

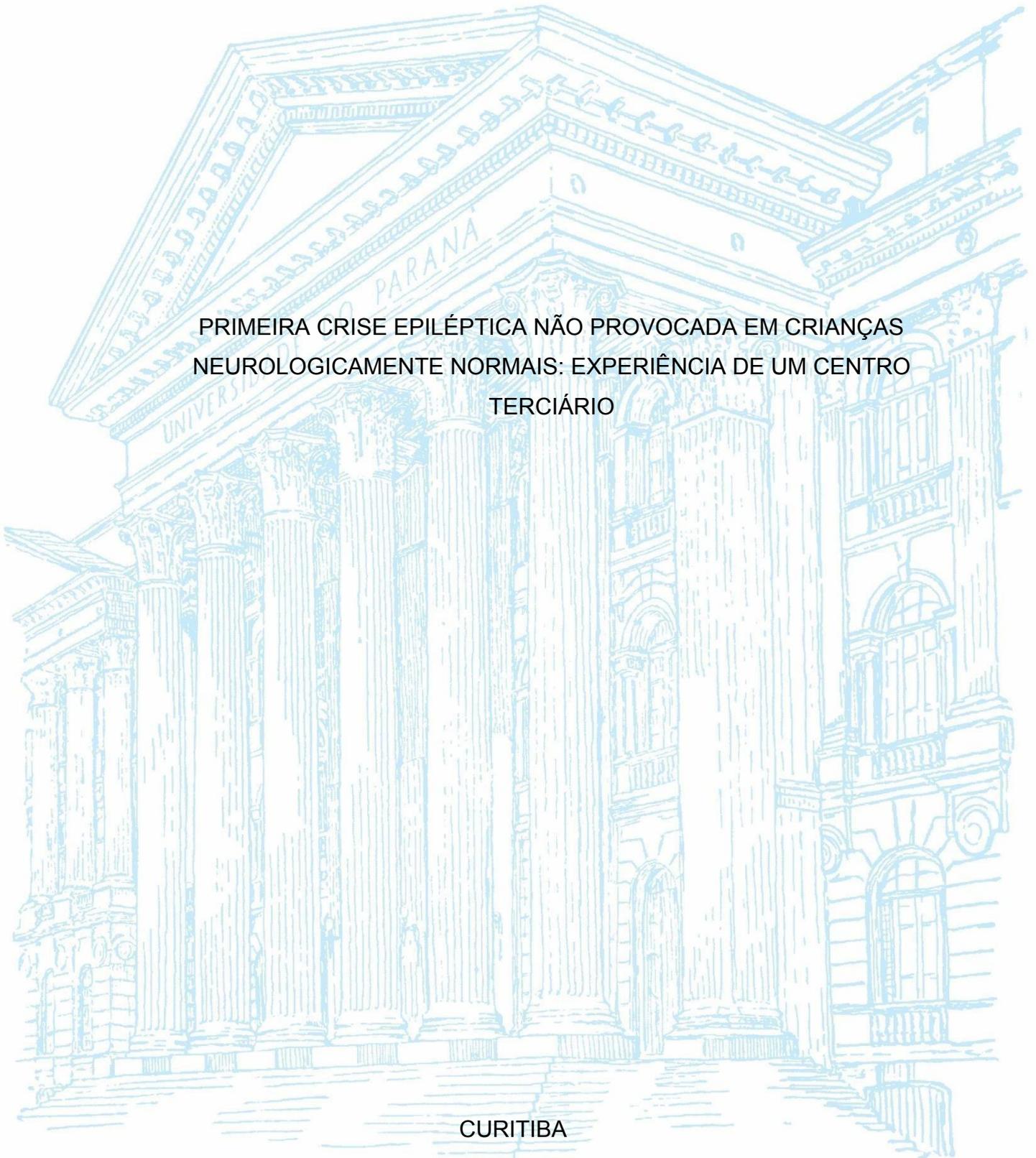
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MAYARA DE REZENDE MACHADO

PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA NÃO PROVOCADA EM CRIANÇAS
NEUROLOGICAMENTE NORMAIS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO
TERCIÁRIO

CURITIBA

2021



PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA NÃO PROVOCADA EM CRIANÇAS
NEUROLOGICAMENTE NORMAIS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Dr. Carlos Silvado

Coorientador: Dr. Luciano de Paola

CURITIBA

2021

M149 Machado, Mayara de Rezende
Primeira crise epiléptica não provocada em crianças
neurologicamente normais: experiência de um centro terciário
[recurso eletrônico] / Mayara de Rezende Machado. – Curitiba,
2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Silvado
Coorientador: Prof. Dr. Luciano de Paola

1. Convulsões. 2. Epilepsia. 3. Desenvolvimento infantil.
4. Recidiva, 5. Criança. I. Silvado, Carlos. II. Paola, Luciano de.
III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor
de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
IV. Título.

NLM: WL 385

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº012

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia quatorze de maio de dois mil e vinte e um às 09:00 horas, na sala <https://bit.ly/3l0wqtp>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **MAYARA DE REZENDE MACHADO**, intitulada: **"PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA NÃO PROVOCADA EM CRIANÇAS NEUROLOGICAMENTE NORMAIS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO."**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: LUCIANO DE PAOLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ELCIO JULIATO PIOVESAN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ALESSANDRA ZANATTA (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, LUCIANO DE PAOLA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 14 de Maio de 2021.

Assinatura Eletrônica

14/05/2021 13:16:07.0

LUCIANO DE PAOLA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/05/2021 11:53:37.0

ELCIO JULIATO PIOVESAN

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

15/05/2021 14:31:56.0

ALESSANDRA ZANATTA

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 91230

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 91230



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MAYARA DE REZENDE MACHADO** intitulada: "**PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA NÃO PROVOCADA EM CRIANÇAS NEUROLOGICAMENTE NORMAIS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO.**", que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Maio de 2021.

Assinatura Eletrônica

14/05/2021 13:16:07.0

LUCIANO DE PAOLA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/05/2021 11:53:37.0

ELCIO JULIATO PIOVESAN

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

15/05/2021 14:31:56.0

ALESSANDRA ZANATTA

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 91230

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 91230

Dedico este trabalho a todos pacientes e seus familiares que foram atendidos no ambulatório de Primeira Crise ao longo de todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

A todos que me auxiliaram de alguma forma na realização deste trabalho, que me encorajaram sempre e me tranquilizaram nos momentos difíceis.

Aos criadores do ambulatório Primeira Crise, sem os quais não haveria este trabalho, Prof. Dr. Isac Bruck e Prof. Dr. Sérgio A. Antoniuk, e também pelos ensinamentos que não se limitaram à Neurologia Pediátrica. Nesse mesmo sentido, à toda equipe do CENEP, que sempre atendeu a todos com respeito e amizade.

Aos queridos professores Prof. Dr. Carlos Silvado e Dr. Luciano de Paola, que acreditaram em mim e me concederam uma das melhores oportunidades da minha vida, me incentivando a seguir um caminho que nem eu mesma sabia que seria o que sempre quis, muito obrigada!

À toda equipe do serviço de Eletroencefalografia do CHC-UFPR, que me recebeu com muito carinho, em especial à Prof. Dr^a. Maria Joana Mader, à Dr^a Alessanda Zanatta e à Dr^a. Patrícia Coral, pelos inestimáveis conselhos dados nos bastidores.

Aos meus grandes amigos, em especial à Isa e Camilla, que me ajudaram a espalhar sempre que necessário.

Ao meu marido Adriano, sempre comigo, meu maior apoiador e apoio, sem ele absolutamente nada disso aconteceria.

*“Nada é mais real
Que aprender maneira
simples de viver Tudo é tão
normal
Se a gente não se cansa nunca
de aprender Sempre olhar como
se fosse a primeira vez
Se espantar como criança a perguntar por quês?”*

Almir Sater

RESUMO

A ocorrência de uma primeira crise epiléptica não provocada (CENP) na infância é um evento que gera temor e ansiedade em familiares e cuidadores e também na própria criança, muitas vezes afetando sua qualidade de vida. O objetivo do presente estudo é caracterizar a primeira CENP em crianças neurologicamente normais, em um serviço terciário do Sistema único de Saúde (SUS), considerando sua etiologia, duração, semiologia, exames complementares, uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) e seus efeitos colaterais e, assim, analisar possíveis fatores de risco para recorrência. Para tanto, foi realizada uma análise retrospectiva de 209 prontuários de crianças com primeira CNEP entre 2006 - 2016, com idades de 28 dias de vida a 14 anos, atendidas no Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram excluídos pacientes com exame neurológico anormal, seguimento inferior a 6 meses, diagnóstico de Síndromes Epilépticas específicas, crises neonatais e crises provocadas. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, 74 crianças foram incluídas no estudo. A maioria dos participantes foi do sexo masculino (55,4%), e a idade de apresentação mais frequente de 5 - 10 anos (39,2%). O principal tipo de CENP na apresentação foi focal com evolução para tônico-clônica bilateral (40,5%), na maioria dos casos, com um relato de duração superior a 5 minutos (63,4%). A maior parte ocorreu durante a vigília. Todos realizaram eletrencefalograma (EEG), normal em 44,6% e 81% fizeram neuroimagem, sendo apenas 2 casos de etiologia estrutural. A mediana de seguimento foi 32,5 meses. Do total, 56,7% apresentaram recorrência, os fatores de risco foram idade da primeira crise, sendo 2,5 vezes maior o risco com idade inferior a 5 anos, e parto cesáreo, que foi considerada uma variável fortuita, uma vez que o parto cesáreo tem indicações precisas quanto ao sofrimento materno-fetal, podendo mascarar fatores de risco pré e perinatais. A primeira CENP na infância é um desafio na prática neuropediátrica ao considerarmos sua evolução incerta e as peculiaridades de seu manejo. O fator de risco encontrado relacionou-se à idade de apresentação da primeira crise, sugerindo acompanhamento mais rigoroso. O índice de recidiva foi elevado e a maioria das crises foi de início focal e prolongada.

Palavras-chave: Convulsões; criança; recidiva; desenvolvimento infantil; epilepsia.

ABSTRACT

The first unprovoked epileptic seizure in childhood causes fear and anxiety in family members, caregivers and also in the child, often affecting their quality of life. The objective of the present study is to characterize the first unprovoked epileptic seizure in neurologically normal children, in a tertiary SUS service, considering its etiology, duration, semiology, complementary exams, management with antiepileptic drugs and their side effects and, risk factors for recurrence. To do so, a retrospective analysis of 209 children's medical records with first unprovoked epileptic seizure between 2006 and 2016, aged 28 days to 14 years, attended at the Neuropediatric Center of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná. Patients with abnormal neurological examination, less than 6 months of follow-up, diagnosis of specific epileptic syndromes, neonatal seizures and provoked seizures were excluded. Applying the inclusion and exclusion criteria, 74 children were included in the study. Most participants were male (55.4%), and the most frequent age of presentation was 5 - 10 years (39.2%). The main type of unprovoked epileptic seizure was focal with evolution to bilateral tonic-clonic (40.5%), in the majority of cases, with a history of it lasting more than 5 minutes (63.4%). Most occurred while the child was awake. All patients underwent electroencephalogram (EEG), it was normal in 44.6%. Neuroimaging was performed in 81% of the participants, and in 2 cases the etiology was considered structural. The median follow-up period was 32.5 months. Of the total participants, 56.7% had recurrent seizures, the risk factors were the age of the first seizure, 2.5 times the risk with age less than 5 years, and cesarean section, which was considered a fortuitous variable, since it has precise indications regarding maternal and fetal distress, and may mask pre and perinatal risk factors. We conclude that the first unprovoked epileptic seizure in childhood is a challenge in neuropediatric practice when considering its uncertain evolution and the peculiarities of its management. The risk factor was related to the age of presentation of the first seizure, suggesting a more rigorous follow-up. The recurrence rate was high, and most seizures were focal and lasted more than five minutes.

Keywords: seizures; child; recurrence; child development; epilepsy.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DEFINIÇÕES QUANTO AO TEMPO DE <i>STATUS EPILEPTICUS</i>	22
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DA PRIMEIRA CRISE CONFORME A IDADE.....	40
GRÁFICO 3 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA PRIMEIRA CENP.....	43
GRÁFICO 4 – DISCRIMINATIVO SOBRE OS RESULTADOS DOS PRIMEIROS EEGs.....	45
GRÁFICO 5 – PERÍODO DE RECORRÊNCIA.....	46
GRÁFICO 6 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA RECORRÊNCIA DE CRISE.....	47

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DEFINIÇÕES ATUAIS DE EPILEPSIA.....	20
FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISE.....	21
FIGURA 3 – CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS.....	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – COMORBIDADES ENCONTRADAS NOS PARTICIPANTES.....	41
TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS DOS PARTICIPANTES DA PRIMEIRA CONSULTA.....	43
TABELA 3 – VALORES DE p RELACIONADOS ÀS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CE	- Crise epiléptica
CENP	- Crise epiléptica não provocada
CENEP	- Centro de Neurologia Pediátrica
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
EEG	- Eletrencefalograma
FAE	- Fármaco antiepiléptico
ILAE	- <i>International League Against Epilepsy</i>
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
SE	- <i>Status epilepticus</i>
SUDEP	- <i>Sudden unexpected death in Epilepsy</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
TAC	- Tomografia computadorizada de crânio
TDAH	- Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1.	DEFINIÇÕES PRÁTICAS.....	20
3.2.	INCIDÊNCIA DE UMA PRIMEIRA CRISE NÃO PROVOCADA E PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA NA INFÂNCIA	25
3.3	FATORES DE RISCO PARA A RECORRÊNCIA DE CRISE	29
3.4	PROGNÓSTICO DA EPILEPSIA NA INFÂNCIA.....	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1	TIPO DE ESTUDO	36
4.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	37
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	38
4.5	AMOSTRA.....	38
4.6	DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS DO ESTUDO	38
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4.8	ÉTICA EM PESQUISA	40
4.9	FOMENTO EM PESQUISA.....	40
5	RESULTADOS	40
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE 1 – MODELO DO PROTOCOLO DE PESQUISA	64

1 INTRODUÇÃO

Na infância, a primeira crise epiléptica não provocada (CENP) é um evento comum, e sua ocorrência associa-se a medo e insegurança em relação ao seu significado e seus possíveis encadeamentos futuros por pais e responsáveis, muitas vezes alterando sua rotina e qualidade de vida. O termo “não provocada”, nesses casos, infere a ausência de fatores desencadeantes, como febre, traumatismo cranioencefálico, ingestão de toxinas e privação de sono. Esta “ausência de desencadeador” determina intenso estresse e incertezas aos familiares, uma vez que dificulta qualquer esforço em produzir profilaxia de recorrências.

A incidência de uma primeira CENP na população pediátrica é variável na literatura, desde 56,8 a 144 casos a cada 100.000 crianças por ano. A discrepância dos números é dependente da inclusão ou exclusão de fatores relacionados a distúrbios do neurodesenvolvimento, como paralisia cerebral, déficit intelectual, malformações de Sistema Nervoso Central, transtorno do espectro autista, e outras condições reconhecidamente associadas à uma maior frequência de epilepsia (OLAFSSON, 2005; ÅNDELL, 2015; SARTORI, 2018). Contudo, em crianças neurologicamente normais, isto é, àquelas com desenvolvimento neuropsicomotor dentro do esperado para a faixa etária, esses dados tornam-se escassos já que a maior parte dos estudos disponíveis englobam, de forma indistinta, crianças com e sem alterações neurológicas.

De modo excepcional, a *American Academy of Neurology* (AAN) publicou nos anos 2000 critérios para o manejo da primeira crise epiléptica na infância, afebril e sem um fator desencadeante óbvio, que foram devidamente reafirmados nos anos de 2003, 2006, 2014 e 2017. A avaliação inicial destas crianças inclui anamnese e exame neurológico detalhados, com ênfase em idade e sexo, presença de história familiar positiva de epilepsia, grau do desenvolvimento em que essa criança se encontra, além da presença ou não de reconhecidos fatores desencadeantes de crises epilépticas. Os sintomas presentes no momento da crise, ditos ictais, são de grande relevância para sua classificação, e, quando factível, deve ser questionada a presença de sensações subjetivas, sintomas comportamentais, motores, autonômicos, e nível de consciência. Além disso, a presença de sintomas pós-ictais é habitual, e pode incluir confusão mental e

sonolência, cefaleia, dores musculares, Paralisia de Todd (ocorrência de hemiparesia transitória após uma CE), além de náuseas e vômitos. Exames complementares devem ser solicitados com base na história clínica de cada paciente, e podem incluir exames laboratoriais, punção lombar, estudos de neuroimagem, preferencialmente Ressonância Nuclear Magnética (RNM), e eletrencefalograma (EEG), este com recomendação de ser realizado em todos os casos após uma primeira CENP (HIRTZ, 2000). Por se tratar de um grupo heterogêneo de pacientes, tais informações são úteis para uma adequada definição diagnóstica e, conseqüentemente, para a avaliação do prognóstico, que, nessas situações, inclui o risco de recorrência da crise epiléptica.

Na literatura, são descritos diversos fatores de risco para a recorrência após uma CENP, podendo incluir etiologia sintomática, crises focais, desenvolvimento neuropsicomotor anormal, déficit intelectual, atividade epileptiforme no EEG, múltiplas crises em 24 horas e crise de ocorrência durante o sono, além de histórico pessoal de crises febris e história familiar de epilepsia. Essa ampla variabilidade se deve, em parte, às diferenças metodológicas utilizadas nas pesquisas clínicas, principalmente no que se refere à seleção de participantes. Esta amplitude justifica os números discrepantes verificados na literatura disponível no que concerne ao risco de recorrência após uma primeira CENP, oscilando de 23 a 71%.

Esse intrincado conjunto de dados determinou um crescente interesse internacional sobre um grupo específico a ser estudado, isto é, o de crianças neurologicamente normais que se apresentam com uma primeira CENP. Arthur (2008), ao estudar exclusivamente a utilidade do EEG e da RNM em predizer o risco de recorrência nessa população, encontrou um risco maior de recorrência com uma RNM alterada nos primeiros nove meses após o primeiro evento, mas sem significância estatística com 18 e 27 meses após; já o achado de EEG alterado não foi considerado um fator de risco. Kim (2015) não encontrou associação entre o risco de recorrência de crise e história familiar de epilepsia, EEG ou RNM alterados em crianças neurologicamente normais. Achados semelhantes têm pontuado a literatura vigente desde então.

Os dados levam a crer que crianças neurologicamente normais têm uma história natural e, conseqüentemente, uma evolução, distinta daquela observada

em crianças com alterações neurológicas, sobretudo no que diz respeito aos fatores de risco relacionados às recorrências após uma primeira CENP.

Isto motivou o presente estudo, que se propõe a analisar as características clínicas da primeira CENP e o risco de recorrência em uma população pediátrica sem anormalidades neurológicas avaliadas em um centro de atendimento terciário do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta análise, em um cenário de vida real, pretende criar subsídios para responder a uma pergunta simples, porém, ressonante: “qual chance disso acontecer novamente?”.

2 OBJETIVOS

Objetivos:

1. Contextualizar a primeira CENP em uma população de crianças neurologicamente normais, considerando sua etiologia, duração, semiologia, histórico pessoal de crise febril, história familiar de epilepsia e resultados de exames complementares, além de sua evolução ou não para recorrência de crises;
2. Avaliar potenciais fatores de risco para recorrência de crises epiléticas nesta população.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O estudo de uma primeira crise epiléptica (CE) pressupõe o conhecimento prévio de determinados conceitos já bem estabelecidos, em especial, a definição de epilepsia, noções de sua incidência e prevalência, possíveis fatores de risco associados a recorrência de uma crise epiléptica e potencial prognóstico, que pode variar desde a resolução do quadro, com remissão das crises, até refratariedade ao tratamento clínico e elevado risco de morbimortalidade.

A infância é o período da vida com maior incidência de CEs dentre todas as faixas etárias, e, estudos experimentais relacionam esse fato à imaturidade cerebral característica desta fase, tornando o cérebro mais predisposto ao processo de epileptogênese (RAKHADE, 2009). Alterações funcionais e estruturais decorrentes desse processo a longo prazo poderiam explicar, ao menos em parte, as alterações neurológicas, cognitivas e comportamentais potencialmente relacionadas à epilepsia na infância.

O objetivo dessa revisão de literatura é revisar as definições mais atualizadas referentes ao tema primeira CE e epilepsia, suas incidências e prevalência, possíveis fatores de risco para a recorrência de crise relacionados na literatura e, por fim, o prognóstico da epilepsia de início da infância, validando a relevância do tema na população pediátrica.

3.1. DEFINIÇÕES PRÁTICAS

CE é definida como “um evento no qual ocorrem, de forma transitória, um conjunto de sinais e sintomas resultantes de uma atividade neuronal síncrona ou excessiva, apresentando no tempo um início e um final claros” (TRINKA, 2015, tradução nossa).

Epilepsia teve sua definição atualizada pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) em 2014, sendo caracterizada como uma “doença encefálica que requer a ocorrência de ao menos duas crises não provocadas, isto é, sem fatores desencadeantes, em um intervalo maior que 24 horas, ou, ainda, a presença de uma crise única não provocada associada a fatores de risco que aumentem sua chance de recorrência de maneira consistente, a saber, um risco maior ou igual àquele após dois

episódios de crises não provocadas, que é aceito como de ao menos 60%”. Nessa nova definição, entende-se também que pacientes que preencham critérios clínico-eletrencefalográficos que estabeleçam uma síndrome epiléptica também apresentam, por conseguinte, um diagnóstico de epilepsia, ainda que tenham apresentado apenas um episódio de crise epiléptica ao longo da vida. (FISHER, 2014; HAUSER, 1998).

A FIGURA 1, a seguir, reúne esses conceitos de forma simplificada.

FIGURA 1: DEFINIÇÕES ATUAIS DE EPILEPSIA

Epilepsia é uma doença encefálica definida por uma das condições seguintes:

1. Pelo menos duas crises não-provocadas (ou reflexas) ocorrendo em intervalo > de 24 horas;
2. Uma crise não-provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos de 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos;
3. Diagnóstico de uma síndrome epiléptica;

Fonte: Adaptado de Fisher, 2014.

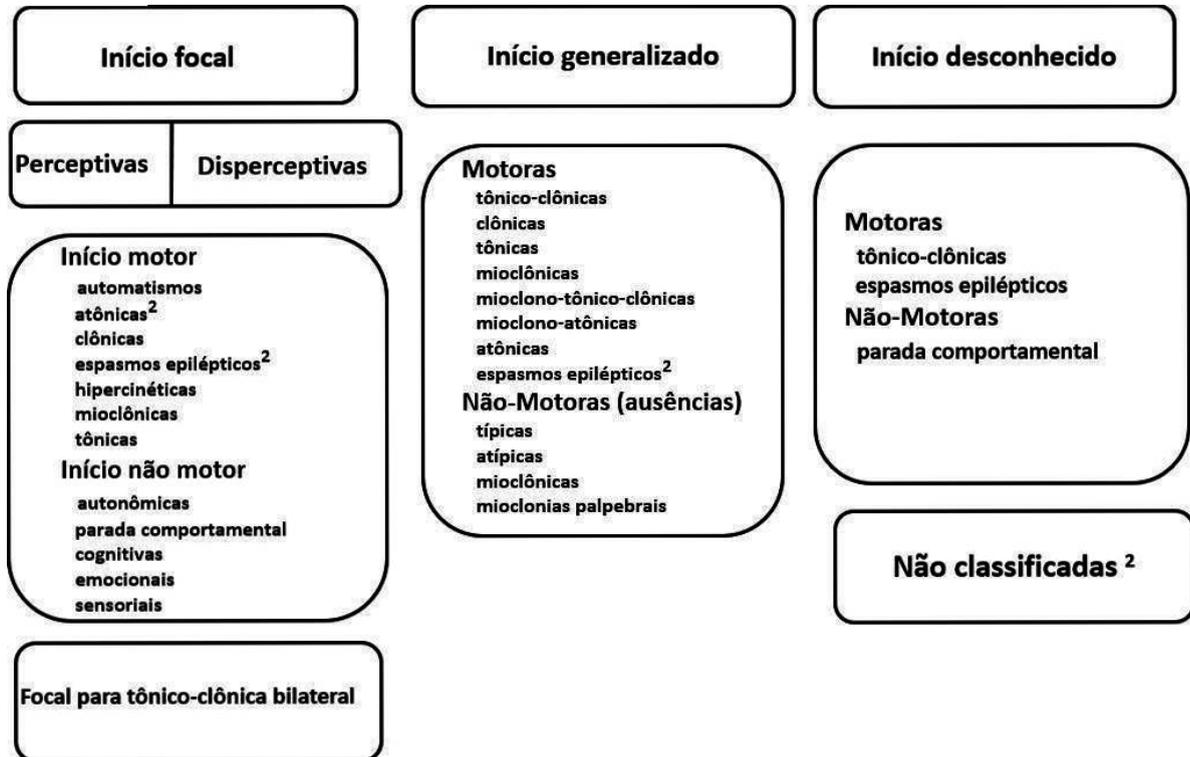
Assim, compreende-se epilepsia, na realidade, como um conjunto de doenças heterogêneas e com características clínicas, eletrencefalográficas e de neuroimagem distintas entre si, mas que possuem em comum a ocorrência de CEs, recorrentes ou não.

Informações relativas ao tipo de CE, ou seja, sua apresentação clínica, são capazes de auxiliar no diagnóstico de um primeiro evento, e a normatização de sua nomenclatura foi recentemente atualizada pela ILAE com o intuito de não só flexibilizá-la, mas também de torná-la mais clara e objetiva (FISHER, 2017). Assim, o início da crise pode ser descrito como focal, generalizado, desconhecido ou indeterminado – essa última categoria, recém incluída nessa classificação operacional, é extremamente pertinente no âmbito pediátrico quando se considera a complexidade em se obter dados precisos sobre a crise por meio de relato do próprio paciente, muitas vezes incapaz de fazê-lo, ou por observadores, cuidadores e/ou responsáveis legais.

Na FIGURA 2, observa-se a classificação expandida das crises epilépticas

proposta pela ILAE.

FIGURA 2: CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISE



Fonte: Adaptado de Fisher, 2017.

Não só o tipo de crise mas também a sua duração apresenta grande relevância no manejo desses pacientes, já tendo sido relacionados como fatores de risco para recorrência de crise e piora do prognóstico. Até 2015, não se tinha estabelecido um consenso internacional sobre a duração a partir da qual uma crise seria considerada um *status epilepticus* (SE), ou seja, uma crise suficientemente duradoura capaz de causar alterações em vias neuronais, com dano ou até morte neuronal. A ILAE, então, publicou uma definição e classificação de SE, definindo-o como “uma condição resultante da falha de mecanismos responsáveis pelo término de uma crise, que leva a crises anormalmente prolongadas, sendo uma condição que pode ter consequências a longo prazo, dependendo do tipo e da duração da crise” (TRINKA, 2015, tradução nossa). Desse modo, é possível definirmos no tempo de duração de uma crise dois momentos cardinais, ou seja, o momento “t1” no qual a crise se torna anormalmente prolongada, e, o momento “t2” quando há risco significativo de consequências a longo prazo resultantes da própria crise. Tais

momentos foram definidos para crises do tipo SE tônico-clônico, SE focal disceptivo e SE tipo ausência, conforme ilustrado na GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1: DEFINIÇÕES QUANTO AO TEMPO DE *STATUS EPILEPTICUS*

Tipo de <i>status epilepticus</i> (SE)	Dimensão operacional de tempo 1 (t1), quando é provável que a crise se torne prolongada	Dimensão operacional de tempo 2 (t2), momento a partir do qual podem ocorrer sequelas a longo prazo
SE tônico-clônico	5 min	30 min
SE focal disceptiva	10 min	> 60 min
SE de ausência	10 – 15 min	Desconhecido

Fonte: Adaptado de Trinka, 2015.

A investigação complementar após uma primeira CENP na infância requer, de acordo com a Academia Americana de Neurologia (AAN), necessariamente, a realização de um eletrencefalograma (EEG), que pode auxiliar na determinação do tipo de crise, identificação de uma síndrome epiléptica e, em teoria, na estimativa do risco de recorrência. O momento ideal de sua realização, contudo, não está claro. Nas primeiras 24 a 48 horas após a crise, o EEG pode evidenciar anormalidades relacionadas ao próprio evento, como um alentecimento da atividade de fundo, cuja duração pode ser transitória e o significado incerto (HIRTZ, 2000).

Um dos principais estudos que produziu sustentação para a recomendação de realizar EEG após uma primeira CENP na infância foi de Shinnar (1994), que examinou 321 EEGs realizados após uma primeira CENP em crianças, sem distinção quanto ao seu desenvolvimento neuropsicomotor. Desses, 135 possuíam anormalidades que incluíam atividade epileptiforme focal, generalizada, alentecimento da atividade de fundo e outras anormalidades inespecíficas. Esse estudo mostrou que em crianças com uma etiologia desconhecida para a crise, antes denominada idiopática, a anormalidade ao EEG estava associada a um maior risco de recorrência.

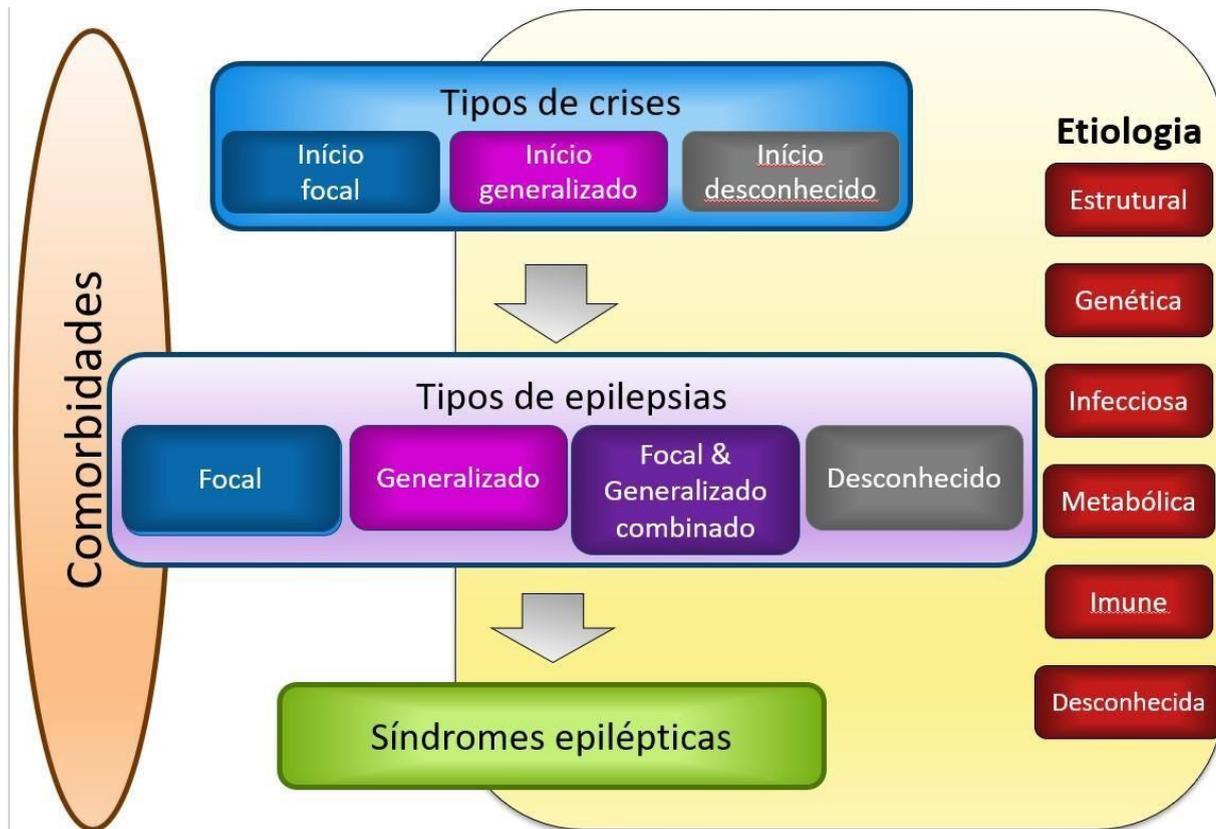
O padrão de anormalidade encontrado no EEG após um primeiro evento, particularmente a localização da atividade epileptiforme, também foi objeto de estudo. Kanemura (2015) encontrou uma associação positiva entre atividade epileptiforme de projeção sobre a região frontal do cérebro e maior risco de recorrência de crise em crianças de idade entre 1 mês de vida a 15 anos, neurologicamente normais ou não.

Dando continuidade à investigação complementar após a primeira CENP na infância, ainda em conformidade com a AAN, deve-se realizar estudos por neuroimagem, com preferência para a ressonância nuclear magnética (RNM), em situações específicas, a saber, crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor de etiologia desconhecida, anormalidades focais ao exame físico, rebaixamento do nível de consciência, crises de início focal e em todas aquelas com menos de 1 ano de idade. Demais exames complementares devem ser realizados com base na história clínica de cada paciente (HIRTZ, 2000).

Com os dados obtidos por meio da anamnese e dos exames complementares é possível classificar a CE, e, se indicado, identificar uma etiologia e a existência ou não de uma síndrome epiléptica (SCHEFFER, 2017).

Na FIGURA 3, observa-se o organograma de classificação das epilepsias.

FIGURA 3: CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS



Fonte: Adaptado de Scheffer, 2017.

3.2. INCIDÊNCIA DE UMA PRIMEIRA CRISE NÃO PROVOCADA E PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA NA INFÂNCIA

Como já mencionado anteriormente, a ocorrência de uma primeira CENP é frequente durante a infância, entretanto, existem poucos estudos internacionais sobre a sua incidência, ou seja, o número de novos casos ao longo de um intervalo de tempo numa determinada população. No Brasil, esse dado é inexistente.

O grupo de crianças que se apresenta com uma primeira CENP é bastante heterogêneo, podendo incluir crianças neurologicamente normais e crianças com atraso do neurodesenvolvimento, essas últimas podendo atuar no aumento do número de incidência e taxa recorrência de crises epilépticas.

No estudo clássico de Hauser (1993), foi analisada a incidência de epilepsia e de todas as CENPs nos residentes de Rochester, Minnessota (USA), entre os anos de 1935 a 1984. A incidência geral de uma primeira CENP foi de 61 casos por 100.000 pessoas-ano, sendo maior no primeiro ano de vida, quando chega a 82 por

100.000 pessoas-ano. A incidência de uma primeira CENP no sexo masculino foi maior que no feminino.

Sidenvall (1993) estudou exclusivamente crianças de forma prospectiva durante um período de 20 meses na Suécia e encontrou uma incidência de 89 casos por 100.000 pessoas-ano na faixa etária de 0 a 15 anos de idade, com a maior incidência encontrada no período neonatal (3.206/100.000). Nessa amostra, o sexo feminino apresentou uma incidência discretamente superior que o masculino (1:1,4), dado que vai de encontro ao descrito em outros estudos sobre incidência.

Na Islândia, entre 1995 e 1999, um estudo de base populacional encontrou uma incidência para todos os episódios de uma primeira CENP de 56,8 casos por 100.000 pessoas-ano, sendo superior no primeiro ano de vida (130,2/100.000) e naqueles indivíduos com 65 anos de idade ou mais (110,5/100.000). Não houve diferenças quanto ao sexo (OLAFSSON, 2005).

Em um interessante estudo de base populacional, foram analisados possíveis fatores de risco nos períodos pré e perinatais em crianças de 0 a 15 anos de idade para a ocorrência de uma primeira CENP. Na análise univariada, a ordem do parto em gestações gemelares, histórico de sangramento vaginal durante a gestação, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica durante a gestação, via de parto cesárea, parto prematuro ou pós-data e uma pontuação Apgar ≤ 6 em qualquer momento foram associados ao aumento do risco de crise. Já na análise multivariada, mantiveram-se como possíveis fatores de risco os seguintes: histórico de sangramento vaginal, idade gestacional e parto cesárea (SIDENVALL, 2001).

Estudos internacionais mais recentes sobre o tema corroboram esses dados já conhecidos. Mais uma vez na Suécia, de 2001 a 2006, a incidência de uma primeira crise não provocada foi de 67 casos por 100.000 pessoas-ano na faixa etária de 0 a 18 anos de idade, e, novamente, foi maior entre crianças com menos de 1 ano de idade (204/100.000), sem diferenças significativas entre os sexos. Entretanto, é digno de nota que em 32% dos casos a criança apresentava alguma alteração do neurodesenvolvimento, como paralisia cerebral, transtorno do espectro autista e déficit intelectual (ÅNDELL, 2015). Recentemente, na Itália, em um estudo realizado ao longo de 12 meses tendo como base um pronto-atendimento pediátrico, a incidência estimada foi de 144 por 100.000 crianças-ano, contudo, apenas 19,4% das crises foram consideradas não provocadas (SARTORI, 2019).

Resumidamente, com tais dados apontados é possível concluir que, de fato, uma primeira CENP na infância é um evento comum. Por outro lado, por se tratar de estudos de base populacional, não há uma distinção objetiva quanto à essa incidência entre crianças com ou sem anormalidades neurológicas. Portanto, em crianças neurologicamente normais, esse tópico ainda é impreciso.

Em relação à prevalência de epilepsia na infância, existem mais dados disponíveis na literatura. Um estudo realizado na Noruega avaliou todas as crianças de 6 a 12 anos de idade residentes no condado Hordaland com diagnóstico de epilepsia (n = 198 crianças) encontrando uma prevalência de 5,1 por 1.000 crianças, com discreto predomínio no sexo masculino. As crises de semiologia focal foram mais prevalentes (57,1% da amostra), seguidas por generalizadas (41,4%) e não classificadas (1,5%). O estudo incluiu 86 crianças com algum déficit neurológico, como déficit intelectual e paralisia cerebral, perfazendo 43,4% do total da amostra (WAALER, 2000). O estudo de Oka (2006) possui um número de participantes mais significativo, com um total de 1.337 casos, incluindo todas as crianças com menos de 13 anos de idade e diagnóstico de epilepsia ativa, em Okayama, Japão. Nele, a prevalência encontrada foi de 5,3 casos por 1.000 crianças, semelhante ao estudo de Waaler, igualmente incluindo crianças neurologicamente normais e também aquelas com doenças neurológicas prévias.

No Brasil, os dados quanto à prevalência de epilepsia divergem dos acima relacionados. Isso é explicado pois em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, as taxas de prevalência de epilepsia, de uma forma geral, são superiores às de países desenvolvidos. Tal fato pode ser explicado por uma série de situações, a saber, diferenças metodológicas e de definições utilizadas nos estudos; atendimento precário durante a gestação, nos períodos peri e neonatais; fatores socioeconômicos e o estigma associado à epilepsia – que, em última análise, interagem entre si, dificultando o acesso a um processo de alfabetização adequada, o que, conseqüentemente, reduz as chances de uma colocação no mercado de trabalho e/ou remuneração; exposição à fatores de risco em potencial (infecções do sistema nervoso central, traumas cranioencefálicos, entre outros); e, por fim, uma maior mortalidade relacionada à epilepsia devido à dificuldade de acesso a serviços médicos ou sistemas de saúde, deficientes em países em desenvolvimento (BEGHI, 2014). Nessa perspectiva, Steer (2014) correlacionou os dados de prevalência de epilepsia

e os do Índice de Privação Múltipla – uma medida que é determinada por renda, emprego, saúde, deficiência, educação, habilidades e treinamento, barreiras à habitação, serviços, meio ambiente em que vive e prevalência de crimes contra as pessoas numa determinada região, neste caso, em uma área com baixos índices socioeconômicos na Inglaterra. Foi encontrada uma associação positiva entre prevalência de epilepsia e indicadores socioeconômicos precários. Nesse sentido, no Brasil, o estudo de Noronha (2007) avaliou a prevalência de epilepsia em relação à classe socioeconômica dos participantes em municípios de São Paulo, com uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4 casos a cada 1.000 habitantes, sendo essa taxa superior em classes sociais inferiores (7,5/1.000).

Borges (2004) realizou um estudo de base populacional na área urbana da cidade de São José do Rio Preto – São Paulo com uma amostra de 17.293 indivíduos e encontrou uma taxa de prevalência de epilepsia de 18,6 para cada 1.000 habitantes, sendo de 8,2 casos para 1.000 indivíduos quando considerou apenas os casos de epilepsia ativa, definida como CEs nos últimos dois anos que antecederam o estudo. De forma inesperada, nesse estudo, a taxa de prevalência de epilepsia na população pediátrica foi considerada baixa, sendo de 4,9/1.000 na faixa etária de 0 a 4 anos, e de 11,7/1.000 de 5 a 14 anos, essa última mais próxima de dados internacionais. Sampaio (2010) avaliou crianças e adolescentes de 0 a 16 anos de idade também em uma região de baixos índices socioeconômicos no estado de São Paulo em relação à prevalência de epilepsia. Na primeira fase desse estudo, foi realizado um questionário para identificar os casos de CEs, e, na segunda fase, que incluiu 101 participantes, todos aqueles indivíduos identificados foram avaliados com história clínica, exame neurológico e realização de exames complementares (EEG e neuroimagem), quando disponíveis. A prevalência de epilepsia ativa encontrada foi de 8,7/1.000 crianças de 0 a 16 anos de idade, com maior taxa na subpopulação de 6 a 10 anos (14,5/1.000). Crises focais foram o tipo mais comum de CE. Da amostra total (n = 101), 41 participantes apresentavam algum tipo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Considerando, então, as altas taxas de incidência de CEs e de prevalência de epilepsia na população pediátrica é possível compreender a importância não só de identificar e fornecer tratamento adequado a esses pacientes, mas também de atuar na prevenção de potenciais fatores de risco, em especial em países em

desenvolvimento.

3.3 FATORES DE RISCO PARA A RECORRÊNCIA DE CRISE

A história natural de crianças com uma primeira CE parece depender de uma série de variáveis que tem sido estudada ao longo das últimas décadas, como a idade no momento do primeiro evento, tipo de crise, história familiar de epilepsia, crises febris prévias, comorbidades neurológicas e dados de exames complementares, em especial do EEG e de neuroimagem. Estes marcadores são inconsistentes na literatura, dependendo, principalmente, das características da população estudada e do período de seguimento do estudo.

Shinnar (1990) estudou prospectivamente a recorrência após uma primeira CENP na infância em uma coorte que acompanhou 283 crianças por um período médio de 30 meses. Em 36% da amostra houve recorrência da crise, com um risco cumulativo de 26% nos primeiros 12 meses, 36% com 24 meses, 40% com 36 meses e 42% com 48 meses. O autor considerou uma crise “idiopática” quando não havia histórico de encefalopatia não progressiva, como paralisia cerebral, ou um insulto neurológico prévio significativo, como um sangramento intracraniano ou um acidente vascular encefálico. A subpopulação de crianças com crises classificadas como idiopáticas contou com 236 casos. Fatores de risco gerais para recorrência encontrados foram etiologia da crise, anormalidades no EEG e o tipo de crise (focais). No subgrupo idiopático, apenas o resultado do EEG foi um preditor do risco direto de recorrência. Não foi encontrada associação entre o risco de recorrência e a idade do primeiro evento, duração da crise, número de crises nas primeiras 24 horas e tratamento com fármacos antiepilépticos (FAEs). É importante ressaltar que crises epiléticas classificadas como idiopáticas não ocorrem necessariamente em crianças com desenvolvimento neurológico dentro da normalidade.

Pereira (2014) acompanhou prospectivamente 200 crianças com menos de 11 anos de idade após uma primeira CENP por um período de 15 anos. Essas crianças foram, com a evolução, divididas em dois grupos, sendo o primeiro formado por crianças que apresentaram recorrência da crise, e, o segundo, com crise única. A maioria dos casos de recorrência aconteceu no primeiro ano após o primeiro evento (93% do total), com uma taxa de 30% de crianças que desenvolveram epilepsia, que

é considerado um valor baixo quando comparado a dados internacionais. Os fatores de risco encontrados nesse estudo para a recorrência de crise foram ocorrência de crises focais e o EEG anormal. Das crianças que desenvolveram epilepsia, 70% entraram em remissão em 5 anos, 20% apresentavam ainda epilepsia ativa e 11,5% foram consideradas refratárias ao tratamento.

No estudo de Maia (2017), também foram incluídas crianças com e sem alterações neurológicas e uma primeira CENP, totalizando 103 participantes. Desses, 46% receberam tratamento antiepiléptico logo após a primeira crise, e foi encontrada uma taxa de recorrência de 38%, com a grande maioria (80%) dos casos ocorrendo nos primeiros 6 meses após o evento inicial. Fatores de risco relacionados incluíram ocorrência de crises durante o sono, anormalidades eletrencefalográficas e etiologia sintomática remota, isto é, um histórico de insulto neurológico. Idade, duração da crise e história familiar de epilepsia não alteraram o risco de recorrência. Nesse grupo de crianças, cerca de 50% dos participantes receberam FAEs logo após a primeira crise, o que pode ser considerado um viés quando estudamos o risco de recorrência, porém, é mais compatível com a realidade cotidiana observada no atendimento a estes casos.

Em um estudo japonês, crianças de 1 mês de vida a 15 anos de idade com uma primeira CENP entre os anos de 1997 e 2009 foram avaliadas, incluindo um número total de 73 participantes, que, inicialmente, não receberam FAEs. A maioria dos participantes (57,5%) apresentou recorrência da crise, sendo o tempo médio para recorrência de 7,3 meses. Nesse estudo, o desenvolvimento neurológico foi considerado normal na maior parte dos participantes (90,4%) e, naqueles com anormalidades do neurodesenvolvimento, não houve um risco aumentado de recorrência, um achado que vai de encontro aos dados previamente citados de estudos anteriores. Não houve também associação entre recorrência e histórico pessoal de crises febris. Os fatores de risco encontrados foram a ocorrência de crise focal no primeiro episódio e um EEG com anormalidades caracterizadas por atividade epileptiforme de projeção focal (MIZOROGI, 2015).

No Brasil, em estudo conduzido em dois hospitais terciários, entre os anos de 1989 e 1998, 213 crianças foram avaliadas de forma prospectiva, com idades entre 1 mês de vida a 17 anos, que apresentaram uma primeira crise classificada como idiopática – sem encefalopatia não progressiva ou um insulto neurológico prévio significativo. O tempo médio de seguimento foi de 25,7 meses e nenhum participante

recebeu FAEs após a primeira crise. A recorrência da crise aconteceu em 34% dos casos, no período médio de 12 meses. O estudo não encontrou associação entre risco de recorrência e idade, gênero, paralisia de Todd, história familiar de epilepsia e número de crises nas primeiras 24 horas. A ocorrência de crise durante o sono foi considerada um fator de risco na análise univariada, o que não se confirmou na multivariada. O único fator de risco consistente para a recorrência foi o EEG anormal. Apesar de o estudo relacionar somente crises idiopáticas, não especifica se essas crianças apresentavam o desenvolvimento neuropsicomotor dentro do esperado para a idade (SCOTONI, 2004).

Como podemos notar com os dados acima, os fatores de risco são, em sua maioria, discordantes na literatura, entretanto, existe um fator que parece se repetir de forma consistente: o achado de anormalidades no EEG. Dessa maneira, alguns estudos têm tentado correlacionar achados específicos no EEG com um maior risco de recorrência de crise. Shinnar (1994) avaliou os EEGs de 321 crianças de 1 mês de vida a 19 anos de idade após uma primeira CENP. O grupo foi dividido entre crises classificadas como “idiopáticas” (n = 268) e com “sintomatologia remota” (n = 53), conforme definições já expostas, e, no primeiro grupo, um EEG anormal associou-se a um aumento do risco de recorrência, entretanto, o tipo específico de anormalidade encontrada no EEG não afetou esse risco. Já no grupo com “sintomatologia remota”, o EEG alterado não foi associado a um aumento do risco de recorrência.

Kanemura (2015) analisou o EEG de 87 crianças de 3 meses de idade a 13,4 anos com uma primeira crise não provocada. Desses, 55,2% apresentaram recorrência de crise. Não foi encontrada uma associação positiva entre recorrência de crise e idade de início, histórico neonatal, história familiar de epilepsia e atraso do desenvolvimento, esse último confirmando o achado de Mizorogi (2015). Já 60% dos participantes (n = 52) apresentaram alguma anormalidade paroxística, o que lhes conferiu um aumento no risco de recorrência de crise, algo que efetivamente ocorreu em 35 casos que evoluíram com o diagnóstico de epilepsia (67,3%), sendo o risco maior nos casos de atividade paroxística frontal.

Em suma, o EEG anormal parece ser um fator de risco para recorrência após uma primeira CENP na infância, mesmo consideradas as principais limitações dos estudos: 1) divergências sobre o exato significado das diferentes anormalidades

eletrencefalográficas e 2) a heterogeneidade das populações estudadas.

Ao pesquisarmos os fatores de risco para recorrência de crise em crianças neurologicamente normais, nos deparamos com poucos estudos disponíveis na literatura internacional. Das 3 publicações encontradas, o estudo realizado com crianças jordanianas de 3 meses a 14 anos de idade ($n = 265$), com um período de seguimento de 3 anos, não avaliou o EEG. Nos 40% dos pacientes com recorrência da crise, história familiar positiva e crises focais foram validados como preditores (DAOUD, 2004).

Em um estudo que avaliou o significado do resultado do EEG e da RNM de encéfalo quanto ao risco de recorrência de crise em 150 crianças neurologicamente normais de 6 a 14 anos de idade, a taxa de recorrência de crise foi superior ao relatado anteriormente, sendo de 66,4%. Uma RNM com alteração estrutural provavelmente relacionada à crise foi encontrada em 16% dos casos, e associou-se a um aumento do risco de recorrência no seguimento de 9 meses, contudo, tal dado não foi visto novamente com 18 e 27 meses. Neste estudo, alterações do EEG não influenciaram o prognóstico quanto à recorrência de crises (ARTHUR, 2008).

Kim (2015) estudou retrospectivamente 152 crianças neurologicamente normais e sem histórico de atraso do desenvolvimento prévio, com idades entre 1 mês de vida e 19 anos após uma primeira CENP. A idade média dos participantes foi de 5,8 anos e a primeira crise foi descrita como generalizada tônico-clônica na maioria dos participantes (75,7%). Em oito casos houve relato de dificuldade de aprendizagem ou diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Em quase 40% dos casos, havia história familiar de epilepsia. O seguimento médio foi de 17.7 ± 7.8 meses em 113 casos e nenhum participante recebeu FAEs. O EEG foi realizado em 95,4% da amostra, sendo anormal em aproximadamente 45% dos casos, e a RNM foi realizada 56,6% da amostra, com uma taxa de anormalidades de 16,3%. A taxa de recorrência de crise encontrada no estudo foi de 63,7% - dado semelhante ao encontrado por Arthur (2008), porém, superior aos demais estudos que não fazem distinção quanto ao exame neurológico dos participantes. Não houve associação estatisticamente significativa entre risco de recorrência e história familiar de epilepsia, anormalidade estrutural na RNM ou um EEG alterado, o que também corrobora os dados de Arthur (2008).

Dessa forma, quando selecionamos um grupo homogêneo de crianças, nesse

caso, aquelas sem histórico de atraso do desenvolvimento e com exame neurológico dentro da normalidade, os dados parecem divergir de estudos que incluem também crianças com alterações neurológicas, cujo resultado do EEG é tido como um preditor do risco de recorrência de crise. Para confirmação desses achados, todavia, faz-se necessários mais estudos sobre o tema afim de se obter uma adequada elucidação sobre os reais fatores de risco nessa população específica.

3.4 PROGNÓSTICO DA EPILEPSIA NA INFÂNCIA

O conceito de epilepsia como uma doença multifacetada tem sido cada vez mais aceito mundialmente, incluindo CEs, alterações do comportamento e cognição. Tais alterações podem, inclusive, existir antes mesmo da ocorrência de CEs propriamente ditas e se agravarem com a recorrência das crises, o que poderia ser explicado, em teoria, pelas modificações em redes e vias neuronais, que podem atuar em ambos os mecanismos fisiopatológicos, ou seja, tanto na facilitação de CEs como nas alterações comportamentais/distúrbios psiquiátricos. A própria definição de encefalopatia epiléptica, a saber, quando a própria atividade cerebral epileptiforme causa alterações comportamentais, psiquiátricas e cognitivas, que não são mais bem explicadas pela doença de base, fortalece esse conceito (BERG, 2011; SCHEFFER, 2017). As implicações de CEs no neurodesenvolvimento são marcantes e os estudos a seguir abordam o prognóstico a longo prazo da epilepsia, com foco nas possíveis comorbidades associadas na população pediátrica e sua implicância no manejo desses pacientes.

Em um estudo pivotal finlandês de 1998, 220 indivíduos com diagnóstico de epilepsia iniciada em média aos 4 anos de idade foram seguidos por 30 anos. Foram documentados 44 casos de morte (18% da amostra), com uma taxa de mortalidade de 6,23 casos por 1.000 pessoas-ano. Desses 44 casos de morte, 39 não estavam em remissão das crises e, ao menos, 20 foram definitiva ou provavelmente associados à crise epiléptica. Dentre os participantes vivos, 64% estavam sem crises há pelo menos 5 anos. Os preditores mais significativos para controle das crises foram uma rápida resposta ao tratamento antiepiléptico e o diagnóstico de crises “idiopáticas”, descritas como de provável causa genética. Para a avaliação dos fatores educacionais e sociais foi realizada uma comparação com um grupo controle pareado, e os

participantes do estudo apresentaram um nível educacional menor, uma menor probabilidade de estar casado ou ter filhos e de estar regularmente empregado (SILLANPÄÄ, 1998).

Wirrel (2012) estudou 127 crianças com diagnóstico de epilepsia feito antes de 36 meses de idade, avaliando o curso da doença e possíveis fatores relacionados à refratariedade, aqui definida como falência a 2 ou mais FAEs e/ou realização de tratamento cirúrgico de epilepsia. Entre as 44 crianças (35%) refratárias, houve maior incidência de alterações estruturais a neuroimagem, EEGs alterados, início mais precoce de crises, atraso no neurodesenvolvimento (apenas 5% da amostra foi considerada normal para idade) e mortalidade. No estudo já mencionado de Pereira (2014), as crianças que evoluíram com diagnóstico de epilepsia foram comparadas com as crianças com crise única após um período de 15 anos. Aquelas com epilepsia apresentaram um risco 2,6 vezes maior de apresentarem comorbidades gerais, como dificuldade de aprendizagem, com ou sem necessidade de escola especial, (30% no grupo com epilepsia contra 4% no grupo com crise única), TDAH (13% x 5%) e déficit intelectual (9% x 2%).

Recentemente, um estudo de base populacional com 289 crianças com diagnóstico de epilepsia avaliou os tipos de crise, a etiologia e a prevalência de déficit intelectual nessa amostra. A idade média no momento do diagnóstico de epilepsia foi de 4,7 anos, sem diferenças entre os sexos, com um seguimento médio de 13,9 anos. Na maioria dos casos (70%), o tipo mais frequente de crise foi focal, seguido por generalizado em 18%. Quanto à etiologia, a maioria foi categorizada como desconhecida (35%), seguido por genética em 32%, estrutural em 29%, infeccioso em 3% e metabólico em 1%. Em 192 crianças foi realizada uma avaliação neuropsicológica para avaliar as funções cognitivas, nas demais crianças do estudo não foi realizada uma avaliação formal porque ou a criança apresentava um déficit cognitivo já severo, impossibilitando a aplicação dos testes, ou frequentava a escola regular com desempenho acadêmico adequado. Em 188 (65%) crianças, o funcionamento cognitivo estava dentro do normal, e em 101 havia algum déficit cognitivo, sendo severo/profundo em 45 (16%) casos (SOKKA, 2017).

Geerts (2010), acompanhou 413 casos de epilepsia de início na infância por 15 anos. A idade média de início das crises foi de 5,5 anos, e não houve diferenças quanto ao sexo. Com a evolução, 293 participantes (70,9%) estavam em remissão há

pelo menos 5 anos. Assim, a epilepsia ainda estava ativa em 120 participantes (29,1%), desses, 8,5% foram classificados como epilepsia refratária. A taxa de mortalidade foi de 2,7 casos por 1.000 pessoas-ano, em especial naqueles participantes com uma etiologia sintomática remota, sendo esse valor 10 vezes superior ao da população geral.

O diagnóstico de epilepsia, como exposto nos estudos acima, por si próprio, aumenta o risco de mortalidade. Em 2013, Sillanpää estudou especificamente as causas gerais de morte e de “*sudden unexpected death in Epilepsy*” (SUDEP) em casos de epilepsia de início na infância. A definição de SUDEP utilizada nesse estudo foi “uma morte inesperada, testemunhada ou não, não traumática e não relacionada à afogamento, com ou sem evidência de crise no momento da morte, excluindo-se *status epilepticus*, cujo exame de autópsia não revele uma causa toxicológica ou anatômica para a morte” (NASHEF, 1997, tradução nossa). O estudo seguiu de forma prospectiva 245 crianças por um período de quase 40 anos. Durante o follow-up, 60 indivíduos (24,5% da amostra) morreram, com uma taxa de mortalidade de 6,9 para 1.000 pacientes-ano. Dentre esses 60 casos, 33 (55%) foi relacionado à epilepsia, com 23 casos de SUDEP, 4 de SE e 6 de afogamento. Suicídio ocorreu em 2 casos, que o autor não incluiu no grupo relacionado à epilepsia. Em 70% dos casos foi realizada autópsia, corroborando a causa da morte. Na análise multivariada, o fator de risco associado a um aumento da mortalidade geral e relacionada à epilepsia foi não apresentar remissão das crises por um período de 5 anos. Nesse grupo, o caso de SUDEP mais precoce ocorreu aos 13 anos de idade.

Considerando os possíveis desfechos relacionados à epilepsia na infância, é compreensível que os familiares de crianças com esse diagnóstico apresentem um alto nível de estresse no dia a dia. Estudos que relacionam a qualidade de vida dos pais/cuidadores têm, de forma consistente, demonstrado maiores taxas de sintomas ansiosos e depressivos quando comparados a grupos controle. O próprio estigma associado à epilepsia contribui, ainda nos dias de hoje, à piora de fatores psicossociais que influenciam a saúde física e mental de pais e pacientes (MENDES, 2017; BOMBORI, 2014; PUKA, 2018).

Em conclusão, a epilepsia de início na infância apresenta altas taxas de remissão, variando na literatura de 60 a 70%, a depender do delineamento do estudo. Contudo, esses pacientes estão mais propensos a apresentarem piores índices

socioeconômicos quando comparados a indivíduos saudáveis, mesmo na ausência de crises, seja pela dificuldade de alfabetização, uma vez que é comum a ocorrência de dificuldade de aprendizagem e déficit intelectual nesse grupo, seja pelo estigma associado à epilepsia, diminuindo suas chances futuras de uma adequada colocação no mercado de trabalho. Ainda, aproximadamente um terço dos pacientes mantém CEs recorrentes, que podem coexistir com alterações comportamentais e distúrbios neuropsiquiátricos, além de um alto risco de mortalidade, afetando diretamente a qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo realizado através de coleta de dados de prontuários compilados em um protocolo especialmente delineado para o estudo. Não foi obtido Termo de Consentimento ou Assentimento Livre e Esclarecido.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Os sujeitos incluídos na pesquisa foram atendidos entre o período de 2006 a 2016 no Pronto-Atendimento Pediátrico do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) com diagnóstico de uma primeira CENP, e, posteriormente, encaminhados ao Ambulatório de Primeira Crise do Centro de Neurologia Pediátrica (CENEP) do CHC-UFPR. A revisão dos prontuários ocorreu de março a agosto de 2017. Todos os pacientes que são atendidos neste ambulatório são incluídos em uma planilha de controle, facilitando, assim, a seleção da amostra.

Tal ambulatório recebe pacientes, a princípio, sem histórico de anormalidades neurológicas, e é composto por uma equipe multidisciplinar que inclui as seguintes especialidades: Neurologia Pediátrica, Psicologia, Neuropsicologia, Serviço Social, e também faz parte do programa de Residência Médica, contando com médicos em treinamento em Pediatria e Neurologia Pediátrica. Avaliação neuropsicológica é realizada de forma rotineira, com a aplicação de testes formais, como a Escala de Inteligência Weschler para crianças.

Todos os casos são avaliados e discutidos por toda a equipe em reunião multidisciplinar, e, cada crise é classificada de acordo com os critérios da ILAE, objetivando o acompanhamento e tratamento mais adequados para cada caso (FISHER, 2017). Os retornos ocorrem em intervalos médios de 15 dias a 6 meses, conforme necessidade clínica de cada paciente.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- História de CENP única no momento da primeira consulta no Ambulatório de

Primeira Crise do CENEP;

- Idade entre 28 dias de vida e 14 anos.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Exame neurológico anormal, isto é, com atraso motor, de linguagem ou social, em relação ao esperado para aquela faixa etária;
- Seguimento inferior a 6 meses;
- Crises neonatais;
- Crises provocadas;
- Diagnóstico de alguma síndrome epiléptica específica. Nota: a partir da definição publicada pela ILAE pacientes com critérios clínico-eletroencefalográficos para síndromes epiléticas, mesmo com crise única e baixo risco de recorrência, recebem o diagnóstico de epilepsia (FISHER, 2014).

4.5 AMOSTRA

Um total de 209 crianças foram atendidas no período de 2006 e 2016, contudo, 34 prontuários médicos não foram disponibilizados, sendo, então, revisados 175 prontuários. Em 32 casos o diagnóstico de epilepsia foi estabelecido na primeira consulta. Outros 69 casos foram excluídos com base nos critérios citados, definindo uma amostra de 74 participantes do estudo.

4.6 DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS DO ESTUDO

1. Crise epiléptica é definida como a ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de uma atividade neuronal síncrona anormal.
2. A definição para crise única não provocada utilizada nesse estudo foi crise epiléptica única ou múltiplas com recuperação da consciência entre os episódios

em um período de 24 horas, e a ausência de um fator temporário ou reversível que seria capaz de reduzir o limiar para a ocorrência de crise epiléptica, como febre, trauma cranioencefálico, privação de sono, entre outros.

3. Uma nova crise epiléptica não provocada com mais de 24 horas de diferença em relação à primeira foi considerada recorrência (FISHER, 2014).

4. A etiologia pode ser dividida em estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune e desconhecida, a depender de dados clínicos e de exames complementares (SCHEFFER, 2017).

5. *Status epilepticus* foi definido como uma crise epiléptica com duração superior a 5 minutos (TRINKA, 2015).

6. O protocolo do estudo incluiu a pesquisa de variáveis demográficas, antecedentes gestacionais, relato pelos cuidadores de queixas comportamentais e dificuldade escolar, história familiar de epilepsia em parentes de 1º e 2º graus, histórico pessoal de crise febril, semiologia da crise (classificação da crise, duração, apresentação única ou múltipla, estado de vigília), resultados de EEG e TAC e/ou RNM de encéfalo, recorrência da crise e as características semiológicas desse segundo episódio, além de antiepiléticos utilizados e seus efeitos colaterais.

7. Os achados eletroencefalográficos foram classificados como (a) normal, (b) atividade epileptiforme focal, (c) atividade epileptiforme generalizada, (d) alentecimento focal da atividade de fundo, e, (e) alentecimento difuso da atividade de fundo.

8. Achados inespecíficos de neuroimagem, como discretas alterações de sinal, cistos aracnoides, assimetrias ventriculares e anomalias de rotação na formação hipocampal, não foram associados como fator causal da crise epiléptica.

9. Em determinadas situações, o tratamento antiepilético foi prescrito após a ocorrência da primeira CENP, a saber, naqueles casos com múltiplos fatores de risco para recorrência descritos na literatura, como EEG inicial com atividade epileptiforme, história familiar de epilepsia e ocorrência da crise durante sono, assim como para participantes com difícil acesso a serviços médicos.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados através de análise de prontuários, transcritos para

planilha digital. As variáveis foram analisadas por meio do *Teste T de Student*, *Teste Exato de Fisher Two-tailed* e da *Correlação de Pearson*, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.8 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da instituição Complexo Hospital de Clínicas-Universidade Federal do Paraná (CAAE 63661317.6.0000.0096).

4.9 FOMENTO EM PESQUISA

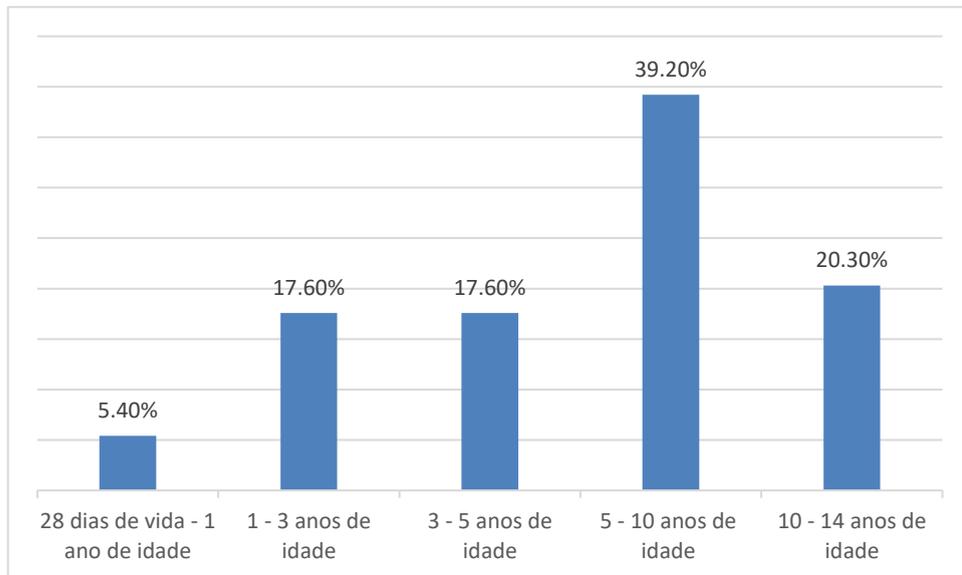
A mestranda recebeu bolsa pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, entidade pública vinculada ao Ministério da Educação – MEC para a realização desse estudo.

5 RESULTADOS

O estudo incluiu 74 crianças neurologicamente normais, ou seja, sem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em relação ao esperado para a faixa etária, que apresentaram um primeiro e único evento epiléptico não provocado no momento da primeira avaliação.

No que se refere aos dados sociodemográficos, 55,4% dos participantes foram do sexo masculino. A idade mais frequente de apresentação da primeira CENP foi da faixa etária de 5 a 10 anos (39,2%), seguida por 10 a 14 anos (20,3%). No Gráfico 2 está relacionada a idade de apresentação da primeira crise conforme a faixa etária para todos os participantes.

GRÁFICO 2: DISTRIBUIÇÃO DA PRIMEIRA CRISE CONFORME A IDADE



FONTE: O autor (2021).

Metade dos participantes (50,7%) foi procedente da região metropolitana de Curitiba ou de cidades do interior do estado do Paraná. O nível educacional das mães foi avaliado em 68 casos, sendo que a maioria possuía apenas ensino fundamental (47%) ou ensino médio (45,6%), completos ou não. O nível educacional dos pais foi semelhante, com dados sobre 63 participantes, sendo 49,2% apenas de ensino fundamental e 47,6% de ensino médio, novamente, completos ou não. A mediana em meses de seguimento dos participantes nesse estudo foi de 32,5 meses (variando de 6 a 132 meses).

Quanto aos antecedentes gestacionais, 25,3% das gestações apresentaram alguma forma de intercorrência – 5 casos de prematuridade, 4 casos de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), 4 casos de toxoplasmose congênita

tratados, 3 casos de diabetes mellitus gestacional (DMG), entre outros menos frequentes, como gravidez na adolescência e descolamento prematuro de placenta. O peso de nascimento foi considerado adequado para a idade gestacional na grande maioria dos casos (87,7%), e a via de parto em 64% foi vaginal. A Escala de Apgar estava disponível para 35 participantes, e houve apenas 1 caso com valor abaixo de 7 no 5º minuto.

Queixas comportamentais, que incluíram irritabilidade, agitação psicomotora, sintomas ansiosos e agressividade, foram relatadas pelos pais e/ou responsáveis legais em 23% dos participantes e dificuldade de aprendizagem, em 31%. Do total, 35 participantes (47,3%) realizaram avaliação neuropsicológica com aplicação da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC – versões III e IV) pela equipe da Neuropsicologia. Dentre os que realizaram a avaliação formal, pouco mais de metade da amostra (51,4%) apresentou inteligência dentro da média para o mesmo sexo e idade; 31,4% com inteligência médio-inferior, e 14,3% com inteligência acima da média esperada. Apenas 1 participante enquadrou-se na classificação de inteligência limítrofe/déficit cognitivo leve. A maioria dos participantes que se submeteu a essa avaliação estava em uso de algum FAE no momento da avaliação (65,7%).

Cerca de 40% das crianças avaliadas apresentavam alguma comorbidade no momento da primeira avaliação (TABELA 1). O diagnóstico de cefaleia tensional foi o mais comum, encontrado em 10 participantes, seguido por TDAH e transtorno de humor, em 6 e 3 participantes, respectivamente.

TABELA 1: COMORBIDADES ENCONTRADAS NOS PARTICIPANTES (n)
(continua)

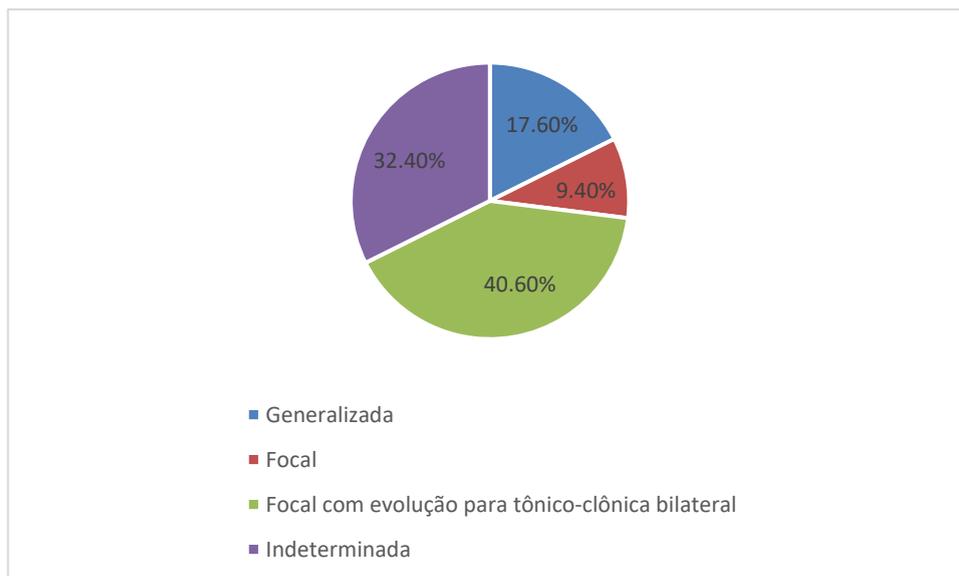
Cefaleia tipo tensão	10
Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade	6
Prematuridade	3
Transtorno de humor	3
Migrânea	2
Distúrbio do sono	1
Perda de fôlego	1
Luxação congênita do quadril	1

Prurigo estrófulo	1
Asma	1
Tremor essencial	1
α – talassemia	1
Micropênis	1

FONTE: O autor (2021).

CENP foram classificadas como generalizadas em 17,6% dos casos, focais em 9,5%, focais com evolução para tônico-clônica bilateral em 40,5% e indeterminadas em 32,4%, na primeira avaliação clínica (GRÁFICO 3). No presente estudo, a distinção entre crise perceptiva ou disperceptiva não foi realizada, considerando-se as limitações para a avaliação do nível de consciência de maneira precisa em crianças de baixa idade e a partir do relato de pais e cuidadores.

GRÁFICO 3: APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA PRIMEIRA CENP



FONTE: O autor (2021).

A duração da crise foi descrita como superior a 5 minutos em 63,4% dos participantes, configurando SE. Em 22% dos casos, ocorreram múltiplas crises na apresentação inicial, ou seja, mais de uma crise nas primeiras 24 horas, e, na maioria

dos casos (70%), a crise ocorreu durante a vigília. Poucos participantes (8,5%) do estudo apresentavam histórico pessoal de crise febril prévia, por outro lado, em 52% havia história familiar de epilepsia em parentes de 1º ou 2º graus.

Na Tabela 2, estão os dados clínicos disponíveis dos participantes do estudo. Ressalta-se que para determinados participantes não foi possível obter algumas das variáveis estudadas, sendo assim, a soma total pode não perfazer o n de 74.

TABELA 2: DADOS CLÍNICOS DOS PARTICIPANTES NA PRIMEIRA CONSULTA

(continua)

Sexo masculino, n (%)	41 (55,4%)
História familiar de crise, n (%)	38 (52%)
Histórico de crise febril, n (%)	6 (8,5%)
Idade mais frequente de apresentação, n (%)	5 – 10 anos, 29 (39,2%)
Classificação da crise epiléptica, n (%)	
• Generalizada	• 13 (17,6%)
• Focal	• 7 (9,5%)
• Focal com evolução para tônico-clônica bilateral	• 30 (40,5%)
• Indeterminada	• 24 (32,4%)
Duração da primeira crise epiléptica, n (%)	
• Superior a 5 minutos	• 45 (63,4%)
• Inferior a 5 minutos	• 26 (36,6%)
Número de crises em 24 horas, n (%)	
• Única	• 57 (78%)
• Múltiplas	• 16 (22%)
Estado de vigília, n (%)	
• Vigília	• 49 (70%)
• Sono	• 21 (30%)

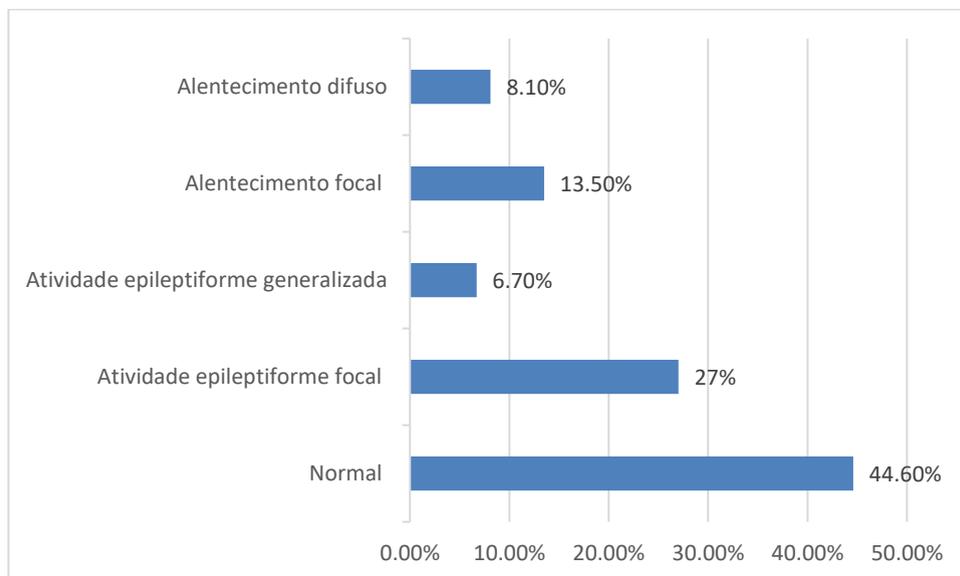
FONTE: O autor (2021).

Todos os participantes realizaram EEG após a primeira CENP, conforme preconizado na literatura. O EEG foi considerado normal em 44,6% dos casos. Em 27% havia atividade epileptiforme focal; em 6,7% atividade epileptiforme generalizada;

alentecimento focal da atividade de base em 13,5%, e difuso em 8,1%. Portanto, a alteração mais frequente encontrada foi a presença de atividade epileptiforme focal.

Um novo EEG foi solicitado no seguimento de 60 participantes, e em apenas 20% foi observada atividade epileptiforme, focal ou generalizada. Os dados relacionados ao EEG encontram-se sumarizados no Gráfico 4.

GRÁFICO 4: DISCRIMINATIVO SOBRE OS RESULTADOS DOS PRIMEIROS EEGs



FONTE: O autor (2021).

Neuroimagem estrutural foi disponível em 80% da amostra, sendo TAC de crânio em 29 pacientes e RNM em 46 pacientes, com 14 participantes realizando ambas as modalidades. Apenas 2 casos apresentaram uma etiologia estrutural bem definida – um caso com múltiplas calcificações na TAC secundárias a toxoplasmose congênita e um caso de leucomalácia periventricular, ambos, no entanto, com exame neurológico e desenvolvimento neuropsicomotor adequados para a idade. A etiologia dos demais participantes foi classificada como desconhecida, de acordo com a nova

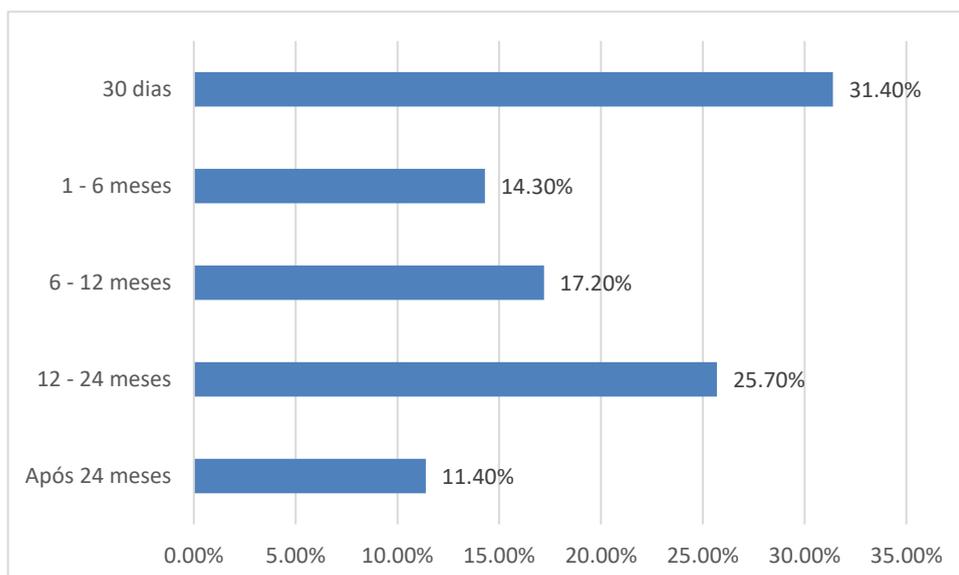
classificação das epilepsias da ILAE.

FAEs foram prescritos para 62,2% dos participantes após o primeiro episódio de CE, sendo o mais utilizado a carbamazepina (32,4%), seguida por ácido valpróico e fenobarbital (ambos 12,2%). Em quantidades menores, também foram prescritos hidantal (n= 3), topimarato (n= 5), lamotrigina (n= 6), oxcarbazepina (n= 7), clobazam (n= 4) e outros (n= 9). Cerca de 1/3 dos participantes apresentou efeitos colaterais com o uso das medicações, que incluíram irritabilidade, ganho de peso, sonolência, *rash* cutâneo e intolerância gástrica.

Dentre os 74 participantes do estudo, 42 (56,7%) apresentaram um novo episódio de CENP durante o período do estudo, a maioria entre o segundo e o sexto mês após o primeiro episódio (47,6%). Em 19%, a recorrência foi dentro do primeiro mês após a crise; em 14,3% foi entre o sexto e o décimo segundo mês; em 4,8% foi dentro do primeiro e segundo anos, e, em 14,3%, após dois anos. Assim, em aproximadamente 80% dos participantes que apresentaram um segundo episódio esse evento ocorreu já no primeiro ano após a primeira crise, dados sumarizados no Gráfico 5.

Entre os participantes que apresentaram crise única e aqueles que apresentaram recorrência da crise não houve diferença quanto ao tempo de seguimento. O uso de medicação antiepiléptica não foi estatisticamente significativo para a recorrência ou não de crises.

GRÁFICO 5: PERÍODO DA RECORRÊNCIA DA CRISE

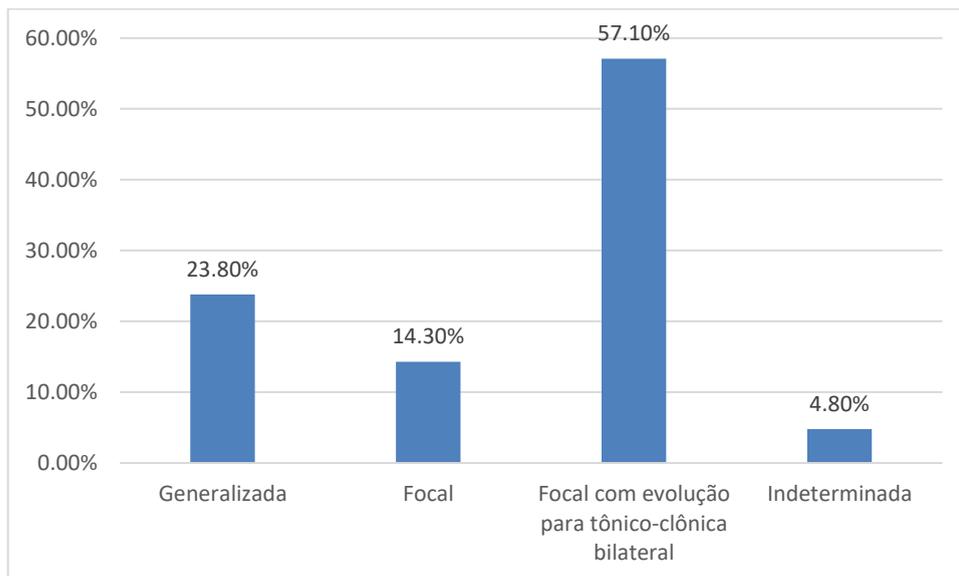


FONTE: O autor (2021).

Dentre aqueles que apresentaram recorrência da crise, o segundo episódio foi classificado como uma crise generalizada motora em 23,8% dos casos, focal motora em 14,3%, focal com evolução para tônico-clônica bilateral em 57,1% e indeterminada em apenas 4,8%. Assim, a crise epiléptica de apresentação tipo focal, com ou sem evolução para tônico-clônica bilateral, permanece sendo o tipo de crise mais frequente entre os participantes (71,4%). Ainda, houve uma redução na frequência de crises indeterminadas, provavelmente relacionada a um maior número de informações disponíveis no momento do segundo episódio, auxiliando na sua classificação.

Entre 42 participantes que apresentaram recorrência da crise epiléptica, dados sobre o número de recidivas estavam disponíveis em 39 casos. Em 46,5%, houve uma única recidiva, sendo infrequente os casos com mais de vinte episódios (2,8%).

GRÁFICO 6: APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA RECORRÊNCIA DE CRISE



FONTE: O autor (2021).

Analisando as variáveis possivelmente relacionadas à recorrência da CE na amostra de crianças neurologicamente normais não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre recorrência e história familiar de epilepsia, estado de vigília, duração ou número de crises na apresentação inicial, classificação da CE,

EEG ou neuroimagem anormais e uso ou não de FAEs no primeiro episódio. Os valores de p relacionados a cada uma dessas variáveis estão listados na Tabela 3 a seguir.

TABELA 3: VALORES DE p RELACIONADOS ÀS VARIÁVEIS ESTUDADAS

(continua)

História familiar de epilepsia	p = 1,00
Estado de vigília	p = 0,79
Duração da crise	p = 0,22
Número de crises	p = 0,57
Classificação da crise	p = 0,86
EEG anormal	p = 0,24
Neuroimagem anormal	p = 0,15
Uso de fármacos antiepilépticos	p = 0,15

FONTE: O autor (2021).

Da mesma forma, foi realizada análise estatística separadamente para a anormalidade atividade epileptiforme (focal e generalizada) encontrada no EEG em comparação ao EEG dentro da normalidade, não tendo significância estatística para como fator de risco para recorrência da crise ($p = 0,32$). Também não foi encontrada significância ao se comparar qual medicação foi utilizada após a primeira CE e a sua recorrência ($p = 0,15$). Outro dado importante é que não houve diferença estatisticamente significativa também em relação ao tempo de seguimento e a recorrência ($p = 0,17$).

No entanto, aqueles participantes que apresentaram a primeira CENP antes de 5 anos de idade apresentaram um risco 2,5 vezes maior de recorrência se comparado àqueles com mais de 5 anos de idade na apresentação (ODDS RATIO 2,55, IC 95%). Outra variável associada ao risco de recorrência foi a via de parto, isto é, participantes que nasceram de parto cesárea apresentaram um risco 3,6 vezes maior de recorrência de crise (ODDS RATIO 3,63, IC 95%) quando comparados aos participantes cuja via de parto foi vaginal.

6 DISCUSSÃO

Uma primeira CENP, como podemos concluir, apresenta uma elevada incidência na população pediátrica, e associa-se, com frequência, a outras comorbidades neurológicas e a um risco aumentado de morte. O presente estudo, pelo seu próprio delineamento, não pode inferir dados sobre a taxa de incidência, mas procura fornecer informações quanto à apresentação e evolução desses casos em crianças neurologicamente normais em um ambiente não controlado, que é, de fato, o que mais se aproxima à realidade do atendimento desses pacientes cotidianamente, seja em hospitais, clínicas ou consultórios médicos. Tais informações visam não só contribuir para o manejo desses pacientes, como também reduzir o impacto psicossocial do evento.

Na presente amostra, o sexo masculino apresentou um discreto predomínio, contando com 55,4% da amostra, porém, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo feminino, o que diverge do encontrado por Hauser (1993) em um estudo que avaliou todas as faixas etárias, mas confirma o achado de Olafsson (2005) ao estudar somente a população pediátrica.

Na população estudada, os pacientes foram divididos em grupos no que se refere à idade, sendo a faixa etária mais frequente para a ocorrência de uma primeira crise a de 5 a 10 anos. Essa faixa etária é, efetivamente, a que apresenta uma maior incidência de crises epiléticas na literatura internacional, descrita por volta de 6 anos de idade (SHINNAR, 1990; PEREIRA, 2014; MAIA, 2017), já no estudo brasileiro de Scotoni (2004) essa idade média foi um pouco superior, porém ainda dentro dessa faixa, sendo de 9,4 anos. Nos estudos realizados apenas com crianças neurologicamente normais, a idade média variou desde 5,8 a 9,7 anos (ARTHUR, 2008; KIM 2015).

A maioria das primeiras crises epiléticas foram de semiologia com início focal, perfazendo 50% da amostra, com ou sem evolução para tônico-clônica bilateral. O tipo de crise tido como indeterminado apresentou uma alta prevalência, de 32,4% do total, fato que pode ser explicado devido à dificuldade em se obter de forma adequada dados que caracterizem a crise na população pediátrica, o que pode ser justificado por uma série de questões, como crises durante o sono não presenciadas;

crises que ocorrem fora do ambiente familiar, como creches e escolas, dependendo do relato de terceiros; dificuldade em se definir o nível de consciência em crianças de baixa idade, entre outros. Já as crises tipo generalizadas corresponderam a uma minoria de 17,6%. Dados quanto à apresentação inicial da primeira crise são divergentes na literatura, mas nos estudos de Daoud (2003) e Kim (2015), que avaliaram exclusivamente crianças sem alterações neurológicas, a apresentação mais comum foi a generalizada. Interessantemente, a apresentação do estudo brasileiro foi semelhante à nossa, com 55,4% de crises focais, 23,5% indeterminadas e 21,1% generalizadas (SCOTONI, 2004). Tal situação pode transparecer características étnicas, genéticas e clínicas em comum entre os dois grupos brasileiros estudados. A importância da semiologia da primeira crise quanto ao risco de recorrência é discutível, com alguns estudos apontando as crises focais como um fator de risco (MIZOROGI, 2015; DAOUD, 2003; SHINNAR, 1990), o que não foi verificado no presente estudo.

A definição de SE utilizada aqui foi aquela descrita por Trinka (2015), utilizando o momento “t1” de 5 minutos, a partir do qual a crise foi considerada uma crise prolongada. A prevalência encontrada de SE de acordo com a definição adotada pelo estudo foi de 63,4%, contudo, vale ressaltar que esse dado está diretamente relacionado ao relato de pais e cuidadores, portanto, torna-se um dado subjetivo e que pode não corresponder de forma fidedigna à realidade.

A maioria dos casos aqui relatados ocorreu enquanto o paciente estava em vigília, sendo somente de 30% a taxa de crises que ocorreram durante o sono. No estudo realizado em Portugal por Maia (2017), esse número correspondeu a 25%, e no estudo brasileiro de Scotoni (2004) a 22,5%. Em ambos, a ocorrência de crise durante o sono foi considerada um fator de risco para a recorrência, o que não foi confirmado em nossa amostra. Cerca de metade de nossos participantes apresentou um histórico familiar de epilepsia, incluindo familiares de 1º e 2º graus. Esse dado é inconstante na literatura, variando de 44% a 16,4%, o que, hipoteticamente, pode relacionar-se à natureza do estudo, uma vez que análises retrospectivas podem carecer dessa informação. Apesar de a natureza do nosso trabalho ser justamente retrospectiva, o questionamento acerca da história familiar de epilepsia é um item obrigatório na anamnese realizada no ambulatório de Primeira Crise, o que pode ter contribuído, juntamente com a inclusão de familiares de 2º grau, para a nossa alta

taxa. Apenas no estudo realizado por Daoud (2003) na Jordânia a história familiar de epilepsia foi considerada um fator de risco para recorrência, entretanto, por questões socioculturais, existe uma alta taxa de consanguinidade nessa população, o que pode ter interferido indiretamente na análise.

Menos de 10% da nossa amostra apresentava história prévia de crises febris, um valor semelhante ao relatado na literatura (MAIA, 2017; SCOTONI, 2004; KIM, 2015; PEREIRA, 2014). Apenas no estudo de Geerts (2010) esse dado se revelou significativo, sendo um fator preditivo importante na determinação de refratariedade da epilepsia, não descrito sua importância quanto à recorrência.

Em apenas 3,3% dos participantes que realizaram neuroimagem (n = 61), seja TAC ou RNM, foi encontrada uma etiologia estrutural bem definida como causa da crise epiléptica. No estudo de Arthur (2009), também realizado apenas em crianças neurologicamente normais, esse valor foi superior, de 16%, contudo, foi utilizada somente RNM, cuja sensibilidade e especificidade são superiores à TAC para a identificação de determinadas lesões estruturais, como malformações do desenvolvimento cortical, que são francamente relacionadas à epilepsia. Em seu estudo, o risco de recorrência de crise esteve associado à alteração de neuroimagem apenas nos primeiros 9 meses de seguimento. Em nosso estudo, no entanto, devido ao baixo número de casos, não foi possível realizar uma avaliação estatística sobre tal item.

Um elevado número de participantes recebeu FAEs logo após a primeira crise no presente estudo. Tal situação pode refletir um conjunto de questões, como a prática de tratamento do serviço em si, uma população em acompanhamento com um alto número de fatores de risco descritos na literatura e um difícil acesso a serviços médicos, considerando que aproximadamente 50% da amostra era proveniente da região metropolitana da cidade de Curitiba ou de cidades do interior do estado do Paraná. Em uma recente revisão sistemática realizada pela Cochrane, o tratamento antiepiléptico logo após uma primeira crise pareceu reduzir o risco de recorrência quando comparado a placebo e a ausência de tratamento, aumentando a probabilidade de remissão ao longo de 5 anos, entretanto, não muda o prognóstico a longo prazo do quadro e aumenta a incidência de efeitos adversos secundários à medicação (LEONE, 2016). É importante destacar que 1/3 dos participantes do estudo que receberam medicação antiepiléptica apresentou algum efeito colateral, como

alterações de humor e intolerância gastrointestinal, e ressaltamos, ainda, que o tratamento com FAEs não alterou o risco de recorrência para a nossa amostra de crianças neurologicamente normais. Da mesma forma, no estudo prospectivo de Shinnar (1990), o tratamento após a primeira crise também não alterou o risco de recorrência. Porém, seu número de crianças recebendo medicação antiepiléptica era baixo, o que pode ter falseado os resultados. No estudo de Maia, 46% receberam medicação antiepiléptica, contudo, não foi realizada uma análise estatística entre os grupos com e sem medicação para avaliar se os pacientes que receberam a medicação especificamente apresentaram uma menor taxa de recorrência.

Todos os participantes do estudo realizaram um EEG inicial, sendo cerca de 45% dentro da normalidade. Os demais apresentaram alguma alteração, seja atividade epileptiforme (33,7%) ou anormalidades inespecíficas (21,6%). No estudo de Shinnar (1994), um dos primeiros a avaliar as alterações eletroencefalográficas em crianças com uma primeira crise, 42% dos participantes apresentavam um EEG inicial alterado, sendo mais comum naqueles com crises sintomáticas remotas, crises focais e crianças com mais de 3 anos de idade, concluindo que mesmo crianças com uma crise epilética única apresentam uma alta taxa de anormalidades no EEG. Maia (2017) encontrou uma taxa de 45% de sua amostra com anormalidades epileptiformes no EEG, sendo a maior parte constituída por anormalidades epileptiformes focais (72,1%). Assim, nos estudos acima relacionados, houve um alto número de participantes com anormalidades eletroencefalográficas após uma primeira crise. Indo de encontro a tais dados, em um estudo brasileiro feito exclusivamente com crianças com crises ditas “criptogênicas”, apenas 22% dos participantes apresentaram alterações eletroencefalográficas, a maioria de caráter epileptiforme (SCOTONI, 2004). Vale frisar que cerca de um terço desses EEGs alterados se relacionou a atividade epileptiforme descrita como “rolândica”, que está frequentemente associada a um Síndrome Epilética da infância (Epilepsia centro-temporal autolimitada da infância). Com as classificações atuais, os participantes com esses dados clínico-eletroencefalográficos receberiam o diagnóstico de epilepsia, independentemente de terem apresentado apenas um episódio de crise epilética.

Quando se analisa o EEG como um fator de risco para a recorrência de crise, há na literatura, de uma forma geral, concordância quanto à sua importância, considerando-o como um dos principais fatores de risco para recorrência de crise

quando a n o r m a l (SHINAR, 1990 e 1994; SCOTONI, 2004; PEREIRA, 2014, MIZOROGI, 2015; KANEMURA, 2015; MAIA, 2017). Esse dado, interessadamente, não foi confirmado pelo nosso estudo, o qual não encontrou uma relação entre um EEG alterado e a recorrência de crise epiléptica na população de crianças neurologicamente normais. Do mesmo modo, quando Arthur (2008) e Kim (2015) estudaram exclusivamente crianças neurologicamente normais, e o EEG perdeu sua importância também nesses estudos no que se refere ao seu papel como fator de risco para recorrência. É digno de nota que em ambos os estudos citados cerca de 45% dos casos apresentou um EEG inicial alterado, isto é, um valor dentro do esperado de acordo com demais estudos, assim como o valor encontrado no nosso. Esse dado, que, inicialmente, parece entrar em conflito com as pesquisas prévias, pode ser explicado, ao menos em parte, devido ao critério de seleção dos pacientes, uma vez que no nosso e no de Arthur (2008) e de Kim (2015) foram incluídas somente crianças neurologicamente normais. No entanto, para melhor definição do EEG como um fator de risco ou não nessa população específica, o ideal seria a realização de um estudo de natureza prospectiva.

A taxa de recorrência encontrada em nossos participantes para uma segunda crise epiléptica foi de 56,7%, atingindo, assim, uma discreta maioria da amostra. Na maior parte dos estudos, todavia, esse valor fica entre 30 e 40% (SHINNAR, 1990; SHINNAR, 1994; DAOUD, 2003; SCOTONIA, 2004; PEREIRA, 2014; KANEMURA, 2015, MAIA, 2017). Somente nos estudos realizados no Japão essa taxa de recorrência foi semelhante à nossa, por volta de 55% (Kanemura, 2015; Mizorogi, 2015). Os estudos citados até então foram realizados em crianças com uma primeira crise epiléptica independente do exame neurológico. Quando nos retemos aos estudos em crianças neurologicamente normais, como esperaríamos, esse valor assemelha-se ao nosso, sendo no de Arthur (2008) de 66,5% e no de Kim (2015) de 63,7%. Essas discrepâncias quanto à taxa de recorrência podem estar relacionadas à forma de recrutamento e seleção de pacientes, distintas definições operacionais utilizadas, tempo médio de seguimento, uso ou não de tratamento antiepilético, entre outros. Uma hipótese que deve ser questionada é se justamente a população estudada, ou seja, a de crianças neurologicamente normais, não possui, então, um comportamento distinto quanto à recorrência, o que teria implicância direta em seu tratamento.

Em relação ao período de maior chance de recorrência de crise, é unanimidade que os dois primeiros anos após um primeiro evento é o período de maior risco, em especial o primeiro ano. Esse foi o caso do estudo de Mizorogi (2015), no qual 95,2% dos participantes recorreram nos primeiros dois anos, com um tempo médio para recorrência de 7,3 meses. Para Shinnar (1990), o tempo médio para recorrência foi de 9,2 meses, para Scotoni (2004), de 12 meses, e para Maia (2017) 80% dos casos recorreram nos primeiros 6 meses após a primeira crise. Da mesma forma, em nosso estudo, a maioria das recorrências ocorreu entre o segundo e o sexto mês após o primeiro episódio (47,6%) e em 80% dos participantes a nova crise ocorreu no primeiro ano.

Sidenvall (2001) avaliou fatores de risco pré e perinatais para a uma primeira crise não provocada na infância, e encontrou uma associação positiva com sangramento vaginal, idade gestacional e parto cesárea. Já os fatores de risco para a recorrência da crise epiléptica nos diferentes estudos já citados e, de forma inconsistente entre eles, incluem menor idade no momento da primeira crise, crises parciais, EEG alterado ou com atividade epileptiforme focal, ocorrência da crise durante o sono, etiologia sintomática remota e história familiar de epilepsia. Em nossa pesquisa, no entanto, nenhum desses fatores foi estatisticamente significativo para a recorrência de crise, assim como, mais uma vez, nos estudos de Arthur (2008) e Kim (2015), feitos também com crianças sem alterações neurológicas. No primeiro, uma alteração significativa na RNM foi considerada um fator risco apenas no seguimento de 9 meses e o EEG não foi considerado fator de risco em nenhum momento do estudo; no segundo, não houve associação com história familiar de epilepsia, anormalidade eletrencefalográfica ou na RNM de encéfalo.

Nosso estudo não encontrou uma associação estatisticamente significativa entre recorrência e história familiar de epilepsia, histórico de crise febril, estado de vigília, duração ou número de crises na apresentação, classificação da primeira crise epiléptica, EEG ou neuroimagem anormais e uso ou não de FAEs após o primeiro episódio (TABELA 3). No entanto, foi encontrada uma associação significativa entre o parto cesárea e uma idade inferior a 5 anos no momento da primeira crise.

Em relação ao parto cesárea, já foi descrito na literatura sua associação com uma primeira crise epiléptica (SIDENVALL, 2001), porém, não com a recorrência de crise em si. Em nosso estudo, os participantes que nasceram de parto cesárea

apresentaram um risco 3,6 vezes maior de recorrência de crise quando comparados àqueles que nasceram de parto vaginal (ODDS RATIO 3,63, IC 95%). Entretanto, esse dado parece tratar-se de uma associação fortuita quando consideramos que a realização do parto cesárea possui indicações precisas relacionadas tanto ao sofrimento materno como ao fetal, relacionando-se em última análise, então, a possíveis fatores de risco que possam ocorrer nos períodos pré e perinatais, como hipóxia intrauterina.

Quanto à idade de apresentação da crise, Pereira (2014) encontrou uma associação inversa à nossa, isto é, quanto menor a idade na apresentação da primeira crise, menor o risco de recorrência subsequente. Nossos participantes com uma primeira crise antes dos 5 anos de idade apresentaram um risco 2,5 vezes maior de recorrência quando comparados àqueles com mais de 5 anos na apresentação inicial (ODDS RATIO 2,55, IC 95%). Em um estudo recentemente publicado que avaliou o risco de recorrência precoce, ou seja, em 14 dias após a primeira crise epiléptica, idade inferior a 3 anos foi associada de forma independente a uma maior chance de recorrência nesse período (GOLDBERG, 2018), mas essa análise não foi feita a longo prazo. Uma possível explicação para o nosso achado seria relacionada à imaturidade cerebral já sabidamente encontrada nessas crianças de baixa idade, que pode agir de modo a reduzir o limiar convulsivo devido a um desequilíbrio entre os mecanismos excitatórios e inibitórios cerebrais (RAKHADE, 2009).

Concluimos que em crianças neurologicamente normais a ocorrência do primeiro evento epiléptico antes dos 5 anos de idade foi o único fator de risco estatisticamente significativo relacionado à recorrência de crises.

Não obstante, algumas considerações pertinentes devem ser realizadas quanto ao nosso estudo. Primeiro, trata-se de um estudo de delineamento retrospectivo, baseado em dados de prontuários, o que pode alterar os resultados encontrados, em especial, por falta de dados. Por outro lado, justamente por ser retrospectivo, existe a possibilidade de realizar uma nova análise dos dados disponíveis, reclassificando-os conforme as novas definições operacionais, reduzindo o risco de viés de classificação semiológica. Além disso, para reduzir um possível viés de seleção, optou-se por critérios restritos de inclusão e exclusão, procurando a homogeneização do grupo a ser estudado. Tal decisão possui pontos positivos, como o aumento da validade interna de nosso estudo, mas também negativos, como a

redução da validade externa, reduzindo a capacidade de generalização de nosso estudo para outros segmentos da população. Com esses critérios restritos também houve uma redução do número de participantes, com a nossa amostra atingindo apenas 74 indivíduos. Um outro ponto positivo desse estudo é que ele se aproxima da realidade de atendimento dessas crianças no Brasil, incluindo crianças que receberam medicação antiepiléptica e crianças sem tratamento.

Dessa forma, estudos prospectivos que acompanhem especificamente crianças neurologicamente normais após uma primeira crise epiléptica não provocada serão essenciais para confirmar, ou não, os nossos achados.

7 CONCLUSÕES

1. Do ponto de vista clínico, crianças neurologicamente normais com uma primeira CENP frequentemente se apresentam com crises focais, únicas nas primeiras 24 horas e em vigília. A faixa etária mais comum para a ocorrência da crise foi entre 5 e 10 anos de idade. Na maioria dos casos, há alterações eletroencefalográficas, e, na minoria, de neuroimagem. Há, nessa população, uma alta taxa de recorrência de crise, atingindo a maioria da nossa amostra, contudo, a refratariedade ao tratamento antiepiléptico é incomum.

2. Não foi achada uma associação positiva com história familiar de epilepsia, histórico de crise febril, estado de vigília, duração ou número de crises na apresentação, classificação da primeira CENP e EEG ou neuroimagem anormais. Da mesma forma, o tratamento com FAEs não alterou o risco de recorrência. O único fator de risco para recorrência de crise encontrado em nossa amostra foi idade inferior a 5 anos no momento da apresentação inicial.

REFERÊNCIAS

Åndell, E., Tomson, T., Carlsson, S., Hellebro, E., Andersson, T., Adelöw, C., & Åmark, P. (2015). The incidence of unprovoked seizures and occurrence of neurodevelopmental comorbidities in children at the time of their first epileptic seizure and during the subsequent six months. *Epilepsy research, 113*, 140-150.

Arthur, T. M., DeGrauw, T. J., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Kalnin, A., Austin, J. K., & Dunn, D. W. (2008). Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children. *Epilepsia, 49*(11), 1950-1954.

Beghi, E., & Hesdorffer, D. (2014). Prevalence of epilepsy—an unknown quantity. *Epilepsia, 55*(7), 963-967.

Berg, A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia, 52*, 7-12.

Bompori, E., Niakas, D., Nakou, I., Siamopoulou-Mavridou, A., & Tzoufi, M. S. (2014). Comparative study of the health-related quality of life of children with epilepsy and their parents. *Epilepsy & Behavior, 41*, 11-17.

Borges, M. A., Min, L. L., Guerreiro, C. A., Yacubian, E. M., Cordeiro, J. A., Tognola, W. A., ... & Zanetta, D. M. T. (2004). Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria, 62*(2A), 199-204.

Daoud, A. S., Ajloni, S., El-Salem, K., Horani, K., Otoom, S., & Daradkeh, T. (2004). Risk of seizure recurrence after a first unprovoked seizure: a prospective study among Jordanian children. *Seizure, 13*(2), 99-103.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482.

Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530.

Geerts, A., Arts, W. F., Stroink, H., Peeters, E., Brouwer, O., Peters, B., ... & Van Donselaar, C. (2010). Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*, *51*(7), 1189-1197.

Goldberg, L. R., Kernie, C. G., Lillis, K., Bennett, J., Connors, G., Macias, C. G., ... & Dayan, P. S. (2018). Early recurrence of first unprovoked seizures in children. *Academic Emergency Medicine*, *25*(3), 275-282.

Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, *34*(3), 453-458.

Hauser, W. A., Rich, S. S., Lee, J. R. J., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1998). Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *New England Journal of Medicine*, *338*(7), 429-434.

Hirtz, D., Ashwal, S., Berg, A., Bettis, D., Camfield, C., Camfield, P., ... & Shinnar, S. (2000). Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*, *55*(5), 616-623.

Kanemura, H., Sano, F., Ohyama, T., Mizorogi, S., Sugita, K., & Aihara, M.

(2015). EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure. *Epilepsy Research*, 115, 58-62.

Kim, H., Oh, A., de Grauw, X., & de Grauw, T. J. (2016). Seizure recurrence in developmentally and neurologically normal children with a newly diagnosed unprovoked seizure. *Journal of child neurology*, 31(4), 421-425.

Leone, M. A., Giussani, G., Nevitt, S. J., Marson, A. G., & Beghi, E. (2016). Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

Maia, C., Moreira, A. R., Lopes, T., & Martins, C. (2017). Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 93(3), 281-286.

Mendes, T. P., Crespo, C. A., & Austin, J. K. (2017). Family cohesion, stigma, and quality of life in dyads of children with epilepsy and their parents. *Journal of pediatric psychology*, 42(6), 689-699.

Mizorogi, S., Kanemura, H., Sano, F., Sugita, K., & Aihara, M. (2015). Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatrics International*, 57(4), 665-669.

Nashef, L. (1997). Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*, 38, S6-S8.

Noronha, A. L., Borges, M. A., Marques, L. H., Zanetta, D. M., Fernandes, P. T., De Boer, H., ... & Li, L. M. (2007). Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*, 48(5), 880-885.

Oka, E., Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., Murakami, N., Kobayashi, K., & Ogino,

T. (2006). Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*, 47(3), 626-630.

Olafsson, E., Ludvigsson, P., Hesdorffer, D., Kjartansson, O., Hauser, W. A., & Gudmundsson, G. (2005). Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *The Lancet Neurology*, 4(10), 627-634.

Pereira, C., Resende, C., Fineza, I., & Robalo, C. (2014). A 15-year follow-up of first unprovoked seizures: a prospective study of 200 children. *Epileptic Disorders*, 16(1), 50-55.

Puka, K., Tavares, T. P., Anderson, K. K., Ferro, M. A., & Speechley, K. N. (2018). A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 82, 38-45.

Rakhade, S. N., & Jensen, F. E. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 5(7), 380.

Sampaio, L. P., Caboclo, L. O. S., Kuramoto, K., Reche, Â., Yacubian, E. M. T., & Manreza, M. L. G. (2010). Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. *Pediatric neurology*, 42(2), 111-117.

Sartori, S., Nosadini, M., Tessarin, G., Boniver, C., Frigo, A. C., Toldo, I., ... & Da Dalt, L. (2019). First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(1), 82-90.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.

Scotoni, A. E., Manreza, M. L., & Guerreiro, M. M. (2004). Recurrence after a first unprovoked cryptogenic/idiopathic seizure in children: a prospective study from Sao Paulo, Brazil. *Epilepsia*, *45*(2), 166-170.

Shinnar, S., Berg, A. T., Moshé, S. L., Petix, M., Maytal, J., Kang, H., ... & Hauser, W. A. (1990). Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*, *85*(6), 1076-1085.

Shinnar, S., Kang, H., Berg, A. T., Goldensohn, E. S., Hauser, W. A., & Moshé, S. L. (1994). EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, *35*(3), 471-476.

Sidenvall, R., Forsgren, L., Blomquist, H. S., & Heijbel, J. (1993). A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatrica*, *82*(1), 60-65.

Sidenvall, R., Heijbel, J., Blomquist, H. K., Nyström, L., & Forsgren, L. (2001). An Incident Case–Control Study of First Unprovoked Afebrile Seizures in Children: A Population-Based Study of Pre-and Perinatal Risk Factors. *Epilepsia*, *42*(10), 1261-1265.

Sillanpää, M., Jalava, M., Kaleva, O., & Shinnar, S. (1998). Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *New England Journal of Medicine*, *338*(24), 1715-1722.

Sillanpää, M., & Shinnar, S. (2013). SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *28*(2), 249-255.

Sokka, A., Olsen, P., Kirjavainen, J., Harju, M., Keski-Nisula, L., Räisänen, S., ... & Kälviäinen, R. (2017). Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia open*, *2*(1), 76-83.

Steer, S., Pickrell, W. O., Kerr, M. P., & Thomas, R. H. (2014). Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. *Epilepsia*, *55*(10), 1634-1641.

Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., ... & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, *56*(10), 1515-1523.

Waalder, P. E., Blom, B. H., Skeidsvoll, H., & Mykletum, A. (2000). Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia*, *41*(7), 802-810.

Wirrell, E., Wong-Kisiel, L., Mandrekar, J., & Nickels, K. (2012). Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*, *53*(9), 1563-1569.

APÊNDICE 1 – MODELO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

PROTOCOLO PRIMEIRA CRISE

Data da 1ª consulta: _____

Data de nascimento: _____

Nome: _____ RG: _____

Nome da mãe: _____ Sexo: _____

Procedência: _____ Protocolo: _____

Idade atual: _____ Idade da primeira crise: _____

História familiar de Epilepsia (1º e 2º graus): _____

Classificação da crise na 1ª consulta: _____

Etiologia: _____

Duração da 1ª crise: _____

Estado de vigília: _____

Fatores desencadeantes: _____

Histórico de crise febril: _____

Exame neurológico alterado? Descreva _____

Data e resultado do 1º EEG: _____

Demais EEG: _____

Data e resultado de neuroimagem (especificar se TC ou RNM): _____

Uso de medicação após 1º episódio? _____

Se sim, qual? _____

Efeitos colaterais: _____

Controle das crises? _____

Necessitou adicionar segunda medicação? _____

Queixas comportamentais? _____

Avaliação neuropsicológica

Medicação: _____ Idade: _____

Resultado: _____

Comorbidades e outras medicações: _____

Antecedentes gineco-obstétricos:

Intercorrências na gestação: _____

Uso de medicamento: _____

Intercorrências no parto: _____

IG: _____ Parto: _____ Apgar: _____ PC: _____

Recorrência (2° episódio): _____ Data: _____

Classificação da 2ª crise: _____

Número de recidivas (≤ 10 ; 10-19; ≥ 20): _____

Remissão (2 anos sem crises): _____

Período sem crise: _____

Tempo de seguimento: _____