIV

e infecções do grupo TORCH e aqueles recém-nascidos que falharam em mais de três consultas do seguimento ambulatorial.

Os dados foram coletados prospectivamente no período neonatal até a alta hospitalar. Os pacientes permaneceram em acompanhamento ambulatorial até os dois anos de idade corrigida (IC) de acordo com a rotina assistencial de seguimento ambulatorial.

Variáveis

A presença de CEN foi definida por critério clínico, conforme observação da equipe assistente (neonatologista ou neurologista infantil) e descrição de acordo com os critérios de Volpe³.

As variáveis controladas no período neonatal incluíram características maternas, perinatais e desfechos em curto prazo. As variáveis maternas consideradas foram: idade materna, número de gestações prévias, número de consultas de pré-natal, infecções do trato urinário ou ovulares, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, escolaridade e renda do cuidador principal.

As variáveis neonatais incluíram via do parto, tempo de bolsa rota e escores de Apgar no primeiro e quinto minutos, uso de corticoide ou antibióticos antes do parto, idade gestacional (IG), sexo, peso de nascimento e classificação em adequado ou pequeno para a IG (PIG), escore de SNAPPE II, uso de surfactante (pelo menos uma dose), doenças respiratórias no período neonatal incluindo doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar e apneias. Infecções como sepse precoce e tardia (confirmada por hemocultura positiva inferior e superior a 72 horas, respectivamente), meningite neonatal e enterocolite necrosante foram avaliadas, assim como

persistência do canal arterial e uso de indometacina (profilática ou terapêutica). Presença de hemorragia peri-intraventricular e leucomalácia periventricular, resultado do teste de emissões otoacústicas e retinopatia da prematuridade também foram consideradas.

Pacientes que apresentaram CEN foram avaliados quanto às características clínicas e de eletroencefalograma (EEG) das mesmas. As crises epiléticas foram classificadas em sutis, tônicas, clônicas ou mioclônicas³, determinando-se também o momento do diagnóstico das CEN: nas primeiras 48 horas de vida; 48 horas a 7 dias; mais de 7 dias de vida. A eficácia das drogas antiepiléticas (DAE) foi avaliada como imediata quando após a introdução da medicação não mais se observou crises, parcial se houve redução da frequência de crises e refratária quando não se obteve melhora mesmo com DAE combinadas. O EEG no período neonatal foi avaliado e classificado quanto à atividade de base⁶ e presença de paroxismos. Uso de medicação antiepilética na alta da neonatologia e no seguimento até o segundo ano de idade corrigida foi verificado.

As variáveis analisadas no seguimento incluíram o neurodesenvolvimento aos 18 ou 24 meses de IC, avaliado pela escala de Bayley II (aplicada por psicóloga habilitada e cega ao estudo). No caso de o paciente ter realizado avaliação aos 18 e aos 24 meses, deu-se preferência ao resultado obtido aos 24 meses de idade. Escore cognitivo e motor foram obtidos e classificados em normal (maior ou igual a 85) atraso leve (entre 70 e 84) e atraso moderado-grave (menor que 70)⁷. Medidas de perímetro cefálico obtidas no ambulatório entre 12 e 24 meses de IC foram classificadas como microcefalia quando abaixo do percentil 3, conforme curvas da Organização Mundial de Saúde⁸. O óbito ou diagnóstico de deficiências sensoriais

maiores (surdez ou cegueira bilateral) foram considerados como desfechos desfavoráveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Métodos estatísticos

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com estudo prévio ⁵, estimando prevalência de 20% de CEN, poder de 80% e nível de significância de 0,05; o tamanho mínimo necessário calculado foi 100 pacientes. Na intenção de incluir mais variáveis no modelo para análise multivariada a amostra foi aumentada em três vezes (300 pacientes).

Empregados testes de Qui-quadrado ou exato de Fisher e teste t de Student para comparar grupos com e sem crises, e as perdas com os incluídos no estudo. A relação de CEN com um desfecho desfavorável (óbito, atraso do desenvolvimento, deficiências sensoriais ou microcefalia) foi estimada pelo risco relativo com intervalo de confiança de 95%. Modelo de Regressão de Poisson passo a passo foi realizado, a fim de eliminar possíveis fatores confundidores. No primeiro modelo, foram incluídas variáveis de base: sexo, IG, parto cesáreo, escolaridade e PIG; no segundo modelo, às variáveis do primeiro modelo adicionadas as variáveis de morbidade: sepse tardia, displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante; e no terceiro modelo as variáveis dos dois modelos anteriores mais as neurológicas: meningite, hemorragia periventricular graus 3 e 4 e leucomalácia. Quando uma variável era equivalente a outra, escolheu-se a de menor valor de p. Variáveis com $p > 0,20$ ou que não tivessem relação estabelecida com o desfecho não foram incluídas no modelo.

O programa utilizado foi SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 18.0, e o nível de significância adotado de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período estudado, nasceram 622 pré-termos de muito baixo peso, duzentos e nove foram a óbito no período neonatal (33%), 63 pacientes preencheram critérios de exclusão e houve uma perda de 48 pacientes (14%) durante o *follow-up* (figura 1). Na comparação entre o grupo estudado e as perdas não houve diferença significativa nos dados de pré-natal, nascimento e morbidades do período neonatal. No grupo das perdas, houve predomínio de famílias com menor renda e cuidadores com menos anos de estudo, o que explicaria a pouca adesão às consultas.

Trezentos e dois pacientes foram incluídos no estudo, com idade gestacional média de $30,4 \pm 2,28$ semanas e peso de nascimento médio $1182 \pm 228,6$ gramas. Sessenta recém-nascidos (20%) tiveram CEN pelo diagnóstico clínico, ocorreram 10 óbitos no seguimento ambulatorial, 4 diagnósticos de deficiências sensoriais graves (surdez ou cegueira bilateral), 23 apresentaram um perímetro cefálico abaixo do percentil 3 no seguimento (microcefalia). Atraso no desenvolvimento moderado a leve foi observado em 133 pacientes, já 27 pacientes apresentaram atraso grave (escores abaixo de 70 na escala Bayley II).

FATORES ASSOCIADOS A CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS

Características maternas, perinatais e morbidades em curto prazo

Peso de nascimento e idade gestacional foram significativamente menor no grupo com crises epiléticas neonatais e a mediana do escore SNAPPE II foi maior. Nascidos de parto cesáreo e PIG, apresentaram uma incidência menor de crises.

Morbidades no período neonatal foram mais frequentes no grupo com crises. Uso de surfactante, presenças de displasia broncopulmonar, meningite neonatal, sepsis tardia, hemorragia periventricular graus 3 e 4, leucomalácia periventricular e uso de indometacina foram mais frequentes no grupo com crises (tabela 1).

Desfechos tardios (com dois anos de idade corrigida)

As médias dos resultados do teste de Bayley não diferiram significativamente entre os grupos (Bayley motor $p=0,066$ e cognitivo $0,119$). No grupo com crises, a incidência de atraso grave foi maior ($p=0,04$). Microcefalia foi mais comum no grupo com crises, embora não significativo estatisticamente. Óbito e deficiências sensoriais foram semelhantes nos grupos (tabela 2).

Considerando-se desfecho desfavorável ter atraso do desenvolvimento, microcefalia, óbito ou deficiências sensoriais, a diferença entre os grupos foi significativa, com um risco relativo estimado de 1,34 (IC 95% 1,09-1,66). Na Regressão de Poisson passo a passo, ao incluir as variáveis de base essa relação não se manteve (tabela 3).

Características clínicas e eletrográficas dos pacientes que apresentaram CEN

O tipo de crise mais observado foi a crise sutil (61,5%) seguida da crise tônica (25%) e da clônica (13,5%). A maioria dos pacientes teve a primeira crise após o sétimo dia de vida (67%). Doze por cento tiveram sua primeira crise nas primeiras 48 horas de vida e 12% entre 48 horas e 7 dias de vida. Em 6 casos não foi possível determinar a data exata do início das crises. Após o início do tratamento

medicamentoso, 32% dos pacientes tiveram uma melhora imediata, 58% tiveram resposta parcial e 8% evoluíram para um quadro refratário.

O EEG neonatal interictal foi realizado em 52 dos 60 pacientes. Quanto a atividade de base 42% mostraram um traçado normal, 21% apresentavam dismaturidade, 11,5% tinham alterações leves, 15,5% alterações moderadas e 10% alterações graves de atividade de base. O tipo mais frequente de paroxismos encontrado foi o do tipo multifocal, presente em 50%, seguido dos paroxismos focais (31%).

Apenas 3 pacientes receberam alta sem medicação anticonvulsivante. Nos demais, a droga mais frequentemente utilizada foi o fenobarbital, em monoterapia (67%), ou combinado com fenitoína (10%), valproato (10%), topiramato (1,5%). Tiveram alta com três ou mais medicamentos 6,5% dos pacientes. A tabela 4 descreve as características do EEG e tratamento de acordo com o tipo de crise.

No segundo ano de vida, a metade dos pacientes mantinha o uso de DAEs, sendo a monoterapia com o fenobarbital a mais utilizada (50%), seguido pelo valproato (17%), topiramato (13%) e carbamazepina (7%). Os demais pacientes (13%) estavam em tratamento com 2 ou mais medicações.

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou os principais fatores associados às CEN e sua relação com o desfecho neurológico em uma coorte de pré-termos de muito baixo peso de nascimento. Imaturidade e morbidades no período neonatal associaram-se a CEN, o

que está de acordo com estudos prévios ^{5,9,10}. O risco relativo foi 1,34 vezes maior para um desfecho desfavorável nesse grupo, mas ajustando-se para variáveis potencialmente correlacionadas com desfechos desfavoráveis, este efeito diminuiu de importância, especialmente quando incluídas as variáveis de morbidade neurológica.

A sobreposição entre CEN e as muitas morbidades que o pré-termo está exposto dificultam a determinação do impacto isolado das CEN no desenvolvimento desses pacientes. O presente estudo evidenciou a alta prevalência de morbidades perinatais no grupo com CEN, já demonstrado em estudos anteriores. Entre os pré-termos de muito baixo peso, Kohelet et al encontrou como os principais preditores de crises epiléticas neonatais: menor idade gestacional, sexo masculino, síndromes respiratórias, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, persistência do canal arterial, enterocolite necrotizante e tratamento cirúrgico dessas últimas patologias ⁹. Na coorte de Davis et al, infecções, cirurgias, hemorragia cerebral e leucomalácia também tiveram forte associação com CEN ⁵.

A imaturidade cerebral é fator mais importante que o peso de nascimento na gênese das CEN, tanto que os RN PIG tiveram menos CEN, e 70% dos filhos de mães com pré-eclâmpsia eram também PIG. O parto cesáreo e pré-eclâmpsia materna foram fatores de proteção, e ambos têm sido descritos como protetores para ocorrência de CEN em pré-termos ^{5,9}. Estudos epidemiológicos de base populacional mostraram como fator de risco mais significativo para as crises neonatais o peso de nascimento inferior a 1500 gramas ¹⁰ e uma incidência seis vezes maior em pré-termos ¹¹.

A incidência de CEN nesta coorte foi de 20%. Na literatura, encontramos incidências muito variáveis em estudos de base populacional: de 1 a 3,5 casos por

1000 nascidos vivos nos recém-nascidos a termo e de 9,4 a 132 casos por 1000 nascidos vivos nos pré-termos ¹⁰⁻¹⁴. Em um estudo multicêntrico incluindo apenas pré-termos extremos, a incidência entre os centros foi variável, de 0 a 15% ⁵. Outros estudos mostraram incidências maiores, acima de 20%, avaliando exclusivamente pré-termos ^{15,16}. Estudos brasileiros com RN a termo e pré-termos relatam uma incidência também variável, entre 1 e 14% ¹⁷⁻¹⁹. Essa grande variação ocorre por diversos fatores, tais como: amostras com idades gestacionais heterogêneas, com pré-termos e recém-nascidos a termo, a baixa concordância entre os observadores ²⁰ e o local onde o estudo foi realizado (em hospitais terciários os índices são maiores que em estudos populacionais, pelo perfil mais grave do paciente) ²¹.

Estudos prévios avaliaram a associação de CEN e desfechos desfavoráveis em pré-termos, no entanto, poucos usaram grupo controle sem crises. Pré-termos extremos com desfecho pior aos 5 anos no grupo com crises ²² e risco aumentado para um pior desfecho neurológico ou mortalidade aos 2 anos em pré-termos de muito baixo peso com crises foram descritos ²³. Neubauer et al avaliou pré-termos extremos em idade escolar, com uma taxa de 9% de CEN. O desfecho não foi significativamente diferente entre os grupos, possivelmente devido a pequena amostra ²⁴. O estudo multicêntrico de Davis et al mostrou que mesmo após a correção de confundidores, pré-termos extremos estão em risco de pior desfecho neurológico ⁵. Todos esses estudos usaram o parâmetro clínico para definir CEN, porém não avaliaram as características clínicas das crises.

Pisani et al avaliou o desfecho clínico de 51 pré-termos com idades gestacionais inferiores a 36 semanas com histórico de CEN confirmadas por video EEG, com um desfecho desfavorável em 80% ²⁵. Ronen et al avaliou 26 pacientes

pré-termos aos 10 anos de idade, verificando também altas taxas de morbimortalidade neste grupo comparado ao grupo de pacientes nascidos a termo¹. Apesar de terem usado critérios eletroclínicos, ambos estudos tinham uma amostra pequena e não dispunham de grupo sem crises epiléticas para comparação.

Microcefalia como desfecho é muito pobremente descrita. O grupo com crises apresentou um índice aumentado em relação ao grupo sem crises, o que não foi significativo estatisticamente provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com perímetro cefálico abaixo do percentil 3.

A principal limitação deste estudo é o diagnóstico clínico de CEN. Embora as crises clínicas estejam relacionadas a um pior desfecho^{5,26}, sabe-se que o RN, especialmente o pré-termo, tem um alto índice de dissociação eletroclínica, principalmente após a administração de DAE^{21,27,28}. O padrão-ouro para o reconhecimento de CEN é o EEG ictal. No entanto, Unidades Neonatais não dispõem deste método na rotina assistencial. Com isso, a detecção clínica de crises é o principal método diagnóstico na maioria dos serviços^{21,29}.

O tratamento das CEN é controverso^{30,31}. Embora muitos centros estejam focados em estabelecer um tratamento eficaz, ainda não há um *guideline* baseado em evidências disponível e existem poucos estudos randomizados controlados³². Drogas antiepiléticas de primeira geração têm sido as drogas de escolha devido a ampla experiência clínica, apesar de sua baixa eficácia e potencial neurotoxicidade^{33,34}. Como evidenciamos, a principal DAE usada nesta coorte foi o fenobarbital em monoterapia ou terapia combinada, independente do tipo de crise. Drogas antiepiléticas, em particular o fenobarbital, podem afetar a cognição em crianças³⁵, tornando-se fator confundidor. Na presente amostra, apenas 3 pacientes receberam

alta sem DAE e aos 2 anos de IC a metade dos pacientes ainda usavam alguma medicação antiepiléptica, o que pode ter limitado nossos resultados. Por outro lado, a nossa prática é um panorama dos desfechos pós alta em pré-termos nos grandes centros.

Crises epiléticas neonatais geralmente estão associadas a desordens de base que costumam ser o principal determinante prognóstico, tornando difícil a determinação do seu papel isolado no processo de lesão cerebral. Estudos com monitorização em pacientes em risco poderão ajudar a resolver essa questão ²⁶ e minimizar o uso de DAE em RN.

Conclusão:

- Crises epiléticas neonatais são frequentes nos pré-termos de muito baixo peso de nascimento, principalmente naqueles com maior morbidade no período neonatal.
- Esse grupo tem um pior prognóstico de neurodesenvolvimento aos 2 anos de IC.

Bibliografia

1. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(19):1816-1822.
2. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):901-914, vii-viii.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
4. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B, Network IN. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 2004;19(2):123-128.

5. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*. 2010;157(5):720-725.e721-722.
6. Ebersole JS, Pedley TA. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc; 2006.
8. WHO. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. In: Group. WMGRS, ed. Geneva; 2007.
9. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B, Network IN. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 2004;19(2):123-128.
10. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: a population-based study, Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):14-20.
11. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999;134(1):71-75.
12. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62(2):112-120.
13. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995;45(4):724-732.
14. Lanska MJ, Lanska DJ. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey, 1980-1991. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):117-125.
15. Seay AR, Bray PF. Significance of seizures in infants weighing less than 2,500 grams. *Arch Neurol*. 1977;34(6):381-382.
16. Staudt F, Benda GJ, Howieson J, Engel RC. [Seizures in premature and newborn infants under 2,500 grams birth weight]. *Klin Padiatr*. 1984;196(5):293-297.
17. Alves-Leon S, Bravo I, Pontes A, Figueira G. Neonatal epileptic seizures: descriptive analysis in a hospital population. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009; 27 (2):173-178.
18. Costa JC, Nunes ML, Fiori RM. [Seizures in the neonatal period]. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77 Suppl 1:S115-122.
19. Holanda MR, Melo AN. Comparative clinical study of preterm and full-term newborn neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(1):45-50.

20. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009;50(9):2097-2101.
21. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord*. 2002;4(2):139-158.
22. Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV. Significance of seizures in very low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 1988;30(2):162-169.
23. van Zeben-van der Aa DM, Verloove-Vanhorick SP, den Ouden L, Brand R, Ruys JH. Neonatal seizures in very preterm and very low birthweight infants: mortality and handicaps at two years of age in a nationwide cohort. *Neuropediatrics*. 1990;21(2):62-65.
24. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):87-95.
25. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev*. 2008;30(1):20-30.
26. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18(4):224-232
27. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*. 1991;32(1):69-76.
28. Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Chang Gung Med J*. 2012;35(5):365-372.
29. Kaplan P, Fisher R. *Imitators of epilepsy*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2005.
30. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004218.
31. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol*. 2013;28(3):351-364.
32. van Rooij L, Hellstrom Westas L, De Vries LS. Treatment of Neonatal Seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(4):209-15.
33. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(23): 15089-15094.

34. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341(7):485-489.
35. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology.* 2002;58(8 Suppl 5):S21-26.

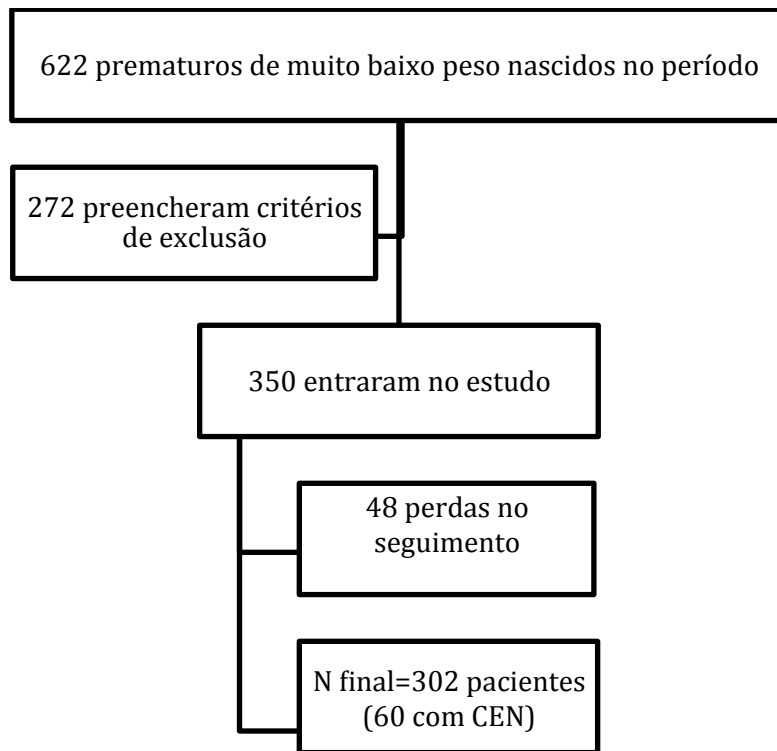


Figura 1. Fluxograma

Tabela 1. Características maternas, perinatais e morbidades em curto prazo

Variável	Com crise (n=60)	Sem crise (n=242)	Valor p
	n (%)	n (%)	
Sexo feminino	28 (47)	140 (58)	0,157
Pré-eclampsia	17 (29)	113 (47)	0,018
Diabete melito gestacional	0 (0)	12 (5)	0,134
Infecção urinária ou ovular	16 (28)	40 (17)	0,090
Hipertensão materna	6 (10)	24 (10)	1
Tempo de Bolsa Rota>18h	14 (24)	32 (14)	0,080
Corticóide pré natal	35 (58)	149 (62)	0,700
Pequeno para IG	20 (33)	135 (56)	0,003
Parto cesáreo	40 (67)	196 (81)	0,026
Apgar <=5 (1º minuto)	27 (45,8)	104 (43,3)	0,849
Apgar <=5 (5º minuto)	6 (10,2)	15 (6,3)	0,269
Surfactante	48 (81)	106 (44)	<0,001
Doença da Membrana Hialina	23 (43)	57 (31)	0,122
Displasia Broncopulmonar	28 (48)	24 (10)	<0,001
Apneias	57 (95)	170 (71)	<0,001
Sepse precoce	3 (5)	13 (5,4)	1
Sepse tardia	32 (53)	60 (25)	<0,001
Meningite	15 (26)	16 (25)	<0,001
Enterocolite necrotizante	9 (15)	13 (5)	0,021
Hemorragia periventricular III IV	15 (26)	12 (5)	<0,001
Leucomalácia periventricular	21 (35)	30 (13)	<0,001
Persistência Canal Arterial	18 (30)	39 (16)	0,024
Uso de Indometacina	44 (77)	98 (42)	<0,001
Retinopatia da prematuridade grau>2	6 (10)	6 (3)	0,016
Emissões otoacústicas alterado	9 (20)	38 (21)	1,000
	<i>(média ± desvio-padrão)</i>	<i>(média ± desvio-padrão)</i>	
Idade materna	26,2 ± 6,9	27,5 ± 7,3	0,220
Renda familiar	2,6 ± 1,8	3,1 ± 2,4	0,123
Escolaridade materna	8,2 ± 2,8	8,9 ± 3,1	0,133
Nº de gestações	2,4 ± 1,7	2,3 ± 1,5	0,566
Nº de consultas pré-natal	3,6 ± 2,6	4,4 ± 2,5	0,031
Idade Gestacional	29 ± 2,1	30,8 ± 2,2	<0,001
Peso ao Nascer	1061 ± 241	1212 ± 215	<0,001
SNAPPE II	16,5 ± 15,3	11,5 ± 12,5	0,009

* **Testes usados:** Qui-quadrado ou exato de Fisher ou teste t de Student

Tabela 2. Follow-up aos dois anos de idade corrigida

Variável	Com crise	Sem crise	Valor p
	<i>(média ± desvio- padrão)</i>	<i>(média ± desvio- padrão)</i>	
Bayley Motor	83,2 ± 10,6	86,3 ± 11,9	0,066
Bayley Cognitivo	88,2 ± 14,5	91,3 ± 13,4	0,119
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Bayley motor ou cognitivo 70-84	30 (50)	103 (42)	0,372
Bayley motor ou cognitivo <70	10 (17)	17 (7)	0,046
Microcefalia	8 (14)	15 (6,7)	0,099
Óbito	2 (3)	8 (3)	1
Deficiência sensorial	1 (1)	3 (1)	1

***Testes usados:** Qui-quadrado ou exato de Fisher ou teste t de Student

Tabela 3. Regressão de Poisson passo a passo

Modelo	Risco Relativo estimado (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Não ajustado	1,34 (1,09 – 1,66)	0,006
Modelo I	1,17 (0,94-1,47)	0,157
Modelo II	1,16 (0,92-1,47)	0,164
Modelo III	1,07 (0,83-1,39)	0,568

- modelo I: variáveis de base (sexo, idade gestacional, parto cesáreo, escolaridade materna, pequeno para idade gestacional)
- modelo II: variáveis de morbidade (sepse tardia, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante)
- modelo III: variáveis neurológicas (meningite, hemorragia periventricular graus 3 e 4, leucomalácia)

Tabela 4. Características do EEG interictal e tratamento de acordo com o tipo de crise

Tipo de crise	EEG interictal (n=52)	Resposta ao tratamento	DAE na alta
Sutil (n=37)	Normal- 6 (18%) Alterado- 28 (82%)	Imediato- 10 (27%) Parcial- 23 (62%) Refratário - 4 (11%)	Sem DAE- 1 (3%) PB- 25 (67%) 2 DAEs- 7 (19%) 3 DAEs- 4 (11%)
Tônica (n=15)	Normal- 1 (8%) Alterado- 11 (92%)	Imediato- 6 (40%) Parcial- 9 (60%)	Sem DAE- 1 (6%) PB- 10 (66%) 2 DAEs- 4 (26%)
Clônica (n=8)	Normal- 1 (20%) Alterado- 4 (80%)	Imediato- 3 (37,5%) Parcial- 4 (50%) Refratário- 1 (12,5%)	Sem DAE- 1 (12%) PB- 5 (62%) 2 DAEs- 2 (24%)

EEG= eletroencefalograma, PB= fenobarbital, DAE= drogas antiepilépticas

ARTIGO EM INGLÊS

Clinical Neonatal Seizures in Very Low Birth weight Preterms: Risk Factor to Adverse Neurologic Outcome?

Luiza Vieira da Silva Magalhães

Maria Isabel Bragatti Winckler

Renato Soibelman Procianoy

Rita de Cássia dos Santos Silveira

Abstract

Purpose: to establish the association between clinical neonatal seizures in very low birth weight preterms and the neurodevelopment, microcephaly, sensorial deficits and death in the second year of corrected age.

Methods: cohort study. Included very low birth weight preterms in regular follow-up, who were born between November/2003 and June/2010. Neonatal seizures were determined by clinical criteria. The outcome was assessed by the results of Bayley scales, head circumference measurements, presence of sensorial deficits and death. The group with seizures was compared to the group without seizures. Statistical methods included Chi-square, Student's *t*, Fisher's exact tests and Poisson regression.

Results: were included 302 patients, with mean gestational age and birth weight of respectively 30.4 ± 2.28 weeks and 1182 ± 228.6 grams. Sixty patients (20%) had clinical neonatal seizures. The group with seizures had lower gestational age and birth weight, and a greater incidence of neonatal morbidities. The relative risk

of a worse neurological outcome was 1.34, with a CI 95% of 1.09 – 1.66 (p=0.006). After the Poisson regression this effect was no longer significant, especially when the neurological variables were included.

Conclusion: neonatal seizures are frequent in preterm newborns and may result in worse neurological outcome in the second year of life.

Keywords: neonatal seizures, very low birth weight preterms, neurological outcome.

INTRODUCTION

Despite of the advances in neonatal care in the last decades, with a lower mortality among newborns with seizures, the incidence of neurological sequelae remains high, between 30-60%.¹ Evidences suggest that the immature brain is not only more vulnerable but also more predisposed to seizures^{2,3}.

Most data about neurological sequelae of neonatal seizures (NS) are primarily focused on the term newborn, even though there is evidence of higher incidence in the newborn preterm, especially in those with very low birth weight (VLBW)⁴. A multicenter study with extreme low birth weight (ELBW) preterms investigated risk factors and outcomes of NS, and reported a higher incidence of worse neurological outcomes in the seizures group, independently of multiple confounding factors⁵.

The purpose of this study is to evaluate possible risk factors to NS in VLBW preterm infants and to establish its association to the neurological outcome.

METHODS

All VLBW preterm newborns (birth weight < 1500g) born in the institution between November 2003 and June 2010, who survived the neonatal period and were followed at the outpatient prematurity clinic were included. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a tertiary referral medical center located in Southern Brazil. Preterm infants with a gestational age greater than 34 weeks, chromosomal anomalies and genetic syndromes, maternal HIV and/or perinatal TORCH infections, and those who missed more than three scheduled follow-up visits were excluded.

Data were collected prospectively in the neonatal period until the hospital discharge. Patients were followed until 2 years of corrected age (CA), following the outpatient prematurity clinics routine.

This study was approved by the ethics committee of our institution.

Variables

Neonatal seizures were defined through clinical criteria, performed by clinical staff (neonatologists or child neurologists) and described according to Volpe criteria³.

Other neonatal variables were accessed, including maternal and perinatal characteristics and short-term outcomes. Maternal characteristics evaluated were: age, parity, number of prenatal visits, gestational diabetes, chronic hypertension or preeclampsia, chorioamnionitis or urinary tract infection, household income and educational level. The neonatal variables were: gender, mode of delivery, 1' and 5'

Apgar score, surfactant use (one dose at least), corticosteroids use before delivery, gestational age (GA), birth weight and classification as small for gestational age (SGA), SNAPPE II score, respiratory diseases during neonatal period (hyaline membrane disease, bronchopulmonary dysplasia and apnea of prematurity). Early or late onset sepsis confirmed by positive blood cultures, meningitis, necrotizing enterocolitis, ductus arteriosus, indomethacin use (prophylactic or therapeutic use), periventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, retinopathy of prematurity and hearing evaluation were also assessed.

The seizures group was evaluated according to the clinical and electroencephalogram (EEG) characteristics. Seizures were classified in subtle, tonic, clonic and myoclonic³, and we describe the NS onset in within 48 hours after birth, between 48 hours and 7 days of life, and more than 7 days of life. The antiepileptic drugs (AED) effectiveness was evaluated as immediate (cessation of seizures after starting the medical therapy), partial (reduction of the frequency of the seizures) and refractory (no cessation of seizures even with multiple drugs therapy). The background activity⁶ and the occurrence of paroxysmal activity were evaluated in the interictal neonatal EEG. The use of AED on the Neonatology discharge and in the follow-up period was also assessed.

The follow-up variables analysis included the neurodevelopmental status at 18 and 24 months of CA, determined through Bayley Scales of Infant Development II (BSDI-II) scale applied by blinded and habilitated psychologist. Whenever both the 18 and 24 months evaluations were performed to the same patient, we used the results of the latter. The psychomotor (PDI) and mental (MDI) scores were obtained and classified as normal (equal or greater than 85), mild impairment (between 70 and 84) and moderate/severe impairment (lesser than 70)⁷. Head circumference measurements

were performed between 12 and 24 months in the outpatient clinics and were classified as microcephaly (< percentile 3) according to the World Health Organization⁸. Late death and sensorial deficits (bilateral deafness or blindness) were also considered as adverse outcomes.

STATISTICAL ANALYSIS

Sample size was calculated based on previous study⁵, assuming a 20% prevalence of NS, statistical power of 80% and significance level of 0.05; the estimated sample size was 100 patients. We intended to include more variables in the model for multivariate analysis, so the sample size was increased at three times (300 patients).

Chi-square, Fischer's exact and Student's t tests were performed to compare the NS group to the non-NS group. We also compared the included patients to the sample loss. The relationship between NS and an adverse outcome (death, developmental impairment, sensorial disabilities or microcephaly) was estimated by the relative risk with a confidence interval (CI) of 95%. Poisson regression model was performed in order to eliminate possible confounding factors. In the first model, the baseline variables included were: gender, GA, cesarean delivery, educational level and SGA; in the second model, all the variables from model one were included plus the morbidity variables: late onset sepsis, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis; in the third model, model II plus the neurological variables: meningitis, grade 3 or 4 periventricular hemorrhage and leukomalacia. When one variable was equivalent to another one, we assumed the lower p value. Variables with $p > 0.20$ or

those which did not show relationship with the outcomes were not included in the model.

The SPSS (*Statistical Package for Social Science*) program version 18.0 was used, and the significance level considered was $p < 0.05$.

RESULTS

During the study period, 622 VLBW preterm neonates were born in our hospital: 209 of these died within the neonatal period, 63 were excluded because they met at least one of the exclusion criteria and 48 patients (14%) didn't complete the follow-up (Figure 1). No significant statistical difference was found when comparing the studied group and the missed patients for prenatal data, birth and morbidities within the neonatal period. In the missed patients group there was a predominance of lower income and lower educational levels families, what would help to explain the less adherence to the follow-up clinic visits.

Three hundred and two patients were included in the study, with average gestational age of 30.4 ± 2.28 weeks and birth weight of 1182 ± 228.6 grams. Sixty (20%) preterm newborns had NS clinically diagnosed. Four patients developed severe sensorial disabilities (bilateral deafness or blindness) and 23 had low head circumference ($<$ percentile 3). Moderate to mild developmental impairment was observed in 133 patients, and 27 patients had severe developmental impairment (BSID II scores below 70). There were 10 deaths in the outpatient clinics follow-up.

FACTORS ASSOCIATED TO NEONATAL SEIZURES

Maternal/ perinatal characteristics and short-term outcomes

Birth weight and GA were significantly lower in the seizures group and the SNAPPE II median score was higher. Cesarean delivery and SGA patients showed a lower incidence of NS.

Morbidities in the neonatal period were more prevalent in the NS group. Surfactant administration, bronchopulmonary dysplasia, neonatal meningitis, late onset sepsis, grade 3 and 4 periventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia and indomethacin use were more frequent in the NS group, in the univariate analysis (table 1).

Late outcomes (two years of corrected age)

The incidence of neurodevelopmental impairment for two years of CA in the sample was 47,6% by the BSID. The means did not significantly differ between the groups (PDI $p=0.066$ and MDI $p=0.119$). The incidence of severe impairment was higher in the seizure group ($p=0.04$). Microcephaly was more common in the seizure group, but not statistically significant. Death and sensorial impairment were similar in both groups (table 2).

If having any degree of developmental impairment, microcephaly, death and sensorial impairments were considered as adverse outcomes, the difference between the groups showed statistical significance with an estimated relative risk of 1.34 (CI

95% 1.09-1.66). Using the step-by-step Poisson regression, this difference was no longer significant, when including the baseline variables (table 3).

CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NS PATIENTS

The most common seizure type was subtle (61.5%), followed by tonic (25%) and clonic (13.5%). The majority of patients had the first seizure after the seventh day of life (67%). Twelve per cent of the patients had the first seizure within 48 hours of life and 12% between 48 hours and seven days of life. In 6 patients, it was not possible to determine the exact onset moment of the first seizure. The anticonvulsant therapy response was immediate in 32%, partial in 58% and refractory in 8%.

The neonatal interictal EEG was performed in 52 of the 60 patients. The background activity was normal in 42%, dismature in 21%, with mild abnormalities in 11.5%, with moderate abnormalities in 15.5% and with severe abnormalities in 10%. The most frequent type of paroxysm was multifocal (50%), followed by focal (31%).

Only 3 patients were discharged without anticonvulsant therapy. The most frequently used drug in those patients who were discharged with anticonvulsant therapy was phenobarbital, in monotherapy (67%), or combined with phenytoin (10%), valproate (10%), topiramate (1.5%). The rest of these patients, 6.5%, were discharged using three or more drugs. Table 4 describes the EEG characteristics and the anticonvulsant therapy according to the type of seizure.

In the second year of life, half of the patients maintained the use of AEDs, and phenobarbital monotherapy remained the most frequent (50%), followed by valproate

(17%), topiramate (13%) e carbamazepine (7%). The 13% remaining patients were in polytherapy.

DISCUSSION

The present study showed the main factors associated with NS and their relationship with adverse outcomes in a VLBW preterm infants cohort. Immaturity and neonatal morbidities were associated to NS, which was previously described in the literature ^{5,9,10}. The relative risk was 1.34 times greater for an adverse outcome in the seizure group, but when adjusting to the confounding variables this effect was no longer significant, especially when included variables of neurological morbidity.

The overlap among NS and the many comorbidities that the preterm newborn is exposed to make it hard to establish the real impact of the NS in these patients neurodevelopment. The present study demonstrated the high prevalence of perinatal morbidities in the patients with seizures, as reported in previously. Among the VLBW newborns, Kohelet et al found as main predictors of neonatal seizures: lower GA, male gender, respiratory syndromes, periventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis and surgical management of the two latter ones ⁹. In the Davis et al cohort, infections, surgeries, cerebral hemorrhage and leukomalacia were strongly associated with NS ⁵.

Brain immaturity is a more important factor than birth weight in the genesis of NS, so that our SGA preterm newborns had less NS, and 70% of the preeclampsia mothers' preterm newborns were also SGA. Cesarean delivery and maternal preeclampsia were protective factors, as previously reported ^{5,9}. Epidemiological data show that birth weight lower than 1500 grams is the most significant risk factor for

NS¹⁰ and that the incidence of NS is 6 times greater in preterm newborns¹¹.

The incidence of NS in the cohort was 20%. In the literature, we found variable incidence among population-based studies: 1 to 3.5 cases per 1000 live births in the term infants, and 9.4 to 132 in preterm neonates¹⁰⁻¹⁴. In a multicentric study with only ELBW infants, the incidence of NS in the centers was variable, from 0 to 15⁵. Other reports showed higher incidences, 20% or greater, when evaluating just preterms^{15,16}. Previous Brazilian studies with term and preterm newborns reported incidences between 1 and 14%¹⁷⁻¹⁹. This wide variance is due to factors as: heterogeneous GA samples, low concordance among observers²⁰ and the site where the study was performed (tertiary centers have higher incidences than population based studies due to its patients profile)²¹.

Previous studies evaluated the association between NS and adverse outcomes in preterm newborns, although few of them used control group without NS. Previous data showed a worse outcome at 5 years old in extremely low birth weight preterm neonates²², and increased risk to a adverse neurological outcome at 2 years of CA in very low birth weight infants²³. Neubauer et al evaluated ELBW at school age and found an incidence of 9% of NS. The outcome was not statistically significant possibly because of the small sample size²⁴. The cohort of Davis et al showed a higher risk of worse outcomes in ELBW with NS⁵. The studies above used the clinical criteria to define NS, but did not evaluate the clinical characteristics of the seizures.

Pisani et al evaluated the clinical outcome of 51 preterm neonates with a GA lower than 36 weeks and NS confirmed by video EEG, reporting 80% of adverse outcome²⁵. Another study with 26 children born preterm at age 10 also reported higher rates of morbidities when compared to term patients¹. Despite of the use of

electroclinic criteria to determine the NS, both studies had small sample sizes and did not have a control group without seizures.

Microcephaly is barely described in the literature as an outcome. Our cohort showed a higher incidence in the seizure group (14%) when compared with the non-seizure group (6,7%), but it was not statistically relevant ($p=0.09$) probably because of the small number of patients with a head circumference below the percentile 3.

The main limitation of this study lies in the fact that clinical criteria was used to define NS. Although clinical seizures are related to a worse outcome^{5,26}, it is known that the newborn, specially the preterm, has a high index of electroclinical dissociation and even more after the use of AEDs^{21,27,28}. The gold standard to the recognition of NS is ictal EEG, but most neonatal intensive care units do not have this method available. Therefore clinical detection remains the main way to diagnose NS in most units^{21,29}.

Neonatal seizures treatment is controversial in the literature^{30,31}. Although many centers are focused on establishing an effective treatment, there is no current guideline based on evidence and there are few controlled studies³². First generation AEDs remain as the choice treatment due to clinical experience and their known profile, despite of the low efficacy and potential neurotoxicity^{33,34}. As seen in our cohort, the most used drug to control seizures was phenobarbital monotherapy or in combined therapy, independently of seizure type. Antiepileptic drugs can affect a child cognition³⁵, and it is a confounder. In our sample, only 3 patients were discharged without AEDs, and at 2 years of CA half of them were still being treated with these medication, which may have limited our results. On the other hand, our practice gives a perspective of the outcomes in preterm newborns in bigger centers.

Neonatal seizures are usually related to underlying disorders that generally are the main prognostic determinants, making the process of establishing its isolated role in the adverse outcomes very. New studies with EEG monitoring would be helpful to elucidate this issue ²⁶ and possibly minimize AEDs overtreatment in newborns.

Conclusions:

- Neonatal seizures are frequent in VLBW newborns, specially in those with more neonatal morbidities.
- This group is at an increased risk of adverse outcomes at 2 years of CA.

References

1. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(19):1816-1822.
2. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):901-914, vii-viii.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
4. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B, Network IN. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 2004;19(2):123-128.
5. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*. 2010;157(5):720-725.e721-722.
6. Ebersole JS, Pedley TA. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc; 2006.

8. WHO. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. In: Group. WMGRS, ed. Geneva; 2007.
9. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B, Network IN. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol.* 2004;19(2):123-128.
10. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: a population-based study, Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol.* 2001;154(1):14-20.
11. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999;134(1):71-75.
12. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol.* 2007;62(2):112-120.
13. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology.* 1995;45(4):724-732.
14. Lanska MJ, Lanska DJ. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey, 1980-1991. *Neuroepidemiology.* 1996;15(3):117-125.
15. Seay AR, Bray PF. Significance of seizures in infants weighing less than 2,500 grams. *Arch Neurol.* 1977;34(6):381-382.
16. Staudt F, Benda GJ, Howieson J, Engel RC. [Seizures in premature and newborn infants under 2,500 grams birth weight]. *Klin Padiatr.* 1984;196(5):293-297.
17. Alves-Leon S, Bravo I, Pontes A, Figueira G. Neonatal epileptic seizures: descriptive analysis in a hospital population. *Revista Paulista de Pediatria.* 2009; 27 (2):173-178.
18. Costa JC, Nunes ML, Fiori RM. [Seizures in the neonatal period]. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77 Suppl 1:S115-122.
19. Holanda MR, Melo AN. Comparative clinical study of preterm and full-term newborn neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(1):45-50.
20. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia.* 2009;50(9):2097-2101.
21. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord.* 2002;4(2):139-158.
22. Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV. Significance of seizures in very low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 1988;30(2):162-169.

23. van Zeben-van der Aa DM, Verloove-Vanhorick SP, den Ouden L, Brand R, Ruys JH. Neonatal seizures in very preterm and very low birthweight infants: mortality and handicaps at two years of age in a nationwide cohort. *Neuropediatrics*. 1990;21(2):62-65.
24. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):87-95.
25. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev*. 2008;30(1):20-30.
26. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18(4):224-232
27. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*. 1991;32(1):69-76.
28. Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Chang Gung Med J*. 2012;35(5):365-372.
29. Kaplan P, Fisher R. *Imitators of epilepsy*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2005.
30. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004218.
31. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol*. 2013;28(3):351-364.
32. van Rooij L, Hellstrom Westas L, De Vries LS. Treatment of Neonatal Seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(4):209-15.
33. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(23): 15089-15094.
34. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 1999;341(7):485-489.
35. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*. 2002;58(8 Suppl 5):S21-26.

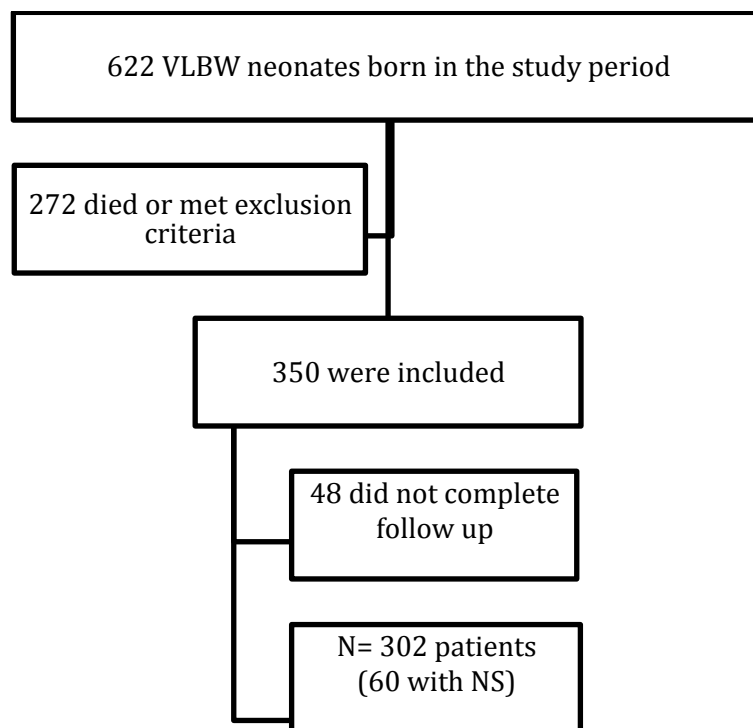


Figure 1. Flowchart

Table 1. Maternal/ perinatal characteristics and short-term outcomes

Variable	Seizures group (n=60)	Non-seizures group (n=242)	p value
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Female gender	28 (47)	140 (58)	0.157
Preeclampsia	17 (29)	113 (47)	0.018
Gestational diabetes	0 (0)	12 (5)	0.134
Chorioamnionitis/Urinary infection	16 (28)	40 (17)	0.090
Chronic hypertension	6 (10)	24 (10)	1
Rupture of membranes>18h	14 (24)	32 (14)	0.080
Prenatal corticosteroid	35 (58)	149 (62)	0.700
SMA	20 (33)	135 (56)	0.003
Cesarean delivery	40 (67)	196 (81)	0.026
Apgar <=5 (1')	27 (45.8)	104 (43.3)	0.849
Apgar <=5 (5')	6 (10.2)	15 (6.3)	0.269
Surfactant use	48 (81)	106 (44)	<0.001
Hyaline membrane disease	23 (43)	57 (31)	0.122
Bronchopulmonary dysplasia	28 (48)	24 (10)	<0.001
Apneas	57 (95)	170 (71)	<0.001
Early onset sepsis	3 (5)	13 (5,4)	1
Late onset sepsis	32 (53)	60 (25)	<0.001
Meningitis	15 (26)	16 (25)	<0.001
Necrotizing enterocolitis	9 (15)	13 (5)	0.021
Periventricular hemorrhage grades III and IV	15 (26)	12 (5)	<0.001
Periventricular leukomalacia	21 (35)	30 (13)	<0.001
Ductus arteriosus	18 (30)	39 (16)	0.024
Indomethacin	44 (77)	98 (42)	<0.001
Retinopathy of prematurity >2	6 (10)	6 (3)	0.016
Hearing evaluation fail	9 (20)	38 (21)	1
	<i>Mean ± sd</i>	<i>Mean ± sd</i>	
Maternal age	26.2 ± 6.9	27.5 ± 7.3	0.220
Household income	2.6 ± 1.8	3.1 ± 2.4	0.123
Maternal educational level	8.2 ± 2.8	8.9 ± 3.1	0.133
Parity	2.4 ± 1.7	2.3 ± 1.5	0.566
Prenatal visits	3.6 ± 2.6	4.4 ± 2.5	0.031
Gestational age	29 ± 2.1	30.8 ± 2.2	<0.001
Birth weight	1061 ± 241	1212 ± 215	<0.001
SNAPPE II score	16.5 ± 15.3	11.5 ± 12.5	0.009

* **Performed tests:** Chi-square, Fischer's exact and Student's t

sd= standard deviation

Table 2. Follow-up at 2 years corrected age

Variable	Seizures group (n=60)	Non-seizures group (n=242)	<i>p</i> value
	<i>Mean ± sd</i>	<i>Mean ± sd</i>	
PDI means	83.2 ± 10.6	86.3 ± 11.9	0.066
MDI means	88.2 ± 14.5	91.3 ± 13.4	0.119
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
PDI or MDI 70-84	30 (50)	103 (42)	0.372
PDI or MDI <70	10 (17)	17 (7)	0.046
Microcephaly	8 (14)	15 (6.7)	0.099
Late death	2 (3)	8 (3)	1
Sensorial impairment	1 (1)	3 (1)	1

* **Performed tests:** Chi-square, Fischer's exact and Student's t

sd= standard deviation

Table 3. Poisson Regression

Model	Relative Risk (CI 95%)	p value
Unadjusted	1.34 (1.09 – 1.66)	0.006
Model I	1.17 (0.94-1.47)	0.157
Model II	1.16 (0.92-1.47)	0.164
Model III	1.07 (0.83-1.39)	0.568

- Model I: baseline variables (gender, Gestational age, Small for gestational age, cesarian delivery, maternal education)
- Model II: model I + morbidity variables (late onset sepsis, bronchodysplasia, necrotizing enterocolitis)
- Model III: model II + neurological variables (meningitis, periventricular hemorrhage 3 e 4, leukomalacia)

Table 4. Interictal EEG and treatment characteristics according to seizure type

Seizure type	Interictal EEG (n=52)	Treatment response	AED at discharge
Subtle (n=37)	Normal- 6 (18%)	Immediate- 10 (27%)	No AED- 1 (3%)
	Altered- 28 (82%)	Partial- 23 (62%)	PB- 25 (67%)
		Refractory - 4 (11%)	2 AEDs- 7 (19%) 3 AEDs- 4 (11%)
Tonic (n=15)	Normal- 1 (8%)	Immediate- 6 (40%)	No AED- 1 (6%)
	Altered- 11 (92%)	Partial- 9 (60%)	PB- 10 (66%) 2 AEDs- 4 (26%)
Clonic (n=8)	Normal- 1 (20%)	Immediate- 3 (37.5%)	No AED- 1 (12%)
	Altered- 4 (80%)	Partial- 4 (50%)	PB- 5 (62%)
		Refractory- 1 (12.5%)	2 AEDs- 2 (24%)

EEG= electroencephalogram, AED= antiepileptic drugs, PB= phenobarbital

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes pré-termos de muito baixo peso ao nascer estão em risco de apresentar crises epiléticas neonatais. Esse grupo tem um risco aumentado de desfecho neurológico adverso no segundo ano de vida.

Crises epiléticas neonatais geralmente estão associadas a desordens de base, que costumam ser o principal determinante prognóstico, tornando difícil a determinação do seu papel no processo de lesão cerebral. Do ponto de vista clínico, mais do que um fator de risco isolado, devem ser vistas como um marcador de mau prognóstico.

Mais estudos exclusivamente com pré-termos são necessários e a monitorização com EEG poderá ser de grande utilidade para essa população.

ANEXOS**ANEXO 1- PROTOCOLO APLICADO NO PERÍODO NEONATAL**

NOME: _____ PRONT.: _____

SEXO: (1) masculino (2) feminino

DADOS MATERNOS:

Idade materna: _____ anos N° gestações: _____ N° consultas: _____

Pré-eclâmpsia: (1) sim (2) não (9) ignorado

DMG/ DM: (1) sim (2) não (9) ignorado

ITU/Inf. ovular: (1) sim (2) não (9) ignorado

HAC: (1) sim (2) não (9) ignorado

BR: _____ horas (1) $\geq 18h$ (2) $< 18h$ (9) ignorado

Cultura de estrepto B: (1) positiva (2) negativa (8) não fez

Corticóide: (1) sim (2) não (9) ignorado

DADOS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR:

IG final: _____ sem

PN: _____ g

Classif. IG/P: (1) AIG (2) PIG

Tipo de parto: (1) vaginal (2) cesariana (9) ignorado

Apgar 1': _____ Apgar 5': _____

Surfactante: (1) sim (2) não (9) ignorado

Sistema Respiratório:

DMH: (1) sim (2) não (9) ignorado

DBP: (1) sim (2) não (9) ignorado

Apnéias: (1) sim (2) não (9) ignorado

Infecções:

Sepse precoce: (1) sim (2) não (9) ignorado

Sepse hospitalar: (1) sim (2) não (9) ignorado

Meningite neonatal: (1) sim (2) não (9) ignorado

ECN: (1) sim (2) não (9) ignorado

Sistema Nervoso:

Convulsões neonatais: (1) sim (2) não (9) ignorado

HPIV: (0) não teve (1) grau I (2) grau II (3) grau III (4) grau IV (8) não fez eco cerebral

LPV: (1) sim (2) não (8) não fez eco

Sistema Cardiovascular:

PCA: (1) sim (2) não (9) ignorado

Indometacina: (1) sim (2) não (9) ignorado

DADOS DA ALTA HOSPITALAR:

ROP: (0) sem ROP (1) ROP 1 (2) ROP 2 (3) ROP 3 (4) ROP 4 (5) ROP 5 (8) não fez avaliação

OEA: (1) alterado unilateral (2) alterado bilateral (3) normal (8) não fez OEA

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

Renda familiar: _____,00/ _____ SM

Escolaridade do cuidador principal: _____ anos (parentesco: _____)

ANEXO 2- PROTOCOLO DOS PACIENTES COM CRISES

Convulsões neonatais:

Tipo de crise: (1) sutil (2) clônica (3) tônica (4) mioclônica

Início das crises: (1) <48h (2) >48h (3) >7 dias

Eficácia DAE: (1) imediata (2) parcial (3) sem resposta

EEGab: (1) normal (2) dismaturidade (3) alterações leves (4) alterações moderadas (5) alterações graves

EEGp: (1) normal (2) focais (3) multifocais (4) crise eletrográfica

Presença de status: (1) sim (2) não

Uso de anticonvulsivante na alta: (1) sim (2) não

Qual: (1) Fenobarbital (2) FNB+FNT (3) FNB+VPA (4) FNB+TPM (5) 3 ou+ (0) sem DAE

EEG2: (1) normal (2) alteração nos ritmos de base (3) paroxístico focal (4) paroxístico generalizado (5) paroxístico multifocal (6) hipsarritmia (7) não realizou

Medicação2: (1) Fenobarbital (2) Fenitoína (3) Valproato (4) Topiramato (5) FNB+VPA (6) CBZ (7) suspenso (8) combinado