



Crises Epiléticas Neonatais numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais durante os anos 2007/2011

Mara Sofia Camacho Pereira

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Porto, 2013

Mara Sofia Camacho Pereira

**Crises Epiléticas Neonatais numa Unidade de Cuidados
Intensivos Neonatais durante os anos 2007/2011**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientadora: Prof. Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo.

Grau académico: Doutorada.

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduada e Diretora de Serviço de Neuropediatria.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Co-orientador: José Augusto Pombeiro Veloso

Grau académico: Licenciado

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduado.

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC- sistema nervoso central.

EEG- eletroencefalograma.

aEEG- eletroencefalograma de amplitude integrada.

EcoTF- ecografia transfontanelar.

RMN- ressonância magnética nuclear.

UCIN- unidade de cuidados intensivos neonatais.

MJD- maternidade Júlio Dinis.

IG- idade gestacional

IA- índice de Apgar.

RNs- recém-nascidos.

AIG- adequado à idade gestacional.

GIG- grande para a idade gestacional.

LIG- leve para a idade gestacional.

EHI- encefalopatia hipóxico isquémica.

DPM- desenvolvimento psicomotor.

ADPM- atraso de desenvolvimento psicomotor.

RESUMO

Introdução: As crises epiléticas neonatais constituem uma emergência médica. Podem ser classificadas em subtis, clónicas, tónicas e mioclónicas. O diagnóstico de crise epilética é feito com base nas manifestações clínicas e na leitura do eletroencefalograma, podendo existir uma dissociação electroclínica.

Objetivo: Determinar a incidência, características clínicas, etiologia, terapêutica e evolução clínica das crises epiléticas em recém-nascidos internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais da Maternidade Júlio Dinis, entre 2007 e 2011.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, com base na análise e recolha de informações de 48 processos clínicos (internamento e consulta).

Resultados: A amostra incluiu 45 recém-nascidos. A incidência de crises epiléticas foi de 0,27%. As crises clónicas ocorreram em 33,4 %. O fenobarbital foi usado em 71 % dos casos isoladamente. Os diagnósticos etiológicos foram: 51% encefalopatia hipóxica-isquémica, 17,8% hemorragia intracraniana, 6,7% hipoglicemia, 4,5% infeção do sistema nervoso central, 2,2% síndrome de privação, 15,6 % sem causa identificada e 2,2 % de etiologia multifatorial. A taxa de mortalidade foi de aproximadamente 17, 8 %. No follow-up foi observado paralisia cerebral e atraso de desenvolvimento psicomotor em 26,7 % dos casos. Não houve registos de epilepsia.

Conclusão: No geral, a etiologia mais frequente foi a encefalopatia hipoxico-isquémica, verificando-se maioritariamente nos recém-nascidos de termo. A hemorragia intracraniana foi a causa mais frequentemente encontrada no grupo dos prematuros. O tipo de crise mais identificado não corresponde ao descrito na literatura. O fenobarbital foi utilizado como antiepilético de primeira linha, a fenitoína de segunda e as benzodiazepinas como terceira linha, no caso de crises refratárias. O maior número de óbitos verificou-se nos prematuros. A causa de morte esteve associada às complicações da prematuridade e não às crises epiléticas isoladamente. O período de follow-up foi muito curto, o que poderá ter condicionado uma subestimativa de sequelas.

Palavras-chave: crises epiléticas neonatais, recém-nascidos, fenobarbital, EEG, EcoTF, RMN cerebral.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal seizures constitute a medical emergency. They can be classified as subtle, clonic, tonic and myoclonic. The diagnosis of a seizure is made based on the clinical symptoms and the reading of the electroencephalogram (EEG). In some cases there are electroclinical dissociation.

Objectives: Determine the incidence, clinical characteristics, etiology, therapy and clinical evolution of seizures in newborns hospitalized in Maternidade Júlio Dinis neonatal intensive care unit (NICU), between 2007 and 2011.

Results: A population of 45 newborns was studied. It was found an incidence of 0,27% seizures. Clonic episodes were found in 33,4% of the cases. Phenobarbital was used in 71 % of the cases. The etiologic diagnoses were: 51% with hypoxic ischemic encephalopathy, 17,8% with intracranial bleeding, 6,7% with hypoglycemic episodes, 4,5% with central nervous system infection, 2,2% with withdrawal syndrome, 15,6% the cause was unidentifiable and 2,2% had a multifactorial etiology. The mortality rate was approximately 17,8%. Cerebral palsy and delayed psychomotor development were diagnosed in 26,7 % of the cases. There were no records of epilepsy among the cases.

Conclusion: Generally, the most frequent etiology was hypoxic ischemic encephalopathy and was mostly found in full term newborns. Intracranial bleeding was most commonly found in the preterm group of newborns. The more frequent type of seizure found was not the one that it is most described in literature. Phenobarbital was used as a first line antiepileptic, phenytoin as second line and benzodiazepines as third line in several cases of refractory seizures. The largest number of deaths was found among the preterm group. Cause of death was related to preterm complications and not to the type of seizures. The follow-up period was very short which might have led to an underestimation of the sequelae.

Keywords: Neonatal seizures, newborns, phenobarbital, EEG, EcoTF, Cerebral MRI.

INTRODUÇÃO

Uma crise epilética resulta de uma descarga elétrica síncrona e excessiva dos neurónios do Sistema Nervoso Central (SNC). Clinicamente é uma alteração paroxística da função neurológica, quer a nível motor, comportamental ou da função autonómica.¹

As crises epiléticas neonatais constituem o primeiro sinal e, por vezes o único, de disfunção do SNC pelo que, constituem uma emergência médica.² O risco de ocorrerem nesta altura é maior do que em qualquer idade, sendo que nos EUA ocorrem em 1,8 a 3,5 por cada 1000 nados vivos.³

As crises epiléticas no período neonatal, ao contrário das que ocorrem em crianças mais velhas, não são bem organizadas, raramente são tónico-clónicas generalizadas e, na maioria das vezes o EEG reflete um processo de descargas elétricas multifocais.^{1,3} Pensa-se que estas características sejam devidas ao fato do cérebro do recém-nascido ainda não ter completado o seu desenvolvimento neuroanatômico e neurofisiológico.¹

Segundo J.Volpe, as crises neonatais podem ser classificadas em quatro grupos ¹:

- Subtis: caracterizam-se por automatismos motores que envolvem os membros (movimentos que se assemelham a boxe, pedalar, nadar ou pisar), a face (movimento da musculatura facial: mastigar, estalar os lábios, caretas, chupar, engolir) e os olhos (fenómenos oculares: desvio lateral ou vertical dos olhos, piscar repetitivo e abertura sustentada dos olhos associada a fixação). São mais comuns em prematuros do que recém-nascidos de termo. Nestes podem ocorrer crises apneicas.

- Tónicas: podem ser focais ou generalizadas. As crises focais são descritas por uma postura sustentada de um membro ou, uma postura assimétrica do tronco ou pescoço e, as generalizadas representadas por extensão das extremidades dos membros superiores e inferiores (postura de descerebração) ou, flexão das extremidades superiores e extensão das inferiores (postura de descorticação). As crises focais são mais comuns.

- Clónicas: geralmente rítmicas e lentas, sendo categorizadas em dois subtipos: focais, envolvendo a face, as extremidades superior e inferior de um lado do corpo, o tronco de um só lado e o pescoço e, multifocais, englobando várias partes do corpo com movimentos alternados de um lado para outro. As crises clónicas generalizadas são extremamente raras.

- Mioclónicas: podem ser focais, multifocais ou generalizadas e, afetam preferencialmente o grupo de músculos flexores. As focais envolvem os músculos

flexores da extremidade superior, as multifocais são caracterizadas por espasmos não síncronos de várias partes do corpo e as generalizadas por espasmos em flexão da parte superior e, por vezes inferior dos membros. As crises generalizadas são as que estão mais associadas a descargas no EEG.

O diagnóstico de crise epilética muitas vezes é difícil de fazer, dado frequentemente existir uma dissociação electroclínica, isto é, nem sempre as manifestações clínicas se traduzirem em alterações no eletroencefalograma (EEG), (80 a 90 % das descargas eletroencefalográficas não tem qualquer clínica associada).⁴

Atualmente existem dois métodos de diagnóstico: o EEG e o eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG). O EEG convencional, o método goldstandart, é um sistema de multicanais que requer a aplicação de pelo menos 9 e no máximo 40 elétrodos na calote craniana e na face. O aEEG consiste num EEG de duplo canal que, apenas requer a colocação de 3 a 5 elétrodos no couro cabeludo. Apesar da sua fácil aplicabilidade e interpretação apresenta uma sensibilidade menor.^{5,6}

Na construção de todo o quadro clínico é crucial perceber qual a etiologia da crise, pelo que é fundamental fazer uma história clínica completa e aplicar outros métodos auxiliares de diagnóstico, nomeadamente a ecografia transfontanelar (Eco TF), a ressonância magnética nuclear (RMN) crânio-encefálica, entre outros.

OBJETIVOS

Rever os casos de recém-nascidos internados com diagnóstico de crises epiléticas neonatais na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) da Maternidade Júlio Dinis (MJD) entre os anos 2007 e 2011, com o intuito de determinar a sua incidência, características clínicas, etiologia, terapêutica instituída e evolução clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a um estudo retrospectivo, com base na análise de 48 processos clínicos (do internamento e da consulta) relativos aos recém-nascidos internados com diagnóstico de crise epilética neonatal na UCIN da MJD, durante os anos 2007 e 2011.

Foram recolhidos dados referentes aos antecedentes familiares, idade gestacional (IG) e intercorrências durante a gravidez, tipo de parto e intercorrências, sexo, parâmetros antropométricos (peso, comprimento e perímetro cefálico), índice de Apgar (IA) no 1º e 5º minuto, necessidade de reanimação, exame físico e neurológico após o

nascimento, descrição das crises e terapêutica instituída, exames auxiliares de diagnóstico (nomeadamente EEG, EcoTF e RMN crânio-encefálica) e evolução clínica.

Os recém-nascidos foram agrupados em RNs de termo ($IG \geq 37$ S e <42 S) e prematuros ($IG < 37$ S). Quanto ao peso foram considerados de baixo peso RNs com menos de 2500g, muito baixo peso menos de 1500g e extremo baixo peso menos que 1000g. A IG foi relacionada com o peso, sendo descrita como adequada à IG (AIG), grande para IG (GIG) e leve para IG (LIG). Em relação ao dia de ocorrência das crises epiléticas, atribui-se o termo período neonatal aos 28 dias após o parto. Este inclui, o período neonatal precoce (primeira semana de vida) e período neonatal tardio (entre os sete e os vinte e oito dias pós parto).

RESULTADOS

Dos 139 recém-nascidos internados na UCIN da MJD durante o período anteriormente mencionado, 48 tiveram crises epiléticas. Destes, foram analisados 46 processos clínicos, dado 2 não se encontrarem corretamente arquivados. Num dos processos não existia o registo de qualquer tipo de crise, apesar de codificado como tal.

Deste modo, a amostra incluiu 45 recém-nascidos, sendo 27 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. Trinta e quatro eram de termo: dois tinham baixo peso e eram LIG, 5 eram GIG e os restantes apresentavam peso AIG. Onze eram prematuros: cinco tinham extremo baixo peso (4 AIG e 1LIG), dois tinham muito baixo peso (1 LIG e 1 AIG), três com baixo peso (todos AIG) e, um sem registo de peso.

Oitenta e seis por cento (39 casos) dos recém-nascidos não tinham história familiar e 13 % (6) apresentavam história de epilepsia.

A proporção dos diferentes tipos de crises epiléticas registadas no geral e, dentro dos subgrupos termo e prematuro são mencionados na tabela I. Todas as crises ocorreram no período neonatal, sendo 82,3% (37 RNs) no período neonatal precoce e 4,4% (2) no período neonatal tardio. Em 13,3 % (6 casos) não havia registo se ocorreram no período neonatal precoce ou tardio.

A incidência de crises epiléticas foi de 0,27 % (48/17697) do total de recém-nascidos internados na MJD no período analisado.

A terapêutica que foi instituída é evidenciada na figura 1 e a evolução clínica de acordo com a etiologia das crises é evidenciada na tabela II. Não se registaram efeitos

adversos com a medicação prescrita. Nenhum dos casos evoluiu para epilepsia durante o período de follow-up.

Todos os recém-nascidos realizaram gasimetria, hemograma, ionograma e bioquímica. Quando indicado foi realizado estudo metabólico, nomeadamente amónia, aminoácidos e ácidos orgânicos no sangue e na urina, lactato e piruvato no sangue. A punção lombar para análise bioquímica, metabólica e microbiológica, foi efetuada perante a suspeição de infeção do SNC. As percentagens de EcoTF, EEG e RMN crâneo-encefálica realizadas são demonstradas na figura 2.

Na análise realizada verificou-se a existência dos seguintes diagnósticos etiológicos: encefalopatia hipóxico-isquémica (51% dos casos), hemorragia intracraniana (17,8%), hipoglicemia (6,7%), infeção do SNC (4,5%), síndrome de privação (2,2%). Registou-se um caso em que a etiologia era multifatorial (2,2%) e em sete casos (15,6 %) não foi possível identificar a causa.

Encefalopatia hipóxico isquémica

A EHI foi a etiologia responsável pelas crises epiléticas em vinte e três recém-nascidos, sendo vinte RNs de termo e três prematuros.

Estudando os recém-nascidos de termo, verificou-se que 9 nasceram por cesariana, ocorrendo 5 em situação de emergência, quer por bradicardia fetal, quer por diminuição dos movimentos fetais; 6 nasceram com aplicação de ventosa e 5 por parto eutócico. Oitenta e cinco por cento (17 RNs) possuíam peso AIG, 10% (2) eram LIG e 5% (1) GIG.

No que concerne aos meios auxiliares de diagnóstico, o EEG foi efetuado em catorze recém-nascidos; em dois dos casos não estavam registados os resultados do exame, dois não tinham alterações e os restantes apresentavam atividade paroxística de expressão focal, multifocal e fenómenos de surto-supressão. Todos realizaram Eco TF, sendo que em apenas um esta não revelou qualquer alteração.

Quanto à evolução clínica dos recém-nascidos, dois morreram nos primeiros dias, dez tiveram um desenvolvimento psico-motor (DPM) normal, seis apresentaram paralisia cerebral (2 hemiparésias, 3 tetraparésias espásticas e 1 distonia segmentar) e dois evoluíram com atraso global de desenvolvimento psico-motor (ADPM). Os dois óbitos registados ocorreram:

- num recém-nascido com peso AIG, em que a mãe sofreu rotura uterina, ficando o feto livre na cavidade abdominal, posteriormente extraído por cesariana emergente devido à bradicardia fetal, com Glasgow 3, coma arreativo após o nascimento e IA no 1º e 5º minuto de 1 e 5 respetivamente. Apresentou crises mioclónicas no período neonatal

precoce, sendo medicado com fenobarbital. Não realizou EEG. A EcoTF e a RMN cerebral revelaram lesões isquémicas graves, acabando por falecer por paragem cardiorrespiratória.

- num recém-nascido por parto eutócico, peso AIG, IA no 1º minuto de 9 e no 5º de 10, com crises subtis no período neonatal precoce, tratadas com fenobarbital e fenitoína. Não realizou EEG nem RMN cerebral. A EcoTF revelou “hiperecogenicidade global com aumento da diferenciação cortico-subcortical...e difícil avaliação dos núcleos da base.”. O RN apresentava múltiplas comorbidades: pneumonia com insuficiência respiratória, hiperglicemia, secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH) e insuficiência renal aguda.

Os três prematuros nasceram por cesariana emergente, dois com peso AIG e um sem registo quanto aos parâmetros antropométricos. Em um dos casos a cesariana ocorreu devido a deslocamento prematuro da placenta; o RN apresentou crises subtis, tratadas com fenobarbital, fenitoína e diazepam. O EEG não revelou qualquer alteração. A EcoTF e a RMN cerebral mostravam “achados compatíveis com lesão hipóxico isquémica perinatal grave e abrupta com atingimento difuso dos gânglios da base, tálamos e radiações óticas e corticais”. O seguimento do doente revelou uma tetraparesia espástica.

O segundo RN possuía história familiar de epilepsia (2 tios maternos e avó materna) e teve crises subtis e clónicas no período neonatal precoce, tratadas com fenobarbital. No follow-up mostrou ter ADPM.

O terceiro RN teve várias crises mioclónicas no período neonatal precoce, não realizou EEG, a Eco TF demonstrava “edema cerebral generalizado com hiperecogenicidade difusa de todo o parênquima e núcleos da base” e a RMN cerebral “grave encefalopatia anoxo-isquémica com eventual transformação hemorrágica secundária. Atrofia cerebral global”. Treze dias após o nascimento verificou-se o óbito.

Hipoglicemia

A hipoglicemia, com valores de glicemia de 34, 36 e 40 mg/dl, foi a etiologia responsável pelas crises epiléticas em três dos recém-nascidos de termo, com peso AIG. As crises ocorreram no período neonatal precoce, sendo de três tipos: subtis, mioclónicas e clónicas associadas a subtis. Nenhum dos recém-nascidos realizou EEG nem RMN crânio-encefálica. A Eco TF, numa das crianças não tinha alterações e, nas outras duas apresentava ligeira hiperecogenicidade difusa da substância branca, pequeno quisto na matriz germinal à esquerda e hiperecogenicidade periventricular. O tratamento instituído

foi glicose endovenosa (bólus de glicose a 10%). Todos apresentaram no follow-up um DPM normal.

Hemorragia intracraniana

Em oito crianças o fator etiológico associado ao aparecimento de crises epiléticas foi a hemorragia intracraniana (sete com hemorragia intraventricular e um com hemorragia subdural). Sete recém-nascidos eram prematuros: cinco com extremo baixo peso (quatro com peso AIG e um LIG) e dois com muito baixo peso (um com peso AIG e um LIG). Apenas um RN era de termo.

Registaram-se duas crises clónicas focais, uma tónica focal, uma mioclónica generalizada, uma clónica multifocal, duas subtis e em um dos recém-nascidos as crises não estavam descritas. Cinco ocorreram no período neonatal precoce, uma no período neonatal tardio, duas sem registo, se no período neonatal precoce ou tardio.

Todos os recém-nascidos apresentavam IA ao nascimento, no 1º e 5º minutos inferior ou igual a 8 e, sofreram reanimação, exepcto o RN de termo.

Quanto à evolução clínica, sobreviveram apenas três crianças; uma delas apresenta DPM normal e as outras duas ADPM global. Registaram-se cinco óbitos, todos em recém-nascidos com múltiplas comorbilidades e cujas mães tiveram intercorrências durante a gravidez, nomeadamente incompetência cervico-ístmica, rotura prematura de membranas, vaginose, hipertensão arterial, oligoâmnios e fluxo umbilical patológico; três apresentavam gravidez gemelar, uma delas com transfusão feto-fetal com hidropsia no 2º gémeo. Nenhum RN realizou EEG nem RMN crânio-encefálica. A EcoTF revelava hemorragia intraventricular grau III/IV em todos os casos.

A terapêutica instituída foi o fenobarbital em cinco dos casos e, fenobarbital associado a fenitoína em dois. Em um dos recém-nascidos não foi administrado qualquer tratamento.

Infeção do Sistema Nervoso Central

Um recém-nascido apresentava infeção materna por CMV e toxoplasmose e outro infeção materna apenas por toxoplasmose. Ambos eram de termo, com peso AIG, IA ao nascimento no 1º e 5º minuto de 9 e 10 respetivamente. As crises epiléticas de tipo clónico focal e clónico generalizado ocorreram no período neonatal precoce, sendo tratadas com fenobarbital.

A Eco TF revelou, num dos casos, evidência de “vasculopatia dos vasos lentículo-estriado e hiperecogenicidade difusa do parênquima” e, no outro “aumento da

diferenciação cortico-subcortical”. Apenas um dos recém-nascidos realizou EEG e RMN crânio encefálica. Ambos apresentavam serologias positivas.

No que concerne à evolução clínica, o DPM ocorreu normalmente. Em um dos casos ao fim de 10 dias a Eco TF não tinha alterações. No outro, ao fim de 11 dias, a Eco TF evidenciou imagens bilaterais sugestivas de vasculopatia. Nesse caso a RMN cerebral efetuada aos três meses era normal.

Síndrome de privação

A síndrome de privação foi a causa de crises epiléticas num RN prematuro com baixo peso, embora fosse AIG, filho de mãe HIV positivo, toxicodependente e medicada com metadona. O tratamento instituído do 1º ao 38º dia de vida foi o fenobarbital. A descrição das crises não constava no processo clínico. O EEG não foi efetuado e a EcoTF evidenciava “hiperrecogenicidade do parênquima cerebral”. A placenta enquadrava-se no “percentil 10 com lesões hipoxico-isquémicas e discreta coriorretinite aguda”. A criança apresentava carga viral HCV < 25 UL/ml e carga viral de HIV1 183 cópias /ml log 2,26. Apresenta, atualmente, um atraso no desenvolvimento da linguagem.

Etiologia não esclarecida

Em sete crianças não foi possível esclarecer a causa das crises epiléticas.

Um dos casos correspondeu a um RN de termo, GIG, com IA de 9 e 10 no 1º e 5º minuto respetivamente. A gravidez e o parto, não tiveram intercorrências. O único episódio de crise (crises clónicas generalizadas) ocorreu no período neonatal precoce (ao sexto dia de vida) e cedeu ao fenobarbital. O RN não realizou EEG nem RMN cerebral e a EcoTF não tinha alterações. Catorze dias após o parto verificou-se o óbito por falência multiorgânica devido a neoplasia vascular congénita com características de hemangioendotelioma infantil tipo 2/angiossarcoma.

Outro caso ocorreu num RN também de termo, com peso AIG e IA de 9/10. O parto ocorreu por cesariana devido a incompatibilidade feto-pélvica e a mãe teve um pico febril pré parto. Às 24 horas de vida, foram observados várias crises tónicas e subtis que cederam ao fenobarbital. O EEG não mostrava alterações significativas, a EcoTF evidenciava hiperrecogenicidade de todo o parênquima. O estudo laboratorial não tinha alterações, a punção lombar era estéril, as hemoculturas e os rastreios sépticos negativos. A criança teve um DPM normal.

Outro foi referente a um RN de termo, peso AIG e IA de 9 e 10 com crises clónicas focais no período neonatal tardio (24º dia pós parto), tratadas com fenobarbital.

O EEG e a RMN cerebral não tinham alterações, na EcoTF denotava-se hiperecogenicidade de todo o parênquima. O hemograma, ionograma e gasimetria eram normais, exame citoquímico de LCR estéril, hemoculturas e rastreios sépticos negativos. O estudo da placenta demonstrou sinais de corioamnionite e funisite agudas. O DPM foi normal.

O 4º caso ocorreu num RN de termo, AIG, IA 9/10, com história paterna de crises epiléticas durante o 1º ano de vida com evolução favorável. Nas primeiras 39 horas de vida teve uma crise subtil, no segundo, terceiro, sétimo, oitavo, décimo e décimo primeiros dias teve crises clónicas generalizadas. O tratamento adotado foi o fenobarbital e posteriormente a fenitoína. À exceção da Eco TF que revelava hiperecogenicidade de todo o parênquima cerebral os restantes exames não tinha alterações. As crises não repetiram e a criança teve, posteriormente, um DPM adequado.

Os restantes recém-nascidos também eram de termo. Dois eram GIG e um com peso AIG. Todos tiveram Apgar no 1º minuto superior a 8 e no 5º de 10. Dois tinham mães AgHBs positivo, um com diabetes gestacional e outro com história de abortamentos anteriores. Dois apresentaram crises tónicas e clónicas e o terceiro, apenas crises clónicas; todas ocorreram no período neonatal precoce. Em dois casos utilizou-se o fenobarbital e no outro fenobarbital, fenitoína e clonazepam. No follow-up, apenas dois apresentavam DPM normal.

Etiologia Multifatorial

Um dos casos estudados apresentava mais do que um fator etiológico. Tratava-se de um RN de termo, GIG com IA ao nascimento de 2/5 que, no período pós parto teve uma depressão respiratória devido ao uso de drogas maternas, sendo tratado com naloxona. Às 14 e 22 horas de vida teve crises tónicas e clónicas que cederam ao fenobarbital e fenitoína. O EEG apresentava atividade paroxística multifocal, a EcoTF hiperecogenicidade do parênquima cerebral e a RMN cerebral extensa lesão da substância branca e pequeno componente hemorrágico intraventricular. O restante estudo demonstrou aumento da excreção urinária de diversos aminoácidos plasmáticos, PCR aumentada, proteinorraquia, isolamento de klebsiella oxytoca nas hemoculturas e trombocitopenia grave (1000). A criança teve um DPM posterior normal.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A incidência exata das crises epiléticas neonatais não é conhecida, devido à sua complexidade diagnóstica, quer a nível do reconhecimento clínico, quer à dificuldade de correlação com os achados eletroencefalográficos. Estudos prévios têm demonstrado uma incidência entre os 0,15 e 3,5 %. O valor obtido nesta análise corrobora o descrito na literatura.^{1,7,8,9}

O diagnóstico etiológico das crises epiléticas neonatais foi identificado em 84 % dos casos, não tendo sido encontrado qualquer etiologia em 16%, valor que na literatura varia entre 3 e 25%.^{10,11} A etiologia mais frequente foi a encefalopatia hipóxico isquémica provocada pela asfixia perinatal, responsável por 51% de todas as crises registadas neste estudo (59% das crises nos recém-nascidos de termo), o que se enquadra no que também está descrito em estudos anteriores.^{12,13,14,15} Nos recém-nascidos prematuros a etiologia mais comum foi a hemorragia intracraniana, que se constatou em 86 % dos casos, sendo coincidente com a literatura.^{12,13}

No que se refere ao tipo de crises epiléticas exibidas, as clónicas (focais e multifocais) foram registadas nos processos clínicos na maioria dos casos, embora, na literatura as crises subtis sejam as que se verificam com maior frequência.^{13,16,17} Pensamos que este fato se deve a uma falta de sensibilidade de diagnóstico clínico.

Um dos casos analisados, cuja etiologia das crises era desconhecida, correspondeu a um RN de termo com história paterna de crises epiléticas durante o 1º ano de vida com evolução favorável. Após a terapêutica instituída as crises não se repetiram e a criança teve um DPM adequado, pelo que este caso poderá corresponder a Convulsões Neonatais Benignas Familiares. Seriam necessários mais estudos para confirmação diagnóstica.

Apesar do EEG ser o goldstandart para o diagnóstico de crises epiléticas, nem todos os RNs realizaram este exame. Do grupo que o efetuou, todas as alterações no EEG se traduziram por manifestações clínicas. Todavia, nem todas as manifestações clínicas estavam associadas a alterações no EEG. O diagnóstico clínico sem documentação eletroencefalográfica não é preciso e pode resultar na utilização desnecessária de antiepiléticos.¹⁴ No grupo etário analisado, o EEG é de difícil interpretação e o valor em relação à determinação da etiologia é limitado.^{1,11}

Com o uso das técnicas de vídeo-monitorização eletroencefalográfica prolongada é possível avaliar simultaneamente a atividade elétrica cerebral e as manifestações clínicas durante as crises epiléticas neonatais.¹⁸ Em nenhum dos RNs incluídos nesta

pesquisa foi utilizada essa metodologia. Na minha perspectiva a monitorização cerebral contínua com aEEG ou vídeo-eletroencefalograma em recém-nascidos de risco neurológico, deve fazer parte do protocolo de procedimentos da UCIN. O aEEG foi introduzido na UCIN da MJD em 2013.

O uso de exames auxiliares de diagnóstico imagiológico, nomeadamente a ecografia transfontanelar e a RMN crânio encefálica sobrepõe-se ao descrito na literatura.^{19,14} Segundo Hannah et al, a Eco TF é mais utilizada nos prematuros.¹⁹ Neste estudo não foi possível avaliar esse parâmetro dado que a amostra era formada maioritariamente por recém-nascidos de termo. A ecoTF continua a ser o exame de neuroimagem de primeira linha na avaliação de doentes com crises epiléticas neonatais, pela sua acessibilidade, facilidade de execução e baixo custo.¹⁴

Tal como descrito na literatura, o fenobarbital foi utilizado como antiepilético de primeira linha, sendo a fenitoína e as benzodiazepinas (clonazepam e diazepam) administradas como segunda e terceira linha, respetivamente, no caso de crises refratárias ao fenobarbital.^{19,14,17} Ainda não há consenso no que respeita à duração da terapêutica, não existindo critérios para a sua descontinuação, embora na atualidade não se mantenha a terapêutica por longos períodos, exceto em casos específicos.^{14, 17,20,21}

Não está comprovado que os antiepiléticos diminuam a mortalidade e/ou morbidade, podendo, segundo alguns estudos, estar associados a efeitos adversos no SNC.^{14,22} Nos casos em estudo não se registaram efeitos adversos com a medicação prescrita, no entanto, a sua utilização não alterou o prognóstico.

A decisão de tratar as crises epiléticas neonatais com antiepiléticos deve exigir que se comprove, através do EEG ou do aEEG, que os comportamentos observados são verdadeiramente de origem epilética, caso contrário, a sua utilização não se justifica e é prejudicial ao recém-nascido.^{2, 14, 22}

Apesar da utilização dos fármacos anteriormente mencionados é importante ter sempre presente que o tratamento da etiologia das crises é fundamental, nomeadamente no caso das hipoglicemias, hipocalcemias, infeções do SNC e dos distúrbios metabólicos.² Devem ser realizados estudos clínicos para avaliar as implicações do uso de antiepiléticos na terapêutica de crises epiléticas neonatais.

A taxa de mortalidade dos recém-nascidos com crises é de aproximadamente 17,8 %, valor próximo do observado em estudos prévios, sendo que o maior número de óbitos se verificou nos prematuros.^{13,14,20} Constatou-se que a causa de morte está associada às complicações da prematuridade e não às crises epiléticas isoladamente.²³

O ADPM, a epilepsia e a paralisia cerebral, são as sequelas neurológicas associadas às crises epiléticas descritas na literatura. Em estudos prévios a taxa de

sequelas varia entre os 25 -35 % e, não estão relacionadas com a idade gestacional, o que corrobora o resultado.^{24,25}

Segundo Edibe YLdz et al, 68 % dos doentes apresentou ADPM e paralisia cerebral no follow-up e a incidência de epilepsia foi de 35,7 %.²⁶ Estes valores não estão de acordo com os obtidos no grupo dos sobreviventes do presente estudo. ²⁶ Esta discrepância poderá dever-se ao fato dos recém-nascidos ainda terem um período muito curto de follow-up e do seguimento não ter sido realizado num centro de desenvolvimento, o que poderá ter condicionado uma subestimativa de sequelas.

Tipos de crises epiléticas	Geral	RN termo	Prematuros
Clónicas focais	8 (17,8)	6 (17,6%)	2 (18%)
Clónicas multifocais	7 (15,6%)	6 (17,6%)	1 (9%)
Tónicas focais	4 (8,9%)	3(8,8%)	1 (9%)
Mioclónicas focais	3 (6,7)	2 (5,9%)	1 (9%)
Mioclónicas generalizadas	1 (2,2%)		1 (9%)
Subtis	10 (22,2%)	7 (20,6 %)	3 (28%)
Clónicas+ tónicas	5 (11,2%)	5 (14,7%)	
Clónicas + subtis	2 (4,4%)	1 (2,9%)	1 (9%)
Tónicas + subtis	2 (4,4%)	2 (5,9%)	
Clónicas+tónicas+ subtis	1 (2,2%)	1 (2,9%)	
Crises não classificadas	2 (4,4%)	1 (2,9 %)	1 (9%)

Tabela I- Proporção dos diferentes tipos de crises epiléticas em todos os recém-nascidos e de acordo com a idade gestacional.

Etiologias	Mortalidade	DPM normal	Sequelas neurológicas
EHI	3 (13,05%)	11 (47,8 %)	9 (39,15 %)
Hipoglicemia		3 (100%)	
Hemorragia intracraniana	5 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)
Infeção do SNC		2 (100%)	
Síndrome de privação			1 (100%)
Não esclarecida	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
Multifatorial		1 (100%)	

Tabela II- Relação entre as diferentes etiologias e a evolução clínica dos recém-nascidos.

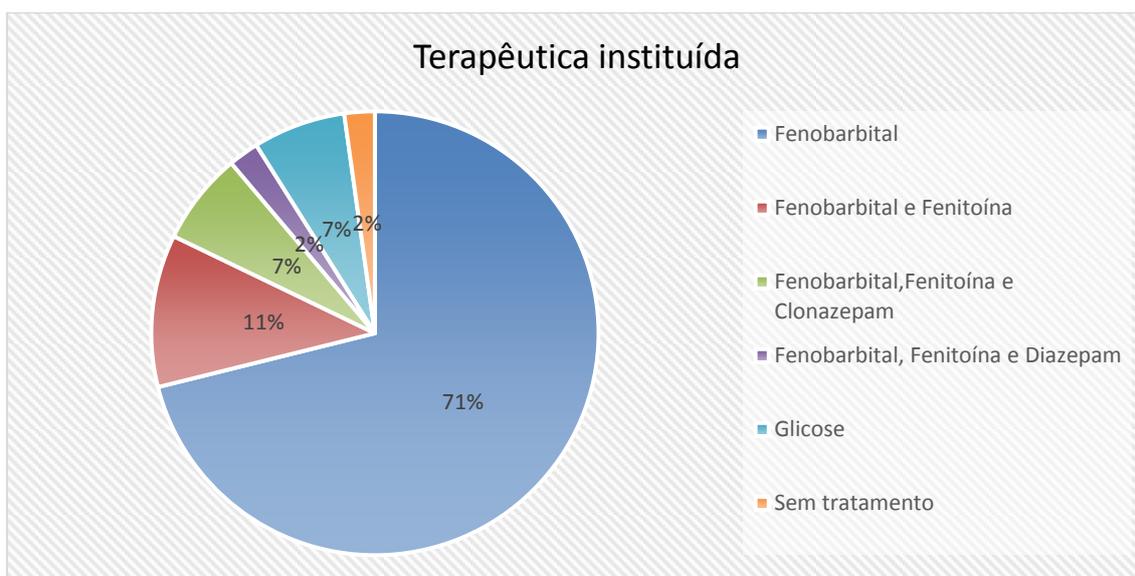


Figura 1: Terapêutica instituída nos recém-nascidos com crises epiléticas

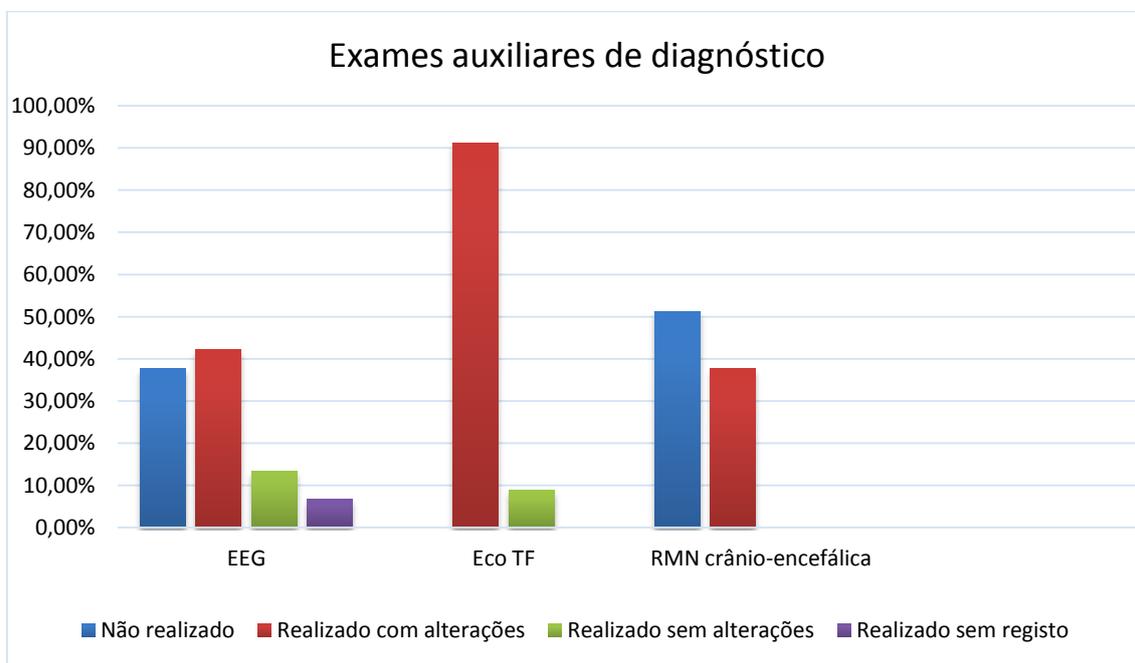


Figura 2: Percentagem de Ecografia transfontanelar, RMN crânio-encefálica e EEG realizadas e não realizadas pelos recém-nascidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008; 203-44.
- 2- Okumura A. The Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures. *Chang Gung Med J* 2012; 35 (5): 365-372.
- 3- Silverstein Faye S., Jensen Frances E. Neonatal Seizures. *Ann of Neurology* 2007; 62 (2):112-120.
- 4- Abend Nicholas S., Wusthoff Courtney J. Neonatal Seizures and Status Epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2012; 29(5):441-447
- 5- Foreman Shuyuann Wang, Thorngate Lauren, et al Amplitude-integrated Electroencephalography: A New Approach to Enhancing neurologic Nursing Care in the Neonatal Intensive Care Unit, *Newborn& Infant Nursing Reviews* 2011; 11(3):134-140
- 6- Jensen Frances E. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management, *Clinics in Perinatology* 2009; 36(4) 881-900
- 7- Barry R. Tharp Neonatal Seizures and Syndromes *Epilepsia* 2002 ; 44 (Suppl.3): 2-10
- 8- Rufo-Campos M., Gonzalez Meneses-Lopez A., Rancel- Pineda C. Cerebral seizures in neonatal period: semiology, evolution and a factores of influence. *Rev Neurol* 2000; 31 (4):301-6.
- 9- Novotny E. Neonatal seizures. *Seminars in Perinatology* 1993; 17 (5):351-6.
- 10- Campistol, J. Convulsions and epileptic syndromes of the newborn infant. Forms of presentation, study and treatment protocols. *Rev Neurol* 2000; 31(7):624-31
- 11- Ashwal S., Rust R. Child neurology in the 20 th century. *Pediatr Res* 2003; 53(2):345-61
- 12- Begum N, Begum T, Khatoon S. Seizures in Newborn: An Update. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll* 2012; 4(1): 26-31.
- 13- Holanda Manoel R.R., Melo Áurea N .Comparative clinical study of preterm and full-term newborn neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(1): 45-50.
- 14- Lopes Andreia, Vilan Ana, Guedes Maria Beatriz, Guimarães Hercília. Convulsões neonatais numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais Terciária. *Acta Médica Portuguesa* 2012 Nov-Dec 25(6): 368-374.
- 15- Minchom P, Niswander K, Chalmers I, Dauncey M, Newcombe R, Elbourne D, et al. Antecedents and outcome of very early neonatal seizures in infants born at or after term. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94 (5):431-9.

- 16- Calciolari G, Perlman JM, Volpe JJ Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s: types, etiologies, timing. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 119-123
- 17- Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures *Cochrane Database Syst.Rev* 2004.
- 18- Giacoia GP. Are all neonatal seizures true epileptic seizures? *South Med J* 1989; 82 (6): 692-5.
- 19- Glass Hannah C., Kan Jessica, Bonifacio Sonia L., Ferriero Donna M. Neonatal Seizures: Treatment Practices Among Term and Preterm Infants. *Pediatric Neurology* 2012; 46: 111-115
- 20- Campistol J. Convulsiones neonatales. *Protocolos de Neurologia* 2008. Disponível em <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-crisisneonat.pdf>.
- 21- Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, From P, Levi L, et al. Neonatal seizures: Dilemmas in the workup and management. *Pediatr Neurol.* 2008; 38: 415-20
- 22- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37 :1837– 1844
- 23- Robert R. Clancy Summary. *Proceedings From the Neurology Group on Neonatal Seizures. American Academy of Pediatrics* 2006
- 24- Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, Volpe J, Bourgeois B, du Plessis AJ. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270-1280
- 25- Lanska M.J., Lanska D.J., Baumann R.J., et al: A population based study of neonatal seizures in Fayette Country, Kentucky. *Neurology* 1995; 37: 1837-1844
- 26- Yildiz Edibe Pembegul, Tatli Burak, Ekici Baris, Eraslan Emine, aydinli Nur, Caliskan Mine, Özmen Meral. Evaluation of Etiologic and Prgnostic Factors in Neonatal Convulsions. *Pediatric Neurology* 2012; 47:186-192

AGRADECIMENTOS

Agradeço a colaboração ao Dr. Józse Pombeiro, à Dr.^a Paula Soares e sobretudo à Professora Doutora Teresa Temudo, pela compreensão e disponibilidade.