

Epilepsias no lactente: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas

Epilepsies in infants: etiopathogenic aspects, diagnostic methods and therapeutic conduct

DOI: 10.34117/bjdv8n5-107

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Gabriela Pinheiro da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIFENAS BH - Universidade José do Rosário Vellano

Endereço: Rua Líbano, 66, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: gabrielapinheiros@hotmail.com

Rachel Nassif Costa Pinto

Médica Generalista

Formada pela Universidade de Itaúna- UIT

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: rachelnassif.cp@gmail.com

Rayanne Barros Spina

Graduanda em Medicina

Instituição: PUC MINAS - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: R. do Rosário, 1081 - Angola, Betim - MG, CEP: 32604-115

E-mail: rayannebspina@hotmail.com

Luiza Rabello Trindade

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

Endereço: Rodovia MG-179 Km 0 s/n, Alfenas - MG, CEP: 37130-000

E-mail: luiza.trindade@aluno.unifenas.br

Laura Boueri Ticle Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: FAME/FUNJOB - Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Presidente Antônio Carlos, 08, Barbacena - MG, CEP: 36202-336

E-mail: lauraticlelima@gmail.com

Jéssica Chávare

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIFENAS BH - Universidade José do Rosário Vellano

Endereço: Rua Líbano, 66, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: jessica.chavare05@gmail.com

Olavo Gabriel Pacheco Carvalho de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: FCMMG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: olavogabriel2@gmail.com

Lucas Lopes Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição: PUC MINAS - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081- Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: lucaslopesbarbosa@gmail.com

Lucas Lopes Moser

Graduando em Medicina

Instituição: UNIVALI - Universidade do Vale do Itajaí

Endereço: R. Uruguai, 458 - Centro, Itajaí - SC, CEP: 88302-901

E-mail: lucasmoser@hotmail.com

Isadora Porto de Aquino

Graduanda em Medicina

Instituição: UIT: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: isadoraportoquino@gmail.com

RESUMO

As epilepsias neonatais, em especial as do lactente, são definidas como eventos neurológicos repetitivos, que podem ser oriundos de anormalidades do sistema nervoso central, causas genéticas, metabólicas, estruturais ou advindas de lesões cerebrais agudas. Em virtude da variedade etiológica das epilepsias, a epidemiologia é bastante variada, e a incidência depende de diversos fatores, como por exemplo a idade e peso dos recém-nascidos (RNs). Além disso, a depender da etiologia da epilepsia, a patogênese, as manifestações clínicas e o prognóstico dos RNs são diferentes. No que tange ao diagnóstico, esse é, frequentemente, um desafio para os médicos, uma vez que pode haver apresentações sutis do quadro epilético, o que retarda a suspeição diagnóstica e, conseqüentemente, pode levar a progressão do evento e complicações para o neonato. Entretanto, além da anamnese e exame físico, exames de neuroimagem são utilizados, como o eletroencefalograma, o ultrassom e a ressonância nuclear magnética, sendo o primeiro considerado o padrão ouro. O diagnóstico diferencial é imprescindível, uma vez que outras patologias com apresentações semelhantes devem ser descartadas, no intuito de se estabelecer o tratamento correto e eficaz. O manejo terapêutico farmacológico, cujo objetivo é tratar as crises e evitar complicações ao neurodesenvolvimento infantil, é essencial e realizado com drogas antiepilépticas.

Palavras-chave: convulsões, epilepsia, infantil, neonatal.

ABSTRACT

Neonatal epilepsies, especially those of infants, are defined as repetitive neurological events, which may arise from central nervous system abnormalities, genetic, metabolic, structural causes, or from acute brain injury. Due to the etiological variety of epilepsies, the epidemiology is quite varied, and the incidence depends on several factors, such as

age and weight of newborns (NBs). Furthermore, depending on the etiology of the epilepsy, the pathogenesis, clinical manifestations, and prognosis of NBs are different. With regard to diagnosis, this is often a challenge for physicians because there may be subtle presentations of epilepsy, which delays diagnostic suspicion and, consequently, can lead to progression of the event and complications for the neonate. However, in addition to the anamnesis and physical examination, neuroimaging tests are used, such as electroencephalogram, ultrasonography, and magnetic resonance imaging, the first being considered the gold standard. The differential diagnosis is essential, because other pathologies with similar presentations must be ruled out in order to establish the correct and effective treatment. The management of pharmacological therapy, whose objective is to treat the crises and avoid complications to the child's neurodevelopment, is essential and performed with antiepileptic drugs.

Keywords: epilepsy, infantile, neonatal, seizures.

1 INTRODUÇÃO

No período neonatal, especialmente em nascidos pré-termo, é comum a apresentação de crises convulsivas, as quais possuem diversas etiologias e podem ou não caracterizar-se como um fator de mau prognóstico para os recém-nascidos (RNs). Devido à imaturidade neuronal dos RNs, em que os receptores excitatórios são maturados de forma precoce em comparação aos receptores inibitórios, esses são mais propensos a sofrer convulsões, uma vez que cursam com hiperexcitabilidade neurológica (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021). Nesse sentido, as epilepsias estão associadas à atividade hipersincrônica de um grupamento neuronal ou anormalidade estruturais do sistema nervoso central (SNC), podendo ser de causas agudas, como encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral (AVC), infecção ou distúrbios eletrolíticos decorrentes de canalopatias, também podem ser advindas de causas genéticas, metabólicas ou estruturais (SPOTO et al., 2021).

No que tange às manifestações clínicas, os eventos epiléticos podem estar associados a manifestações motoras, com apresentação de espasmos epiléticos, automatismos, clônicos ou mioclônicos; ou manifestações não motoras, com parada autonômica ou comportamental (SPOTO et al., 2021). Os espasmos infantis (EI) advém de encefalopatias epiléticas precoces (EEP) e podem cursar com síndromes, como a de WEST e de DRAVET, a depender da idade, das alterações observadas no eletroencefalograma (EEG), dos sinais e do prognóstico do lactente (PAVONE et al., 2020).

A investigação inicial das epilepsias do lactente, constitui-se como um desafio para os médicos, uma vez que podem cursar sem apresentações clínicas expressivas, sendo diagnosticadas apenas através do EEG, considerado o método padrão ouro no diagnóstico. Levando em consideração o risco do surgimento de complicações irreversíveis, o tratamento farmacológico precoce com anticonvulsivantes e/ou antiepilépticos é imprescindível no controle da epilepsia (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes a etiopatogenia, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas da epilepsia, sobretudo no lactente.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *seizures*, *epilepsy*, *neonatal* e *infantile*. Foram encontrados 236 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 16 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

As crises neonatais caracterizam-se como uma emergência clínica que ocorre nos primeiros 28 dias de vida do recém-nascido (RN) e constituem uma das comorbidades mais comuns da encefalopatia neonatal. Tais crises resultam em uma taxa de mortalidade de até 20% e a longo prazo podem ter diversas consequências podem ter diversas consequências, incluindo epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento e déficits psicomotores (MENENDEZ MENDEZ; SMITH; ENGEL, 2020; FALSAPERLA et al., 2021).

Destaca-se que entre os RNs com convulsões, apenas uma pequena porcentagem, cerca de 13%, possuem síndromes epiléticas neonatais, sendo que, a maioria dessas síndromes ocorre secundariamente a lesão hipóxico-isquêmica, distúrbios metabólicos, entre outras causas (TSAO HS; CASE SD, 2022).

De acordo com resultados obtidos através de pesquisas de base populacional, as convulsões neonatais ocorrem com uma incidência estimada de 1/1000 a 5/1000 nascidos vivos. Vale ressaltar que a incidência depende da idade e do peso do RN, sendo que naqueles nascidos a termo, a incidência é de 1 a 3,5%; em prematuros pesando entre 1.500 a 2.500 g é de 4,4 a 13,5% e; em prematuros com peso ao nascer menor que 1.500 g é de 57,5 a 1,13%. (PISANI et al., 2021).

Entretanto, apesar das estatísticas, a incidência de convulsões neonatais constitui um parâmetro difícil de definição exata, uma vez que a maioria dos estudos epidemiológicos derivam apenas de observação clínica, o que diminui seu grau de confiabilidade e aplicabilidade (PISANI et al., 2021).

5 ETIOLOGIA

As convulsões no lactente ocorrem, em sua maior parte, por etiologias sintomáticas agudas. Elas podem aparecer no RN, principalmente, por distúrbios isquêmicos/hemorragicos da encefalopatia hipóxico isquêmica, por AVC isquêmico e por hemorragia intracraniana A encefalopatia hipóxico isquêmica representa a principal causa das convulsões neonatais sintomáticas agudas, sendo o AVC perinatal a segunda etiologia mais comum (SOUL, 2018). Além disso, desequilíbrios eletrolíticos, como hipomagnesemia, hiponatremia e hipocalcemia também podem resultar em convulsões agudas no neonato (FALSAPERLA et al., 2021). Cabe ressaltar que essas convulsões agudas também podem ser provocadas por infecções bacterianas ou virais do SNC, que podem acometer o cérebro ou as meninges, podendo essa infecção ter início nos períodos pré, peri ou pós-natal (SOUL, 2018).

Além disso, Erros Inatos de Metabolismo (EIMs) podem contribuir para o aparecimento de crises epiléticas no neonato. Esses EIMs correspondem a distúrbios congênitos que ocorrem por algum defeito genético, ocasionando um desarranjo metabólico em uma via bioquímica podendo acometer vários órgãos, incluindo o cérebro. Vale apontar que cerca de 85% dos EIMs exibem manifestações, em sua maioria, neurológicas, e as crises epiléticas são uma característica comum em muitos EIMs (FALSAPERLA et al., 2021). Entre os EIMs, podem incluir antiquitina e PNPO-deficiência, hipofosfatase congênita, deficiência de cofator de molibdênio, deficiência isolada de sulfito oxidase, hiperglicemia não cetótica neonatal, organoacidúrias, distúrbios congênitos de glicosilação, síndrome de Zellweger e deficiência de adenilosuccinato liase (PISANI et al., 2021).

Um dos EIMs mais comuns que resulta em convulsões é a epilepsia dependente de piridoxina (vitamina B6). Ela é causada por mutações no gene da aldozima (ALDH7A1) que gera, como resultado, uma deficiência da enzima α -aminoalcoól desidrogenase (α -AASA) na via de degradação da lisina. Como consequência, leva a um acúmulo de metabólitos prejudiciais no organismo, ocasionando uma desregulação da transmissão de sinais entre os neurônios e um comprometimento do desenvolvimento cerebral. Alguns pacientes com epilepsia dependente de vitamina B6 não apresentam mutações identificadas no gene ALDH7A e, nesses casos, a etiologia da condição é desconhecida (KAMINIÓW et al., 2021).

6 FISIOPATOLOGIA

O período neonatal é um momento de intenso desenvolvimento cerebral. Enquanto a laminação cortical está totalmente desenvolvida no recém-nascido a termo, o crescimento neuronal e a sinaptogênese continuam e estão em seus estágios elementares. Vale salientar que a mielinização cerebral é imatura e esses fatores limitam a rápida propagação das convulsões neonatais e sua apresentação clínica, sendo rara a ocorrência de crises tônico-clônicas generalizadas (PELLEGRIN et al., 2019).

No cérebro do neonato, o equilíbrio entre sinapses excitatórias e inibitórias é inclinado a favor da excitação para permitir a formação sináptica, plasticidade e remodelação robustas dependentes de atividade. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC com o envolvimento dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), que apresentam uma maior expressão e maior funcionalidade no lactente quando comparado ao cérebro adulto (PELLEGRIN et al., 2019).

A etiopatogenia das crises neonatais pode ser atribuída a um evento agudo (como encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral, infecção ou distúrbios eletrolíticos) ou às condições sintomáticas (nomeadamente genéticas, metabólicas ou estruturais), delineando as chamadas “Epilepsias Neonatais” (SPOTO et al., 2021).

6.1 DIFERENÇA: CRISE CONVULSIVA X EVENTOS EPILÉPTICOS

A fisiopatologia das convulsões sintomáticas agudas em RNs relaciona-se em parte ao déficit de energia associado à hipóxia-isquemia, combinado com as propriedades únicas dos neurônios imaturos no que diz respeito à expressão e ação de receptores de

neurotransmissores e transporte de íons. Neurônios imaturos têm alta expressão de receptores NMDA e AMPA para o neurotransmissor excitatório glutamato, e expressão relativamente baixa dos receptores inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando em uma tendência à excitação em relação à inibição. Além disso, os receptores GABA em neurônios imaturos são excitatórios, uma vez que a alta expressão do cotransportador sódio/potássio/cloreto (NKCC1) no RN a termo resulta em alto teor de cloreto intracelular (Cl^-). Desse modo, quando os receptores GABA ativados abrem os canais de Cl^- , o Cl^- intracelular flui a favor de seu gradiente de concentração, para fora do neurônio, causando uma excitação em detrimento da inibição (SOUL, 2018).

As epilepsias genéticas com início no período neonatal refletem os fatores estruturais e fisiológicos que podem levar a convulsões neonatais. Estes incluem a função do canal iônico (por exemplo, KCNQ2), o equilíbrio entre excitação-inibição (por exemplo, epilepsia dependente de piridoxina), o desenvolvimento cerebral (por exemplo, ARX), e a função sináptica (por exemplo, STXBP1). Algumas síndromes epiléticas com crises neonatais têm prognóstico favorável ou “benigno”, como as crises neonatais familiares autolimitadas; no entanto, existem encefalopatias epiléticas graves com mau prognóstico, como a encefalopatia mioclônica neonatal e encefalopatia epilética infantil precoce ou síndrome de Ohtahara (PELLEGRIN et al., 2019).

6.2 CLASSIFICAÇÃO SEMIOLÓGICA

As convulsões neonatais são de característica focal; entretanto, não há um consenso na forma de classificação e, devido a isso, foram desenvolvidos inúmeros sistemas de classificação, sendo alguns específicos para neonatos. Parte desses sistemas baseia-se apenas na observação do paciente, enquanto outra parte baseia-se em observações clínicas associadas a vídeo eletroencefalograma (vídeo-EEG) (PELLEGRIN et al., 2019).

A International League Against Epilepsy possui uma força tarefa de estudos e classificações das convulsões. Todavia, uma estrutura específica para crises em pacientes neonatais se encontra em desenvolvimento e visa classificar os episódios de acordo com o tipo de convulsão predominante, a qual pode ser apenas eletrográfica, motora ou não motora. Nas crises motoras são observadas características como automatismos, clônicas, espasmos epiléticos, mioclônicas, sequenciais ou tônicas, as não motoras possuem características autonômicas ou de parada comportamental (PELLEGRIN et al., 2019).

7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da epilepsia no lactente podem variar conforme a causa ou a síndrome subjacente. De forma geral, as convulsões podem se manifestar das seguintes formas: presença ou não de pródromos; alteração da consciência; perda da interação com ambiente; perda da memória do episódio; letargia após a crise, com retorno basal espontâneo, associada ou não a um episódio febril. Outras manifestações gerais que podem estar presentes: dificuldade para respirar, palidez ou cianose, sialorréia, espasmo generalizado ou focais (CERISOLA et al., 2018; LAINO; MENCARONI; ESPOSITO, 2018).

7.1 SÍNDROME DE ESPASMO EPILÉPTICOS E SÍNDROME DE WEST

O espasmo epiléptico, anteriormente conhecido como EI, é clinicamente caracterizado por contrações abruptas seguidas de contrações tônicas, durando alguns segundos, com envolvimento principal dos músculos do tronco, do pescoço e dos membros, com adução ou abdução dos braços. Os espasmos podem ser em flexão, em extensão ou em padrões mistos, precedidos ou seguidos por episódios de choro ou gritos. Durante as crises o olhar pode estar fixo ou desviado, com envolvimento cardíaco ou respiratório. Após as crises, as crianças podem ficar irritadas ou letárgicas. O espasmo pode ocorrer em associação com episódios de contração facial, movimentos focais temporários e piscadas (PAVONE et al., 2020).

A Síndrome de West (SW) foi inicialmente descrita por William James West em 1841, na qual identificou em seu filho uma tríade clássica, caracterizada por espasmos, hipsarrítmia e parada ou regressão do desenvolvimento. É considerada o subtipo mais comum da síndrome de espasmo infantil, sendo responsável por 90% dos casos. A SW constitui um espectro de distúrbios que consiste na presença de síndrome de espasmos infantis associada a outros fatores causais, como eventos estruturais, infecciosos, metabólicos, sindrômicos e imunológicos, todos agindo em um contexto genético predisponente (PAVONE et al., 2020; BAYAT et al., 2021).

Suas manifestações clínicas clássicas consistem em espasmos simétricos, bilaterais, rápidos e abruptos com flexão do tronco e do pescoço, com adução dos braços, que ocorrem predominantemente ao acordar. Estão associados com o atraso ou regressão do desenvolvimento psicomotor do lactente. O traçado do EEG mostra um padrão hipsarrítmico que consiste em uma variação de ondas lentas de amplitude muito alta com

descargas de ondas e picos variando em amplitude, morfologia, duração e local (PAVONE et al., 2020).

7.2 SÍNDROME DE DRAVET

A Síndrome de Dravet ou epilepsia mioclônica grave da infância é uma doença genética rara envolvendo o gene responsável por codificar a subunidade alfa-1 de canais de sódio neuronais dependentes de voltagem (SCN1A). Ela é caracterizada por ser uma doença progressiva e incapacitante que afeta lactentes classificados saudáveis que desenvolvem convulsões febris prolongadas com a idade de cinco a oito meses, seguidas de convulsões afebris. Estas podem evoluir para uma hemiconvulsão e convulsões tônico-clônica que acarretam em contrações musculares violentas e na perda de consciência do neonatal (BAYAT et al., 2021).

Com a evolução rápida da síndrome, o lactente pode desenvolver uma resistência aos medicamentos antiepilépticos, podendo desenvolver outras crises durante o período do primeiro ano de vida até os quatro anos. Por conta da sua progressão rápida, torna-se evidente que as perdas motoras, cognitivas e as alterações comportamentais da criança se dão pelo fato das alterações genéticas nos canais de sódio SCN1A (CERISOLA et al., 2018).

8 DIAGNÓSTICO

As convulsões ocorrem com uma frequência maior no período neonatal devido à maior suscetibilidade e excitabilidade do cérebro imaturo (SPOTO et al., 2021). A epilepsia pode ser resultante de quadros como acidente vascular cerebral, asfixia, infecções, distúrbios autoimunes, trauma, tumores e fatores genéticos (BAYAT et al., 2021).

No caso da epilepsia dependente de piridoxina - ALDH7A1 (EDP-ALDH7A1), os exames laboratoriais não são confirmatórios, pois não há uma assinatura eletrográfica bem definida que seja patognomônica para EDP-ALDH7A1 de início neonatal ou tardio. Desse modo, o EEG e a ressonância nuclear magnética (RNM) não são critérios para o diagnóstico de EDP (KAMINIÓW et al., 2021). Dessa forma, os marcadores bioquímicos α -AASA e o Δ 1-P6C são mais utilizados neste diagnóstico (KAMINIÓW et al., 2021). Por isso, o teste genético molecular é o único método confiável na confirmação da EDP, sendo que as recomendações atuais incluem testar todas as crianças com convulsões de etiologia desconhecida (KAMINIÓW et al., 2021).

Com relação ao EEG, a sua confirmação é obrigatória, haja vista que reduz os erros de diagnóstico. A maioria das convulsões neonatais são subclínicas, logo, podem ser identificadas apenas pelas suas assinaturas eletroencefalográficas (PISANI et al., 2021). Desse modo, o monitoramento contínuo do EEG constitui a única forma de detectar as convulsões neonatais confiavelmente, sendo o padrão-ouro (PISANI et al., 2021; KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

Caso haja uma abordagem integrativa do neuro monitoramento com gravação simultânea do vídeo-EEG nos neonatos de alto risco, há um aumento significativo na precisão do diagnóstico. Entretanto, o monitoramento contínuo do EEG possui alto custo, é demorado e invasivo, sendo inviável a sua interpretação em tempo real (PISANI et al., 2021). Desse modo, o EEG integrado em amplitude adquiriu um maior uso, pois, apesar de poder perder convulsões breves e focais e as associadas a padrões ictais de EEG de baixa amplitude, é menos invasivo, possui ampla disponibilidade e permite gravações extensas, sendo útil no processo diagnóstico em unidades de terapia intensiva neonatal e em situações em que o EEG não está disponível (PISANI et al., 2021; KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

8.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico de convulsões neonatais e as causas subjacentes constituem um desafio para os clínicos, sendo que tanto o subdiagnóstico quanto o superdiagnóstico podem estar relacionados à deterioração da saúde e a complicação no neonato (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

Dessa maneira, além do monitoramento dos neonatos com o EEG e dos estudos de neuroimagem, percebe-se que o exame clínico completo também apresenta a sua importância e deve ser feito. Portanto, deve-se realizar o exame físico do neonato e a entrevista com os pais, sobre o histórico familiar, sobre as doenças e sobre informações da gestação e do parto (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

É fundamental se atentar para a presença de fatores de risco para acidente vascular cerebral, sangramento intracraniano ou infecção durante a gravidez. Caso haja a suspeita de infecção do SNC, deve ser realizada a cultura de sangue e urina e, caso o paciente esteja clinicamente estável, a punção lombar e a avaliação do líquido cefalorraquidiano podem ser indicadas. Caso os estudos de neuroimagem e os exames laboratoriais não revelem a causa das convulsões, deve-se considerar a realização de exames

especializados, tendo como intuito excluir defeitos genéticos e metabólicos congênitos (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

No caso dos EIMs, os quais são uma causa rara de epilepsia, as convulsões podem se apresentar clinicamente de uma maneira extremamente diferente. Porém, ao exame físico é possível identificar características típicas de EIMs, como microcefalia ou plagiocefalia; dismorfismos; alterações do tônus muscular e sinais de raquitismo (FALSAPERLA et al., 2021).

8.2 DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO

Além dos estudos eletroencefalográficos, a neuroimagem, com a ultrassonografia craniana (USC) e a RNM também podem ser utilizados. Dentre eles, a USC é o método de escolha para neuroimagem, haja vista que apresenta diversos benefícios, como a fácil disponibilidade do equipamento, a possibilidade de realização do exame no leito e o seu uso entre neonatos independente da condição clínica (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021). Esse exame pode visualizar várias anormalidades na morfologia cerebral ou até mesmo sangramento intracraniano. Entretanto, a RNM está sendo mais utilizada, isso se deve ao fato de que esse exame foi reconhecido como o método de imagem ideal para convulsões neonatais (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

Porém, dentre as dificuldades associadas à RNM, inclui-se a sua reduzida disponibilidade. Ademais, os neonatos instáveis clinicamente não podem ser avaliados por esse exame. Portanto, caso seja possível, a RNM deve ser combinada com a USC, com o objetivo de facilitar significativamente o diagnóstico da etiologia das convulsões neonatais (KAMINIÓW; KOZAK; PAPROCKA, 2021).

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As epilepsias neonatais podem ser confundidas com outras doenças, e todo o manejo clínico deve ser planejado, levando em consideração outras múltiplas possibilidades, que embora apresentem incidência e prevalência distintas não podem ser descartadas sem a devida diligência. Essas outras possibilidades estão relacionadas a doenças que cursam com convulsão, porém, que não estão relacionadas ao fator epilético de distúrbio na atividade elétrica do cérebro. Os diagnósticos diferenciais mais comuns são crise febril, movimentos que mimetizam convulsão e EIMs (VEGDA et al., 2022).

Como um diagnóstico diferencial está a crise convulsiva febril, a qual caracteriza-se como um dos eventos mais comuns da infância e está relacionada ao estado febril da

criança, não persistindo em períodos de normotermia. Afeta cerca de 2 a 5% das crianças, sendo seu pico de incidência entre 18 e 24 meses. Caracteriza-se como uma crise generalizada, de curta duração e que não se repete no período de 24 horas (CERISOLA et al., 2018).

Alguns movimentos fisiológicos que mimetizam convulsões devem ser considerados como diagnósticos diferenciais, como movimentos de olhos, automatismos, posição alterada de membros e apneia, os quais não caracterizam distúrbio neurológico propriamente dito. Contudo, ressalta-se a importância de saber que muitos casos de epilepsia neonatal apresentam convulsões subclínicas, sendo detectadas alterações no EEG com pouca repercussão sintomática (PELLEGRIN et al., 2019).

Outras possibilidades são EIMs, que, similarmente a epilepsia neonatal, podem cursar com convulsões, anorexia, vômitos, letargia e coma. Ainda, com expressão mais acentuada nesse aspecto é a dependência de piridoxina (vitamina B6), patologia na qual é necessário uma quantidade acima do normal desse composto para formação do neurotransmissor GABA. Para descartar a possibilidade, se faz necessário a realização de um teste terapêutico com piridoxina. Nessas crianças, após o tratamento com administração endovenosa de piridoxina, as crises cessam ou reduzem significativamente, confirmando o diagnóstico (KAMINIÓW et al., 2021).

10 TRATAMENTO

10.1 DROGAS TRADICIONAIS

O tratamento de convulsões é direcionado não apenas para a solução de crises agudas, mas, potencialmente, na redução da gravidade da lesão cerebral aguda e, idealmente, redução da incidência/gravidade de epilepsia posterior e/ou deficiência neurológica (SOUL, 2018). Nesse contexto, faz-se necessário identificar e tratar precocemente as convulsões neonatais, a fim de se evitar consequências relacionadas ao neurodesenvolvimento do indivíduo. Sendo assim, existem diversas opções de tratamento medicamentoso; todavia, algumas delas levantam preocupações devido aos seus graves efeitos colaterais (SPOTO et al., 2021).

O Fenobarbital continua sendo o principal medicamento utilizado no manejo das convulsões neonatais, não apenas por sua ampla utilização histórica, mas também por sua fácil administração intravenosa (IV) ou enteral. O fármaco possui meia-vida longa com farmacocinética de primeira ordem bem conhecida e alguns dados comprovando eficácia. Tal medicamento atua nos receptores GABA, intensificando a ligação do GABA nesses

receptores, o que leva ao aumento do período de abertura do canal e, conseqüentemente, ao aumento da ação inibitória do GABA nas sinapses (SOUL, 2018).

Embora o Fenobarbital ainda seja a primeira linha de escolha, a Carbamazepina provou ser mais eficaz e é fortemente recomendada em alguns casos, como nas epilepsias neonatais associadas a fatores genéticos, em que o Fenobarbital é ineficaz. Vale ressaltar que o uso de Fenobarbital e Fenitoína em RNs também provou aumentar a fenômeno de desacoplamento eletroclínico e estar associado a maiores níveis cognitivos e efeitos colaterais comportamentais do que drogas antiepilépticas mais recentes, como o aumento da apoptose/toxicidade neuronal e prejuízo na maturação sináptica neonatal normal (SPOTO et al., 2021).

A Fenitoína também constitui um medicamento utilizado há muitos anos no tratamento de convulsões neonatais. Contudo, diferentemente do Fenobarbital, a Fenitoína age bloqueando os canais de sódio da membrana responsáveis pelo potencial de ação, apesar de possuírem eficácia, comprovadamente, semelhante. Cabe salientar que a associação dos dois medicamentos resulta no sucesso do tratamento de convulsões em quase 60% dos RNs. Ademais, concluiu-se que a Fenitoína possui farmacocinética menos previsível, meia-vida curta e baixa absorção, exigindo doses de manutenção menos espaçadas, a fim de garantir níveis dentro da faixa terapêutica (SOUL, 2018).

Os benzodiazepínicos, como o Midazolam e o Lorazepam, têm sido utilizados há anos no tratamento de convulsões neonatais. Tais drogas GABAérgicas são comumente utilizadas no tratamento de convulsões agudas em crianças mais velhas e, devido a isso, também estão sendo utilizadas em RNs, apesar da escassez de dados que comprovem sua eficácia (SOUL, 2018).

Valproato e Carbamazepina caracterizam-se como medicamentos antigos, que agem bloqueando os canais de sódio sensíveis à voltagem para atingir o seu efeito anticonvulsivante no cérebro, mecanismo de ação semelhante à Fenitoína. Vale ressaltar que o uso de Valproato IV ou enteral é limitado pelos riscos de efeitos adversos potencialmente fatais, como insuficiência hepática e da medula óssea; já a Carbamazepina não possui formulação para via IV (SOUL, 2018).

Vale salientar que, embora qualquer um desses medicamentos possam ser utilizados inicialmente para tratar convulsões, a administração de doses frequentes ou altas doses podem resultar em sedação e depressão respiratória (SOUL, 2018).

10.2 NOVAS DROGAS

O Levetiracetam tem sido muito utilizado nos últimos anos no tratamento das convulsões neonatais, apesar da falta de dados clínicos robustos que atestem sua eficácia e do seu mecanismo de ação não ser bem esclarecido. Todavia, sua popularidade, provavelmente, está relacionada à disponibilidade de formulações e seu histórico, relativamente, seguro em lactentes mais velhos e crianças com epilepsia; bem como dados farmacocinéticos publicados em estudos com RNs (QUIAO, et. al 2021). Apesar de possuir farmacocinética previsível e certa segurança e eficácia, seu uso é limitado, devido à incerteza quanto à eficácia e dosagem ideal em RNs, sendo necessários mais estudos sobre esses parâmetros (SOUL, 2018; SHARPE et al., 2020). Ademais, sabe-se que não há diferença na eficácia, entre o Levetiracetam e o Fenobarbital, no tratamento de convulsões neonatais. Ainda comparado com o Fenobarbital, a incidência de efeitos colaterais, como hipotensão e depressão respiratória do Levetiracetam foi, significativamente, menor (QIAO et al., 2021).

Apesar da escassez de dados acerca da eficácia e segurança do Topiramato, seu uso é uma alternativa para tratamento de convulsões neonatais. O bloqueio dos receptores excitatórios glutamatérgicos (AMPA) é um mecanismo potencialmente importante para reduzir convulsões neonatais sintomáticas, bem como epilepsia posterior, além de suas possíveis propriedades anticonvulsivantes, antiepileptogênicas e neuroprotetoras. Vale salientar que há estudos relatando a incidência reduzida de epilepsia tardia, porém sem comprovação de algum efeito benéfico sobre convulsões neonatais agudas. Ademais, a falta de uma formulação IV limitou seu uso em RNs, uma vez que medicamentos por via enteral são, frequentemente, evitados em pacientes em crise (SOUL, 2018).

11 CONCLUSÃO

As síndromes epilépticas neonatais caracterizam-se como eventos neurológicos associados a anormalidades no SNC, seja de origem genética, metabólica, estruturais ou por lesões cerebrais agudas, que cursam com eventos motores ou não motores nos RNs. Essa ampla heterogeneidade etiológica e fenotípica dificulta o diagnóstico clínico. Todavia, o progresso tecnológico em exames imagiológicos, como o EEG, contribuem, significativamente, para a certeza diagnóstica. No que tange ao manejo terapêutico atual, há diversas drogas antiepilépticas disponíveis, as quais devem ser selecionadas a depender de cada caso, sendo de extrema relevância a cautela na posologia, devido aos efeitos adversos associados. Por fim, fica evidente a necessidade de novos estudos que

abordem de maneira meticulosa as epilepsias neonatais, em especial aquelas presentes no lactente, seus aspectos etiológicos, patogênicos, métodos diagnósticos e, principalmente, sua conduta terapêutica ideal, objetivando-se sanar as lacunas do conhecimento evidenciadas no presente artigo.

REFERÊNCIAS

- BAYAT, A. et al. **Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy.** *Genes*, v. 12, n. 7, p. 1051, 8 jul. 2021.
- CERISOLA, A. et al. **[Febrile seizures: questions and answers].** *Medicina*, v. 78 Suppl 2, 2018.
- FALSAPERLA, R. et al. **Neonatal seizures as onset of Inborn Errors of Metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review.** *Metabolic Brain Disease*, v. 36, n. 8, p. 2195–2203, 17 ago. 2021.
- KAMINIÓW, K. et al. **Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency Resulting in Neonatal-Onset Refractory Seizures.** *Brain Sciences*, v. 12, n. 1, p. 65, 31 dez. 2021.
- KAMINIÓW, K.; KOZAK, S.; PAPROCKA, J. **Neonatal Seizures Revisited.** *Children*, v. 8, n. 2, p. 155, 18 fev. 2021.
- LAINO, D.; MENCARONI, E.; ESPOSITO, S. **Management of Pediatric Febrile Seizures.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 15, n. 10, p. 2232, 12 out. 2018.
- MENÉNDEZ MÉNDEZ, A.; SMITH, J.; ENGEL, T. **Neonatal Seizures and Purinergic Signalling.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 21, p. 7832, 22 out. 2020.
- PAVONE, P. et al. **West syndrome: a comprehensive review.** *Neurological Sciences*, v. 41, n. 12, p. 3547–3562, 22 ago. 2020.
- PELLEGRIN, S. et al. **Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data.** *Vaccine*, v. 37, n. 52, p. 7596–7609, dez. 2019.
- PISANI, F. et al. **Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes.** *Seizure*, v. 85, p. 48–56, fev. 2021.
- QIAO, M. Y. et al. **Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Frontiers in Neurology*, v. 12, 18 nov. 2021.
- SHARPE, C. et al. **Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial.** *Pediatrics*, v. 145, n. 6, 1 jun. 2020.
- SOUL, J. S. **Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments.** *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 23, n. 3, p. 183–190, jun. 2018.
- SPOTO, G. et al. **Neonatal Seizures: An Overview of Genetic Causes and Treatment Options.** *Brain Sciences*, v. 11, n. 10, p. 1295, 29 set. 2021.
- TSAO, H. S.; CASE, S. D. **Pyridoxine-Dependent Epilepsy as a Cause of Neonatal Seizures.** *Rhode Island medical journal* (2013), v. 105, n. 2, 2022.
- VEGDA, H. et al. **Neonatal Seizures—Perspective in Low-and Middle-Income Countries.** *Indian Journal of Pediatrics*, v. 89, n. 3, p. 245–253, 20 jan. 2022.