**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

PATRÍCIA GOMES DAMASCENO

**O uso da Vigabatrina como droga de adição no
controle de crises epiléticas neonatais**

Ribeirão Preto

2017

PATRÍCIA GOMES DAMASCENO

**O uso da vigabatrina como droga de adição no
controle de crises epilépticas neonatais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Área de concentração: Neurologia clínica

Orientadora: Profa. Dra. Regina Maria França Fernandes

RIBEIRÃO PRETO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE

FICHA CATALOGRÁFICA

Damasceno, Patrícia Gomes

O uso da vigabatrina como droga de adição no controle de crises epiléticas neonatais./ Brasil./ Ribeirão Preto, 2017.

87 f.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Neurologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Maria França Fernandes

1. vigabatrina; 2. Recém-nascido; 3. Crises Epiléticas Neonatais; 4. *Status Epilepticus*; 5. Drogas Antiepiléticas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Patrícia Gomes Damasceno

Título: O uso da vigabatrina como droga de adição no controle de crises epilépticas neonatais.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Neurologia.
Área de concentração: Neurologia clínica

Aprovado em: __/__/__

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À Deus por me dar ânimo e persistência sempre, mesmo nas adversidades.
À minha família pelo amor, carinho, dedicação, incentivo e apoio aos estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes, que foram minha maior fonte de aprendizado e pelos quais esforçarmo-nos para alcançar cada vez mais conhecimento e assim proporcionar alívio ao que lhes aflige.

Agradeço a todos os profissionais que contribuíram de alguma forma para a concretização desse projeto. Em especial a minha orientadora, a Profa. Dra. Regina Maria França Fernandes, a qual inspira seus alunos todos os dias a fazer da Neurofisiologia do HCFMRP-USP um serviço de cada vez maior qualidade com tamanha dedicação e empenho profissional.

Agradeço também a meus pais Francelina e Waldir, e ao meu marido, Fernando, pelo apoio dispensado a mim.

RESUMO

DAMASCENO, P. G. **O uso da vigabatrina como droga de adição no controle de crises epilépticas neonatais**. 2017. 87f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: A vigabatrina (VGB - Gama-Vinil-GABA) é um fármaco que eleva os níveis de GABA no organismo, por inibição irreversível da GABA transaminase, cuja eficácia foi bem demonstrada no controle dos espasmos epilépticos em lactentes, especialmente na síndrome de West secundária à esclerose tuberosa. Há escassez de estudos clínicos evidenciando um possível papel deste fármaco no controle de crises epilépticas neonatais e pouco se sabe sobre o potencial impacto do seu uso nessa faixa etária, seus possíveis efeitos adversos, ou se sua introdução teria associações positivas com controle mais adequado das crises na evolução e melhor desenvolvimento neuropsicomotor da criança. A VGB foi introduzida em nosso serviço como terapia de adição para o controle de crises neonatais refratárias, há vários anos, instigando nossa impressão sobre a eficácia deste medicamento no período neonatal. **Objetivos:** Avaliar a efetividade do uso da VGB como adjuvante no controle das crises eletrográficas e eletroclínicas do período neonatal e seus efeitos sobre o padrão do eletroencefalograma (EEG); Avaliar a evolução clínica e eletrográfica das crianças durante seguimento ambulatorial; Pesquisar associação entre “controle de crises neonatais com introdução de VGB” e diversas características demográficas, clínicas e evolutivas destes recém nascidos; Quantificar e caracterizar a ocorrência de efeitos adversos precoces e durante o seguimento. **Pacientes e métodos:** Estudo transversal retrospectivo, envolvendo o levantamento dos prontuários de uma amostra de recém-nascidos que receberam VGB como tratamento para crises neonatais refratárias aos fármacos convencionais e *status epilepticus*, no período de janeiro de 2007 a março de 2014, no Serviço de Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatal do HCFMRP-USP, mantendo seguimento ambulatorial por pelo menos 1 ano. Foram avaliados os dados demográficos, etiologia e semiologia clínico-eletroencefalográfica das crises, esquema terapêutico prescrito, indicação da introdução da VGB, tempo de internação e tempo para atingir o controle das crises, evolução clínica e eletroencefalográfica durante a internação e no seguimento ambulatorial, época da suspensão da VGB, além de seus efeitos adversos. **Resultados:** De 48 recém-nascidos avaliados, 34 (79,2 %) obtiveram controle de crises eletrográficas e/ou clínicas durante o período neonatal, havendo melhora no padrão eletrográfico após a introdução da VGB em 79%. Quanto aos

critérios para sua indicação, 33,3% (16 indivíduos) iniciaram VGB devido a falha terapêutica no controle das crises com fenobarbital e/ou fenitoína; 27,1% (13 recém nascidos), pela presença de estado de mal epilético e, em 12 crianças (25%), por falha terapêutica do midazolam. Ao final do primeiro ano de vida, a atividade de base do EEG mostrou-se desorganizada em 58,1% (18 de 29 pacientes que o realizaram aos 12 meses de vida). No seguimento ambulatorial de 38 pacientes, algum grau de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor foi detectado em 20 crianças (52,6%); 19 lactentes (39,5%) mantiveram o uso da VGB em politerapia, tendo 22 crianças (57,9%) evoluído com persistência das crises epiléticas. Já 37,8% (14 pacientes) enquadraram-se em um padrão de encefalopatia epilética, que correspondeu à síndrome de West em 13,9% (5 de 36 crianças). Quanto ao EEG realizado em 34 crianças nessa fase, 17,6% (6 casos) demonstraram a presença de hipsarritmia, enquanto anormalidades focais ou multifocais foram detectadas em 50% (17 lactentes). A taxa de óbito ao final do primeiro ano foi de 23,3% (10 de 43 crianças analisadas quanto a este dado). Não foi possível comprovar déficit visual relacionado diretamente ao uso da VGB. A variável “controle de crises no período neonatal com o uso da VGB” foi associada aos seguintes desfechos clínicos favoráveis: melhora no padrão eletrográfico (92,1%), proporção menor de crianças evoluindo para síndrome de West e outras encefalopatias epiléticas (71,9% não tiveram tal desfecho); menor frequência de hipsarritmia no EEG (92,9% sem hipsarritmia), maior alcance de desenvolvimento neuropsicomotor normal (56,2% com bom desenvolvimento neurológico), menor índice de óbito neonatal (97,4% vivos nesta fase) e durante os primeiros doze meses de vida (87,9%).

Conclusão: Acreditamos que a VGB seja uma opção terapêutica efetiva e com adequada relação custo-benefício, a ser implementada no controle de crises epiléticas neonatais refratárias como fármaco adjuvante aos convencionais. Entretanto, estudos randomizados e controlados são necessários para confirmar sua eficácia quando comparada a outros medicamentos disponíveis para uso nesta população, bem como para avaliar seus possíveis efeitos adversos a longo prazo.

Palavras-chave: Vigabatrina, Recém-nascido, Crises Epiléticas Neonatais, *Status Epilepticus*, Drogas Antiepiléticas.

ABSTRACT

DAMASCENO, P. G. **The use of vigabatrin as a drug antiepileptic drug in the control of neonatal epileptic seizures.** 2017. 87p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introduction: Vigabatrin (VGB - Gama-Vinil-GABA) is an antiepileptic drug which increases systemic GABA levels by irreversibly inhibiting GABA transaminase, with well demonstrated efficacy in the control of infantile epileptic spasms, specially related to West syndrome due to tuberous sclerosis. Clinical studies demonstrating a possible role of VGB in the control of neonatal seizures are still very scarce and very little is known on the impact of its use at this early age, as well as on its possible side effects or eventual positive associations from its use with more adequate seizure control or better neuropsychomotor development in the outcome. VGB has been used in our service as an add-on therapy for refractory neonatal seizures arising the impression that this could be an effective antiepileptic medication in the neonatal period. **Objectives:** To evaluate the use of VGB as an add-on medication regarding its effectiveness for the control of neonatal electrographic and electroclinical seizures, as well as its effects over the EEG pattern; To evaluate clinical and electrographic evolution of the children in follow-up; To estimate VGB efficacy on the control of neonatal seizures in relation to the demographical and clinical characteristics of those newborns; To quantify and characterize the occurrence of early and late side effects of this medication along follow-up. **Patients and methods:** This is a transverse retrospective study carried out through charts analysis from a sample of newborns who received VGB as add-on medication for seizures and/or *status epilepticus* refractory to conventional drugs, from January 2007 through March 2014, at the Neonatal Intensive Care Service of HCFMRP-USP, keeping follow-up in our institution for at least 1 year. Demographical and etiological data were analyzed, as well as clinical-electrographical semiology, VGB prescription indication, therapeutic schedule, time to reach seizure control, clinical and electrographical evolution while in hospital and at the follow-up, age at VGB withdrawal, besides adverse effects. **Results:** Among 48 newborns evaluated, 34 (79.2%) reached control of electrographic and/or clinical seizures during neonatal period, with improvement of the EEG pattern after VGB introduction in 79%. As for drug introduction criteria, 33.3% (16 children) were started on VGB due to therapeutic failure of phenobarbital and/or phenytoin; 27.1% (13 newborns), due to

status epilepticus and, in 12 babies (25%), due to therapeutic failure of midazolam. By the end of the first year of life, EEG background activity was disorganized in 58.1% (18 out of 29 children who had EEG registered at 12 month of life). Along the one year follow-up of 38 patients, 20 infants (52.6%) showed some degree of neurodevelopmental delay; 19 children (39.5%) remained on VGB in polytherapy, with seizure persistence in 22 (57.9%). Evolution to an epileptic encephalopathy was found in 14 kids (37.8%), with West Syndrome being characterized in 13.9% (5 out of 36 kids). As for the EEG carried out in 34 children at the follow-up, 17.6% (6 cases) showed hypsarrhythmia while focal or multifocal abnormalities were seen in 50% (17 infants). Up to 12 month of life, the death rate was 23.3% (10 out of 43 children evaluated for such endpoint). Visual deficit directly related to VGB use could not be determined. The variable "seizure control during the neonatal period after VGB use" was associated to the following endpoints: improvement of the EEG pattern (92,1% of children with seizure control after VGB), lower proportion of children evolving into West syndrome and other epileptic encephalopathies (71.9% did not show such endpoint), lower frequency of hypsarrhythmia in the EEG (92.9% without hypsarrhythmia), better milestones reached regarding neuropsychomotor development (56.2% with good neurological outcome), lower rate of neonatal death (97.4% alive by the end of neonatal period) and along the first year of life (87.9%).

Conclusion: VGB is an effective therapeutic option with adequate cost-benefit relationship which should be implemented for the control of refractory neonatal seizures as add-on therapy to conventional drugs. However, controlled randomized studies are necessary to confirm such efficacy as compared to other drugs available for use in the neonatal period, as well as to evaluate its possible long term side effects.

Key-words: Vigabatrin, Newborn, Neonatal Epileptic Seizures, *Status Epilepticus*, Antiepileptic Drugs.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis quantitativas referentes a gênero, idades e dados clínicos	31
Tabela 2. Idade de início das crises e época da poligrafia	32
Tabela 3. Tipos de crises epiléticas	32
Tabela 4. Etiologia das crises.....	33
Tabela 5. Padrão do EEG poligráfico registrado antes do início da VGB e exames de Neuroimagem.....	34
Tabela 6. Dados referentes a Drogas Epiléticas usadas além da VGB	35
Tabela 7. Dados referentes à introdução e suspensão da VGB.....	36
Tabela 8. Dados sobre controle de crises, evolução do EEG, esquemas terapêuticos nas crianças tratadas com VGB e desfechos tardios referentes às crises	38
Tabela 9. Efeitos adversos, desenvolvimento neuropsicomotor, EEG ambulatorial e desfecho no seguimento clínico do primeiro ano nas crianças tratadas com VGB.....	39
Tabela 10. Relação entre controle das crises neonatais com os principais desfechos tardios	40
Tabela 11. Gênero e Semiologia Ictal relacionados com o controle das crises neonatais.....	41
Tabela 12: Etiologia relacionada com o controle das crises neonatais	43
Tabela 13. Padrão do EEG neonatal relacionado com o controle das crises neonatais.....	44
Tabela 14. Drogas antiepiléticas usadas em associação com VGB ou previamente ao seu uso versus controle das crises no período neonatal	46
Tabela 15. Evolução do EEG poligráfico neonatal após introdução da VGB, desfechos tardios e controle das crises neonatais	47
Tabela 16. Controle das crises neonatais em relação às variáveis quantitativas.....	55
Tabela 17. Padrão do EEG antes e após o uso da VGB	56
Tabela 18. Desenvolvimento neuropsicomotor, gênero e tipo de crises	57
Tabela 19. Desenvolvimento neuropsicomotor e etiologia das crises	58

Tabela 20. Desenvolvimento neuropsicomotor, padrão do EEG e drogas utilizadas no período neonatal	59
Tabela 21. Desfechos clínicos relacionados com o desenvolvimento neuropsicomotor	62
Tabela 22. Comparação das variáveis quantitativas entre as crianças com e sem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	64
Tabela 23. Desfechos clínicos e manutenção da VGB no primeiro ano de vida	68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Associação entre controle das crises e desenvolvimento neuropsicomotor.....	40
Gráfico 2: Crises Tônicas e controle das crises neonatais com VGB.....	42
Gráfico 3: Distúrbios metabólicos versus controle das crises com VGB	44
Gráfico 4: Níveis séricos de Fenobarbital (Nsfb) versus controle das crises neonatais com VGB	45
Gráfico 5: Controle das crises neonatais e evolução do polígrafo após a introdução da VGB	48
Gráfico 6: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus persistência de crises no primeiro ano de vida.....	49
Gráfico 7: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus evolução para Síndrome de West	50
Gráfico 8: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus evolução para outras encefalopatias epilépticas	51
Gráfico 9: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus hirsarritmia na evolução	52
Gráfico 10: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus Óbito no período neonatal (ÓBitorn)	53
Gráfico 11: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus Óbito ao longo do primeiro ano de vida	54
Gráfico 12: Relação entre crises clônicas multifocais e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	60
Gráfico 13: Relação entre a presença de distúrbios metabólicos na etiologia das crises neonatais e desenvolvimento neuropsicomotor das crianças tratadas com VGB	61
Gráfico 14: Desenvolvimento neuropsicomotor versus suspensão da VGB no primeiro ano de vida	63
Gráfico 15: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função da IPC em que a VGB foi introduzida (Ipcvgb)	65
Gráfico 16: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função da dose de VGB usada	66

Gráfico 17: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função do tempo de internação hospitalar das crianças que usaram VGB como droga de adição para crises neonatais	67
Gráfico 18: Desenvolvimento neuropsicomotor em função da manutenção do uso da VGB no primeiro ano de vida	68
Gráfico 19: Manutenção do uso da VGB no primeiro ano de vida versus persistência de crises epiléticas	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ATAP	_____	Atividade transiente aguda e pontiaguda
BIRD	_____	Brief ictal/interictal rhythmic discharge
CBZ	_____	Carbamazepina
EEG	_____	Eletrencefalograma
FAE	_____	Fármacos anti-epilépticos
FB	_____	Fenobarbital
FNT	_____	Fenitoína
GABA	_____	Ácido Gama Amino Butírico
HCFMRP-USP	_____	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IG	_____	Idade Gestacional
IPC	_____	Idade pós concepcional
MDZ	_____	Midazolam
NMDA	_____	N- metil D- Aspartato
SNC	_____	Sistema Nervoso Central
TPM	_____	Topiramato
VGB	_____	Vigabatrina
VPA	_____	Valproato de sódio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 JUSTIFICATIVA.....	23
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivos primários.....	25
3.2 Objetivos secundários	25
4 METODOLOGIA	26
4.1 Considerações éticas	26
4.2 Desenho do estudo	26
4.3 Caracterização do grupo estudado	26
4.4 Variáveis a serem analisadas.....	28
4.5 Análise estatística	30
5 RESULTADOS.....	31
5.1 Características epidemiológicas.....	31
5.2 Investigação das crises epiléticas, terapia realizada, particularidades do uso da VGB, desfechos precoces e tardios	33
5.3 Controle das crises neonatais com uso da VGB e o desenvolvimento neuropsicomotor.....	40
5.4 Controle das crises neonatais com uso da VGB e tipo de crise apresentada	41
5.5 Controle das crises neonatais com uso da VGB e etiologia	43
5.6 Controle das crises neonatais e padrão do EEG antes do início da VGB	44
5.7 Terapêutica realizada e controle das crises neonatais.....	45
5.8 Evolução da poligrafia neonatal após a introdução da VGB, desfechos tardios durante o seguimento e relação com o controle das crises no período neonatal.....	46
5.8.1 Evolução na poligrafia neonatal e controle das crises neonatais	48
5.8.2 Controle das crises no período neonatal e persistência destas no primeiro ano de vida.....	49
5.8.3 Controle das crises neonatais e evolução para síndrome de West ou outra encefalopatia epilética.....	50
5.8.4 Controle das crises neonatais e evolução do EEG para hipsaritmia	52
5.8.5 Controle das crises neonatais e mortalidade.....	53

5.8.6 Controle das crises neonatais e fatores perinatais e dinâmica de uso da VGB.....	55
5.8.7 Correlação entre o padrão inicial do EEG e sua evolução após o uso da VGB.....	56
5.9 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e fatores relacionados	57
5.9.1 Atraso do desenvolvimento e tipo de crises epiléticas neonatais.....	60
5.9.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e etiologia	61
5.9.3 Desenvolvimento neuropsicomotor e sua associação com desfechos clínicos e eletrográficos.....	61
5.10 Comparação entre variáveis quantitativas nas crianças com e sem atraso do desenvolvimento	64
5.11 Relação entre a manutenção do uso da VGB com a persistência das crises no primeiro ano de vida e o desenvolvimento neuropsicomotor	68
 6 DISCUSSÃO	70
 7 CONCLUSÃO	78
 8 REFÊRENCIAS.....	79
 ANEXOS	85

1 INTRODUÇÃO

A Vigabatrina (Gama-Vinil-GABA), cuja síntese foi concluída em 1974, já com um mecanismo de ação bem determinado, foi introduzida para uso comercial como medicamento antiepilético na década de 1990 (mais precisamente, em 1989, quando foi licenciada na Europa). Inicialmente foi proposta para uso em adultos com Epilepsia Focal, como adjuvante no tratamento de epilepsias refratárias. Sua eficácia foi melhor demonstrada posteriormente pela escola francesa, com os trabalhos de Aicardi e Dulac em 1994 e 1996, respectivamente, demonstrando bom controle dos espasmos epiléticos com o uso deste fármaco em lactentes com síndrome de West, agindo, em especial, nos espasmos secundários à esclerose tuberosa. Tal eficácia foi reproduzida por diversos grupos no mundo (APPLETON et al., 1999; FEJERMAN et al., 2000; ROTTA et al., 2003) passando a ser mais utilizada em crianças do que nos adultos, especialmente naquelas com encefalopatias epiléticas, como a Síndrome de West, e em quadros evolutivos multifocais. Ao mesmo tempo, foi demonstrado efeito adverso resultante do uso prolongado desta medicação, com comprometimento da acuidade visual, em particular, da visão lateral (redução concêntrica dos campos visuais), secundária a vacuolização mielínica do nervo óptico (EKE et al., 1997; GROSS-TSUR et al., 2000; WILD et al., 2009) e disfunção dos cones na retina (DUBOC et al., 2004). Tal panorama, associado ao baixo impacto no controle as crises focais e generalizadas das síndromes epiléticas na idade adulta, restringiu as indicações da Vigabatrina (VGB) à primeira infância nos contextos supra-citados.

Com relação ao déficit permanente da visão lateral, um estudo de 2007 (OVATION PHARMACEUTICALS, Inc., 2007b) demonstrou que os sintomas desta perda visual ocorriam em até 25% das crianças que faziam uso da medicação por mais de 11 meses. Em crianças com encefalopatias graves, em geral, sequelares, com comprometimento grave da visão, previamente ao uso da VGB, sua indicação como fármaco no tratamento foi preconizada, quando contribuía significativamente para o controle das crises epiléticas, melhorando a qualidade de vida da criança com expectativas de ganhos evolutivos, num panorama de desenvolvimento neuropsicomotor já muito comprometido. Além disto, mesmo com as dificuldades de testes da acuidade visual, particularmente, da campimetria visual em crianças, o uso da Vigabatrina pode ser feito por período limitado, até que o menor tenha

maturidade dos sistemas enzimáticos, para metabolizar melhor drogas com potencial toxicidade hepática, como o Ácido Valpróico (AVP) e a Carbamazepina (CBZ), destacando-se nesta última a dificuldade de manutenção de níveis séricos em menores de dois anos de idade, por deficiência de absorção e intensa auto-indução enzimática.

O uso da VGB no período neonatal tem muito poucas referências bibliográficas (BAXTER et al., 1995). Vários fármacos antiepilépticos (FAE) diferentes vêm sendo utilizados para o tratamento de crises neonatais em caso de crises refratárias às terapias de primeira e segunda linha, no caso, fenobarbital, fenitoína e diazepam (PAINTER et al., 1999; HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2002), porém sua eficácia é difícil de ser avaliada devido à dificuldade de estudar o efeito destes fármacos isoladamente, já que muitos dos pacientes estão em uso de politerapia e o número dos pacientes é reduzido. Além disso, algumas drogas são administradas por via oral, o que limita a apreciação dos seus efeitos imediatos no controle das crises. Dentre os FAE intravenosos de terceira linha, podemos citar o midazolam (SHETH et al., 1996), a lidocaína (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 1992) e o thiopental (VOLPE, 1989); e, entre as orais, o clonazepam (ANDRE et al., 1986), o ácido valpróico (GAL et al., 1988), a carbamazepina (MACKINTOSH et al., 1987) e a vigabatrina (BAXTER et al., 1995; CARZOLA et al., 2010; KORFF et al., 2012). Há ainda relato isolado de caso, reportando o controle de crises neonatais refratárias aos FAE convencionais com lamotrigina (BARR et al., 1999), assim como a sugestão “off-label” de provável eficácia do topiramato e do levetiracetam via oral no controle das crises epiléticas neonatais (SILVERSTEIN et al., 2008). O uso recorrente da VGB decorre da constatação de falta de efetividade dos antiepilépticos tradicionais no controle de crises neonatais, visto que o controle obtido com FAE de primeira e segunda linha só é conseguido em 50% dos casos (PAINTER et al., 1999; BOYLAN et al., 2004).

A VGB é molécula pequena, não metabolizada no fígado e excretada em sua forma original pelos rins. Sua ação se faz diretamente nos receptores do sistema nervoso central (SNC), inibindo a enzima GABA transaminase e, assim, elevando os níveis de GABA na fenda sináptica (JAMES WILLMORE et al., 2008). Estudos clássicos avaliando a excitabilidade no cérebro imaturo de ratos recém-nascidos demonstraram um desbalanço entre excitação e inibição no cérebro neonatal, com predomínio de sinapses excitatórias glutamatérgicas sobre as inibitórias,

GABAérgicas, o que explica, em parte, o baixo limiar para crises epiléticas no período neonatal, fato este passível de extrapolação para o recém-nascido humano (MOSHÉ et al., 1981). Assim, o aumento da atividade GABAérgica no encéfalo pode teoricamente contribuir para a redução da epileptogênese nesta faixa etária, compensando o referido desbalanço. Entretanto, no animal imaturo até 15º dia de vida, observa-se um efeito oposto do GABA no controle da expressão de crises epiléticas, mediado pela substância nigra (BEN-ARI et al., 1989; MOSHÉ & SPERBER, 1990; HOLMES, 1997;). Sabe-se que tal região do tronco encefálico tem propriedades inibitórias à propagação de descargas epiléticas ictais para a periferia, sendo o GABA seu principal neurotransmissor inibitório. Porém, curiosamente, nas duas primeiras semanas de vida de ratos imaturos, o GABA tem ação contrária na nigra, sendo, antes, um pró-convulsivante, fato este que se modifica com o amadurecimento do animal. Os clássicos estudos do grupo de Solomon Moshé, injetando o muscimol, um agonista GABAérgico na substância nigra de ratos imaturos demonstraram aumento na incidência de manifestações epiléticas nestes animais, sugerindo ação excitatória do GABA nesta região, durante os primeiros dias de vida. Entretanto, tal condição modifica-se rapidamente passando o GABA a exercer sua ação inibitória, tanto no hipocampo e outras áreas corticais, quanto na substância nigra.

Com base nestas considerações, a possibilidade de efeito pró-convulsivante do GABA no neonato humano prematuro mereceria consideração, não havendo, contudo, qualquer demonstração de tal ocorrência, inclusive, pela pequena experiência com o uso da VGB no neonato humano, reportada na literatura.

Na década de 90 (BROWN et al., 1993; WHITE et al., 1995; SEVERT et al., 1995; SHANK, et al., 1994), o topiramato (TPM) foi introduzido no mercado como medicação antiepilética para crises focais e generalizadas, sendo inclusive demonstrada sua eficácia para crises de ausência, mioclônicas e espasmos epiléticos. (CROSS, 2002; SOUSA et al., 2005; TOWNE et al., 2003). Jensen e colaboradores sugeriram pela primeira vez que o TPM seria uma medicação destinada particularmente para controle de crises no período neonatal, considerando-se sua ação no controle da excitabilidade mediada por receptores glutamatérgicos dos grupos NMDA e Cainato (KOH & JENSEN, 2001). Tal eficácia foi demonstrada em pesquisas com animais (ratos) (JENSEN et al., 2002; KOH et al., 2004), não havendo ainda estudos relevantes que demonstrem superioridade do

TPM no controle de crises neonatais humanas, seja em monoterapia ou como fármaco de adição.

Em vista do uso da VGB em crianças com idades muito tenras, incluindo os recém-nascidos (BAXTER et al., 1995; AICARDI et al., 1996; MIZRAHI & KELLAWAY, 1998) seu uso como adjuvante nas crises epiléticas de difícil controle, em recém-nascidos atendidos e seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HCFMRP-USP) vem sendo feito, desde a segunda metade da década de 1990. Tal uso tem sido indicado nas crianças que mostram resistência ao tratamento com as drogas convencionais de manutenção, fenobarbital (FB) e fenitoína (FNT), apresentando crises epiléticas residuais, demonstradas no EEG poligráfico, mesmo em doses terapêuticas, por vezes, tóxicas, destas medicações. Outro cenário do uso da VGB em neonatos no HCFMRP-USP tem sido o de crianças que persistem com crises intermitentes, em geral, registradas em um traçado poligráfico aleatoriamente realizado no dia, com doses terapêuticas de FB, porém, doses sub-terapêuticas de FNT, a despeito da infusão de doses adequadas em mg/kg, por via endovenosa. Considerando os riscos de infusão deste FAE em crianças com sistema venoso periférico vulnerável e a aparente incapacidade de manutenção de níveis séricos terapêuticos, em tais circunstâncias, tem sido sugerida a suspensão de FNT e adição de VGB. Por fim, um dos cenários mais comuns de início da VGB no período neonatal, como fármaco de adição, vem sendo o dos recém-nascidos em estado de mal epilético, eletroclínico e/ou eletrográfico, confirmado por registro poligráfico. Neste grupo, inserem-se crianças submetidas a tratamento com FAE de terceira linha, como o midazolam (MDZ) e, mais raramente, o Thiopental (casos comprovados de falha do MDZ e em condições hemodinâmicas que permitam uso cuidadoso desta medicação, com respaldo das equipes de Neonatologia e Neurologia Infantil). A VGB tem sido introduzida quando não há supressão completa das crises, mesmo com tais agentes de terceira linha, ou quando, após controle eletrográfico, estabelecendo-se padrão de surto-supressão medicamentoso, ou depressão acentuada de ritmos, observa-se recidiva das crises eletrográficas e/ou eletroclínicas, na redução da medicação intravenosa. A VGB é então introduzida, em dose inicial de 50 mg/kg/dia, voltando-se à infusão do fármaco de terceira linha e tentando-se nova retirada do mesmo após 24 horas do uso da VGB, cuja dose pode ser aumentada, na medida

da recorrência de crises eletrográficas e/ou eletroclínicas, observadas nos controles poligráficos diários, até 150 mg/kg/dia.

Tal experiência nos tem sugerido que a VGB cumpre papel importante como FAE no tratamento das crises epiléticas neonatais. Os recém-nascidos que obtiveram controle com esquema combinado de FB, FNT e VGB, ou apenas FB e VGB, em geral, têm alta do berçário sendo seguidos nos ambulatórios de Neonatologia, Neurodesenvolvimento e, por vezes, Epilepsia Infantil do HCFMRP-USP. Nossa impressão é de que, para um número significativo de crianças que sobrevivem às intercorrências do período neonatal, com crises epiléticas refratárias às medicações de segunda linha, e aparentemente controladas após adição da VGB, existe possibilidade de suspensão da VGB no seguimento durante o primeiro ano de vida, ficando em monoterapia com o FB, ou mesmo, livres de FAE, com base em seguimento clínico-eletrencefalográfico. Obviamente, o desfecho evolutivo destas crianças tem bases multifatoriais, sendo, provavelmente, a etiologia da encefalopatia e das crises no período neonatal seu determinante maior. Parte destas crianças evolui com encefalopatias epiléticas graves, como a síndrome de West, ou epilepsias refratárias multifocais, sendo necessária a manutenção da VGB por tempo mais prolongado, ou mesmo, sua substituição por outras opções de drogas em politerapia. Entretanto, mesmo para tais crianças, o período neonatal é crítico e a possibilidade da VGB contribuir para que possam chegar ao controle das crises e/ou do *status epilepticus* nesta fase da vida, com perspectiva de alta hospitalar, é, de toda forma, relevante. Ainda, parte dos neonatos com *status epilepticus* neonatal de difícil controle não tem encefalopatias primárias, mas são vítimas de intercorrências clínicas graves (quadros pulmonares, malformações cardíacas e cirurgia cardíaca, enterocolites, malformações do tubo digestivo, submetidas a correção cirúrgica, etc.). Em tais crianças, a possibilidade de controle das crises epiléticas no período neonatal, que são, antes de tudo, um epifenômeno da excitabilidade encefálica exagerada nesta fase da vida, provocada por fatores sistêmicos, certamente deverá ter impacto no desfecho evolutivo e expectativa de desenvolvimento neuropsicomotor normal, ou o mais próximo possível do normal, na medida do controle de crises epiléticas rebeldes no início da vida.

Com relação ao TPM, seu uso no período neonatal em nossa instituição, ao invés da VGB e nas mesmas condições que demandam adição de fármaco de manutenção, conforme acima citado, vem sendo feito de forma esporádica e

inconstante, nos dois últimos anos. Nossa impressão prévia tem sido de que sua eficácia não suplanta a da VGB no controle das crises neonatais, a despeito da proposta do TPM como FAE particularmente bem indicado para o ser imaturo. (CHA et al., 2002; WATEMBERG et al., 2003; SCHUBERT et al., 2005). Obviamente, qualquer estudo comparativo demandaria um desenho metodológico muito bem elaborado e com objetivo específico, inclusive, porque a gravidade dos casos até então submetidos ao TPM no período neonatal, em nossa instituição, teria que ser pareada com a das crianças submetidas ao uso de VGB. Sabemos que parte das crianças que mantiveram crises recorrentes, eletrográficas e/ou eletroclínicas, com doses terapêuticas de TPM no período neonatal receberam posteriormente VGB em substituição a tal medicamento, por aparente ineficácia da primeira. O desfecho comparativo entre as duas medicações não é objetivo deste projeto, que se direciona especificamente à avaliação retrospectiva das crianças submetidas ao uso adjuvante de VBG para controle de crises no período neonatal.

2 JUSTIFICATIVA

É fato conhecido a aumentada suscetibilidade dos neurônios imaturos à epileptogenicidade, devido a um desequilíbrio entre excitabilidade e inibição neuronal, além do potencial efeito deletério que as crises epiléticas exercem sobre o cérebro em desenvolvimento, principalmente no que tange a alterações irreversíveis na conectividade interneurônios (HOLMES et al., 1997) e à predisposição aumentada para crises ao longo da vida (MOSHÉ et al., 1981).

Em nosso serviço de neonatologia, dada a sua estrutura de nível terciário absorvendo a maior parte dos casos recém-nascidos com condições mórbidas de alta complexidade, observa-se alta prevalência de pacientes com crises neonatais, muitas destas refratárias ao tratamento convencional, tornando-se imperativo a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e com adequada relação custo-benefício. O acompanhamento destes pacientes juntamente com o serviço de Neurofisiologia e Neuropediatria, através de avaliações clínicas e por meio do EEG poligráfico para o controle das crises torna nossa casuística altamente representativa e bem assistida para análise do uso da VGB dentre novas alternativas terapêuticas a serem utilizadas.

Há poucos estudos clínicos no que concerne ao uso dos novos FAE no manejo de crises neonatais, inclusive no contexto de *status epilepticus* neonatal. A demonstração de forma objetiva dos efeitos benéficos da vigabatrina, já observados ao nível de nossa prática clínica, possibilitaria o advento de mais uma alternativa terapêutica, através de uma medicação passível de administração por via enteral, com um mecanismo de ação comprovado já nas primeiras 24h, tendo efeito duradouro e ainda mais eficaz com o aumento gradativo da dose (APPLETON et al., 1999). Soma-se também o fato de a VGB ser um fármaco bem tolerado, com pouca interação com outros FAE e com espectro de ação eficaz em diversos tipos de crises, tanto em crianças quanto adultos, sendo inclusive utilizada no tratamento de espasmos infantis (CHIRON et al., 1991; VILLENEUVE et al., 1998; APPLETON et al., 1999; ELTERMAN et al., 2001) e crises parciais refratárias (WHELLES, et al., 2007). Estes fatores tornam sua utilização bastante promissora na redução do impacto de potenciais sequelas neurológicas por lesões no cérebro imaturo submetido à epileptogênese.

O emprego da VGB durante o período neonatal, primeiramente em uma perspectiva de curto prazo, permite-nos sua aplicabilidade de forma segura, visto que o defeito de campo visual presumido com seu uso depende da extensão do tempo de exposição, além da idade, sendo o risco menor em crianças que em adultos. Em crianças muito jovens, a prevalência de defeitos retinianos variou de 15 - 31%; já em adultos foi de 25-50% (WILLMORE et al., 2008), com um tempo de uso mínimo de 11 meses e média de 5,5 anos para o início do déficit no campo visual. Como as crianças com crises epiléticas neonatais são em geral submetidas a seguimento ambulatorial, a manutenção ou suspensão deste FAE sempre envolve ponderação de risco e benefício, levando em conta a etiologia das crises e a resposta terapêutica com a VGB, sendo avaliado seu efeito no controle de crises, o contexto sequelar (por exemplo, presença de amaurose ou deficiência visual não prévias à introdução da medicação) e o possível surgimento de alterações retinianas, por meio de testes específicos em cada caso, quando cabível.

Tais observações e práticas conduzidas no HCFMRP-USP de longa data, ao lado da carência de estudos que documentem o possível benefício da VGB como agente coadjuvante no controle de crises epiléticas no período neonatal, seu potencial impacto favorável no desenvolvimento neuropsicomotor e a apreciação de possíveis efeitos adversos durante seu tempo de uso são as motivações essenciais deste projeto de pesquisa.

3 OBJETIVOS

Este estudo clínico tem como objetivo avaliar retrospectivamente o impacto do uso da VGB como droga de adição para o controle/estabilização de crises epiléticas neonatais refratárias e *status epilepticus* neonatal em uma amostra de recém-nascidos no HCFMRP- USP. Com base nesta proposição, visamos:

3.1 Objetivos primários

1. Descrever a dinâmica de uso da VGB como fármaco adjuvante visando a estabilização das crises epiléticas neonatais no HCFMRP-USP, as principais situações clínicas que motivaram sua introdução e o perfil dos pacientes com indicação de iniciá-la.
2. Avaliar a eficácia da VGB como medicação adjuvante no controle das crises epiléticas neonatais.

3.2 Objetivos secundários

1. Descrever a evolução eletroclínica das crianças após alta hospitalar, durante seguimento ambulatorial, a fim de:
  - a. Quantificar o tempo de uso da medicação, relacionando o número de crianças que mantiveram a VGB, ou a suspenderam no primeiro ano de vida, ficando em monoterapia com outros fármacos, ou livres de FAE após o primeiro ano de vida;
  - b. Avaliar a evolução eletroclínica dessas crianças, incluindo dados de atividade de base do EEG, se foi obtido controle adequado das crises com desenvolvimento neuropsicomotor normal ou próximo deste, e a possível progressão dessas crianças para quadros de encefalopatias epiléticas no primeiro ano de vida;
  - c. Relacionar a resposta terapêutica à VGB no controle das crises neonatais com as variáveis referentes à etiologia, terapêutica utilizada, tipo de crises epiléticas, evolução neurológica e mortalidade.
2. Avaliar a ocorrência e gravidade de efeitos adversos precoces e tardios durante o seguimento.

4 METODOLOGIA

4.1 Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi submetido à análise e apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo sendo aprovado com o número do protocolo: 11762/2014.

4.2 Desenho do estudo

Esse é um estudo retrospectivo, observacional, transversal, não controlado, envolvendo o levantamento de dados dos prontuários de recém-nascidos que receberam VGB como tratamento para crises epiléticas neonatais refratárias e estado de mal epilético, no período de janeiro de 2007 a março de 2014, no Serviço de Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRPUSP. Os pacientes selecionados desta população foram acompanhados nos ambulatórios de Neonatologia, Neurodesenvolvimento e, por vezes, Epilepsia Infantil do HCFMRP-USP.

4.3 Caracterização do grupo estudado

Selecionamos ao acaso, através do arquivo de dados da Neurofisiologia Clínica, pacientes que realizaram EEG poligráfico para avaliação de crises neonatais do período de janeiro de 2007 a março de 2014 e, destes, nova amostra foi retirada, analisando-se aqueles nos quais fora indicada a introdução da VGB. Desta forma, asseguramos que todos os pacientes tenham pelo menos um poligráfico inicial confirmando a presença de crises epiléticas neonatais.

O diagnóstico de crises neonatais será baseado em observações clínicas, feitas por neonatologistas e/ou neurologistas infantis e, ocasionalmente, neurofisiologistas clínicos, durante o processo de registro da poligrafia neonatal. As manifestações incluídas como crises epiléticas neonatais foram fenômenos motores, como abalos clônicos, posturas tônicas de membros ou axiais, desvios oculares, ou movimentosônico-clônicos, de padrão simétrico ou assimétrico,

associados, ou não, a alterações da consciência. Outras manifestações comprovadas ou suspeitas de crises epiléticas neonatais foram automatismos motores (sucção, deglutição forçada, movimentos rítmicos de língua, pedalar, remar...), alterações autonômicas (cianose, ruborização, palidez, pausas respiratórias, dessaturação de oxigênio, bradicardia, etc....). Para confirmação diagnóstica nos casos incluídos, bem como para seguimento evolutivo dos recém-nascidos, foi realizado EEG poligráfico, observando-se sempre a relação temporal entre as manifestações clínicas e as alterações eletrencefalográficas registradas.

Utilizamos por questões preferenciais de nosso serviço, a classificação das crises epiléticas neonatais segundo Volpe (2008). Através desta análise, buscou-se ainda estimar a eficácia da VGB como fármaco de adição, no controle das crises.

Os critérios de inclusão neste estudo e conseqüentemente para introdução da VGB nos pacientes selecionados foram: (i) Crises epiléticas durante o período neonatal, incluindo crianças com até 46 semanas de idade pós – concepcional (IPC). O período neonatal foi assim considerado em função da maturidade do EEG, considerando seu limite superior como a idade máxima em que são encontrados padrões eletrencefalográficos típicos de recém-nascido; (ii) Diagnóstico confirmado de crises epiléticas neonatais segundo os critérios acima descritos; (iii) Refratariedade aos FAES de primeira linha e segunda linha (Fenobarbital e Fenitoína) definida como persistência de crises clínicas ou alterações eletrencefalográficas caracterizadas como crises eletrográficas, descargas rítmicas breves interictais/ictais e/ou excesso de ATAPs (atividade transiente aguda e pontiaguda) multifocais; (iv) Recém-nascidos em estado de mal epilético, eletroclínico e/ou eletrográfico, em tratamento com medicações intravenosas de terceira linha, como o MDZ, ou, em casos esporádicos, thiopental, que persistiam com achados eletrencefalográficos citados no item iii, sob doses otimizadas dos medicamentos de terceira linha, ou cujo EEG evidenciava recidiva dos referidos padrões, na redução ou retirada destes agentes. Os critérios de exclusão foram: (i) Impossibilidade da administração de fármacos por via enteral, como em pacientes com sepse grave, íleo paralítico, ou enterocolite necrotizante; (ii) controle adequado das crises com os fármacos já utilizados.

4.4 Variáveis a serem analisadas

As seguintes variáveis foram analisadas para a delimitação do estudo, caracterizando a amostra e o efeito do uso da VGB nesta população: idade pós-concepcional (IPC) do início das crises, APGAR no 1º e 5º minuto, intercorrências perinatais, etiologia principal da encefalopatia e semiologia das crises, padrões eletrencefalográficos, dados de neuroimagem, esquema terapêutico prescrito, bem como suas respectivas doses e níveis séricos, indicação da introdução da VGB, tempo de internação e para atingir o controle das crises, evolução clínica e eletrencefalográfica durante a internação e seguimento ambulatorial, se manteve seguimento ou recebeu alta do nosso serviço, data da suspensão da VGB e efeitos adversos. Todos os dados supracitados foram inseridos em planilha do EXCEL construída para a coleta de dados deste estudo.

Naqueles pacientes em que a VGB foi introduzida, de acordo com os critérios supracitados, foram revisados os laudos dos EEGs poligráficos seriados para avaliação da resposta terapêutica como medicamento de adição no controle das crises epilêpticas, bem como o criterioso seguimento clínico pela equipe de Neonatologia e Neuropediatria com evoluções diárias, sendo estas anotadas em prontuário, possibilitando nossa análise posteriormente. O controle das crises com a VGB foi considerado eficaz quando obtivemos significativa melhora clínica e eletrencefalográfica, possibilitando a retirada de fármacos intravenosos (IV), como MDZ e thiopental (THIO) ou outras medicações que não estivessem atingindo nível sérico como a fenitoína. Além disso, foi ainda documentado o desenvolvimento neuropsicomotor destas crianças na fase de lactente, com base em anotações do seguimento ambulatorial.

Os dados obtidos através de exames laboratoriais e de neuroimagem complementaram a investigação etiológica das crises neonatais, para ser avaliado se houve correlação entre a eficácia da droga e a etiologia das crises. Os laudos dos registros eletroencefalográficos foram revisados através do banco de dados da Seção de Neurofisiologia Clínica de nossa instituição, bem como do próprio prontuário, sendo estes realizados durante a internação e durante o seguimento ambulatorial como controle.

Os resultados clínicos e eletrográficos do uso da VGB no tratamento das crises bem como a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor nas crianças que

a utilizaram foram obtidos através de seguimento ambulatorial no Ambulatório de Neurodesenvolvimento ou no Ambulatório de Epilepsia Infantil, caso a criança tivesse persistido com crises. Através deste acompanhamento averiguamos quais pacientes ficaram livres de crises, até mesmo sem o uso de FAE, quais permaneceram com o uso de fármacos para o controle das crises, seja em mono ou politerapia, se houve progressão para síndromes ou encefalopatias epiléticas e a porcentagem de crianças que evoluíram com desenvolvimento neuropsicomotor compatível com a idade. Toda essa abordagem envolveu profissionais das áreas da Neuropediatria e Neurofisiologia Clínica, realizando uma avaliação integral através de entrevista clínica, quantificação da frequência das crises, exame físico geral e neurológico e exames complementares, que permitiram elucidação diagnóstica e adequação individualizada do melhor tratamento, sendo que a indicação da manutenção da VGB pôde prevalecer em alguns casos, considerando-se o custo benefício em alguns casos.

Quanto à introdução e escalonamento da VGB, o seguinte esquema terapêutico foi utilizado: dose inicial de 50 mg/ Kg ao dia dividida em duas tomadas, e, a seguir, aumentos sucessivos de 25-50 mg/kg/dia, com escalonamentos que variam de 1 a 3 dias, a depender da gravidade das crises epiléticas do paciente (estado de mal epilético clínico ou eletrográfico) e da resposta do paciente, até uma dose máxima de 150 ao mg/Kg dia. Realizou-se então EEG poligráfico seriado a cada 1- 2 dias durante o escalonamento da VGB, para verificação do controle de crises eletrográficas, presença de excesso de elementos transientes agudizados e descargas breves ictais/interictais. Caso houvesse resposta, tanto clínica quanto eletrográfica, considerada satisfatória, a dose ótima para controle das crises era mantida e, nos pacientes com drogas IV, tentava-se a retirada gradual.

Antes da introdução da VGB, sempre foi feita a coleta de sangue para dosar o nível sérico das medicações de 1ª e 2ª linhas utilizadas, entre estas o FB e a FNT. Caso as mesmas estivessem em níveis adequados e ainda assim não tivesse sido obtido o controle das crises, optava-se pela introdução da VGB. Além disso, em crianças que persistissem com crises intermitentes, com doses terapêuticas de FB, mas sub-terapêuticas de FNT, (uma vez que se supõe, nestes casos, que a FNT não esteja sendo bem absorvida e, portanto, sem efeito terapêutico), sugeria-se à equipe de neonatologia a suspensão da FNT e adição da VGB. Já no grupo de recém-nascidos em estado de mal epilético, por vezes em tratamento com infusão

contínua endovenosa de MDZ ou THIO, a VGB foi introduzida quando não houve supressão completa das crises, ou caso houvesse recidiva das crises eletrográficas e/ou eletroclínicas, ao se tentar reduzi-las.

Prováveis prejuízos com o uso da VGB foram analisados durante todo o período de acompanhamento. Assim, na presença de qualquer efeito não tolerável e caso tenha sido demonstrado que a VGB não estava sendo eficaz no controle das crises, optava-se por suspendê-la.

Durante o acompanhamento ambulatorial, a fim de possibilitar a monoterapia, tenta-se retirar a VGB e manter o paciente apenas com FB, caso assim seja atingido o controle adequado das crises. Outros fármacos de manutenção podem vir a ser usados, em concomitância, ou em substituição à VGB, na dependência do tipo de síndrome epiléptica que possa se estabelecer na fase de lactente.

4.5 Análise estatística

Os resultados foram apresentados em tabelas, listando as variáveis analisadas no total de pacientes estudados. Com esta análise, além dos dados demográficos, clínicos e de exames complementares, avaliados por estatística descritiva, destacamos os pacientes que obtiveram resultados positivos ou negativos no controle das crises neonatais e o perfil de eficácia da VGB após sua introdução no esquema terapêutico. As variáveis foram analisadas num primeiro momento de forma descritiva. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; através da observação de valores mínimos e máximos, média e mediana; para a comparação entre as mesmas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

Foi feita a estimativa de risco de atraso do desenvolvimento, persistência do uso da VGB no primeiro ano, evolução para síndromes epilépticas, alterações eletrencefalográficas e óbito em relação ao controle das crises, com intervalo de confiança de 95%. Para correlação de variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

Os dados qualitativos foram comparados através do teste do qui quadrado. Serão consideradas significativas as diferenças em que $p < 0,05$.

Todas as análises serão realizadas por meio do programa estatístico SPSS para Windows versão 20, IBM Inc.

5 RESULTADOS

Durante o período estudado, 48 recém-nascidos que utilizaram VGB como fármaco adjuvante no controle de crises epiléticas neonatais foram selecionados segundo os critérios propostos e seus prontuários analisados.

5.1 Características epidemiológicas

Dentre os 48 pacientes estudados, 28 (58,3%) eram do sexo masculino e 20 (41,7%) do sexo feminino. A idade gestacional (IG) ao nascimento variou de 23 a 41 semanas com média de 35 semanas; enquanto a IPC na época da introdução da VGB variou de 28 a 45 semanas com média de 38 semanas de IPC. A dose de VGB ajustada para controle das crises foi de 50 a 200mg/kg/dia, com média de 115 mg/kg/dia. O início do controle das crises ocorreu do primeiro ao sétimo dia de vida em 23 pacientes (47,9%); em 11 (22,9%), nas primeiras horas de vida e, em 8 deles (16,7%), após o décimo quinto dia de vida. O tempo médio de internação hospitalar foi de 86 dias, variando de 19 a 295 dias, com mediana de 62 dias (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis quantitativas referentes a gênero, idades e dados clínicos.

Variáveis	n	%	Média	Mediana	(mín-máx)
Sexo masculino	28	58,3	-	-	-
Sexo feminino	20	41,7	-	-	-
Idade gestacional (semanas)	-	-	35,08	38	(23-41)
Apgar no primeiro minuto	-	-	4,63	4	(0-9)
Apgar no quinto minuto	-	-	7,10	8	(0-10)
Início das crises (dias)	-	-	8,29	2	(0-77)
Início da VGB (dias)	-	-	14,88	11	(2-51)
Idade pós-concepcional no início da VGB (semanas)	-	-	38,29	39	(28-45)
Dose da VGB (miligramas/kg/dia)	-	-	115,73	100	(50-200)
Controle das crises (dias)	-	-	7,28	4	(1-25)
Internação hospitalar (dias)	-	-	86,08	62	(19-295)

Todos os pacientes realizaram um registro poligráfico para confirmação da natureza epilética dos eventos ictais, sem comprometer o início da terapêutica específica: 26 recém-nascidos (54,2%) submeteram-se a este exame em até 3 dias

após a primeira crise epiléptica, 11 (22,9%), entre 4 e 7 dias e outras 11 crianças (22,9%) submeteram-se ao exame após 7 dias do início das crises epilépticas. (Tabela 2).

Tabela 2. Idade de início das crises e época da poligrafia.

Características	n	%	Média	Mediana	(mín-máx)
Início das crises					
Até 24 horas	11	22,9	-	-	-
1 a 7 dias	23	47,9	-	-	-
8 a 15 dias	6	12,5	-	-	-
Maior que 15 dias	8	16,7	-	-	-
Realização do poligráfico (dias)	-	-	7,38	3	(0-55)
Tempo para realizar o poligráfico					
0 a 3 dias	26	54,2	-	-	-
4 a 7 dias	11	22,9	-	-	-
Maior que 7 dias	11	22,9	-	-	-

O tipo prevalente de crise epiléptica de acordo com a classificação de Volpe (VOLPE, 2008) foram as crises de automatismos motores (crises sutis), presentes em 38 crianças (79,1% da população estudada), seguidas das crises tipo clônica multifocal, observadas em 29 indivíduos (60,42% da amostra), como se observa na Tabela 3.

Tabela 3. Tipos de crises epilépticas.

Características	n	%
Tipos de crise		
Clônica	20	41,7
Multifocal	29	60,4
Espasmos	6	12,5
Automatismos motores	38	79,2
Desvio ocular	12	25,0
Mioclonias	16	33,3
Generalizada	24	50,0
Hiperexcitabilidade	7	14,6
Tônica focal	15	31,3

Dentre os fatores etiológicos mais associados às crises epiléticas neonatais, temos que 29 pacientes (60,42%) sofreram encefalopatia hipóxico-isquêmica e 30 (62,5%) apresentaram sepse no período neonatal. Dezenove crianças (39,6%) evoluíram para choque de etiologia séptica, cardíaca ou neurogênica e 18 (37,5%) tiveram achado na neuroimagem relacionado à hemorragia/leucomalácia peri-intraventricular (Tabela 4).

Tabela 4. Etiologia das crises.

Características	n	%
Etiologia das crises		
Meningite ou encefalite	14	29,2
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	29	60,4
Cardiopatias	6	12,5
Acidente vascular cerebral	2	4,2
Infecções TORCH	3	6,3
Sepse	30	62,5
Deficiência de piridoxina	0	0,0
Distúrbio hidroeletrolítico	11	22,9
Distúrbio metabólico*	11	22,9
Otahara	1	2,1
Choque	19	39,6
Síndrome genética	4	8,3
Erros inatos do metabolismo	3	6,3
Hemorragia /Leucomalácia peri- intraventricular	18	37,5
Prematuridade	18	37,5
Tocotraumatismo	1	2,1

* hipo/hiperglicemia, hipotireoidismo congênito, alterações da função renal e hepática.

5.2 Investigação das crises epiléticas, terapia realizada, particularidades do uso da VGB, desfechos precoces e tardios

O padrão do EEG realizado antes da introdução da VGB que prevaleceu foi o que demonstrava estado de mal epilético eletrográfico/eletroclínico ou limítrofe para tal, identificado em 18 pacientes (37,5%), seguindo-se por um padrão de excesso de BIRDS (Brief ictal/interictal rhythmic discharge) ou ATAPS multifocais em 16 (33,3%); em 10 crianças (20,8%), os EEGs poligráficos neonatais demonstravam a presença

de crises eletrográficas/eletroclínicas reentrantes, mas sem configurar estado de mal eletrográfico (Tabela 5).

Todos os pacientes estudados foram submetidos a exames de neuroimagem e realização de pelo menos um exame poligráfico para investigação das crises neonatais. Durante o período neonatal, 41 crianças (85,4%) realizaram ultrassonografia transfontanela, enquanto a ressonância magnética (RM) do encéfalo e a Tomografia (TC) de crânio foram realizadas ainda na fase neonatal ou no seguimento ambulatorial durante o primeiro ano de vida em 24 (50%) e dezessete crianças (35,4%), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Padrão do EEG poligráfico registrado antes do início da VGB e exames de neuroimagem.

Características	n	%
Padrão no EEG		
Status epilepticus/limítrofe	18	37,5
Surto supressão/parcialmente tratado	2	4,2
Depressão acentuada dos ritmos cerebrais	2	4,2
Excesso de BIRDS e/ou ATAPS multifocais	16	33,3
Crise eletrográficas e/ou eletroclínicas	10	20,8
Neuroimagem		
Tomografia computadorizada de crânio	17	35,4
Ressonância magnética de crânio	24	50,0
Ultrassonografia transfontanela	41	85,4

Todas as crianças da amostra estudada foram tratadas inicialmente com FB como primeira escolha, em conformidade com consensos de tratamento para crises neonatais, além de serem implementadas medidas para resolução da causa específica (por exemplo, correção de hipoglicemia ou hipocalcemia); já a FNT foi utilizada por 42 (87,5%) e o MDZ por 35 neonatos (72,9%). Em seguida aparece o TPM, administrado em 10 pacientes (20,8%). Observamos que 17 crianças (35,4%) receberam reposição de piridoxina (vitamina B6), sendo que não se identificou a deficiência congênita/dependência de piridoxina como etiologia de crises neonatais em nenhum dos indivíduos de nossa amostra (Tabela 6).

Com relação aos níveis séricos dos FAE no momento da introdução da VGB, 28 neonatos (58,3%) apresentaram níveis tóxicos de FB e 20 deles (41,7%)

obtiveram nível terapêutico. Já a FNT atingiu o nível terapêutico em apenas 9 pacientes (18,8%), não tendo chegado ao nível sérico mínimo recomendado em 20 desses bebês (41,7%); em outros 12 casos (25%), registraram-se níveis tóxicos e 7 (14,6%) não usaram esta medicação (Tabela 6).

Tabela 6. Dados referentes aos FAE usados além da VGB.

Características	n	%
FAE utilizados		
Fenobarbital	48	100,0
Fenitoína	42	87,5
Ácido Valproico	1	2,1
Topiramato	10	20,8
Midazolam	35	72,9
Tiopental	6	12,5
Vitamina B6	17	35,4
Benzodiazepínico	2	4,2
Níveis séricos dos FAE		
Fenobarbital		
Terapêutico	20	41,7
Tóxico	28	58,3
Fenitoína		
Indetectável	20	41,7
Terapêutico	9	18,8
Tóxico	12	25,0
Não utilizou	7	14,6

Quanto à dinâmica da introdução da VGB, a mesma foi indicada em 16 recém-nascidos (33,3%) que não atingiram o controle das crises epiléticas com o uso do FB e da FNT, em 13 (27,1%), que apresentaram estado de mal epilético mesmo em uso de outros medicamentos, em 12 crianças (25%), devido falha terapêutica do MDZ no controle de crises eletrográficas e/ou clínicas, em 5 (10,4%), para auxiliar no desmame do MDZ ou THIO e, em 2 crianças (4,2%), devido a falha terapêutica do TPM ou outro FAE. O tempo para suspensão da VGB foi bastante variável, tendo ocorrido desde uma descontinuação ainda durante a internação, até sua retirada durante o primeiro ano de vida. Em 2 pacientes (4,2% da amostra), não foi possível obter este dado de forma precisa no prontuário. Dentre aqueles que

tiveram suspensão da VGB em até dois meses de seu início, totalizaram 14 crianças (29,2%). Em seguida, observamos que, em 13 delas (27,1%), a VGB não foi suspensa após o término do primeiro ano de vida. Outros 11 indivíduos (22,9%) utilizaram a medicação de 6 meses até os 11 meses de vida (Tabela 7).

Tabela 7. Dados referentes à introdução e suspensão da VGB.

Características	n	%
Indicação de uso da VGB		
Falha do fenobarbital e/ou fenitoína	16	33,3
Falha do midazolam	12	25,0
Retirada do midazolam ou tiopental	5	10,4
Falha do topiramato	2	4,2
<i>Status epilepticus*</i>	13	27,1
Tempo para a suspensão da VGB (meses)		
Não informado	2	4,2
0 a 2	14	29,2
3 a 5	8	16,7
6 a 11	11	22,9
≥12	13	27,1

* Recém-nascidos em estado de mal epiléptico apesar do uso das medicações de 1ª, 2ª ou 3ª linhas.

Com relação a evolução do padrão eletrográfico após a introdução da VGB, observamos que 34 recém-nascidos (79%) obtiveram melhora do padrão, resultando em redução da quantidade de ATAPS, BIRDS e crises eletrográficas, ou resolução do estado de mal epiléptico eletrográfico (Tabela 8).

Obteve-se o controle das crises epiléticas neonatais, após a otimização de doses individualizadas da VGB para cada caso, em 38 recém-nascidos (79,2 % da amostra estudada) sendo este fato comprovado seja através da observação da resolução das crises eletrográficas, por meio de EEG poligráfico, seja através da ausência de novas manifestações paroxísticas sugestivas de fenômenos epiléticos durante o período da internação hospitalar. Cinco (5) pacientes que não realizaram novo EEG após a introdução da VGB não foram avaliados quanto o controle de crises eletrográficas, mas obtiveram controle clínico (Tabela 8).

Nos pacientes em que foi possível avaliar a persistência das crises a partir da hospitalar até o primeiro ano de vida, observamos que 22 crianças (57,9%) ainda

evoluíram com crises em domicílio. Destes pacientes, 14 (37,8%) poderiam se enquadrar em um padrão de encefalopatia epilética (Tabela 8).

Durante o acompanhamento ambulatorial, obtivemos informações sobre o esquema terapêutico utilizado ao longo do seguimento clínico após alta hospitalar em 38 pacientes: do total inicial de 48, restaram inicialmente 43, pois 5 foram a óbito no período neonatal; a seguir, não foi possível obter este dado do prontuário de outras 5 crianças, sendo avaliado o seguimento de 38 crianças. Verificamos que 19 (39,5%) dos pacientes mantiveram o uso da VGB em politerapia com outras drogas para controle das crises epiléticas no lactente; 10 (21%) permaneceram em monoterapia com outras drogas sem VGB; 8 crianças (16,7%) ficaram livres de drogas antiepiléticas. Uma criança manteve-se em politerapia sem VGB e não houve informações em 10 casos, conforme os motivos explicitados acima (Tabela 8).

A síndrome de West, como um padrão mais definido de encefalopatia epilética, foi caracterizada em um total de 5 pacientes de um total de 36 crianças (13,9%). Classificou-se como tal apenas os indivíduos que apresentavam este diagnóstico definido em prontuário, excluindo-se os que faleceram antes de se confirmar a evolução para este tipo de síndrome epilética, além daqueles nos quais os dados no prontuário foram insuficientes, totalizando a exclusão de 12 pacientes. Para análise quanto à presença de hipssarritmia, na evolução, foram excluídos 14 pacientes, restando então 34 (5 que não tinham esse dado, pois perderam o seguimento antes de fazer o EEG que constataste hipssarritmia, 5 óbitos neonatais e 4 que não realizaram EEG durante seguimento, seja por óbito ou boa evolução global). Desta forma, obtivemos 6 (17,6%) dos eletroencefalogramas realizados demonstrando a presença de hipssarritmia. Ainda, após exclusão das referidas 14 crianças, 17 dos avaliados (50%) apresentaram padrão de EEG consistente com epilepsia de base focal ou multifocal (Tabela 8).

Tabela 8. Dados sobre controle de crises, evolução do EEG, esquemas terapêuticos nas crianças tratadas com VGB e desfechos tardios referentes às crises.

Características	n	%
Controle de crise		
Sim	38	79,2
Não	10	20,8
Evolução do padrão no EEG		
Melhora	34	79,0
Piora	9	21,0
Antiepilépticos no primeiro ano		
Sem medicações	8	16,7
VGB em monoterapia	0	0,0
Monoterapia sem VGB	10	21,0
VGB em politerapia	19	39,5
Politerapia sem VGB	1	2,0
Não informado	10	20,8
Desfechos tardios		
Persistência das crises	22	57,9
Encefalopatia epiléptica	14	37,8
Síndrome de West	5	13,9
Hipssarritmia	6	17,6
EEG focal ou multifocal	17	50,0

Dentre os pacientes que sofreram efeito adverso possivelmente pelo uso da VGB no que se refere a déficit visual, observamos apenas 2 crianças, perfazendo 5,9% dentre os 34 casos analisados. Foram excluídos aqueles pacientes que não possuíam dados objetivos com relação ao padrão visual descritos no prontuário e os óbitos antes de se avaliar esta condição. O total de crianças com visão deficiente foi superior a este achado, somando 11 (32,4%) das 34 crianças avaliadas, tendo em vista que muitos dos pacientes apresentaram retinopatia da prematuridade e anóxica (Tabela 9).

Já os pacientes que demonstraram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor constituíram 52,6% dos casos analisados (total de 20 pacientes de 38 nos quais foi possível de extrair esse dado do prontuário durante o seguimento no primeiro ano de vida).

Quanto à atividade de base do EEG aos doze meses, foram excluídos os pacientes que não realizaram tal exame nesta idade, totalizando a exclusão de 19

pacientes (10 óbitos, 9 pacientes que não realizaram o exame por má aderência ao seguimento clínico ou porque o dado não se encontrava descrito em prontuário). Assim, de 29 pacientes, evidenciamos 18 (58,1%) com atividade de base desorganizada ao completar por volta de um ano de vida (Tabela 9).

Houve 5 óbitos durante o período neonatal, (considerando até 46 semanas de idade pós-concepcional), definindo-se assim um total de 10,4 % de óbitos nesta fase. Outros 5 pacientes foram a óbito durante o primeiro ano de vida, registrado em prontuário do HCRP, computando-se o total de 10 óbitos. Porém, em 5 pacientes não pudemos confirmar pelos dados do prontuário se houve ou não óbito nesta faixa etária até os 12 meses, e, desta forma, a distribuição percentual dos óbitos ficou estabelecida como 23,3% das crianças durante o primeiro ano de vida (Tabela 9).

Tabela 9. Efeitos adversos, desenvolvimento neuropsicomotor, EEG ambulatorial e desfecho no seguimento clínico do primeiro ano nas crianças tratadas com VGB.

Características	n	%
Efeitos adversos	2	5,9
Déficit visual	11	32,4
Desenvolvimento neuropsicomotor		
Normal ou limítrofe	18	47,4
Atraso	20	52,6
Atividade de Base		
Organizada	13	41,9
Desorganizada	18	58,1
Alta do ambulatório especializado	2	4,8
Óbito neonatal	5	10,4
Óbito no primeiro ano de vida	10	23,3

5.3 Controle das crises neonatais com uso da VGB e o desenvolvimento neuropsicomotor

Observamos que aqueles pacientes que evoluíram com controle das crises com uso da VGB obtiveram um desfecho neurológico mais favorável no primeiro ano de vida, tanto relacionado ao grau de desenvolvimento neuropsicomotor quanto à organização da atividade de base no EEG (conforme se observa na Tabela 10 e gráfico 1).

Tabela 10. Relação entre controle das crises neonatais com os principais desfechos tardios.

Características		Controle das crises				p	OR	IC 95%
		Sim		Não				
		n	%	n	%			
Atividade de base no primeiro ano de vida	Desorganizado	10	41,7	5	100,0	0,018	1,51	(1,05-2,17)
	Organizado	14	58,3	0	0,0			
Desenvolvimento neuropsicomotor	Normal ou limítrofe	18	56,2	0	0,0	0,011	1,42	(1,07-1,90)
	Atraso	14	43,8	6	100,0			

Teste qui-quadrado de Pearson.

Gráfico 1: Associação entre controle das crises e desenvolvimento neuropsicomotor

5.4 Controle das crises neonatais com uso da VGB e tipo de crise apresentada

Encontramos menor probabilidade de controle das crises tipo tônicas focais em relação aos demais tipos de crises após a introdução da VGB ($p = 0,027$) (Tabela 11 e Gráfico 2).

Tabela 11. Gênero e semiologia ictal relacionados com o controle das crises neonatais.

		Controle crise										
		Sim				Não				p	OR	IC95%
		n	%	n	%							
Sexo	Masculino	25	65,8%	3	30,0%	0,041	4,49	(0,99-20,30)				
	Feminino	13	34,2%	7	70,0%							
Tipos de crises												
Clônica	Sim	16	42,1%	4	40,0%	0,904	1,09	(0,26-4,51)				
	Não	22	57,9%	6	60,0%							
Multifocal	Sim	21	55,3%	8	80,0%	0,155	3,24	(0,61-17,31)				
	Não	17	44,7%	2	20,0%							
Espasmos	Sim	3	7,9%	3	30,0%	0,060	5,00	(0,83-30,08)				
	Não	35	92,1%	7	70,0%							
Automatismos motores	Sim	30	78,9%	8	80,0%	0,942	1,07	(0,19-6,04)				
	Não	8	21,1%	2	20,0%							
Desvio ocular	Sim	9	23,7%	3	30,0%	0,682	1,38	(0,29-6,48)				
	Não	29	76,3%	7	70,0%							
Mioclonias	Sim	15	39,5%	1	10,0%	0,079	5,87	(0,67-51,20)				
	Não	23	60,5%	9	90,0%							
Generalizada	Sim	18	47,4%	6	60,0%	0,477	1,67	(0,40-6,87)				
	Não	20	52,6%	4	40,0%							
Hiperexcitabilidade	Sim	6	15,8%	1	10,0%	0,644	1,69	(0,18-15,89)				
	Não	32	84,2%	9	90,0%							
Tônica focal	Não	29	76,3%	4	40,0%	0,027	4,83	(1,11-21,01)				
	Sim	9	23,7%	6	60,0%							

Teste qui-quadrado de Pearson.

Gráfico 2: Crises tônicas e controle das crises neonatais com VGB

5.5 Controle das crises neonatais com uso da VGB e etiologia

Com relação à etiologia das crises, houve maior porcentagem de controle das manifestações clínicas dos pacientes após a introdução da VGB quando a etiologia das crises não tinha origem metabólica ($p = 0,022$) (Tabela 12 e gráfico 3).

Tabela 12: Etiologia relacionada com o controle das crises neonatais

		Controle crise				p	OR	IC95%	
		Sim		Não					
		n	%	n	%				
Etiologia das crises									
Meningite ou encefalite	Sim	9	23,7%	5	50,0%	0,103	3,22	(0,76-13,71)	
	Não	29	76,3%	5	50,0%				
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	Sim	24	63,2%	5	50,0%	0,449	1,71	(0,42-6,98)	
	Não	14	36,8%	5	50,0%				
Cardiopatia	Sim	6	15,8%	0	0,0%	0,179	-		
	Não	32	84,2%	10	100,0%				
Acidente vascular cerebral	Sim	2	5,3%	0	0,0%	0,459	-		
	Não	36	94,7%	10	100,0%				
Infecções TORCH	Sim	3	7,9%	0	0,0%	0,359	-		
	Não	35	92,1%	10	100,0%				
Sepses	Sim	24	63,2%	6	60,0%	0,854	1,14	(0,27-4,76)	
	Não	14	36,8%	4	40,0%				
Deficiência de piridoxina	Sim	0	0,0%	0	0,0%		-		
	Não	38	100,0%	10	100,0%				
Distúrbio hidroeletrólítico	Sim	9	23,7%	2	20,0%	0,805	1,24	(0,22-6,94)	
	Não	29	76,3%	8	80,0%				
Distúrbio metabólico	Não	32	84,2%	5	50,0%	0,022	5,33	(1,17-24,28)	
	Sim	6	15,8%	5	50,0%				
Síndrome de Ohtahara	Sim	1	2,6%	0	0,0%	0,604	-		
	Não	37	97,4%	10	100,0%				
Choque	Sim	13	34,2%	6	60,0%	0,138	2,88	(0,69-12,07)	
	Não	25	65,8%	4	40,0%				
Síndrome genética	Sim	3	7,9%	1	10,0%	0,830	1,30	(0,12-13,99)	
	Não	35	92,1%	9	90,0%				
Erro inato do metabolismo	Sim	2	5,3%	1	10,0%	0,582	2,00	(0,16-24,59)	
	Não	36	94,7%	9	90,0%				
Hemorragia/leucomalácia peri- intraventricular	Sim	12	31,6%	6	60,0%	0,099	3,25	(0,77-13,69)	
	Não	26	68,4%	4	40,0%				
Prematuridade	Sim	13	34,2%	5	50,0%	0,359	1,92	(0,47-7,87)	
	Não	25	65,8%	5	50,0%				
Tocotraumatismo	Sim	1	2,6%	0	0,0%	0,604	-		
	Não	37	97,4%	10	100,0%				
Malformação cortical	Não	33	86,8%	6	60,0%	0,053	4,40	(0,91-21,29)	
	Sim	5	13,2%	4	40,0%				

Teste qui-quadrado de Pearson.

Gráfico 3: Distúrbios metabólicos versus controle das crises com VGB

5.6 Controle das crises neonatais e padrão do EEG antes do início da VGB

Não foram encontrados valores de significância estatística relacionando o padrão eletrográfico antes da introdução da medicação (*status epilepticus*/limítrofe, surto supressão/parcialmente tratado, depressão acentuada dos ritmos cerebrais, excesso de BIRDS e/ou ATAPS multifocais, crises eletrográficas/eletroclínicas) com o controle das crises obtido após a introdução da VGB (Tabela 13).

Tabela 13. Padrão do EEG neonatal relacionado com o controle das crises neonatais.

	Controle crise				p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Padrão do EEG					0,585	-	
Status epilepticus/limítrofe	14	36,8%	4	40,0%			
Surto supressão/parcialmente tratado	2	5,3%	0	0,0%			
Depressão acentuada dos ritmos cerebrais	2	5,3%	0	0,0%			
Excesso de BIRDS e/ou ATAPS multifocais	11	28,9%	5	50,0%			
Crise eletrográficas e/ou eletroclínicas	9	23,7%	1	10,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

5.7 Terapêutica realizada e controle das crises neonatais

Os níveis séricos de fenobarbital (NsFB) nos pacientes que controlaram as crises ficaram mais próximos dos tóxicos ($p = 0,041$; IC 0,99-20,30) que do terapêutico, como se observa no gráfico 4. Não houve relação de significância estatística do uso de determinado fármaco específico e sua associação com a VGB com o controle das crises epilépticas neonatais (Tabela 14).

Gráfico 4: Níveis séricos de Fenobarbital (NsFB) versus controle das crises neonatais com VGB

Tabela 14. FAE usados em associação com VGB ou previamente ao seu uso versus controle das crises no período neonatal.

		Controle das crises				p	OR	IC95%
		Sim		Não				
		n	%	n	%			
Fenobarbital	Sim	38	100,0%	10	100,0%		-	
	Não	0	0,0%	0	0,0%			
Fenitoína	Sim	34	89,5%	8	80,0%	0,420	2,13	(0,33-13,70)
	Não	4	10,5%	2	20,0%			
Ácido valproico	Sim	0	0,0%	1	10,0%	0,049	-	
	Não	38	100,0%	9	90,0%			
Topiramato	Sim	6	15,8%	4	40,0%	0,093	3,56	(0,76-16,53)
	Não	32	84,2%	6	60,0%			
Midazolam	Sim	29	76,3%	6	60,0%	0,302	2,15	(0,49-9,34)
	Não	9	23,7%	4	40,0%			
Tiopental	Sim	4	10,5%	2	20,0%	0,420	2,13	(0,33-13,70)
	Não	34	89,5%	8	80,0%			
Vitamina B6	Sim	12	31,6%	5	50,0%	0,278	2,17	(0,53-8,93)
	Não	26	68,4%	5	50,0%			
Benzodiazepínico	Não	38	100,0%	8	80,0%	0,005	-	
	Sim	0	0,0%	2	20,0%			
Nível sérico do fenobarbital	Tóxico	25	65,8%	3	30,0%	0,041	4,49	(0,99-20,30)
	Terapêutico	13	34,2%	7	70,0%			
Nível sérico da fenitoína	Indetectável	16	42,1%	4	40,0%	0,940	-	
	Terapêutico	7	18,4%	2	20,0%			
	Tóxico	10	26,3%	2	20,0%			
	Não utilizou	5	13,2%	2	20,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

5.8 Evolução da poligrafia neonatal após a introdução da VGB, desfechos tardios durante o seguimento e relação com o controle das crises no período neonatal

A pesquisa de relações entre diversos parâmetros de análise da evolução das crianças, seja através da poligrafia neonatal após introdução da VGB, seja ao longo do primeiro ano de vida, (considerados desfechos tardios) e o controle das crises neonatais, é mostrada na Tabela 15. A seguir, apresentamos individualmente os dados referentes as variáveis que mostraram relação significativa entre o controle

das crises neonatais, a evolução do EEG poligráfico neonatal e os desfechos no primeiro ano de vida.

Tabela 15. Evolução do EEG poligráfico neonatal após introdução da VGB, desfechos tardios e controle das crises neonatais.

		Controle das crises				p	OR	IC95%
		Sim		Não				
		n	%	n	%			
Evolução no EEG poligráfico neonatal	Melhora	31	91,2%	3	33,3%	<0,001	25,83	(3,42-195,4)
	Piora	3	8,8%	6	66,7%			
Persistência das crises no primeiro ano	Não	16	51,6%	0	0,0%	0,012	2,07	(1,44-2,97)
	Sim	15	48,4%	7	100,0%			
Encefalopatia epiléptica	Não	23	71,9%	0	0,0%	0,002	3,56	(2,04-6,19)
	Sim	9	28,1%	5	100,0%			
Síndrome de West	Não	30	96,8%	1	20,0%	<0,001	120,00	(6,21-2319,6)
	Sim	1	3,2%	4	80,0%			
Hipsarritmia	Não	26	92,9%	1	20,0%	<0,001	52,00	(3,78-715,06)
	Sim	2	7,1%	4	80,0%			
EEG focal ou multifocal	Sim	14	50,0%	3	50,0%	1,000	1,00	(0,17-5,83)
	Não	14	50,0%	3	50,0%			
Antiepiléticos no primeiro ano								
	Vigabatrina em monoterapia	0	0,0%	0	0,0%	0,151	-	
	Monoterapia sem vigabatrina	10	33,3%	0	0,0%			
	Vigabatrina em politerapia	13	43,3%	6	60,0%			
	Politerapia sem vigabatrina	1	3,3%	0	0,0%			
	Não informado	6	20,0%	4	40,0%			
Efeitos adversos	Sim	1	3,3%	1	25,0%	0,084	9,67	(0,47-197,28)
	Não	29	96,7%	3	75,0%			
Alta do ambulatório especializado	Sim	2	5,6%	0	0,0%	0,554	-	
	Não	34	94,4%	6	100,0%			
Déficit visual	Sim	8	26,7%	3	75,0%	0,052	8,25	(0,75-91,26)
	Não	22	73,3%	1	25,0%			
Óbito neonatal	Não	37	97,4%	6	60,0%	0,001	24,67	(2,34-259,93)
	Sim	1	2,6%	4	40,0%			
Óbito no primeiro ano de vida	Não	29	87,9%	4	40,0%	0,002	10,87	(2,10-55,56)
	Sim	4	12,1%	6	60,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

5.8.1 Evolução na poligrafia neonatal e controle das crises neonatais

Naqueles pacientes que após o uso da VGB evoluíram com controle das crises apresentavam um maior percentual de melhora eletrográfica, enquanto aqueles que não apresentaram controle das crises houve um menor percentual de melhora evolutiva no EEG poligráfico. Estes dados demonstrando um p muito significativamente estatístico ($p < 0,001$) (Tabela 15 e gráfico 5).

Gráfico 5. Controle das crises neonatais e evolução do poligráfico após a introdução da VGB.

Nota: 1: melhora do padrão do EEG; 2: persistência/piora do padrão do EEG poligráfico.

5.8.2 Controle das crises no período neonatal e persistência destas no primeiro ano de vida

Nos pacientes que não obtiveram controle das crises no período neonatal, houve persistência das mesmas nos primeiros 12 meses de vida em 100% dos casos, com estimativa de risco duas vezes maior ($p = 0,012$; OR 2,07 IC 1,44-2,97) como vimos na Tabela 15, melhor especificado no gráfico 6.

Gráfico 6: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus persistência de crises no primeiro ano de vida.

5.8.3 Controle das crises neonatais e evolução para síndrome de West ou outra encefalopatia epiléptica

Ressaltamos que aqueles pacientes que apresentaram melhor controle de crises em sua maioria evoluíram livres de síndrome de West e outras encefalopatias epiléticas ($p < 0,001$ e $p < 0,002$ respectivamente), Tabela 15, melhor especificado nos gráficos 7 e 8.

Gráfico 7: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus evolução para síndrome de West.

Gráfico 8: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus evolução para outras encefalopatias epiléticas.

5.8.4 Controle das crises neonatais e evolução do EEG para hipsarritmia

Constatamos que os pacientes que apresentaram controle das crises no período neonatal evoluíram em maior proporção no primeiro ano de vida com ausência do padrão eletrogáfico compatível com hipsarritmia ($p < 0,001$), o que, em parte, se coaduna com o achado oposto em relação ao desenvolvimento de síndrome de West (tabela 15 e gráfico 9).

Gráfico 9: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus hipsarritmia na evolução.

5.8.5 Controle das crises neonatais e mortalidade

Observou-se que os desfechos, “óbito neonatal” (Óbito RN, no gráfico 10, a seguir) e “óbito no primeiro ano de vida” (gráfico 11), tiveram menores índices nos pacientes que obtiveram controle das crises ($p < 0,001$ e $0,002$, respectivamente, na Tabela 15).

Gráfico 10: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus óbito no período neonatal (Óbito RN).

Gráfico 11: Controle das crises neonatais após adição de VGB versus Óbito ao longo do primeiro ano de vida

5.8.6 Controle das crises neonatais e fatores perinatais e dinâmica de uso da VGB

Não foi comprovada relação quanto ao controle das crises e o índice de apgar, idade gestacional, tempo de internação, período de início das crises e da introdução da VGB, bem como sua dose. Não observamos também diferença significativa entre a quantidade de dias para atingir o controle das crises (tempo mais prolongado de crises e sua duração) (Tabela 16).

Tabela 16. Controle das crises neonatais em relação às variáveis quantitativas.

	Controle das crises						p*
	Sim			Não			
	Média	Mediana	(mín-máx)	Média	Mediana	(mín-máx)	
Idade gestacional (semanas)	35,53	38	(24-41)	33,40	36	(23-39)	0,334
Apgar no primeiro minuto	4,32	4	(0-9)	5,80	7	(2-9)	0,177
Apgar no quinto minuto	6,92	8	(0-10)	7,80	9	(4-9)	0,591
Início das crises (dias)	7,92	2	(0-77)	9,70	5	(0-30)	0,334
Realização do poligráfico (dias)	6,11	3	(0-44)	12,20	4	(1-55)	0,491
Início da VGB (dias após crises)	13,03	10	(2-51)	21,90	22	(4-47)	0,065
Idade pós-concepcional no início do uso da VGB (semanas)	38,50	39	(29-45)	37,50	38	(28-45)	0,891
Dose da VGB (mg/kg/dia)	109,34	100	(50-200)	140,00	150	(100-200)	0,069
Controle das crises (dias)	7,11	4	(1-25)	14,00	14	(14-14)	0,410
Internação hospitalar (dias)	84,26	54	(19-395)	93,00	72	(32-198)	0,194

*Valor de p segundo teste de Mann-Whitney.

5.8.7 Correlação entre o padrão inicial do EEG e sua evolução após o uso da VGB

Destacamos que dentre os pacientes que apresentavam padrão inicial de *status epilepticus*, ou quadro eletrográfico limítrofe para tal, houve resposta evolutiva favorável no padrão do EEG após a administração da VGB. Já naqueles com excesso de BIRDS e ATAPS multifocais, houve maior proporção de casos com pior resposta evolutiva após a introdução da mesma (Tabela 17).

Tabela 17. Padrão do EEG antes e após o uso da VGB.

		Evolução do EEG após VGB				p
		Melhora		Piora		
		n	%	n	%	
Padrão inicial EEG	<i>Status epilepticus</i> /limítrofe	16	47,1%	1	14,3%	0,037
	Surto supressão/ parcialmente tratado	1	2,9%	1	14,3%	
	Depressão difusa dos ritmos	2	5,9%	0	0,0%	
	Excesso de BIRDS ou ATAPS	7	20,6%	5	71,4%	
	Crises eletrográficas/clinicas frequentes	8	23,5%	0	0,0%	

Teste qui-quadrado de Pearson.

5.9 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e fatores relacionados

Não evidenciamos relação estatisticamente significativa entre fatores como sexo, tipo de crises (exceto as de tipo clônica multifocal), etiologia (exceto a metabólica), padrão do EEG neonatal, FAE utilizados durante o período neonatal, níveis séricos de fenitóina e fenobarbital e a evolução quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor no primeiro ano de vida (Tabela 18, 19, 20). Com relação ao seguimento ao longo do primeiro ano de vida, a tabela 21 ilustra as relações entre o desenvolvimento neuropsicomotor e demais desfechos clínicos e eletrográficos.

Tabela 18. Desenvolvimento neuropsicomotor, gênero e tipo de crises.

		Desenvolvimento Neuropsicomotor				p	OR	IC95%
		Normal/Límitrofe		Atraso				
		n	%	n	%			
Sexo	Masculino	10	55,6%	10	50,0%	0,732	1,25	(0,35-4,49)
	Feminino	8	44,4%	10	50,0%			
Tipo de crises								
Clônica focal	Sim	6	33,3%	9	45,0%	0,463	1,64	(0,44-6,11)
	Não	12	66,7%	11	55,0%			
Clônica multifocal	Sim	7	38,9%	15	75,0%	0,024	4,71	(1,18-18,86)
	Não	11	61,1%	5	25,0%			
Espasmos	Sim	1	5,6%	4	20,0%	0,188	4,25	(0,43-42,19)
	Não	17	94,4%	16	80,0%			
Automatismos motores	Sim	14	77,8%	16	80,0%	0,867	1,14	(0,24-5,44)
	Não	4	22,2%	4	20,0%			
Desvio ocular	Sim	3	16,7%	5	25,0%	0,529	1,67	(0,34-8,26)
	Não	15	83,3%	15	75,0%			
Mioclonias	Sim	6	33,3%	6	30,0%	0,825	1,17	(0,30-4,59)
	Não	12	66,7%	14	70,0%			
Generalizada	Sim	8	44,4%	11	55,0%	0,516	1,53	(0,42-5,50)
	Não	10	55,6%	9	45,0%			
Tônica focal	Sim	3	16,7%	8	40,0%	0,113	3,33	(0,72-15,37)
	Não	15	83,3%	12	60,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 19. Desenvolvimento neuropsicomotor e etiologia das crises.

		Desenvolvimento Neuropsicomotor						
		Normal/Limítrofe		Atraso		p	OR	IC95%
		n	%	n	%			
Etiologia das crises								
Meningite ou encefalite	Sim	3	16,7%	6	30,0%	0,334	2,14	(0,45-10,26)
	Não	15	83,3%	14	70,0%			
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	Sim	10	55,6%	14	70,0%	0,357	1,87	(0,49-7,08)
	Não	8	44,4%	6	30,0%			
Cardiopatia	Sim	4	22,2%	0	0,0%	0,026	-	
	Não	14	77,8%	20	100,0%			
Acidente vascular cerebral	Sim	2	11,1%	0	0,0%	0,126	-	
	Não	16	88,9%	20	100,0%			
Infecções TORCH	Sim	2	11,1%	1	5,0%	0,485	2,38	(0,20-28,67)
	Não	16	88,9%	19	95,0%			
Sepse	Sim	11	61,1%	11	55,0%	0,703	1,29	(0,35-4,69)
	Não	7	38,9%	9	45,0%			
Deficiência de piridoxina	Sim	0	0,0%	0	0,0%	-	-	
	Não	18	100,0%	20	100,0%			
Distúrbio hidroeletrólítico	Sim	3	16,7%	4	20,0%	0,791	1,25	(0,24-6,54)
	Não	15	83,3%	16	80,0%			
Distúrbio metabólico	Sim	1	5,6%	8	40,0%	0,013	11,33	(1,25-102,93)
	Não	17	94,4%	12	60,0%			
Síndrome de Ohtahara	Sim	0	0,0%	0	0,0%	-	-	
	Não	18	100,0%	20	100,0%			
Choque	Sim	5	27,8%	7	35,0%	0,632	1,40	(0,35-5,57)
	Não	13	72,2%	13	65,0%			
Síndrome genética	Sim	0	0,0%	2	10,0%	0,168	-	
	Não	18	100,0%	18	90,0%			
Erro inato do metabolismo	Sim	1	5,6%	0	0,0%	0,285	-	
	Não	17	94,4%	20	100,0%			
Hemorragia/leucomalacéia Peri-intraventricular	Sim	6	33,3%	7	35,0%	0,914	1,08	(0,28-4,13)
	Não	12	66,7%	13	65,0%			
Prematuridade	Sim	7	38,9%	6	30,0%	0,564	1,48	(0,39-5,71)
	Não	11	61,1%	14	70,0%			
Tocotraumatismo	Sim	1	5,6%	0	0,0%	0,285	-	
	Não	17	94,4%	20	100,0%			
Malformação cortical	Sim	2	11,1%	6	30,0%	0,154	3,43	(0,59-19,80)
	Não	16	88,9%	14	70,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 20. Desenvolvimento neuropsicomotor, padrão do EEG e FAE utilizados no período neonatal.

		Desenvolvimento Neuropsicomotor						
		Normal/Limítrofe		Atraso		p	OR	IC95%
		n	%	n	%			
Padrão do EEG neonatal								
Status epilepticus/limítrofe		7	38,9%	6	30,0%	0,530	-	
Surto supressão/parcialmente tratado		1	5,6%	0	0,0%			
Depressão acentuada dos ritmos cerebrais		0	0,0%	2	10,0%			
Excesso de BIRDS e/ou ATAPS multifocais		6	33,3%	7	35,0%			
Crise eletrográficas e/ou eletroclínicas		4	22,2%	5	25,0%			
Drogas utilizadas								
Fenobarbital	Sim	18	100,0%	20	100,0%		-	
	Não	0	0,0%	0	0,0%			
Fenitoína	Sim	17	94,4%	17	85,0%	0,344	3,00	(0,28-31,80)
	Não	1	5,6%	3	15,0%			
Ácido valproico	Sim	0	0,0%	1	5,0%	0,336	-	
	Não	18	100,0%	19	95,0%			
Topiramato	Sim	4	22,2%	2	10,0%	0,302	2,57	(0,41-16,12)
	Não	14	77,8%	18	90,0%			
Midazolam	Sim	12	66,7%	15	75,0%	0,572	1,50	(0,37-6,14)
	Não	6	33,3%	5	25,0%			
Tiopental	Sim	1	5,6%	2	10,0%	0,612	1,89	(0,16-22,79)
	Não	17	94,4%	18	90,0%			
Vitamina B6	Sim	6	33,3%	6	30,0%	0,825	1,17	(0,30-4,59)
	Não	12	66,7%	14	70,0%			
Benzodiazepínico	Sim	0	0,0%	1	5,0%	0,336	-	
	Não	18	100,0%	19	95,0%			
Nível sérico do fenobarbital								
Tóxico		6	33,3%	9	45,0%	0,463	1,64	(0,44-6,11)
Terapêutico		12	66,7%	11	55,0%			
Nível sérico da fenitoína								
Indetectável		6	33,3%	11	55,0%	0,438	-	
Terapêutico		4	22,2%	3	15,0%			
Tóxico		6	33,3%	3	15,0%			
Não informado		2	11,1%	3	15,0%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

5.9.1 Atraso do desenvolvimento e tipo de crises epilépticas neonatais

Evidenciamos maior incidência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor nos pacientes que apresentaram crises clônicas multifocais ($p = 0,024$) Tabela 18, o que é melhor evidenciado pelo gráfico 12.

Gráfico 12: Relação entre crises clônicas multifocais e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

5.9.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e etiologia

Observamos que dentre os pacientes com a maior taxa de evolução para atraso do desenvolvimento neuropsicomotor estão aqueles que apresentaram etiologia metabólica para as crises ($p = 0,013$; Tabela 19), o que é melhor evidenciado pelo gráfico 13.

Gráfico 13: Relação entre a presença de distúrbios metabólicos na etiologia das crises neonatais e desenvolvimento neuropsicomotor das crianças tratadas com VGB.

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

5.9.3 Desenvolvimento neuropsicomotor e sua associação com desfechos clínicos e eletrográficos

Constatamos que a maior parte dos pacientes que apresentavam comprometimento neurológico mais importante foram aqueles que mantiveram a VGB por um período mais prolongado, não suspendendo a mesma durante o primeiro ano de

vida. Tanto os pacientes que não obtiveram controle das crises no período neonatal quanto os que persistiram com crises no primeiro ano de vida também manifestaram os maiores índices de atraso do desenvolvimento. O mesmo vale para os desfechos clínicos referentes a síndrome de West, encefalopatias epiléticas, deficiência visual e desfechos eletrográficos como desorganização da atividade de base, hipsarritmia e alterações focais ou multifocais multifocais (Tabela 21). No gráfico 14, ilustramos o tempo para suspensão da VGB e sua relação com o desenvolvimento neuropsicomotor.

Tabela 21. Desfechos clínicos relacionados com o desenvolvimento neuropsicomotor.

		Desenvolvimento neuropsicomotor				P	OR	IC95%
		Normal/Limitrofe		Atraso				
		n	%	n	%			
Tempo para a suspensão da vibagatrina								
	Não informado	1	5,6%	0	0,0%	0,011	-	
	0 a 2 meses	5	27,8%	3	15,0%			
	3 a 5 meses	4	22,2%	2	10,0%			
	6 a 11 meses	7	38,9%	3	15,0%			
	Maior ou igual a 12 meses	1	5,6%	12	60,0%			
Controle das crises	Sim	18	100,0%	14	70,0%	0,011	-	
	Não	0	0,0%	6	30,0%			
Evolução do EEG	Melhora	16	94,1%	11	78,6%	0,199	4,36	(0,40-47,61)
	Piora	1	5,9%	3	21,4%			
Persistência das crises no primeiro ano	Sim	2	11,1%	19	100,0%	<0,001	-	
	Não	16	88,9%	0	0,0%			
Encefalopatia epiléptica	Sim	0	0,0%	13	72,2%	<0,001	-	
	Não	18	100,0%	5	27,8%			
Síndrome de West	Sim	0	0,0%	5	27,8%	0,016	-	
	Não	18	100,0%	13	72,2%			
Hipsarritmia	Sim	0	0,0%	6	37,5%	0,005	-	
	Não	17	100,0%	10	62,5%			
Focal ou multifocal	Sim	3	17,6%	14	82,4%	<0,001	21,78	(3,73-127,02)
	Não	14	82,4%	3	17,6%			
Efeitos adversos	Sim	0	0,0%	2	12,5%	0,122	-	
	Não	18	100,0%	14	87,5%			
Déficit visual	Sim	2	11,1%	8	53,3%	0,009	9,14	(1,53-54,54)
	Não	16	88,9%	7	46,7%			
Atividade de base no EEG no primeiro ano	Organizado	13	100,0%	1	6,25%	<0,001	-	
	Desorganizado	0	0,00%	15	93,75%			

Teste qui-quadrado de Pearson.

*: 0: Não informado; 1: 0 a 2 meses; 2: 3 a 5 meses; 3: 6 a 11 meses; 4: ≥ 12 meses.

**: 1,00: Normal/Limítrofe; 2,00: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

** : 1,00: Normal/Limítrofe; 2,00: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

5.10 Comparação entre variáveis quantitativas nas crianças com e sem atraso do desenvolvimento

Os resultados da tabela 22 demonstram que os pacientes que atingiram desenvolvimento neuropsicomotor normal ou próximo deste foram aqueles tratados mais precocemente com a VGB (dado estimado tanto em dias para o início da medicação, quanto pela idade pós-concepcional em que a mesma foi introduzida). Verificamos ainda maior tempo de internação e uso de doses mais altas da medicação nos pacientes com atraso neurológico, levando-nos a inferir que estes eram recém-nascidos com crises de mais difícil controle e maior comprometimento do sistema nervoso central. Tais dados são melhor ilustrados nos gráficos 15, 16 e 17.

Tabela 22. Comparação das variáveis quantitativas entre as crianças com e sem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

	Desenvolvimento neuropsicomotor						p*
	Normal/Limítrofe			Atraso			
	Média	Mediana	(mín-máx)	Média	Mediana	(mín-máx)	
Idade gestacional (semanas)	35,22	38	(27-40)	36,20	38	(25-41)	0,613
Apgar no primeiro minuto	4,78	4	(0-9)	4,20	4	(0-8)	0,534
Apgar no quinto minuto	7,39	8	(3-10)	6,50	8	(0-10)	0,534
Início das crises (dias)	5,72	2	(0-44)	9,05	3	(0-42)	0,593
Realização do poligráfico (dias)	3,28	3	(1-6)	9,55	3	(1-55)	0,784
Início da VGB (dias após início das crises)	10,39	7	(2-30)	17,15	12	(4-51)	0,030
Idade pós-concepcional do uso da VGB (semanas)	37,50	39	(32-42)	39,85	41	(29-45)	0,038
Dose da VGB (mg/kg/dia)	86,39	78	(50-200)	130,00	150	(50-200)	0,003
Controle das crises (dias)	4,28	3	(1-17)	8,33	4	(1-25)	0,166
Internação hospitalar (dias)	50,00	40	(19-114)	111,35	68	(31-395)	<0,001

*Valor de p segundo teste de Mann-Whitney.

Gráfico 15: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função da IPC em que a VGB foi introduzida (Ipcvgb).

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Gráfico 16: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função da dose de VGB usada.

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Gráfico 17: Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em função do tempo de internação hospitalar das crianças que usaram VGB como droga de adição para crises neonatais.

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

5.11 Relação entre a manutenção do uso da VGB com a persistência das crises no primeiro ano de vida e o desenvolvimento neuropsicomotor

Podemos inferir pelos dados da tabela 23 e dos gráficos 18 e 19 a seguir e pelo gráfico abaixo que aqueles pacientes que se mantiveram em uso da VGB foram os que apresentaram persistência das crises epiléticas no primeiro ano de vida em sua maioria. O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor também predominou nos pacientes que se mantiveram em uso desta medicação (provavelmente por serem o grupo com crises de mais difícil controle).

Tabela 23. Desfechos clínicos e manutenção da VGB no primeiro ano de vida.

		Manutenção da VGB no primeiro ano de vida				p
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Persistência das crises	Sim	3	27,3%	18	94,7%	<0,001
no primeiro ano	Não	8	72,7%	1	5,3%	
Desenvolvimento neuropsicomotor	Normal/Limítrofe	9	75,0%	2	10,5%	<0,001
	Atraso	3	25,0%	17	89,5%	

Teste qui-quadrado de Pearson.

Gráfico 18: Desenvolvimento neuropsicomotor em função da manutenção do uso da VGB no primeiro ano de vida.

Nota: 1: Normal/Limítrofe; 2: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Gráfico 19: Manutenção do uso da VGB no primeiro ano de vida versus persistência de crises epiléticas.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo retrospectivo observacional sobre a administração da VGB como fármaco de adição no tratamento de crises epiléticas neonatais refratárias. Trata-se de um estudo não controlado, realizado com um grupo homogêneo de pacientes, sem grupo controle, no qual procuramos demonstrar a dinâmica do uso da VGB, os motivos que levaram a sua introdução neste perfil de pacientes bem como avaliar seu potencial terapêutico. Fundamentamos essa prática em critérios que os pesquisadores desenvolveram com a experiência no uso desta medicação mesmo em faixas etárias tão precoces, ratificando seu papel no controle de crises epiléticas neonatais de refratárias.

Nosso estudo demonstrou que a associação da VGB atuou de forma eficiente no controle das crises epiléticas em recém-nascidos que apresentaram refratariedade ao tratamento com os FAE de primeira e segunda escolha. Foi possível evidenciar este achado tanto clinicamente quanto eletrograficamente de acordo com os dados obtidos (melhora do padrão eletrográfico e/ou eletroclínico em 79% dos casos após a administração da mesma).

Similar ao previamente descrito por Baxter et al. (1995), Cazorla et al. (2010) e Korff et al. (2012), a administração de VGB deve ser considerada no tratamento de crises resistentes ao FAE convencionais e na terapia precoce das encefalopatias epiléticas de início neonatal. Em congruência com os achados destes mesmos autores também evidenciamos que houve resultados mais favoráveis no que concerne ao desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) nestes pacientes, apesar das condições de risco neurológico que padeceram desde o nascimento.

Ressaltamos, entretanto, que esses estudos já publicados são relatos ou séries de casos, sendo o nosso trabalho de maior abrangência no que se refere a VGB e o perfil de pacientes que fizeram uso desta, quanto ao tipo e etiologia das crises epiléticas que foram tratadas, assim como o seu tratamento e desfechos precoces e tardios observados individualmente.

Traçando o perfil da população estudada, observamos concordância com estudos anteriores, sendo o tipo de crise neonatal prevalente a classificada como automatismos motores (crises sutis), nas quais há movimentos de membros peculiares dos membros, boca, língua e oculares, além de apneias (MIZHARI et al., 1998). Destacamos que a maioria dos indivíduos analisados apresentava mais de

um tipo de crise, apesar de que muitas vezes não são encontradas correlações entre as crises clínicas e achados eletroencefalográficos, o que torna a confirmação diagnóstica ainda mais desafiadora e dependente da experiência da equipe. Optamos pela classificação de Volpe (2008) para definição semiológica das crises epiléticas descritas, por ser a mais amplamente utilizada e conhecida entre os diversos profissionais que acompanharam estes recém nascidos, visto que as últimas classificações publicadas pela ILAE (BERG et al, 2010; FISHER et al, 2017) ainda nos parecem bastante controversas para sua utilização durante o período neonatal e primeira infância, quando muitas vezes ainda não se dispõem de dados semiológicos, eletroencefalográficos e de neuroimagem para classificação mais adequada das crises.

Dentre os fatores etiológicos descritos, a encefalopatia hipóxico-isquêmica, a sepse no período neonatal (precoce ou tardia) e hemorragia/leucomalácia periventricular, foram as mais prevalentes em nosso estudo, sendo estes dados condizentes com a literatura (NUNES et al., 1994; GLASS et al., 2009; LOMAN et al., 2014; VASUDEVAN et al., 2013).

A medicação de primeira escolha em toda nossa casuística logo identificado o caráter epilético das crises foi o FB, em conformidade com os consensos para condução clínica de crises neonatais (WHO, 2011; WHELESS et al., 2007). Observamos que apesar dos consensos sobre o tema identificarem o FB e a FNT como drogas de eficácia semelhante para o tratamento de crises neonatais, em nosso estudo a maioria dos pacientes não atingiu o nível sérico terapêutico desta última droga, o que levou a suspensão da mesma e sua substituição pela VGB. Já o FB atingiu níveis tóxicos em mais da metade dos pacientes, sem chegar a controlar as crises individualmente. Como referimos anteriormente, em cerca de 50% dos casos estas medicações não são capazes de controlar as crises neonatais (PAINTER et al., 1999), ao mesmo tempo que BOYLAN et al., 2004 referiu que mais em mais de 30% dos casos, os medicamentos de segunda linha também apresentam falha terapêutica.

Observamos como os principais fatores que influenciaram na introdução da VGB, a falha terapêutica em relação ao controle das crises epiléticas de recém-nascidos em uso de FB e FNT, a presença de estado de mal epilético ou condição limítrofe para tal e a falha terapêutica do MDZ ou outras drogas. Vale ressaltar que o tratamento para estado de mal epilético era variável em nosso grupo de recém-

nascidos, sendo que em alguns casos a VGB era introduzida imediatamente após sua identificação, mesmo em uso apenas de FB e FNT ou após a falha terapêutica de outros agentes como TPM, MDZ e THIO. Dessa forma, a VGB atuou como uma droga de adição a estes fármacos, facilitando ainda a descontinuação de medicamentos IV e evitando seu uso por tempo prolongado e em altas doses, reduzindo-se potenciais efeitos adversos.

Reiteramos a importância da retirada dos fármacos antiepiléticos sempre que possível durante o seguimento clínico, com objetivo de evitar possíveis efeitos deletérios destas medicações no sistema nervoso central em desenvolvimento (BITIGAU et al., 2002) e outros efeitos adversos. Naqueles casos em que há persistência das crises, as medicações são mantidas a longo prazo, tendo em vista o potencial desfecho desfavorável principalmente no que concerne à cognição, aprendizado e comportamento se controle inadequado das mesmas (SILVERSTEIN et al., 2008; LEVENE et al., 2002; MILLER et al., 2002). Em nossa casuística, a maior parte dos pacientes – 68,8%, suspendeu a VGB antes de completar um ano de vida, com o principal objetivo de evitarmos possíveis efeitos deletérios de perda de campo visual a longo prazo.

Com relação ao prognóstico durante o primeiro ano de vida dos pacientes com crises neonatais, observado em termos de mortalidade, persistência das crises epiléticas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, obtivemos os seguintes dados em nossa casuística: 20,8% de óbitos, 57,9% de persistência das crises epiléticas e 52,63% de atraso do desenvolvimento moderado a grave. Estes dados são esperados devido à gravidade do quadro clínico das crianças analisadas e fatores de risco importantes para o desenvolvimento de sequelas neurológicas.

Em comparação com os achados da literatura, é descrito 28% de mortalidade, porém durante um período de seguimento mais prolongado de 17 a 24 meses (ORTIBUS et al., 1996; MIZHARI et al., 2001). 26% e 21% com evolução para crises pós-natais em dois anos e três anos e meio respectivamente, (MIZHARI et al., 2001 e BRUNQUELL et al., 2002). 50% e 55,2% de crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor avaliados num período de 17 a 24 meses respectivamente (ORTIBUS et al., 1996; MIZHARI et al., 2001).

No seguimento longitudinal em doze meses, 37,8% dos pacientes poderiam enquadrar-se em um padrão de encefalopatia epilética, tendo em vista as consequências deletérias da atividade epileptiforme durante a maturação do sistema

nervoso central, levando a deterioração progressiva (SWANN, 2004; HOLMES, 2004). As condições patológicas que levam a este desfecho podem ser focais ou difusas, sintomáticas ou idiopáticas (PANAYIOTOPOULOS, 2011).

Dentre estas encefalopatias, 13,9% evoluíram para a síndrome de West, bem como foi evidenciado a presença de padrão hipsarrítmico no EEG, desorganização da atividade de base ou atividade eletrográfica compatível com epilepsia de base focal ou multifocal. Estes desfechos são esperados diante da gravidade da injúria cerebral que a maior parte dos recém-nascidos avaliados em nossa amostra foram expostos.

Não foram encontrados dados referentes ao tipo de crise epiléptica no período neonatal e a resposta relacionada ao uso de algum tipo específico de medicação. Sabe-se, entretanto, que a introdução dos FAE se faz necessária em qualquer caso de crises prolongadas e refratárias, sendo por isso utilizada a VGB como adjuvante na tentativa de controle das mesmas. (MIZRAHI, 2001).

Quanto ao controle das crises relacionado a sua etiologia, houve uma melhor reposta das crises sem relação com fatores metabólicos ao uso da VGB. Provavelmente deve-se ao fato de que causas metabólicas das crises respondem de forma mais eficaz a resolução do distúrbio metabólico (hipoglicemia, hiperglicemia, correção da função renal e hepática etc.) e não haveria uma relação tão direta com o uso da VGB e o controle das crises neonatais.

Dentre os recém-nascidos que controlaram as crises com a VGB evidenciamos que 75,6% evoluíram com melhora eletrográfica, menor índice de evolução para síndrome de West e outras encefalopatias epilépticas e que o não controle das crises epilépticas neonatais foi um fator preditor para persistência das crises no primeiro ano de vida, atraso do desenvolvimento e mortalidade. Todavia, não há consenso na literatura de que o sucesso no tratamento das crises neonatais previna sequelas neurológicas ou melhore o desfecho do desenvolvimento destas crianças. Isto se deve ao fato de que o fator preditor mais importante para o melhor prognóstico é causa subjacente das crises e atividade de base do EEG (TEKGUL et al., 2006). Encontramos em nosso estudo que do total de pacientes que seguiram em acompanhamento clínico durante o primeiro ano de vida, todos os neonatos que não controlaram as crises evoluíram com atraso do desenvolvimento. Entretanto, trata-se apenas de um dado observacional, o qual não podemos inferir uma relação de causa e efeito, pois a condição de refratariedade das crises provavelmente está

relacionada a uma desordem cerebral mais grave, levando conseqüentemente a um maior déficit cognitivo e motor.

Houve ainda um maior índice de organização da atividade de base do EEG no seguimento longitudinal nos indivíduos que controlaram as crises no período neonatal, justificando-se esse fato se levarmos em consideração a etiologia, uma vez que pacientes com insultos menos graves ao sistema nervoso central e, portanto, com crises mais facilmente controladas, teriam EEG no primeiro ano de vida com atividade de base cerebral melhor organizada.

Os resultados apontaram que as crises multifocais (erráticas e alternantes) estariam relacionadas a uma evolução mais desfavorável em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, achado que vai de encontro a literatura, uma vez que crises focais estariam mais relacionadas a insultos cerebrais restritos a uma determinada área neuronal com relativa preservação de outras regiões cerebrais. (MIZRAHI & KELLAWAY, 1987; BRUNQUELL et al., 2002). Uma das possíveis explicações para este fato seria que a maioria dos pacientes apresentava múltiplos tipos de crises, sendo que algumas delas foram presenciadas apenas por profissionais não neurologistas que assistiam estes recém-nascidos em ambiente de terapia intensiva. Como nosso estudo baseou-se em registros de prontuários, provavelmente houve discordância na classificação semiológica entre os diversos profissionais que acompanharam estes recém-nascidos.

Outro dado divergente da maior parte dos estudos já publicados foi em relação a etiologia e o prognóstico no que se refere a evolução neurológica nessas crianças. Encontramos que a etiologia metabólica foi um fator de risco para o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, enquanto outros estudos demonstram ser a hipóxia neonatal o principal preditor de mau prognóstico neurológico (TEKGUL et al., 2006; MCBRIDE et al., 2000); No entanto, ao nos reportarmos ao banco de dados dos pacientes do estudo observamos que os recém-nascidos com distúrbios metabólicos foram justamente aqueles que também sofreram insulto hipóxico-isquêmico, seja intra- útero, perinatal ou até mesmo decorrente de uma parada cardíaco-respiratória durante o internamento. Desta forma, uma análise multivariada com relação à etiologia poderia ser útil neste caso; entretanto, o número reduzido de indivíduos em nossa amostra foi prejudicial a esta análise.

Constatamos que a maioria dos pacientes com comprometimento neurológico moderado a grave foram aqueles nos quais houve persistência das crises epiléticas

no primeiro ano de vida, refratariedade no controle das crises no período neonatal, presença de padrões tipo hipssaritmia ou alterações focais ou multifocais no EEG e aqueles que mantiveram a VGB por um período de tempo mais prolongado (geralmente os pacientes portadores de encefalopatias epiléticas, como a síndrome de West). Conforme descrito em outros estudos, os fatores que influenciam o prognóstico e estão frequentemente associados a sequelas neurológicas graves são: a resposta ao tratamento, os resultados do EEG e exame de neuroimagem, a presença de encefalopatia hipóxico-isquêmica, crises frequentes, prolongadas ou refratárias aos anti-convulsivantes. (URIA-AVELLANAL et al., 2013; SWAIMAN et al., 2011).

Porém, novamente nos remetemos a importância da etiologia no prognóstico destes pacientes, pois as crises que respondem rapidamente ao tratamento e são facilmente controladas, provavelmente tratam-se de eventos circunstanciais ou benignos do sistema nervoso central, enquanto aquelas refratárias correspondem a desordens mais graves e sustentadas. (ROGER, 2005). Em nosso estudo, como a maior parte dos recém-nascidos apresenta substrato orgânico para grave comprometimento neurológico (encefalopatia hipóxico-isquêmica, sepse neonatal, alterações metabólicas, etc.) encontramos resultados compatíveis com grande percentual de crianças evoluindo com persistência das crises epiléticas no primeiro ano de vida e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Observamos baixo risco em relação a perda visual com o uso da VGB no período neonatal, sendo sua utilização de adequado custo benefício tendo em vista o objetivo de descontinuação da mesma sempre que possível. Verificou-se que as crianças com déficit visual por variados fatores (retinopatia da prematuridade, anóxia neonatal, alterações congênicas etc.) 53,3% apresentam deficiência motora e intelectual moderada a grave. Assim, neste grupo de pacientes a manutenção do uso da VGB ocorreria sem maiores prejuízos futuros em relação aos possíveis defeitos de campo visual, tendo em vista o prognóstico neurológico e visual já reservado destas crianças.

Foram pesquisados outros efeitos adversos nas anotações de prontuário, como sonolência excessiva, excitação ou agitação, efeitos gastrointestinais. Contudo, não foi encontrado nenhum registro referente a estas alterações, além de que sua raridade e reversibilidade perante a suspensão da droga não têm contraindicado seu uso. Questionou-se ainda queixas maternas de comportamento

sugestivo de alteração visual após o início da VGB, sendo este dado referido em apenas 2 crianças durante o seguimento. Entretanto, torna-se difícil confirmar este fato uma vez que nenhuma criança foi submetida a testes de avaliação especializada da campimetria visual, pelo tempo limitado de uso da medicação em idade em que a realização destes testes é pouco factível.

Vale ressaltar que apesar do principal e mais temido efeito adverso possível do uso da VGB a longo prazo ser o comprometimento do campo visual, este pode ser prevenido em pacientes com prognóstico visual favorável com avaliações periódicas da campimetria visual e outros testes específicos pela oftalmologia, principalmente em crianças maiores e em uso da medicação por longa data. Todavia, conforme referimos, a revisão de dados do acompanhamento ambulatorial limitou-se ao período de até doze meses em nosso estudo, não sendo possível obter esta avaliação de forma objetiva. A pouca idade de nossos pacientes e o relativo tempo curto de uso da medicação não permitiram aprofundamento em estudos de campimetria visual, embora a maioria dos pacientes tenha sido avaliado por oftalmologistas para investigar acerca do prognóstico visual e alterações referentes à retinopatia.

A introdução mais precoce da VGB após o início das crises epiléticas neonatais relacionou-se com a evolução para prognóstico neurológico mais favorável no primeiro ano de vida, assim como os pacientes que receberam doses mais altas desta medicação e tiveram um tempo de permanência hospitalar mais prolongado evoluíram com maior percentual de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Essas observações nos levam a inferir sobre o papel da VGB no controle das crises epiléticas e sua influência no desfecho final quanto a maior probabilidade de desenvolvimento normal ou próximo a este; e, que os recém-nascidos com atraso neurológico foram aqueles com crises de mais difícil controle e maior comprometimento do sistema nervoso central. Semelhante a esta última afirmação também explicamos o fato de os pacientes que mantiveram o uso da VGB durante o primeiro ano de vida foram aqueles que persistiram com crises epiléticas neste período e predomínio de atraso no desenvolvimento neurológico (provavelmente por serem o grupo com crises de mais difícil controle).

Como fatores limitantes ao nosso trabalho, apontamos o pequeno número de indivíduos avaliados que preencheram os critérios de inclusão, a ausência de grupo controle, além de ser uma pesquisa de caráter retrospectivo, baseado em

levantamento de dados em prontuários com informações fornecidas por profissionais de diversas áreas.

Contudo, esperamos ter contribuído com mais uma opção terapêutica para o controle de crises epilêpticas no período neonatal, sendo esta de adequada relação custo-benefício, tendo em vista que os FAE usuais não chegam a controlar este fenômeno em cerca de metade dos casos.

7 CONCLUSÃO

7.1 O uso da VGB como fármaco de adição a outras terapias antiepiléticas no controle de crises e/ou *status epilepticus* refratários no período neonatal, com base em avaliação retrospectiva de uma amostra de 48 neonatos atendidos no HCFMRP-USP, ao longo de um período de 7 anos (2007-2014), revelou que esta medicação foi eficaz no controle de crises eletrográficas e/ou clínicas em 79,2% das crianças submetidas a este tratamento adjuvante e levou a melhora no padrão do EEG no período neonatal em 79,0%.

7.2 As indicações de adição da VGB foram: falha terapêutica no controle das crises com fenobarbital e/ou fenitoína, em 33,3% das crianças, seguida por persistência de *status epilepticus*, em 27,1%, e falha terapêutica do midazolam, em 25,0% dos neonatos.

7.3 O controle de crises no período neonatal com adição de VGB foi associado com melhora no padrão eletrográfico durante o período neonatal em 92,1%, menor proporção de crianças evoluindo para síndrome de West e outras encefalopatias epiléticas no primeiro ano de vida, menor frequência de hipsarritmia no EEG, melhores marcos no desenvolvimento neuropsicomotor ao final do primeiro ano, em comparação a crianças que não tiveram tal controle.

7.4 A taxa de óbitos ao final do primeiro ano foi de 23,3%, tendo havido menos óbito neonatal (97,4% vivos no período neonatal) e durante os primeiros doze meses (87,9% vivas) entre as crianças que conseguiram controle de crises com a VGB.

7.5 A VGB foi mantida como adição a outras medicações em 19 crianças (16 controladas e 3 sem controle de crises) seguidas pelo menos até 12 meses e não foi possível a comprovação de déficit visual atribuído diretamente ao uso desta medicação no período avaliado.

7.6 São necessários mais estudos para confirmarem a relação entre o controle das crises epiléticas neonatais e a persistência de crises no primeiro ano de vida e o prognóstico neurológico;

7.7 Destacamos ainda a necessidade de estudos futuros que comparem a eficácia entre diversos novos fármacos antiepiléticos, dentre estes a VGB, o TPM e o Levetiracetam, como uma terapêutica adjuvante ou alternativa às medicações convencionais.

8 REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, R. F. et al. Anatomical substrates of severe kindled limbic seizures in immature rats: a radiolabeled deoxyglucose and glucose study. *Epilepsia*, v. 31, p. 676-000, 1990.
- AICARDI, J. et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia*, v. 37, n. 7, p. 638-642, 1996.
- ANDRE, M. et al. Clonazepam pharmacokinetics and therapeutic efficacy in neonatal seizures. *European journal of clinical pharmacology*, v. 30, n. 5, p. 585-589, 1986.
- APPLETON, R. E. et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, v. 40, n. 11, p. 1627-1633, 1999.
- BARR, P.A.; BUETTIKER, V. E.; ANTONY, J. H. Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatric neurology*, v. 20, n. 2, p. 161-163, 1999.
- BAXTER, P. S. et al. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. **Seizure**, v. 4, n. 1, p. 57-59, 1995.
- BEN-ARI, Y. et al. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *The Journal of physiology*, v. 416, n. 1, p. 303-325, 1989.
- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, v. 51, n 4, p. 676–685, 2010.
- BITTIGAU, P.; SIFRINGER, M.; IKONOMIDOU, C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 993, n. 1, p. 103-114, 2003.
- BOYLAN, G. B. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures A video-EEG monitoring study. *Neurology*, v. 62, n. 3, p. 486-488, 2004.
- BROWN, S. D. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux. *Epilepsia*, v. 34, n. 2, p. S122-S123, 1993.
- BRUNQUELL, P. J. Et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *The Journal of pediatrics*, v. 140, n. 6, p. 707-712, 2002.

- CAZORLA, M. R. et al. Early infantile epileptic encephalopathy with unusual favourable outcome. *Brain and Development*, v. 32, n. 8, p. 673-676, 2010.
- CHA, B. H. et al. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy research*, v. 51, n. 3, p. 217-232, 2002.
- CHIRON, C. et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *Journal of Child Neurology*, v. 6, n. 2_suppl, p. 2S52-2S59, 1991.
- CROSS, J. Helen. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*, v. 11, n. 6, p. 406-410, 2002.
- DUBOC, A. et al. Vigabatrin, the GABA-transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Annals of neurology*, v. 55, n. 5, p. 695-705, 2004.
- EKE, T.; TALBOT, J. F.; LAWDEN, M. C. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *British Medical Journal*, v. 314, n. 7075, p. 180, 1997.
- ELTERMAN, R. D. et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*, v. 57, n. 8, p. 1416-1421, 2001.
- FEJERMAN, N. et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *Journal of child neurology*, v. 15, n. 3, p. 161-165, 2000.
- FISHER, R. S. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017.
- GAL, P. et al. Valproic acid efficacy, toxicity, and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology*, v. 38, n. 3, p. 467-467, 1988.
- GLASS, H. C.; WIRRELL, E. Controversies in neonatal seizure management. *Journal of child neurology*, v. 24, n. 5, p. 591-599, 2009.
- GROSS-TSUR, V. et al. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Annals of neurology*, v. 48, n. 1, p. 60-64, 2000.
- HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. II. Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion. *Acta paediatrica*, v. 81, n. 1, p. 35-39, 1992.

- HOLMES, G. L. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*, v. 38, n. 1, p. 12-30, 1997.
- HOLMES, G.L. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, v. 10, n. 2, p. 101-105, 2004.
- WILLMORE, J. L. et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*, v. 50, n. 2, p. 163-173, 2009.
- JENSEN, F. E. The role of glutamate receptor maturation in perinatal seizures and brain injury. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 20, n. 3, p. 339-347, 2002.
- KOH, S. et al. NBQX or Topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia*, v. 45, n. 6, p. 569-575, 2004.
- KOH, S.; JENSEN, F. E. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Annals of neurology*, v. 50, n. 3, p. 366-372, 2001.
- KORFF, C. M. et al. Ohtahara syndrome or early-onset West syndrome? A case with overlapping features and favorable response to vigabatrin. *European journal of paediatric neurology*, v. 16, n. 6, p. 753-757, 2012.
- LEVENE, M. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, v. 86, n. 2, p. F75-F77, 2002.
- LOMAN, A.M.W. et al. Neonatal seizures: aetiology by means of a standardized work-up. *European journal of paediatric neurology*, v. 18, n. 3, p. 360-367, 2014.
- MACKINTOSH, D. A.; BAIRD-LAMPERT, J.; BUCHANAN, N. Is carbamazepine an alternative maintenance therapy for neonatal seizures? *Developmental pharmacology and therapeutics*, v. 10, n. 2, p. 100-106, 1986.
- MCBRIDE, M. C.; LAROIA, N.; GUILLET, R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*, v. 55, n. 4, p. 506-514, 2000.
- MILLER, S. P. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*, v. 58, n. 4, p. 542-548, 2002.

- MIZRAHI, E. M.; KELLAWAY, P. Diagnosis and management of neonatal seizures. Raven Press, 1998.
- MIZRAHI, E. M. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurologic clinics*, v. 19, n. 2, p. 427-463, 2001.
- MOSHÉ, S. L. The effects of age on the kindling phenomenon. *Developmental psychobiology*, v. 14, n. 1, p. 75-81, 1981.
- MOSHÉ, S. L.; SPERBER, E. F. Substantia nigra-mediated control of generalized seizures. In: *Generalized Epilepsy*. Birkhäuser Boston, 1990. p. 355-367.
- NUNES, M. L. et al. Prognóstico de recém-nascido com convulsões: aspectos clínicos e eletroencefalográficos. *J. Liga Brasileira. Epilepsia*, v. 7, n. 1, p. 27-30, 1994.
- ORTIBUS, E. L.; SUM, J. M.; HAHN, J. S. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, v. 98, n. 3, p. 175-185, 1996.
- OVATION PHARMACEUTICALS, Inc. (2007b) *Data on file*. Vigabatrin-induced retinal dysfunction. University of Toronto, 2007.
- PAINTER, M. J. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New England Journal of Medicine*, v. 341, n. 7, p. 485-489, 1999.
- PANAYIOTOPOULOS, C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer Healthcare, Ltd., Manchester, 2010.
- ROGER, J. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext, 2005.
- ROTTA, N. T. et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in patients with West syndrome and tuberous sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 61, n. 4, p. 988-990, 2003.
- SCHUBERT, S. et al. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain research*, v. 1058, n. 1, p. 129-136, 2005.
- SEVERT, L. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, v. 36, n. 4, p. 38, 1995.

- SHANK, R. P. et al. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*, v. 35, n. 2, p. 450-460, 1994.
- SHETH, R. D. et al. Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. *Clinical neuropharmacology*, v. 19, n. 2, p. 165-170, 1996.
- SILVERSTEIN, F. S.; FERRIERO, D. M. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatric neurology*, v. 39, n. 2, p. 77-79, 2008.
- SOUSA, P. S. et al. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 63, n. 3B, p. 733-737, 2005.
- SWAIMAN, K. F. et al. Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. Elsevier Health Sciences, 2011.
- SWANN, J. W. The effects of seizures on the connectivity and circuitry of the developing brain. *Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 10, n. 2, p. 96-100, 2004.
- TASKER, R. C. et al. EEG monitoring of prolonged thiopentone administration for intractable seizures and status epilepticus in infants and young children. *Neuropediatrics*, v. 20, n. 03, p. 147-153, 1989.
- TEKGUL, H. et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*, v. 117, n. 4, p. 1270-1280, 2006.
- TOWNE, A. R. et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*, v. 60, n. 2, p. 332-334, 2003.
- URIA-AVELLANAL, C.; MARLOW, N.; RENNIE, J. M. Outcome following neonatal seizures. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 2013. p. 224-232.
- VASUDEVAN, C.; LEVENE, M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 2013. p. 185-191.
- VELÍŠKOVÁ, J. et al. The development of epilepsy in the paediatric brain. *Seizure*, v. 3, n. 4, p. 263-270, 1994.
- VOLPE, J. J. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics*, v. 84, n. 3, p. 422-428, 1989.

VOLPE, J. J. Neurology of the Newborn. Elsevier Health Sciences, 2008.

VILLENEUVE, N. et al. Treatment of infantile spasms with vigabatrin as first-line therapy and in monotherapy: apropos of 70 infants. Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie, v. 5, n. 7, p. 731-738, 1998.

WATEMBERG, N. et al. Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age. Journal of child neurology, v. 18, n. 4, p. 258-262, 2003.

WHELESS, J. W. et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disorders, v. 9, n. 4, p. 353-412, 2007.

WHITE, H. S. et al. The investigational anticonvulsant topiramate potentiates gaba-evoked currents in mouse cortical-neurons. In: Epilepsia. 227 East Washington Sq, Philadelphia, pa 19106: Lippincott-Raven Publ, 1995. p. D11-D11.

WILD, J. M. et al. Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin. CNS drugs, v. 23, n. 11, p. 965-982, 2009.

World Health Organization et al. Guidelines on neonatal seizures. World Health Organization, 2011.

ANEXOS**FICHA DE COLETA DE DADOS
PROJETO USO DA VIGABATRINA NO PERÍODO NEONATAL**

NOME: _____

REGISTRO-HC: _____

DATA DO NASCIMENTO: _____

SEXO: ( ) M ( ) F

IG (idade gestacional): _____

IPC (idade pós-concepcional): _____

IDADE NA ALTA: _____

APGAR AO NASCER: _____

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES NEONATAIS:

Clônicas focais ( )	Tônicas focais ( )	Erráticas, multifocais ( )
Tônicas generalizadas ( )	Mioclônicas ( )	Espasmos ( )
Automatismos motores, crises sutis ( )		Desvio tônico do olhar ( )

ETIOLOGIA:

Hipóxia perinatal ( )	Malformação cardíaca, sistêmicas ( )
Malformação do desenvolvimento cortical ( )	Doenças vasculares (AVC, TVC) ( )
Tocotraumatismo ( )	Leucomalácia Periventricular ( )
Hemorragia Periventricular ( )	Complicações da prematuridade ( )
Sepse ( )	Infecções perinatais TORCH ( )
Alterações metabólicas/tóxicas ( )	Distúrbios hidroeletrólíticos ( )
Deficiência de piridoxina ( )	Erros inatos do metabolismo ( )
Meningite/encefalite ( )	Síndrome de Otahara ( )
Epilepsia mioclônica infantil precoce ( )	Cromossomopatias ( )

Data de início das crises: _____

Data da realização do 1º PLG: _____

Padrão do 1º PLG:

- ( ) Status epilepticus ( ) Surto Supressão
( ) Depressão acentuada dos ritmos cerebrais ( ) Excesso de BIRDS e ATAPS
multifocais ( ) Crises eletrográficas reentrantes
( ) Outros (especificar): _____

RESULTADOS NEUROIMAGEM:

- ( ) US transfontanela: _____
( ) RM de crânio: _____
( ) TCC: _____

TRATAMENTO:

Medicações em uso durante internamento:

- ( ) FNB ( ) CBZ ( ) DFH ( ) VPA ( ) LTG ( ) TPM
( ) CLB ( ) DZP ( ) CLN ( ) VGB ( ) MDZ ( ) TIO

Sequência de Drogas Antiepilépticas (DAE) usadas até início da VGB:

_____
_____

Níveis séricos de DAE: _____

Data de início da VGB: _____

Motivo da indicação da VGB: _____

Data da suspensão da VGB: _____

Durante internamento ( ) dia: _____

Ambulatorial ( ) dia: _____

Tempo para atingir o controle das crises no internamento/data do último PLG:

_____
Tempo de internação: _____

Evolução do PLG:

- Desorganização da AB: ( ) Acentuada ( ) Moderada ( ) Discreta
( ) Redução da quantidade de ATAPS ( ) Redução dos BIRDS e crises eletrográficas
( ) Persistência do padrão anterior
( ) Piora em relação ao anterior – especificar: _____

Obs: _____

EVOLUÇÃO AMBULATORIAL:

DNPM:

Adequado para 1º ano de vida ( ) ADNPM: leve ( ) moderado ( ) grave ( )

Atraso motor ( ) Atraso linguagem ( )

Persistência de crises epiléticas: SIM ( ) NÃO ( )

Evolução para alguma Síndrome epilética:

Encefalopatia epilética ( ) SIM ( ) NÃO

Sd. West ( )

Outros: _____

Padrão do EEG no 1º ano de vida:

Desorganização da AB: ( ) Acentuada ( ) Moderada ( ) Discreta

Evolução para padrão de Hipssaritmia no EEG: SIM ( ) NÃO ( )

Multifocalidade ( )

Obs.: _____

Medicações em uso durante seguimento:

( ) FNB ( ) CBZ ( ) DFH ( ) VPA ( ) LTG ( ) TPM

( ) CLB ( ) DZP ( ) CLN ( ) VGB ( ) NTZ

Efeitos adversos: SIM ( ) NÃO ( )

Quais? _____

Alta do nosso serviço: ( ) Sim ( ) Não

Caso sim, data da última consulta: _____

Acuidade visual: