
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**VALOR PREDITIVO DO EEG SEQÜENCIAL
REALIZADO NO PERÍODO NEONATAL
PARA PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO DE
RECÉM-NASCIDOS COM CRISES
CONVULSIVAS**

RICHARD LESTER KHAN

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Magda Lahorgue Nunes

Porto Alegre, 2006

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

K45v Khan, Richard Lester

Valor preditivo do EEG seqüencial realizado no período neonatal para prognóstico neurológico de recém-nascidos com crises convulsivas / Richard Lester Khan; orient Magda Lahorgue Nunes. Porto Alegre: PUCRS; 2006.

94f.: tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. ELETROENCEFALOGRAFIA. 2. ELETROENCEFALOGRAFIA SEQUENCIAL. 3. EPILEPSIA. 4. CRISES CONVULSIVAS. 5. DEFICIÊNCIAS DO DESENVOLVIMENTO. 6. PROGNÓSTICO. 7. RECÉM-NASCIDO. 8. NEONATOLOGIA. 9. ESTUDOS DE COORTES. 10. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. 11. HIPOXIA-ISQUEMIA ENCEFÁLICA. I. NUNES, MAGDA LAHORGUE. II. TÍTULO.

C.D.D. 616.845
C.D.U. 616.8-009.24-053.31(043.3)
N.L.M. WL 150

Para Gleide, meu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste estudo e, em especial:

A Deus, soberano sobre todas as coisas.

À minha esposa Gleide, pelo carinho, companheirismo e sugestões na elaboração do trabalho.

À minha querida irmã, Patrícia Khan, pelo seu precioso auxílio, sempre presente em todas as etapas de minha formação.

Aos meus pais, pelo amor e compreensão.

Ao Dr. Luís Fernando Garcias da Silva, que me disponibilizou o banco de dados para a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Neurologia que me permitiu fácil acesso aos bancos de dados.

Ao Dr. Jaderson Costa da Costa e a todos os médicos do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pela oportunidade de conviver e estudar em seu Serviço.

Ao Dr. Gilberto Trentin, por seus valiosos ensinamentos no início de minha jornada na área de Neurofisiologia Clínica.

Ao Dr. Irênio Gomes que, com tranqüilidade e competência, me conduziu na análise dos dados.

À bibliotecária Rosária Maria Lúcia Prena Geremia, pelo profissionalismo na elaboração da ficha catalográfica e em suas sugestões

sempre pertinentes.

À professora Maria Rita Quintella, pela revisão do texto.

A todos os colegas e amigos, pelo incentivo e carinho durante todo o período de realização deste estudo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Professora Doutora Magda Lahorgue Nunes, pelo profissionalismo e dedicação com que me orientou neste estudo, por suas sugestões sempre relevantes, conhecimentos e experiência transmitidos durante o Curso de Eletroencefalografia Neonatal, por seu exemplo de competência e compromisso com a pesquisa científica.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 EEG e Prognóstico.....	3
1.2 Crises convulsivas no período neonatal.....	7
1.2.1 Fisiopatologia das crises convulsivas neonatais.....	8
1.2.2 Classificação das crises convulsivas neonatais.....	9
1.3 Histórico e EEG neonatal	11
1.3.1 Escola gaúcha de EEG neonatal	13
1.4 Ontogênese do sono neonatal	13
1.5 Sono.....	17
1.5.1 Conceito.....	17
1.5.2 Sono e recém nascido	18
1.5.3 Organização do padrão sono-vigília	19
1.5.4 Estágios do sono do recém-nascido	20

1.5.5 Características eletroencefalográficas do sono REM e NREM do recém-nascido	21
1.5.6 Vigília do recém-nascido e EEG	22
1.6 Termos comuns para interpretação do EEG neonatal	23
1.7 Glossário essencial para o EEG neonatal.....	23
1.8 Classificação do EEG neonatal anormal	27
1.8.1 Anormalidades do ritmo de base	27
1.8.2 Classificação dos padrões paroxísticos	30
1.8.2.1 Transientes paroxísticos normais	30
1.8.2.2 Transientes paroxísticos anormais	30
1.8.2.3 Paroxismo não ictal.....	31
1.8.2.4 Paroxismo anormais com ou sem correlação ictal.....	32
1.8.2.5 Descargas ictais.....	33
1.8.3 Anormalidades na organização dos estados do sono e na maturação do EEG	36
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo principal.....	41
3.2 Objetivos secundários	41
4 PACIENTES E MÉTODOS	43
4.1 População em estudo	44

4.1.1 Critérios de inclusão	45
4.1.2 Critérios de exclusão	45
4.2 Diagnósticos.....	45
4.3 Definições	47
4.4 Análise dos EEGs	47
4.5 EEG seqüencial.....	48
4.5.1 Classificação do EEG seqüencial	48
4.5.2 EEG seqüencial e prognóstico.....	49
4.5.3 EEG seqüencial e padrão	49
4.5.4 Padrão do EEG e prognóstico	50
4.6 Desenho da pesquisa	51
4.7 Variáveis em estudo.....	51
4.8 Análise estatística	52
5 RESULTADOS	54
5.1 População	55
5.2 Tempo de Realização do 1º. EEG.....	56
5.3 EEG seqüencial.....	56
5.4 Tipo de crise convulsiva	57
5.5 Causas	57
5.6 Primeiro EEG e prognóstico.....	59
5.7 Ritmo de base do primeiro EEG e prognóstico	60
5.8 EEG seqüencial e prognóstico	61

5.9 Alteração de um padrão específico em pelo menos um dos EEGS e prognóstico.....	65
6 DISCUSSÃO.....	70
6.1 Introdução	70
6.2 EEG seqüencial e prognóstico	71
7 CONCLUSÕES.....	79
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
ANEXOS	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características eletroencefalográficas do sono REM /NREM de acordo com a IG em semanas	26
Tabela 2 - Causas das crises convulsivas.....	58
Tabela 3 - Relação entre o padrão do primeiro EEG e prognóstico	59
Tabela 4 - Relação entre o ritmo de base do primeiro EEG e prognóstico	60
Tabela 5 - EEG seqüencial e prognóstico	61
Tabela 6 - Relação entre o EEG seqüencial e a epilepsia	62
Tabela 7 - Relação entre o ritmo de base seqüencial e o tipo de epilepsia	63
Tabela 8 - Risco relativo entre ritmo de base seqüencial e desfecho.....	64
Tabela 9 - Relação entre o ritmo de base do EEG seqüencial e o prognóstico.....	64
Tabela 10 - Relação entre EEG seqüencial e causas das crises convulsivas	65

Tabela 11 - Relações entre alterações específicas encontradas em pelo menos um dos EEG e prognóstico.....	67
Tabela 12 - Risco relativo entre surto supressão em pelo menos um dos EEG e prognóstico	68
Tabela 13 - Relação entre paralisia cerebral, EEG seqüencial, tipo de crise, etiologia, epilepsia e óbito	68

LISTA DE ABREVIATURAS

A-A	anormal-anormal
ADRF	atividade delta rítmica frontal
AVEI	acidente vascular encefálico-isquêmico
DNPM	desenvolvimento neuropsicomotor
EEG	eletroencefalograma
EEIP	encefalopatia epiléptica infantil precoce
EGS	epilepsia generalizada sintomática
EHI	encefalopatia hipóxico-isquêmica
EIM	erros inatos de metabolismo
EMG	eletromiografia
EMP	encefalopatia mioclônica precoce
EOG	eletroculograma
ESF	epilepsia sintomática focal
HIC	hemorragia intracraniana
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
IIS	intervalo intersurto

INDEF	indefinida
NREM	<i>non rapid eyes movements</i> ou sono sem movimentos oculares rápidos
OAT	onda aguda temporal
ONN	óbito neonatal
OPN	óbito pós-neonatal
PC	paralisia cerebral
PLEDS	<i>periodic lateralized epileptiform discharges</i> ou descargas periódicas lateralizadas
PMT	prematureo
RB	ritmo de base
REM	<i>rapid eyes movements</i> ou sono com movimentos oculares rápidos
RN	recém-nascido
RR	risco relativo
SNC	sistema nervoso central
SS	surto-supressão
UTI	unidade de terapia intensiva

RESUMO

Objetivos: Avaliar a relação entre o EEG seqüencial no período neonatal com o prognóstico em recém-nascidos com crises convulsivas para a identificação de características preditivas eletroencefalográficas no prognóstico neurológico.

Pacientes e métodos: Duas coortes históricas de 259 recém-nascidos com crises convulsivas da mesma unidade de terapia intensiva neonatal acompanhados no Ambulatório de Neurodesenvolvimento do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre-RS. A primeira incluiu neonatos nascidos entre janeiro de 1987 e dezembro de 1997, enquanto a segunda estava integrada por RNs nascidos entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003. O registro dos EEGs dos RNs que atendiam os critérios de inclusão foram analisados e classificados de acordo com Lombroso⁸. O EEG seqüencial foi classificado em quatro grupos (normal-normal, anormal-normal, anormal-anormal, normal-anormal).

Resultados: Cinquenta e oito (58) recém-nascidos fizeram parte do estudo. O tipo de crise convulsiva mais comum foi a clônica focal e a maioria dos RNs (93,2%) apresentou crises na primeira semana de vida. Encefalopatia hipóxico-isquêmica foi a principal etiologia encontrada. Epilepsia pós-neonatal foi diagnosticada em 24 crianças (41,4%). Observou-se relação estatisticamente significativa quando o primeiro EEG apresentava padrão anormal com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ($p=0,030$) e óbito pós-neonatal ($p=0,030$).

O ritmo de base do primeiro EEG apresentou diferença significativa em relação ao atraso do DNPM ($p=0,041$). A relação entre EEG (anormal-anormal, normal-anormal) e epilepsia foi estatisticamente significativa ($p=0,015$). O ritmo de base anormal seqüencial foi estatisticamente significativo para epilepsia (RR=1,8, IC 95% =1,03-3,0) e atraso de neurodesenvolvimento neuropsicomotor (RR=2,20, IC 95% =1,3-3,0). O padrão de surto-supressão foi preditivo para epilepsia ($p=0,013$) e óbito pós-neonatal ($p=0,034$). Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre o tipo de crise convulsiva neonatal e os desfechos em estudo.

Conclusão: A anormalidade do ritmo de base em pelo menos um dos EEGs ou anormalidade seqüencial do ritmo de base mostrou-se mais importante para a determinação de prognóstico neurológico do que a anormalidade ictal ou anormalidade na organização do sono. A encefalopatia hipóxico-isquêmica foi a principal causa das convulsões neonatais, sendo que o primeiro EEG deste grupo de recém nascidos constituiu-se em um forte preditor para atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. A identificação de recém-nascidos de risco na UTI neonatal, sobretudo aquelas com crises convulsivas que apresentaram EEG seqüencial na relação anormal-anormal, normal-anormal foi um importante fator indicativo do prognóstico neurológico reservado, principalmente relacionado à epilepsia pós-neonatal, relação esta que tem tendência a aumentar quando a etiologia das crises convulsivas estiver relacionada à encefalopatia hipóxico-isquêmica. Os achados desta pesquisa sugerem que o EEG seqüencial no período neonatal apresenta um valor preditivo para o prognóstico de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia e óbito pós-neonatal quando comparado com a realização de um único EEG.

Palavras Chaves: crises convulsivas; recém-nascido; eletroencefalografia seqüencial; prognóstico

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the relationship of sequential neonatal EEG with prognosis in neonates with seizures in order to identify polygraphic features predictive of neurological outcome.

Methods - Two historical cohorts of 259 neonates with seizures from the same neonatal intensive care unit and who had follow-up at the Neurodevelopment Clinic of the Hospital São Lucas, PUCRS in Port Alegre/RS. The first included neonates born between January 1987 and December 1997, the second, neonates born between January 1999 and December 2003. The EEG recordings of the neonates who attended the inclusion criteria were analyzed and classified according to Lombroso.⁸ The sequential recordings were classified into four groups (normal - normal, abnormal - normal, abnormal - abnormal, normal - abnormal).

Results: Fifty eight newborns were included in the study. The most common type of seizure was focal clonic and the majority of the neonates (93,2 %) had onset in the first week. Hypoxic ischemic encephalopathy was the main etiology. Postnatal epilepsy was diagnosed in 24 infants (41,4 %). There was a statistically significant relationship between the first EEG with abnormal patterns and neurodevelopmental delay ($p = 0,030$) and postnatal death ($p = 0,030$). The background activity of the first EEG presented significant difference in relation to neurodevelopmental delay ($p=0,041$). The relationship between sequential EEG (abnormal - abnormal, normal - abnormal) and epilepsy was statistically significant ($p = 0,015$). Sequential abnormal background patterns, were statistically significant to epilepsy (RR = 1,8, 95% IC = 1,03-3,0) and neurodevelopmental delay (RR=2,20, 95% IC =1,3-3,0). Burst suppression pattern was predictive of epilepsy ($p=0,013$) e postnatal death ($p=0,034$). No statistically significant relationship was found between the type of neonatal seizure and outcome of the study.

Conclusion: The abnormal background activity in at least one EEG or abnormal sequential background activity is more important to determine neurological outcome than abnormal ictal activity or abnormality in the organization of sleep state. Hypoxic ischemic encephalopathy was the leading cause of neonatal seizures and the first EEG of this group of neonates was a strong predictor of neurodevelopmental delay. The identification of neonates at risk in the neonatal intensive care unit, mainly those with seizures who presented sequential EEG with the relation abnormal – abnormal and normal – abnormal was an important factor to indicate reserved neurological prognosis, related principally to post neonatal epilepsy, a relationship which has the tendency of increasing when the etiology of the seizure is related to Hypoxic ischemic encephalopathy. Our findings of this study suggest that sequential EEG in the neonatal period presents more predictive value for prognosis of neurodevelopmental delay, epilepsy and post neonatal death than a single EEG recording

Key words: seizures; newborn; sequential electroencephalography; prognosis.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O eletroencefalograma (EEG) no período neonatal está firmemente estabelecido como uma técnica não-invasiva para a avaliação de neonatos considerados de risco e para o estudo de eventos ontogenéticos relacionados ao desenvolvimento normal, sobretudo ao desenvolvimento anormal do sistema nervoso central (SNC) no período mais precoce da existência pós-natal.^{1,2-7}

O EEG é sobremaneira indicado para avaliação de recém-nascidos (RNs) com crises convulsivas, mostrando-se superior à avaliação clínica na detecção precoce e prognóstico da disfunção cerebral.⁸⁻¹⁰

Trata-se do primeiro exame indicado para identificar crises convulsivas não-detectadas clinicamente e oferece parâmetros na avaliação de lesão transitória ou permanente do SNC. Além de muito importante na previsão do prognóstico de disfunções cerebrais, o EEG é, inúmeras vezes, o único meio de avaliar a função cerebral em RNs com patologias graves ou sob efeito de medicações.¹⁻²

Muitos pesquisadores enfatizaram o valor prognóstico do eletroencefalograma no período neonatal,¹⁻²¹ enquanto outros concentraram seus estudos em patologias graves desse período, como as crises convulsivas,²²⁻³⁰ por exemplo. Inúmeros trabalhos estão voltados para crianças com patologias graves no período neonatal, como a encefalopatia hipóxico-isquêmica, (EHI),^{20,31-33} mas há investigações visando ao RN a termo e aos prematuros.^{7,10,11,18,34-38} Anormalidades específicas no traçado encefalográfico em recém-nascidos mereceram atenção, tal como o surto-supressão.^{2,40,41}

O EEG é fundamental no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento farmacológico de RNs com crises convulsivas. A presença de ritmo de base alterado é fortemente associada a prognóstico neurológico reservado. A evolução temporal do eletroencefalograma também é preditiva do prognóstico, sendo indicado o uso do EEG seqüencial.⁸

1.1 EEG e prognóstico

Está comprovado que alterações no ritmo de base são mais importantes para a correlação com prognóstico do que a atividade epileptiforme. Os exames seqüenciais aumentam o poder preditivo do EEG neonatal e indicam que os padrões anormais do tipo inatividade do ritmo de base e surto-supressão, mesmo em exame isolado, relacionam-se a prognóstico reservado, sendo que a

persistência de tais anormalidades guarda relação com desfechos desfavoráveis.^{3,7-11,13,21}

Monod *et al* realizou um dos primeiros estudos que avaliaram de forma sistemática a relação entre EEG neonatal e prognóstico neurológico de RNs, ao avaliar 270 recém-nascidos a termo e prematuros. O autor concluiu que o EEG constitui-se em um bom instrumento para predizer seqüelas graves, entretanto tem pouca sensibilidade para sugerir seqüelas leves. Além disso, observou que o EEG seqüencial apresenta maior sensibilidade para definir prognóstico, todavia os padrões de inatividade do ritmo de base e surto-supressão, mesmo em um único registro, correlacionam-se com prognóstico reservado.¹¹

Pesquisas têm avaliado o valor prognóstico de EEG em crianças com crises convulsivas neonatais. Para Tekgul *et al*, a etiologia das convulsões e os padrões específicos do EEG têm valor preditivo precoce e são mais confiáveis para o prognóstico neurológico tardio. A atividade de base do EEG no estudo neonatal mais alterado é um fator importante do prognóstico geral.¹²

Em investigação realizada com 137 neonatos cujo diagnóstico clínico era de convulsões, Rose e Lombroso *et al* detectaram que crianças com EEG interictal normal após crises convulsivas apresentam 86% de risco de evoluírem com desenvolvimento normal ao se completar 4 anos de idade. A pesquisa desses autores incluiu somente crianças a termo, nas quais a hipoglicemia foi a causa mais freqüente das crises. Crianças com atividade de base de baixa amplitude, atividade periódica multifocal, apresentavam a probabilidade de 8%

de desenvolvimento normal. Segundo esses especialistas, a atividade interictal com isoeletricidade, paroxismo, surto-supressão e baixa voltagem estava associada com prognóstico reservado, enquanto o EEG normal relacionava-se com bom prognóstico.³⁷

Eyre e *Wilkinson et al*¹⁵ e *Conell et al*¹⁶ analisaram a relação entre EEG e prognóstico neurológico em recém-nascidos com crises eletrográficas e identificaram que tanto o grau quanto a duração de anormalidade do ritmo de base são fatores preditivos que interferem no futuro desenvolvimento neurológico.

Legido et al mostrou que anormalidade interictal em EEG com crises eletrográficas é importante para a formulação de um prognóstico neurológico. Um eletroencefalograma com anormalidade do ritmo de base moderada a gravemente alterado está relacionado com atraso de desenvolvimento neurológico e desenvolvimento de epilepsia. Crianças com anormalidade de ritmo de base moderada a grave apresentam uma taxa de 75% de probabilidade de evoluir para paralisia cerebral em comparação com aquelas com anormalidade moderada (35%).¹⁸

O fator preditivo mais importante relacionado com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor relaciona-se com a etiologia das crises convulsivas neonatais e característica do ritmo de base no EEG.¹²

Em estudo retrospectivo realizado com 63 RNs com peso de nascimento ≤ 1.200 gramas foram realizados EEGs seqüenciais e acompanhamento das

crianças durante o período de internação, com exame neurológico, imagiológicos e acompanhamento ambulatorial, levando os autores a concluir que o EEG apresenta maior preditor no prognóstico a longo prazo quando comparado com estudos de imagem e exame neurológico.⁹

Em 2003, em análise da atividade ictal neonatal em RNs a termo e prematuros, especialistas concluíram que a descarga ictal no EEG neonatal está relacionado à idade gestacional (IG), existindo uma relação de origem morfologia e frequência das descargas ictais em RNs a termo e prematuros, com ocorrência de uma forte relação com a patologia de base.⁵¹

Em 2000, com o objetivo de quantificar o número, a duração e a intensidade das crises eletrográficas em neonatos e comparar o prognóstico dos mesmos com e sem crises eletrográficas, pesquisadores observaram a existência de uma relação entre a quantidade de crise eletrográfica com morbidade e mortalidade, além de uma forte relação com crianças com asfixia perinatal.¹⁷

A pesquisa da atividade bioelétrica no período neonatal continua sendo um adjunto na investigação da ontogênese do SNC e está sobremaneira relacionada no que diz respeito a aspectos comportamentais ou morfológicos, fisiológicos ou conectivos químicos.⁸

1.2 Crises convulsivas no período neonatal

As crises convulsivas são os episódios mais frequentes do período neonatal, além de se constituírem na manifestação clínica mais encontrada e distinta de disfunção neurológica em recém-nascidos. Crianças com crises convulsivas apresentam riscos de óbito neonatal, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e epilepsia tardia.^{18,30}

Conceitualmente, delimita-se o período neonatal às quatro primeiras semanas de vida, sendo as crises convulsivas de ocorrência bastante comum⁸. Em relação aos aspectos clínicos, é a tradução de insultos de diferentes etiologias ao sistema nervoso central (SNC) do RN.¹⁸ A incidência das crises convulsivas no período neonatal varia em torno de 0,5%. Segundo Volpe, a incidência varia conforme o peso ao nascimento. Em RNs com peso ao nascimento <1.500 gramas, é de 57,5-1.000; em recém-nascidos e em neonatos com peso ao nascimento entre 2.500-3.999 gramas, de 2,8-1.000 bebês.³⁰

Há muitos anos as crises convulsivas neonatais já vêm sendo reconhecidas como um sinal importante de causa de encefalopatia em RNs^{18,30}. Estudos prévios mostram que convulsões neonatais representam um alto risco de mortalidade e morbidade neurológica permanente.²² A identificação destas crianças como de risco é fator importante para o prognóstico, o qual se baseia na avaliação neurológica neonatal, na etiologia das crises

convulsivas,^{22,23,25,26,48} nos fatores clínicos perinatais e nas características clínicas das crises.^{25,48} O EEG interictal em neonatos com crises convulsivas clínicas tornou-se uma ferramenta importante para a avaliação do prognóstico de tais crianças.^{27,37}

1.2.1 Fisiopatologia das crises convulsivas neonatais

A convulsão em recém-nascidos é um fenômeno que difere consideravelmente quando comparada com crianças mais velhas. Tal fenômeno em prematuros difere de neonatos nascidos a termo e se deve a substratos neuroanatômicos, neurofisiológicos e bioquímicos no período neonatal. Um RN em desenvolvimento apresenta uma atividade excitatória aumentada, mediada por receptores de glutamato (especialmente N-metil-D-aspartato-NMDA), sendo que os fenômenos inibitórios em neonatos ainda estão em desenvolvimento. Nos recém-nascidos, o GABA (gama-aminobutírico), neurotransmissor inibitório, provoca excitabilidade. A descarga elétrica é gerada, em geral, no hipocampo, sem, na maioria das vezes, progredir, suficientemente, para ser analisada no EEG, devido à deficiência na mielinização. Os fatores anatômicos implicados na fisiopatologia das crises neonatais são: ramificações dendríticas e axonais em desenvolvimento, sinaptogênese incompleta e mielinização deficiente no sistema cortical.³⁰

Quanto aos fenômenos bioquímicos, ocorre uma falha na ATP (adenosina trifosfato), e a estimulação da glicólise resulta na produção acelerada de piruvato. Nos primeiros cinco minutos de crise, pode ser observado um aumento no consumo de glicose. O piruvato é convertido de citoplasma para lactato na presença de níveis aumentados de NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo). O excesso de lactato associado com íon hidrogênio apresenta um efeito de vasodilatador local e, como resultado, provoca o aumento do influxo de sangue. As convulsões estão associadas com aumento da pressão sangüínea e, conseqüentemente, com aumento da circulação sangüínea cerebral. A falha na concentração de glicose e o aumento no lactato cerebral estão diretamente relacionados com insulto encefálico, o que resulta em encefalopatia hipóxica-isquêmica (EHI).³⁰

1.2.2 Classificação das crises convulsivas neonatais

Volpe dividiu as crises convulsivas neonatais em quatro tipos: sutis, clônicas, tônicas e mioclônicas.

- Crises sutis: Mínimas ou fragmentárias são as mais freqüentes. Caracterizam-se por anormalidades faciais repetitivas, movimento de pedalar, fixação ocular, abertura ocular, movimentos mastigatórios. Os fenômenos oculares são freqüentes tanto em RNs a termo quanto em neonatos PMTs.

Nestes é mais freqüente observar a fixação ocular, enquanto naqueles a termo é comum o desvio horizontal dos olhos.

- Crises clônicas: Via de regra, os movimentos clônicos são lentos, focais ou multifocais. Quando localizados focalmente podem envolver a face, as extremidades superiores e inferiores, ou axiais (cervical ou tronco). Nas crises clônicas multifocais pode haver envolvimento de várias partes do corpo com presença de movimentos desordenados. Na crise clônica generalizada, há localização bilateral, simétrica e movimentos sincrônicos, raramente observados em recém-nascidos.

- Crises tônicas: Podem ser focais ou generalizadas. Na crise focal, há flexão ou extensão sustentada da musculatura axial ou apendicular. Na generalizada, ocorre extensão tônica dos membros superiores ou inferiores; flexão tônica de membros superiores e extensão de membros.

- Crises mioclônicas: São clinicamente definidas como movimentos rápidos com predileção para a musculatura flexora, podendo ser focal, multifocal e generalizada. Na crise focal há envolvimento da musculatura flexora dos membros superiores; na multifocal, os movimentos são assincrônicos de várias partes do corpo; na generalizada, os movimentos são bilaterais da musculatura superior e eventualmente de membros inferiores.³⁰

Mizrahi e Kellaway propuseram uma nova classificação video-eletroencefalográfica a partir da correlação entre comportamento clínico e descargas ictais registradas no EEG. São avaliadas crises clínicas que

correspondem a crises eletrográficas, crises convulsivas sem correspondente eletrográfico e crises eletrográficas sem correspondente clínico.²⁹

1.3 Histórico e EEG neonatal

Já em 1933 Berger afirmava que não havia atividade cerebral passível de registro antes do 35º. dia de vida.

Alguns marcos históricos definiram a formulação de novos conceitos que motivaram o desenvolvimento sistemático do raciocínio clínico-neurofisiológico no período neonatal, destacando-se:

- Assenrisky e Kleitman, em 1955, realizaram a demonstração da organização dos estados cíclicos do sono nos RNs.⁵
 - Kleitman, em 1963, e Roffwarg, em 1964, mostraram a caracterização dos estágios do sono e vigília.⁵
 - Púrpura e Shoffer, em 1960, determinaram os princípios da fisiologia e da morfologia do córtex cerebral em desenvolvimento.⁵
 - Jouvet, em 1967, estabeleceu teorias anatomofisiológicas sobre os estágios do sono.⁵
-

- Charlotte Dreyfus-Brisac, em 1953, descreveu um estudo sistemático do EEG neonatal com interesse especial no EEG do prematuro.⁵

- Rose e Lombroso, em 1970, pesquisaram 37 RNs nos quais observaram clínica e eletroencefalograficamente, associando com o prognóstico neurológico.³⁷

Anders e Parmelee, em 1971, traçaram conceitos importantes na determinação do padrão sono-vigília do RN.⁵

Monod, em 1972, realizou uma análise sistemática da relação entre EEG neonatal e o prognóstico neurológico de RNs.¹¹

Na Costa-Leste dos Estados Unidos começou a se constituir, com o apoio de Cesare Lombroso, do Children's Hospital da Universidade de Harvard, em Boston - Massachusetts, outra escola de EEG neonatal. Um dos pesquisadores egressos do grupo, Jaderson Costa da Costa, iniciou, em 1980, de forma pioneira no Brasil, a realização de polissonografia para investigação de RNs com apnéias. Foi no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre/RS, que se formou, então, a primeira escola brasileira de EEG neonatal.⁵

- A Escola Francesa – Hôpital Port Royal-Paris. No laboratório dirigido por Collete Dreyfus-Brisac foi cunhado o termo “traçado alternante”, visando definir o ritmo de base do EEG neonatal. Dreyfus-Brisac publicou os primeiros artigos sobre a descrição do EEG neonatal normal de prematuros e organização do sono neonatal.⁵

1.3.1 Escola gaúcha de EEG neonatal

No Brasil destaca-se o Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, cujo Programa de Treinamento em EEG Neonatal foi criado em 1980 por Jaderson Costa da Costa, constituindo-se em um centro de referência em pesquisa em EEG neonatal, além de treinamento e capacitação de profissionais em eletroencefalografia neonatal. Foi neste Laboratório, sob a orientação de Gilberto Trentin, que o autor do presente estudo realizou sua formação em EEG e concluiu a especialização em eletroencefalografia neonatal sob orientação de Magda Lahorgue Nunes.

1.4 Ontogênese do sono neonatal

O SNC tem origem na membrana ectodérmica ao redor da 14^o. dia de vida embrionária. O desenvolvimento, após a formação do tubo neural, depende de cinco processos neuroanatômicos e bioquímicos: neurogênese, migração neuronal, sinaptogênese, mielinização e biossíntese de neurotransmissores.⁴²

O desenvolvimento do SNC começa com a formação do disco embrionário. O sistema nervoso é derivado da camada ectodérmica e seus

diferentes componentes provêm de partes circunscritas ao disco ectodérmico.^{42,43}

No estágio de 18 dias do desenvolvimento embrionário, formam-se a placa, o tubo e a crista neurais. Inicialmente, o tecido notocordal anterior da linha média anterior ao blástóporo induz o processo cranial suprajacente a se espessar, transformando-se na placa neural. Em seguida, surgem na placa, em situação mediosagital, o sulco neural e o tecido ectodérmico em cada um de seus lados, destinados a contribuir para a formação da crista neural, elevado por pregas neurais. Tais pregas, por sua vez, fundem-se na linha média para formar o tubo neural. Quando as pregas se fundem, o tubo, coincidentemente, separa-se de seu ectoderma primitivo. Algumas células, nas margens das pregas, não são incluídas na parede do tubo neural ou no ectoderma superficial quando ela se fecha acima do tubo recém-formado, transformando-se, assim, na crista neural.^{42,43}

Por volta da quarta semana, a porção cefálica do tubo neural se dilata e diferencia-se em três cavidades: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo.⁴²

Na oitava semana ocorre a diferenciação da porção rostral do tubo neural, dando origem ao diencéfalo, o qual determinará o tálamo, o hipotálamo e o telencéfalo, de onde, por sua vez, procederão aos gânglios de base, os ventrículos e os hemisférios cerebrais.⁴²

O mesencéfalo modifica-se pouco e permanece como vesícula única. O rombocéfalo subdivide-se em metencéfalo (que dará origem ao cerebelo e à ponte) e em mielocéfalo (de onde surgirá a medula oblonga).⁴³

O processo de maturação cortical é um evento bastante complexo, prolongado com início no final do primeiro trimestre de gestação e continuando até o período pós-natal. Este processo parece estar intimamente relacionado à alternância de padrões no EEG neonatal. O processo de desenvolvimento dos circuitos neuronais ocorre logo após a migração neuronal. As formações dendríticas e axonais sofrem significativa transformação na segunda metade do período gestacional, sendo que o ápice do crescimento dendrítico e de neurônios piramidais do hipocampo ocorre entre a 18 e a 24^a. semanas de gestação.⁴²

A distribuição das sinapses é determinada pelo desenvolvimento da arborização e das espinhas dendríticas. O processo denominado apoptose (morte celular programada) parece servir como regulador do número de neurônios em relação à região que deve ser inervada. A mielinização que inicia no final do terceiro trimestre estende-se por décadas e tem o seu maior índice nos primeiros meses após o nascimento.^{42,43}

As alterações fisiológicas observadas no cérebro em desenvolvimento explicam as modificações e os padrões típicos do EEG, assim como também das crises convulsivas no período neonatal.⁵

O cérebro em desenvolvimento tem capacidade limitada de transmissão elétrica e química celular, pois as espinhas dendríticas não estão totalmente desenvolvidas, com falta de locais de sinapse e os neurônios pobremente mielinizadas são pouco condutores.⁴⁷

A ausência dos fusos do sono e do padrão adulto do sono REM refletem a imaturidade funcional dos circuitos tálamo-corticais e de seus mecanismos de sincronização.⁴⁷

O sono é gerado funcionalmente em diferentes regiões do SNC que atuam em conjunto. O córtex cerebral está envolvido na manutenção do estado de vigília, estimulando o sistema reticular ativador ascendente. O tálamo é o local de onde se originam os fusos do sono. Parece existir uma marcapasso talâmico que dirige os neurônios corticais e controla a sincronização cortical durante o sono NREM.^{44,45}

O hipotálamo posterior controla o despertar por meio de células de estimulação, chamadas de neurônios de despertar ativos, as quais têm projeções diretas para todo o neocórtex. As áreas hipotalâmicas anterior/pré-ópticas controlam o início do sono. Esses centros de controle dominam todos os correlatos eletroencefálicos, comportamentais, autonômicos e hormonais do ciclo sono-vigília. O núcleo supraquiasmático do hipotálamo regula muitos ritmos relacionados ao ciclo sono-vigília, as mudanças na temperatura do corpo e a excreção do cálcio, entre outros. Lesões deste núcleo não alteram o ciclo

sono-vigília, revelando que o mesmo é regulado por outras regiões, provavelmente, nas áreas posterior e anterior do hipotálamo.⁴⁴

1.5 Sono

1.5.1 Conceito

O sono constitui um estado comportamental identificado por característica de imobilidade, facilmente recuperável com estímulos externos. Trata-se de um fenômeno ativo e complexo, composto por estados fisiologicamente distintos, mas altamente sincronizados que ciclam em intervalos regulares.⁴⁶ É um estado fisiológico no qual ocorre abolição da consciência vigil, redução da resposta ao meio ambiente, rítmico e reversível, acompanhado de mudanças em múltiplas funções, como, por exemplo, comportamentais, endócrinas, cardiovasculares, respiratórias, renais e digestivas.⁴⁵

Comportamentalmente o sono é definido por quatro critérios:

1. Redução da atividade motora.
 2. Redução da resposta aos estímulos.
-

3. Postura estereotipada (em humanos, por exemplo, a postura em “decúbito” com olhos fechados).
4. Relativa facilidade na reversibilidade do quadro de sono.⁴⁵

1.5.2 Sono e recém-nascido

Ao considerar o sono em recém-nascidos, deve-se abordar quatro aspectos fundamentais.

- A maturação neurológica e, conseqüentemente, a evolução do ciclo sono-vigília em RNs prematuros e a termo.
 - A obtenção do registro polissonográfico em RNs prematuros e a termo.
 - As características bioelétricas comportamentais peculiares do sono do RN como um ser em desenvolvimento.
 - A importância da monitorização do sono na detecção e no prognóstico de patologia neonatal⁴⁷.
-

1.5.3 Organização do padrão sono-vigília

Durante o desenvolvimento, o padrão sono-vigília sofre constantes modificações. Ao nascimento, o recém-nascido a termo dorme de 16-18/24 horas, enquanto o prematuro dorme de 20/24 horas. Os ciclos alternam-se independentemente do dia/noite (ciclo ultradiano REM/NREM), além de o sono ter característica polifásica. Durante o primeiro mês de vida inicia a adaptação ao ciclo claro/escuro. Com o desenvolvimento, durante o primeiro ano de vida, este padrão deve se modificar para ciclo circadiano (sono-vigília).⁵

O sono REM predomina no período neonatal (80-90%) do ciclo no recém-nascido prematuro, 60% do ciclo do recém-nascido a termo), e seu percentual em relação ao tempo total do sono vai diminuindo até atingir os índices da idade adulta (25% do ciclo completo). O percentual do sono NREM vai aumentando e, ao final do primeiro mês de vida, o ciclo é constituído de 50% de cada fase. Entre o segundo e terceiro meses de vida inicia predomínio do sono NREM.^{5,8}

1.5.4 Estágios do sono do recém-nascido

Após o nascimento, no período neonatal, é possível reconhecer três estágios do sono:

- Sono REM: Maior atividade motora, atividade física como sorriso, choro ou careta; movimentos rápidos dos olhos, mais freqüentemente de lateralidade; respiração irregular com breve período de apnéia central; atonia muscular, sobretudo musculatura bulbar, facial e musculatura do pescoço. Outros fenômenos de menor interesse para o EEG, como, por exemplo, modificação na resistência da pele, função cardíaca e ereção peniana podem ser observados. É comum para o recém-nascido iniciar o sono em REM.⁸

- Sono NREM ou quieto: Neste segundo estágio do sono, o recém-nascido apresenta apenas movimentos ocasionais que lembram um “susto”, movimentos oculares singulares e raros, respiração regular e tônus muscular mais ativo.⁸

- Transicional: É o sono não-classificado tipicamente como sono REM ou NREM; período intermediário entre as fases REM/NREM/REM com características de ambas, podendo ocorrer imediatamente após período de vigília e antes do primeiro ciclo do sono REM, ou entre o primeiro ciclo do sono REM e o primeiro ciclo do NREM, e assim periodicamente. Um fator importante na diferenciação desta fase de sono é a respiração, a qual poderá ser regular ou irregular para a diferenciação dos outros dois ciclos de sono. No RN a termo,

esse percentual não deve exceder 3% do tempo total em sono. Não há estudos que indiquem qual o tipo de correlação que o excesso de sono transicional possa ter com patologias neurológicas e prognóstico.^{5,8}

1.5.5 Características eletroencefalográficas do sono REM e NREM do recém-nascido

- Sono REM: A primeira característica que ocorre no início do sono REM é uma atividade contínua difusa, com maior ou menor atividade rítmica, atividades *theta* e *delta* dominantes, podendo-se observar atividades *alfa* e *beta* com voltagem que varia de 40 a 100 μV . A segunda característica do sono REM ocorre após um ciclo de sono NREM e consiste em baixa voltagem (20-50 μV) com atividade *theta/delta*, com ondas rápidas distribuídas de maneira difusa.^{5,8}

- NREM: Apresenta dois padrões importantes no EEG. O primeiro padrão reconhecido é o traçado alternante, definido como padrão alternante do sono NREM, com presença de ondas lentas (1-4 HZ) com transientes rápidos, amplitude de 50 a mais de 200 μV , aparecendo bruscamente a cada 4-5 segundos e com duração de 2-4 segundos. Entre os surtos, a atividade consiste de baixa voltagem (20-40 μV), contínuo, rítmico, com prevalência de ondas *theta* similares ao padrão REM. É também chamado de “episódico” ou “padrão de sono descontínuo”. O padrão de traçado alternante é observado por volta de

34-36 semanas de idade concepcional. Este padrão em RN a termo mostra uma boa simetria inter-hemisférica entre os surtos. O segundo padrão eletroencefalográfico do sono NREM é o “padrão de ondas lentas contínuas”, que apresenta uma atividade de 0,5-4 HZ de amplitude variável 50 a mais de 200 μ V com ocorrência contínua.^{5,8}

1.5.6 Vigília do recém-nascido e EEG

A vigília do recém-nascido é mais bem-reconhecida pela atividade comportamental do que pelo EEG, podendo ser dividida em três fases: choro, vigília ativa e vigília quieta.

No choro ocorre intensa atividade motora difusa associada à vocalização, vermelhidão e contração facial.

Na vigília ativa também ocorrem movimentos corporais envolvendo membros, tronco e pescoço. É possível a ocorrência de vocalização (sem choro), além de olhos abertos.

Na vigília quieta ocorre uma relativa inatividade, olhos abertos e face relaxada.⁵

1.6 Termos comuns para interpretação do EEG neonatal

- IDADE GESTACIONAL (IG): Tempo em semanas desde a concepção até o nascimento.
 - IDADE CONCEPCIONAL: IG mais o tempo em semanas desde o nascimento.
 - PREMATURIDADE : RN com $IG \leq 37$ semanas.
 - RECÉM-NASCIDO A TERMO: RN com $IG=38-42$ semanas.
 - PÓS-TERMO: RN após 42 semanas.
 - PERÍODO NEONATAL: Quatro primeiras semanas após o nascimento.
 - LABILIDADE: Termo utilizado para indicar modificações no RB do EEG. Consiste em alterações rápidas nos estados do sono. Deve ser empregado para indicar instabilidade ou facilidade de interrupção dos estados. A labilidade também poderá afetar a atividade bioelétrica.
 - ESTADOS: Organização de vários eventos comportamentais ou fisiológicos com uma relação previsível com os ciclos recorrentes.
 - CONCORDÂNCIA OU DISCORDÂNCIA: Diz respeito a parâmetros comportamentais ou fisiológicos observados no EEG e indica presença ou ausência de um determinado estado para a idade concepcional.⁸
-

1.7 Glossário essencial para o EEG neonatal

- Ritmo de base (RB): Refere-se à frequência e à amplitude na organização temporal e sua variação no tempo (como continuidade ou descontinuidade do ritmo de base), ou organização espacial (predominância regional ou gradientes), ou, ainda, sincronia nos hemisférios cerebrais.⁸

- Ritmo de base contínuo: Quando não ocorre mudança na frequência ou na amplitude⁸.

- Ritmo de base descontínuo: Quando ocorre mudança na frequência ou na amplitude no tempo determinado.⁸

- Intervalo intersurto (IIS): Refere-se à duração da atenuação do RB entre épocas de voltagem ampla no traçado.⁸

- Reatividade: Indica modificação no traçado do EEG acompanhada por qualquer tipo de estímulo⁸.

- Fusos delta (FDs): Atividade fusiforme crescendo/decrescendo com frequência de 8-22 HZ, amplitude 20-150 μ V e duração de 0,2-1,2 segundos, associada à onda delta com 0,8-1,5 HZ e 50-200 μ V. Os fusos são observados a partir da 28^a. semana de idade concepcional e atingem sua maior densidade em torno de 32-34 semanas, desaparecendo a partir da 40^a. semana. Sua

topografia é variável. No início, apresentam-se de forma difusa, posteriormente predominam na região temporal e occipital, a partir da 36^a. semana localizam-se preferencialmente na região occipital.⁵

- Ondas agudas frontais (OAFs): Trata-se de ondas agudas registradas nos eletrodos frontais que aparecem em torno da 34-35^a. semanas de idade concepcional, devendo desaparecer até 44-45^a. semanas. Podem se apresentar de forma unilateral ou bilateral, síncrona ou assíncrona.⁵

- Atividade delta rítmica frontal (ADRF): Atividade delta registrada em eletrodos frontais com freqüência de 2-4 HZ e amplitude de 50-100 μ V. Freqüentemente estão associadas a OAFs.⁵

- Ondas agudas temporais (OATs): Trata-se de surtos de atividades registradas na região temporal do RN PMT a partir da 24^a. semana de idade concepcional. Ocorre com maior assiduidade entre 29-32^a. de idade concepcional. A densidade desses grafoelementos aumenta até 31^a. semana e desaparecem até a 34^a. semana. São registradas de forma bilateral, assícronas e raramente são unilaterais, mais freqüentes em sono REM.⁸

Tabela 1- Características eletroencefalográficas do sono REM /NREM de acordo com IG em semanas

IG	REM	NREM
<28	Descontínuo, intersurto < que NREM. Frequências mistas com <i>delta</i> regiões parassagital e occipital .	Traçado descontínuo
28-32	Atividade mais contínua, atividade <i>theta</i> de média amplitude	Intervalos intersurto menores
32-34	Atividade mais contínua	Intervalo intersurto menores
34-37	Atividade contínua mista, <i>theta-delta</i> (20-100 μ V)	Traçado alternante (surto de ondas lentas de 1-4 HZ associado à atividade rápida, amplitude de 50-200 μ V). IIS superior a 15 μ V.
38-42	Frequências mistas (atividade <i>theta-delta</i> 40-100 μ V). Padrão baixa voltagem regular – após ciclo NREM.	Traçado alternante, posteriormente substituído por padrão de ondas lentas contínuas ou ondas lentas de alta voltagem (atividade de 0,5-4 HZ com 50-200 μ V)

1.8 Classificação do EEG anormal

A sistematização das anormalidades do EEG resultou em várias propostas de classificação por diferentes autores. Anormalidades discretas e/ou transitórias tendem a se correlacionar com evolução clínica e neurológica normal, ou com seqüelas leves, enquanto anormalidades moderadas a graves correlacionam-se com maior mortalidade neonatal ou com seqüelas moderadas a graves na evolução.⁵

Lombroso divide as anormalidades no EEG neonatal em: alteração do ritmo de base, anormalidades paroxísticas e em anormalidades na organização dos estados e dos índices de maturação do EEG.⁸

1.8.1 Anormalidades do ritmo de base:

- Padrão inativo: Lombroso caracteriza este padrão com atividade menor que 5 μV que ocorre continuamente, não-reativo ao estímulo. Aqueles RNs que permanecem com persistência desta anormalidade evoluem para óbito ou permanecem com seqüela neurológica importante.
-

- Padrão de baixa voltagem: Este padrão apresenta uma voltagem entre 5-15 μV , possui ondas *theta* com baixa voltagem e está relacionado a mau prognóstico, principalmente com a persistência da anormalidade em EEG seqüencial.
 - Descontinuidade excessiva: Ocorre quando os IIS do traçado alternante ou descontínuo são superiores ao esperado para a idade concepcional. Em recém-nascidos com idade concepcional inferior a 30 semanas, a duração máxima do IIS deverá ser de 30-35 segundos, entre 31-33 semanas, 20 segundos e entre 34-36 semanas não poderá exceder 10 segundos, entre 38-40 semanas, 6 segundos.
 - Surto-Supressão (SS): Caracterizado por períodos de inatividade do RB (<5 μV que normalmente dura em torno de 2-10 segundos) e que é interrompido com grande voltagem de surtos de 1-10 segundos, apresenta ondas *theta* e *delta* irregulares, com grande quantidade de pontas e ponta-onda. Os surtos são sincrônicos entre os hemisférios, mas podem se apresentar de forma assincrônica entre os hemisférios cerebrais. Em traçados mais extremos, o padrão pode persistir tanto em vigília quanto nos estados do sono. Pode ser reativo ou não-reativo. Em SS reativo após estimulação vigorosa do RN, o padrão torna-se mais contínuo. Em SS não-reativos, não
-

se identificam os estados do sono, relacionando-se a prognóstico reservado.

- Descontinuidade persistente: Definida como uma persistência do IIS prolongado. O IIS tem duração superior ao esperado para a idade concepcional, mas com atividade normal entre os surtos^{5,8}.
 - *Delta* difuso: Observado em sono e vigília não-reativos ao estímulo externo. São ondas *delta* difusas invariáveis.
 - Padrão de assimetria de amplitude inter-hemisférica: Assimetria da amplitude do RB entre os dois hemisférios, ocorre tanto em vigília quanto em sono. Tal anormalidade geralmente está relacionada com lesões estruturais como hemorragia intraparenquimatosa, lesões isquêmicas pós-natal. O prognóstico dos RNs com este achado deve ser relacionado com origem da lesão, presença de crises convulsivas ou disfunção motora.
 - Atenuação focal: Presença de atenuação persistente em uma determinada região.
 - Assincronia inter-hemisférica entre surtos: Trata-se de um fator dependente da idade concepcional. É considerada patológica quando os surtos são excessivamente assincrônicos para a
-

idade concepcional. Pode estar relacionado a lesões estruturais ou a padrão de inatividade.⁸

1.8.2 Classificação dos padrões paroxísticos

1.8.2.1 Transientes paroxísticos normais

Fusos *Delta*.

- Transientes agudos rápidos ou ondas agudas frontais
- Transientes lentos ou ondas agudas bifrontais: São ondas breves com ondas *delta*. Ocorrem em torno de 29-31 semanas de idade concepcional. Apresentam uma amplitude ampla (50-200 μ) e aparecem, região posterior, bilateral e sincrônica.

1.8.2.2 Transientes paroxísticos anormais

- Pontas ou ponta-onda: Ocorrem sobre a região frontal, rolândica ou temporal. São ondas repetitivas, freqüentes
-

para a idade concepcional, podendo ocorrer focalmente. Podem aparecer surtos de ondas breves, polifásicas. É possível visualizá-las tanto no sono NREM quanto no REM.

1.8.2.3 Paroxismo não-ictal

- Ondas agudas rolândicas: Ocorrem na região rolândica. Podem ser uni ou bilaterais. Aparecem em RNs prematuros e principalmente naqueles com HIC.
 - Ondas agudas temporais(OAT): Atividade rítmica da linha média: Surtos de atividade nas frequências *alfa* e *theta* de curta duração (5 segundos), com amplitude variável e polaridade negativa, registrada na região central. Segundo Lombroso, não está relacionada com diagnóstico e prognóstico. Inexistem evidências claras da sua patogenicidade.⁵
 - Atividade delta rítmica bifrontal: Trata-se de uma atividade de ondas *delta* que ocorre na região frontal durante o sono NREM ou transicional em RNs a partir de
-

37 semanas. É considerado um evento paroxístico podendo ser focal.

1.8.2.4 Paroxismos anormais com ou sem correlação ictal

- Atividade pseudo-rítmica ou psuedofisiológica focal ou generalizada. Esta atividade pode ser tipo *alfa*, *beta*, *theta* ou *delta*, é geralmente focal, rítmica e monomorfas, com frequência e amplitude variáveis. Inicia-se com frequências mais rápidas, tornando-se progressivamente mais lentas e mais amplas. É sinônimo de manifestação eletrográfica de uma crise neonatal. Está associado à hipoxia neonatal. É importante diferenciar os surtos da atividade pseudo-rítmica dos diversos padrões fisiológicos do RN de caráter rítmico, como fusos *delta*, atividade temporal da prematuridade.^{5,8}
 - Atividade de baixa frequência: É uma atividade focal, mas pode ocorrer independentemente, em prematuros e em recém-nascidos a termo. São as chamadas ondas dicróticas.⁸
 - Descargas periódicas lateralizadas (PLEDs): São ondas que ocorrem de forma repetitiva em intervalos periódicos, sempre
-

na mesma localização. Podem apresentar ondas lentas, lentas pontiagudas ou pontas. A morfologia, a frequência e a localização precisam ser constantes durante o EEG, e não estar presente crise convulsiva. A duração é prolongada: de 10 minutos a dias.⁸

- Atividade *theta* pontiaguda: Atividade *theta* pontiaguda interictal, descontínua e assíncrono com presença de ondas agudas.⁸
- Atividade periódica multifocal: Vários autores associam a relação desta anormalidade com herpes simples em RNs com encefalite. É uma descarga de baixa voltagem com possibilidade de evoluir para surto-supressão. Pode ocorrer em RNs com patologias graves, como asfixia perinatal, disgenesia do SNC e HIC.⁸

1.8.2.5 Descargas ictais

- Pontas e ondas focais: Localizadas principalmente na região rolândica, são surtos de atividade rítmica focal que aparecem
-

abruptamente, substituindo a atividade de base. A amplitude pode atingir até 200 μV .^{5,8}

- Pontas e ondas agudas multifocais: Apresentam morfologia semelhante às pontas e ondas focais, mas com origem em duas ou mais regiões diferentes e ocorrência de forma diferente.⁵
 - Descargas breves: Chamadas de BIRD, são descargas breves, com duração inferior a 10 segundos de atividade pseudo-rítmica na frequência *beta* ou de pontas associadas a crises motoras. Podem ocorrer descargas rítmicas de breve duração interictal.^{5,8}
 - Hipsarritmia: São descargas polimorfas, freqüentemente multifocais e de morfologia variada.^{5,8}
 - Atividade pseudo-rítmica ou psuedofisiológica: Quando associada com crise convulsiva, sobretudo do tipo sutil,³⁰ com ocorrência preferencial mais focal envolvendo a região rolândica ou temporal. Pode ter uma distribuição multifocal.⁸
 - Descarga de baixa freqüência: Quando associada com convulsão em RN, o padrão de baixa freqüência torna-se mais “achatado” e, algumas vezes, torna-se periódico.⁸
-

- Descargas ictais questionáveis: Alguns autores descrevem uma atividade difusa e atenuada da atividade de base em RNs com crises tônicas. Algumas crianças apresentam descargas pseudo-*alfa* e pseudo-*beta*. Tal tipo de mudança no traçado pode ser considerado comportamento normal ou ser um despertar observado durante o registro do EEG. Certos neonatos apresentam descargas ictais sem crises convulsivas, o que se deve a uma dissociação entre a atividade elétrica e as crises convulsivas. Observa-se em RNs com uso de drogas antiepiléticas, mas também naqueles com lesão cerebral severa, o que impede as descargas de atingirem a superfície, bem como em bebês nos quais a descarga atinge a região cortical, embora sem que se detecte crise convulsiva clínica.⁸
 - Crises convulsivas clínicas sem descarga no EEG: Em RNs é possível observar manifestações motoras, autonômicas, mas que não são crises convulsivas. Já outros recém-nascidos apresentam manifestações que podem ser comportamentais. Crianças com patologias graves, como em RNs com EHI, exibem crises convulsivas mínimas e com ritmo de base anormal.⁸
-

1.8.3 Anormalidades na organização dos estados do sono e na maturação do EEG

- Dismaturidade: Presença de padrão eletroencefalográfico imaturo para uma determinada idade concepcional baseada em índices quantitativos e qualitativos. No índice quantitativo é analisado o número de fusos *delta* e o percentual da sincronia inter-hemisférica, enquanto no índice qualitativo avalia-se a concordância entre a atividade eletroencefalográfica e a comportamental. Tais achados são associados com prognóstico a longo prazo.⁸

No Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS, o cálculo da maturidade baseia-se em três parâmetros quantitativos: número de fusos *delta* em sono NREM e REM, sincronia em inter-hemisférica em sono NREM e duração de maior intervalo em sono NREM.⁵

- Labilidade dos estados: Trata-se de modificações rápidas nos estados do sono não-associados à estimulação, reatividade.⁸
 - Estabilidade do padrão sono/vigília: É considerado um forte preditor para prognóstico a longo prazo. Quanto maior a
-

estabilidade, melhor é considerado o prognóstico, mesmo em RN de risco.^{5,8}

- Estados vigília/sono indiferenciáveis: Não são identificados os estados de sono/vigília. Pode ocorrer em paciente com hipotermia severa, letargia e comatoso. O prognóstico é reservado quando ocorre persistência na desorganização dos estados do sono em EEG seqüencial.^{5,8}
 - Sono transicional excessivo: Períodos de sono transicional podem ser observados antes do primeiro ciclo do sono REM, ou entre o último e o primeiro ciclos do sono NREM, e assim sucessivamente. Seu percentual não deve exceder 3% do tempo total do em do sono em RN a termo.^{5,8}
-

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Com base nos dados da literatura consultada, entendeu-se que a realização desta pesquisa por meio da análise de recém-nascidos com crises convulsivas neonatais e que realizaram EEG seqüencial servirá de subsídios para:

1. Estabelecerem-se critérios eletroencefalográficos preditivos de prognóstico clínico-neurológico desfavorável
 2. Avaliar-se o padrão eletrográfico de maior risco para o desenvolvimento de epilepsia.
-

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar a relação entre o EEG seqüencial no período neonatal com o prognóstico em recém-nascidos com crises convulsivas para identificação de características preditivas eletroencefalográficas no prognóstico neurológico.

3.2 Objetivos secundários

1. Verificar a relação entre alterações eletroencefalográficas neonatais e os desfechos em estudo (óbito neonatal, óbito pós-neonatal, epilepsia e
-

atraso de desenvolvimento neuropsicomotor).

2. Verificar se a realização de exames seqüenciais é mais efetiva na predição dos desfechos em estudo (óbito neonatal, óbito pós-natal, epilepsia e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor).

PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 População em estudo

A população estudada consistiu de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS) da Faculdade de Medicina da mesma instituição, em Porto Alegre-RS, no período compreendido de janeiro de 1987 a dezembro de 1997 e de janeiro de 1999 a dezembro de 2003. Os dados utilizados nesta pesquisa foram coletados do banco de dados do Ambulatório de Neurodesenvolvimento do referido hospital e dos arquivos de EEG neonatal do Laboratório de Neurofisiologia Clínica da mesma instituição.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados para este estudo os EEGs de recém-nascidos com crises convulsivas neonatais e que foram submetidos a pelo menos dois EEGs nesse período de vida, acompanhados no Ambulatório de Seguimento Neonatal ou de Neurologia Infantil do HSL-PUCRS.

4.1.2 Critérios de exclusão

Não integraram o presente estudo pacientes que realizaram menos de dois EEGs no período neonatal ou quando os resultados dos eletroencefalogramas não puderam ser revisados.

4.2 Diagnósticos

A análise do prontuário foi realizada por dois neurologistas infantis e revisado pelo orientador desta pesquisa para estabelecimento do diagnóstico das crises e determinação da etiologia.

O diagnóstico das crises convulsivas baseou-se na observação clínica e na correta descrição da crise, segundo o critério clínico proposto por Volpe.³⁰ O tempo de ocorrência foi considerado precoce quando se deu na primeira semana de vida e tardio após a primeira semana de vida.

A etiologia das crises teve por base a descrição clínica, os exames laboratoriais ou o estudo de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) descritos no banco de dados.

O diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica embasou-se em sinais de encefalopatia neonatal como depressão da consciência, hipotonia e hipoatividade (exame neurológico compatível com o perfil 2, 3, 4)¹⁸ associado com asfixia perinatal (Apgar baixo), com necessidade de reanimação na sala de parto. Quando tais informações estavam descritas no banco de dados, eram as mesmas associadas com exame laboratorial ou de neuroimagem.

- Perfil de Legido e Clancy¹⁸

Perfil 1: Recém-nascido normal, sem alteração motor.

Perfil 2: Recém-nascido com sensório deprimido, hipotonia e hipoatividade.

Perfil 3: Recém-nascido com letargia, hipotonia e hipoatividade neonatal.

Perfil 4: Recém-nascido em coma, flácido e com inatividade motora.

4.3 Definições

Para a análise dos dados foram usadas as seguintes definições:

- Epilepsia: Duas ou mais crises epiléticas com intervalo mínimo de 24 horas entre as mesmas após o período neonatal.⁵⁴
- Período neonatal: As quatro primeiras semanas após o nascimento.⁸
- Óbito neonatal: Óbito que ocorre nas quatro primeiras semanas após o nascimento.
- Óbito pós-neonatal: Óbito que ocorre após as primeiras quatro semanas após o nascimento.

4.4 Análise dos EEGs

Os EEGs foram realizados em polígrafo de 16 canais e consistiam de 10 canais de EEG, dois canais de eletroculograma, um canal de EMG submentoniano, monitorização da respiração abdominal e termistor nasal, além de eletrocardiograma,⁸ com montagem bipolar com eletrodos colocados de acordo com o sistema 10-20, modificado para recém-nascidos.⁵⁶ A velocidade

do papel foi de 15mm/s. O estado do RN e todos os seus movimentos durante realização do registro foram registrados por um técnico em EEG neonatal.

4.5 EEG seqüencial

Os EEGs foram analisados e classificados segundo Lombroso,⁸ sendo considerados três aspectos, a saber: ritmo de base, anormalidade paroxística ictal ou não-ictal, anormalidades na organização do sono e na maturação dos estados. Em pacientes que apresentaram mais de dois registros eletroencefalográficos durante o período neonatal, o primeiro EEG foi comparado com o exame mais alterado.

A classificação dos EEGs foi revisada pelo orientador da presente pesquisa. Os EEGs seqüenciais receberam classificação de acordo com seus resultados nos seguintes grupos:

4.5.1 Classificação do EEG seqüencial

Os EEGs seqüenciais foram classificados nos seguintes grupos:

- Grupo I: 1º. EEG normal e o 2º. EEG normal.
-

- Grupo II: 1º. EEG anormal e o 2º. EEG normal.
- Grupo III: 1º. EEG anormal e o 2º. EEG anormal.
- Grupo IV: 1º. EEG normal e o 2º. EEG anormal.

4.5.2 EEG seqüencial e prognóstico

Para avaliar o valor preditivo do EEG seqüencial foi realizada a análise de cada grupo (I, II, III, IV) com os desfechos (atraso de DNPM, epilepsia pós-neonatal, óbito neonatal, óbito pós-neonatal).

4.5.3 EEG seqüencial e padrão

O padrão eletroencefalográfico foi classificado em seis padrões a saber:

Padrão 1: Normal.

Padrão 2: Anormalidade do ritmo de base: inatividade, surto-supressão, baixa voltagem, assimetria de amplitude, descontinuidade excessiva, padrão delta difuso, assincronia inter-hemisférica, descontinuidade persistente.⁸

Padrão 3: Padrões paroxísticos: Atividade periódica multifocal, ondas agudas rolândicas, ondas agudas temporais, atividade *delta* rítmica bifrontal, atividade rítmica da linha média, atividade pseudo-rítmica, pontas e ondas focais, pontas e ondas multifocais, PLEDS, BIRD, hipsarritmia, ponta *theta* pontiaguda, descarga de baixa frequência.⁸

Padrão 4: Anormalidades na organização dos estados do sono e na maturação do EEG: dismaturidade, labilidade dos estados, estado vigília/sono indiferenciáveis, sono transicional excessivo.⁸

Padrão 5: Crise clínica na realização do exame.

Padrão 6: Associação de duas ou mais alterações.

4.5.4 Padrão do EEG e prognóstico

Para avaliar o padrão do EEG com o prognóstico, analisou-se o primeiro EEG com o seu respectivo desfecho: atraso de DNPM (desenvolvimento neuropsicomotor), epilepsia pós-neonatal, óbito neonatal, óbito pós-neonatal.

4.6 Desenho da pesquisa

Estudo de coorte histórica

Aspectos éticos

Para a realização deste estudo não foi necessário o Consentimento Informado, pois houve garantia do sigilo dos sujeitos participantes do banco de dados, tendo em vista que eram identificados por meio do número de registro hospitalar, não sendo possível a identificação dos mesmos (Anexo 3). Os dados eletroencefalográficos foram coletados retrospectivamente tendo como base o banco de dados do EEG neonatal do Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde e pelo Comitê de Ética em pesquisa (Anexo 1).

4.7 Variáveis em estudo

- Fatores em estudo:
 1. Padrão do EEG:
 - Padrão 1; Padrão 2; Padrão 3; Padrão 4; Padrão 5; Padrão 6.
-

2. Alteração do EEG seqüencial

- Grupo I: 1º. EEG normal e o 2º. EEG normal.
- Grupo II: 1º. EEG anormal e o 2º. EEG normal.
- Grupo III: 1º. EEG anormal e o 2º. EEG anormal.
- Grupo IV: 1º. EEG normal e o 2º. EEG anormal.
- Desfecho
- DNPM: NORMAL OU ANORMAL
- EPILEPSIA: SIM OU NÃO
- ÓBITO NEONATAL: SIM OU NÃO
- ÓBITO PÓS-NEONATAL: SIM OU NÃO

4.8 Análise estatística

Para comparação das variáveis: padrão eletroencefalográfico e padrão do EEG seqüencial, que são categóricos e apresentam mais de duas categorias com diferentes desfechos, utilizou-se o teste qui-quadrado com correção de Yates por apresentar categorias com pequeno número de pacientes. Na comparação das diferentes alterações eletroencefalográficas específicas com os desfechos. empregou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou, quando

havia algum valor esperado menor que 5, o teste exato de Fischer. Para as variáveis que mostraram associação com o desfecho, o poder da mesma foi calculado por intermédio do Risco Relativo (RR), com respectivo Intervalo de Confiança (IC) 95%. Para comparação das médias da IG entre os grupos com e sem diferentes desfechos foi utilizado o teste *t* de Student.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 População

Do banco de dados das duas coortes (n=259), foram selecionados 58 recém-nascidos com crises convulsivas no período neonatal que apresentaram critérios de inclusão no estudo, isto é, haviam realizado EEG seqüencial neonatal. Destes, 53,4% (n=31) eram do sexo masculino e (n=27) 46,6% do feminino. Quanto à idade dos recém-nascidos, 60,3% (n=35) eram a termo e 39,7% (n=23), prematuros. Na associação da IG com os desfechos em estudo, não foi observado resultado estatisticamente significativo:

- IG/epilepsia: p=0,840
 - IG/DNPM: p=0,270
-

- IG/óbito neonatal: $p=0,518$
- IG/óbito pós-neonatal: $p=0,353$

5.2 Tempo de Realização do 1º. EEG

Em 60,3% (n=35), realizaram o primeiro EEG na primeira semana de vida, em 29,3% (n=17) o primeiro EEG foi efetivado após a primeira semana de vida e 10,4% (n=6) não havia indicação quanto ao momento de realização do EEG.

5.3 EEG seqüencial

Foram submetidos ao EEG seqüencial com dois exames 86,2% (n=50), com três exames 12,1% (n=7) e com quatro exames, 1,7% (n=1).

5.4 Tipo de crise convulsiva

De acordo com a classificação de Volpe,³⁰ as crises foram classificadas em 22,4% (n=13) clônica focal; 17,3% (n=10) clônica multifocal; 15,5% (n=9) tônica focal; 12,1% (n=7) sutil; 12,1% (n=7) mais de um tipo de crise convulsiva; 6,9% (n=4) mioclônica; 6,9%(n=4) crise convulsiva indefinida; 3,4% (n=2) tônica generalizada e 3,4% (n=2) tônica-clônica focal. Em 93,2% (n=54), o início das crises convulsivas ocorreu na primeira semana de vida, em 3,4 % (n=2) após a primeira semana de vida e em 3,4% (n=2) sem descrição do período de ocorrência da crise. Crise eletrográfica foi observada em 12,1% (n=7) crianças.

5.5 Causas

Quanto às causas, 56,9% foram decorrentes de EHI, 12,1% de hipoglicemia, 8,6% de EIM, 8,6% tiveram sua etiologia indefinida, 7% ocorreram devido à hemorragia cerebral e demais causas forma sepsis, meningite, disgenesia do SNC, AVEI (Tabela 2).

Tabela 2 - Causas das crises convulsivas

<i>Causas</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>
EHI	33	56,9
Hipoglicemia	7	12,1
EIM	5	8,6
Indefinida	5	8,6
Hemorragia Cerebral	4	7,0
Sepsis	1	1,7
Meningite	1	1,7
Disgenesia do SNC	1	1,7
AVE isquêmico	1	1,7

A epilepsia pós-neonatal foi diagnosticado em 41,4% (n=24). A síndrome de West foi identificada em 20,8% (n=5); 29,2% (n=7) epilepsia sintomática focal; 25 % (n=6) epilepsia generalizada sintomática; 8,3% (n=2) encefalopatia mioclônica precoce; 4,2% (n=1) encefalopatia epilética infantil precoce e 12,5% (n=3) síndrome epilética indefinida.

Das 33 crianças com diagnóstico de EHI, 42,4% (n=14) desenvolveram epilepsia pós-neonatal, 28,6 (n=4) síndrome de West; 21,4% (n=3) epilepsia sintomática focal; 21,4% (n=3) epilepsia generalizada sintomática; 21,4% (n=3) epilepsia indefinida e 7,2% (n=1) encefalopatia mioclônica precoce.

5.6 Primeiro EEG e prognóstico

Verificou-se diferença estatisticamente significativa na relação entre o resultado do primeiro EEG com atraso de DNPM ($p=0,030$) e óbito pós-neonatal ($p=0,030$), quando usado o teste do qui-quadrado com correção de Yates. A relação do padrão do primeiro EEG é demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3 - Relação entre o padrão do primeiro EEG e prognóstico

Padrão EEG	Atraso DNPM % (% PC)	Epilepsia %	ONN %	OPN %	Total N (%)
Padrão 1	25,0 (0)	75,0	0,0	0,0	4 (6,9)
Padrão 2	84,6 (7,7)	61,5	6,7	42,9	16 (27,6)
Padrão 3	53,3 (13,3)	33,3	0,0	6,7	16 (27,6)
Padrão 4	100 (25)	50,0	0,0	0,0	4 (6,9)
Padrão 5	0,0 (0)	0,0	0,0	0,0	2 (3,4)
Padrão 6	73,3 (20)	37,5	6,3	6,3	16 (27,6)
Significância (p)*	0,030**	0,330	0,884	0,030**	--

* Teste do qui-quadrado com correção de Yates

**Resultado estatisticamente significativo

5.7 Ritmo de base do primeiro EEG e prognóstico

Foi verificado resultado estatisticamente significativo utilizando-se o teste do qui-quadrado (Pearson) na análise da alteração do ritmo de base do primeiro EEG com alteração do DNPM ($p=0,041$) (Tabela 4).

Das 32 crianças que apresentaram alteração do ritmo de base no primeiro EEG, 43,7% ($n=14$) desenvolveram epilepsia, 35,7% ($n=5$) epilepsia sintomática focal; 28,6% ($n=4$) síndrome de West; 14,4% ($n=2$) encefalopatia mioclônica precoce; 7,1% ($n=1$) epilepsia indefinida; 7,1% ($n=1$) epilepsia generalizada sintomática e 7,1% ($n=1$) encefalopatia epiléptica infantil precoce.

Os tipos mais freqüentes de alterações de ritmo de base em pelo menos um dos EEGs foram: descontinuidade excessiva (17), inatividade de base (10), surto-supressão (6), assimetria inter-hemisférica (5).

Tabela 4 - Relação entre o ritmo de base do primeiro EEG e prognóstico

Alteração do ritmo de base	Atraso de DNPM% (% PC)	Epilepsia %	ONN %	OPN %	Total N (%)
Sim	78,6 (14,3)	43,7	6,5	23,2	32 (55,2)
Não	52,6 (12,0)	40,0	0,0	4,0	26 (44,8)
Significância (p)	0,041**†	0,542**	0,291*	0,059*	--

* Teste exato de Fischer

** Teste do qui-quadrado (Pearson)

† Resultado estatisticamente significativo

5.8 EEG seqüencial e prognóstico

A análise do EEG seqüencial com os desfechos mostra uma associação estatisticamente significativa, usando-se qui-quadrado com correção de Yates, apenas com o aparecimento de epilepsia. Nenhum paciente com EEG seqüencial normal-normal e anormal-normal desenvolveu epilepsia. Nenhum paciente com EEG normal-normal e anormal-normal evoluiu com PC. Com o padrão anormal-anormal, 48,8% desenvolveram epilepsia e com o padrão normal-anormal, 100% (Tabela 5).

Tabela 5 - EEG seqüencial e prognóstico

Padrão	Atraso de DNPM% (% PC)	Epilepsia %	ONN %	OPN %	Total N (%)
Normal - Normal	0,0 (0)	0,0	0,0	0,0	1 (1,7)
Anormal - Normal	57,1 (0)	0,0	0,0	0,0	7 (12,1)
Anormal - Anormal	71,5 (16,7)	48,8	4,3	18,2	47 (81,0)
Normal - Anormal	33,3 (0)	100	0,0	0,0	3 (5,2)
Significância (p)*	0,244	0,015**	0,920	0,505	--

*Teste do qui-quadrado com correção de Yates

**Resultado estatisticamente significativo

Na relação entre EEG seqüencial e epilepsia, 21 pacientes do grupo anormal-anormal evoluíram da seguinte forma: 28,5% (n=6) para epilepsia

generalizada sintomática; 23,8% (n=5) para epilepsia sintomática focal e 19% (n=4) para síndrome de West, as demais identificadas na Tabela 6. Das cinco crianças com síndrome de West, 80% (n=4) evoluíram com EEG seqüencial anormal-anormal e 20% (n=1) normal-anormal. Destas, duas apresentaram paralisia cerebral e três atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, isto é, 100% de prognóstico reservado quando ao desenvolvimento neuropsicomotor. Do grupo de pacientes com EEG seqüencial Normal-Anormal, três evoluíram para epilepsia. A relação entre EEG seqüencial e epilepsia está detalhado na Tabela 6.

Tabela 6- Relação entre o EEG seqüencial e a epilepsia

	Anormal-Anormal N (%)	Normal-Anormal N (%)
EEIP	1 (4,8)	0
ESF	5 (23,8)	2 (66,7)
EGS	6 (28,6)	0
WEST	4 (19,1)	1 (33,3)
INDEF	3 (14,2)	0
EMP	2 (9,5)	0
Total	21	3

Na relação entre o ritmo de base seqüencial e o tipo de epilepsia, as crianças que apresentaram alteração no primeiro e segundo EEGs (n=14) , 10 evoluíram com epilepsia no grupo anormal-anormal, sendo este dado mais detalhadamente descrito na Tabela 7.

Tabela 7- Relação entre o ritmo de base seqüencial e o tipo de epilepsia

	Não-Não	Sim-Não	Sim-Sim	Não-Sim
EEIP	0	0	1	0
ESF	2	1	4	0
EGS	4	0	1	1
WEST	1	2	2	0
INDEF	2	0	1	0
EMP	0	1	1	0
Total	9	4	10	1

A comparação da alteração do ritmo de base seqüencial com os diferentes desfechos mostrou uma associação estatisticamente significativa com atraso de DNPM ($p=0,006$) e com epilepsia ($p=0,041$) (Tabela 9).

Na associação com epilepsia, observa-se um RR significativo do padrão sim-sim em comparação ao padrão não-não. Os padrões sim-não e não-sim não mostraram IC a 95% do RR estatisticamente significativo quando comparados com o padrão não-não (Tabela 8).

Na associação com atraso de DNPM, foi observado um RR estatisticamente significativo do padrão sim-sim quando comparado com o padrão não-não. O padrão não-sim apresentou RR estatisticamente significativo quando comparado com o padrão não-não. Na relação do padrão sim-não com atraso de DNPM, não foi observado IC a 95% do RR estatisticamente significativo, quando comparado com o padrão não-não (Tabela 8).

Tabela 8 - Risco Relativo entre ritmo de base seqüencial e desfecho

Desfecho	Sim/Não RR (IC 95%)	Sim/Sim RR (IC 95%)	Não/Sim RR (IC 95%)
Atraso DNPM	1,32 (0,71-2,45)	2,20 (1,3-3,0)	2,20 (1,3-3,0)
Epilepsia	0,61 (0,23-1,64)	1,8 (1,03-3,0)	0,81 (0,15-4,36)

Tabela 9 - Relação entre o ritmo de base do EEG seqüencial e o prognóstico

Ritmo de base seqüencial	Atraso de DNPM% (% PC)	Epilepsia %	ONN %	OPN %	Total N (%)
Não e Não	45,5 (13,6)	40,9	0,0	4,5	23(39,7)
Sim e Não	60,0 (6,7)	25,0	11,8	23,5	18 (31,0)
Sim e Sim	100 (23,1)	76,9	0,0	23,1	14 (24,1)
Não e Sim	100 (0)	33,3	0,0	0,0	3 (5,2)
Significância (p)*	0,006**	0,041**	0,181	0,246	--

*Teste do qui-quadrado com correção de Yates

**Resultado estatisticamente significativo

A EHI apresentou a maior relação anormal-anormal (n=29) quando comparado com outras causas. Das 33 crianças com EHI, todas apresentaram anormalidade no primeiro EEG, sendo 87,8% (n=29) com EEG seqüencial anormal-anormal e 12,2% (n=4) anormal-normal (Tabela 10).

Tabela 10 - Relação entre EEG seqüencial e causas das crises convulsivas

CAUSAS	CLASSIFICAÇÃO DO EEG SEQUENCIAL			
	Anormal- Anormal	Anormal- Normal	Normal- Normal	Normal- Anormal
EHI	29	4	-	-
INDF	4	-	-	1
SEPSIS	1	-	-	-
HIPOG.	5		1	1
EIM	4	1	-	-
MENINGITE	-	-	-	1
HIC	2	2	-	-
AVEI	1	-	-	-
DISGENESIA SNC	1	-	-	-
TOTAL	47	7	1	3

5.9 Alteração de um padrão específico em pelo menos um dos EEGS e prognóstico

Quando analisado o surto-supressão em pelo menos um dos EEGs utilizado o teste exato de Fischer, tal variável apresentou significância estatística para epilepsia ($p=0,013$) e para óbito pós-neonatal ($p=0,034$).

Tabela 11.

Analisando-se o surto-supressão com epilepsia (RR= 2,58, IC 95%=1,8-3,67), atraso de DNPM (RR=1,60, IC 95%=(1,29-1,99) e óbito pós-neonatal

(RR=4,90 IC 95%=1,55-15,53) foram encontrados resultados estatisticamente significativos (Tabela 12).

Das cinco crianças com surto-supressão que receberam acompanhamento ambulatorial, 100% evoluíram para epilepsia: 20% (n=1) para síndrome de West; 20% (n=1) para encefalopatia epiléptica infantil precoce; 40% (n=2) para encefalopatia mioclônica precoce; 20% (n=1) para epilepsia generalizada sintomática. Em relação ao diagnóstico etiológico, três apresentavam EHI, dois EIM e um etiologia indefinida. Um foi a óbito no período neonatal e dois evoluíram para óbito pós-neonatal.

Não foi encontrado resultado estatisticamente significativo em EEG com anormalidade do sono em pelo menos um dos EEG (Tabela 11).

Tabela 11 - Relações entre alterações específicas encontradas em pelo menos um dos EEG e prognóstico

Alteração do EEG	Alteração do DNPM % (% PC)	Epilepsia %	ONN %	OPN %	Total N (%)
Surto Supressão					
Sim	100 (0,0)	100	16,7	50,0	6,0 (10,3)
Não	62,5 (14,6)	38,8	2,0	10,2	52 (89,7)
Significância (p)	0,153*	0,013*†	0,201*	0,034*†	
Alteração da organização do sono					
Sim	90,0 (10,0)	36,4	9,1	18,2	11,0 (19,0)
Não	60,5 (14,0)	46,5	2,2	13,6	47,0 (81,0)
Significância (p)	0,137**	0,736*	0,352*	0,654*	
Alteração Ictal/Não Ictal					
Sim	40,0 (10,0)	33,3	9,1	13,6	23,0 (39,7)
Não	81,9 (15,2)	51,5	0,0	15,2	35,0 (60,3)
Significância (p)	0,001**†	0,190**	0,145*	1,000*	

* Teste exato de Fischer

**Teste do qui-quadrado (Pearson)

†Resultado estatisticamente significativo

Aqueles RNs com anormalidade ictal em pelo menos um dos EEGs apresentaram evolução menos desfavorável em relação à alteração do DNPM quando comparados com crianças sem anormalidade ictal em pelo menos um dos EEG, dado que foi estatisticamente significativo (Tabela 11).

Tabela 12- Risco Relativo entre surto supressão em pelo menos um dos EEG e prognóstico

SURTO - SUPRESSÃO	Epilepsia RR (IC 95%)	Atraso DNPM(PC) RR (IC 95%)	ONN RR (IC 95%)	OPN RR (IC 95%)
	2,58(1,8-3,67)	1,60(1,29-1,99)	8,50(0,61-119,07)	4,90(1,55-15,53)

Das 58 crianças do banco de dados da presente pesquisa, 12,1 % (n=7) apresentaram paralisia cerebral. Deste grupo de pacientes, 100% tiveram EEG seqüencial anormal-anormal. A principal etiologia implicada nestes RNs foi EHI, com quatro casos. Os tipos de epilepsia e de crise convulsiva envolvidos neste grupo de pacientes encontram-se detalhados na Tabela 13.

Tabela 13 - Relação entre paralisia cerebral, EEG seqüencial, tipo de crise, etiologia epilepsia e óbito

N	EEG SEQÜENCIAL	TIPO DE CRISE	Etiologia	Epilepsia	ONN	OPN
1	Á-A	Clônica multifocal	EHI	EGS	Não	Não
2	A-A	Sutil	EHI	WEST	Não	Não
3	A-A	Tônica focal	HIC	EGS	Não	Não
4	A-A	Sutil	EHI	WEST	Não	Não
5	A-A	Clônica focal	EHI	IDEF	Não	Não
6	A-A	Clônica focal	HIC	ESF	Não	Não
7	A-A	Tônica focal	AVEI	-	Não	Não

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Introdução

Crises convulsivas em recém-nascidos apresentam uma incidência de 0,5% e refletem significativamente em insulto ao SNC. Aproximadamente 50 a 60% dos RNs com convulsões neonatais evoluem para óbito ou apresentam atraso de DNPM no acompanhamento clínico a longo prazo.^{8,13}

O EEG é uma importante ferramenta para avaliação de recém-nascidos a termo e prematuros com lesão do SNC e que já foi amplamente descrito por vários autores.^{1-3,6,9,10-13,16-18,37} Existe uma forte relação entre crises convulsivas no período neonatal e lesões permanentes do SNC.^{13, 23,27,37}

Monod¹¹ foi um dos primeiros autores a apresentar o valor preditivo do EEG neonatal, o que foi ratificado por inúmeros pesquisadores.^{15,24,35}

A realização do EEG seqüencial e a persistência das anormalidades guardam profundo relacionamento com o prognóstico neurológico.¹³

Na presente investigação não se encontrou resultado significativo em seus desfechos em relação a recém-nascidos a termo e prematuros. Não se encontrou diferenças entre estes grupos devido o número de pacientes inclusos no estudo, 58, era um número relativamente pequeno e estes pacientes eram distribuídos em vários subgrupos para análise.

6.2 EEG seqüencial e prognóstico

Os dados desta pesquisa demonstraram que o EEG seqüencial apresenta um importante valor preditivo para o prognóstico neurológico de recém-nascidos com quadro neurológico grave.

O EEG também apresenta um valor preditivo importante dependendo do tempo de realização do exame. O EEG tem um valor prognóstico forte quando realizado na primeira semana de vida ou durante os primeiros dias de vida¹¹, dado comprovado no estudo em que mais de 60% dos integrantes da casuística desta investigação realizaram o registro eletroencefalográfico na primeira semana de vida.

Das 58 crianças com crises convulsivas neonatal, sete apresentaram paralisia cerebral, sendo que todas apresentaram anormalidade seqüencial do EEG (anormal-anormal), demonstrando que RNs que apresentam com esta relação de anormalidade no período neonatal têm grande possibilidade do prognóstico neurológico reservado a longo prazo. Em crianças com anormalidade seqüencial normal-anormal há uma forte relação com epilepsia. Das sete crianças com paralisia cerebral, seis apresentaram epilepsia pós-neonatal.

Nosso estudo demonstrou que EEG realizado de forma seqüencial aumenta o poder preditivo do EEG neonatal e indica que padrões anormais tipo surto-supressão, inatividade do ritmo de base, descontinuidade excessiva, mesmo em exame isolado, relaciona-se com o prognóstico reservado.^{3,7,11,13,21}

Lombroso demonstrou que alteração do ritmo de base moderadamente alterada é fortemente associado com prognóstico neurológico reservado e que alterações no ritmo de base são mais importantes para a correlação com o prognóstico do que com atividade epileptiforme.⁸ Watanabe *et al*, por sua vez, mostrou a importância na anormalidade do ritmo de base na determinação do prognóstico.¹⁹ Holmes *et al* realizou um estudo sistemático do padrão eletrográfico de recém-nascidos a termo com asfixia perinatal²⁰. Os três autores confirmaram que anormalidade do ritmo de base é um excelente indicador do prognóstico e que anormalidade epileptiforme apresenta menor significância, resultado que foi comprovado no presente estudo.

O ritmo de base está profundamente associado ao prognóstico, e a atividade anormal, tipo inatividade do ritmo de base e surto-supressão são associadas a prognóstico reservado, resultados que foram confirmados no atual estudo.³⁷

A relação anormal-anormal do ritmo de base seqüencial apresentou forte relação com epilepsia pós-neonatal, atraso de DNPM, valor estatisticamente significativo. Na relação de ritmo de base seqüencial com anormalidade, somente o segundo EEG apresentou profunda associação com atraso DNPM, resultado considerado significativo.

Nesta investigação foi demonstrado que alteração do ritmo de base no primeiro EEG é fator importante para prognóstico neurológico reservado em relação ao atraso de DNPM.

Analisando-se a alteração do ritmo de base no primeiro EEG com óbito pós-neonatal, ainda que a diferença não seja significativa, demonstra uma clara tendência a valor significativo.

Pacientes com síndromes epiléticas neonatais como encefalopatia epilética infantil precoce e encefalopatia mioclônica precoce apresentam, em especial, anormalidade tipo surto-supressão⁵. Na amostra do presente estudo dois pacientes apresentavam encefalopatia mioclônica precoce, sendo que o EEG seqüencial de um deles apresentava surto-supressão nos dois EEGs, o outro exibia atividade convulsiva multifocal. O paciente com encefalopatia epilética infantil precoce apresentava EEG com surto-supressão, confirmando

relatos da literatura da associação desta anormalidade com síndromes epiléticas neonatais. Em recém-nascidos com patologias graves do SNC, como asfixia perinatal, EIM e infecção adquirida ou congênita, também é alta a incidência de surto-supressão.^{26,27} Nos pacientes da presente investigação com surto-supressão três apresentavam EHI, dois EIM e um etiologia indefinida. Tal anormalidade também é associada em recém-nascidos com crises convulsivas neonatais, existindo uma forte associação com óbito pós neonatal.^{11,21,57} Na amostragem deste estudo, de um total de seis crianças com surto-supressão, três evoluíram para óbito. A encefalopatia mioclônica precoce e a encefalopatia epilética infantil precoce apresentam evolução com prognóstico reservado,⁵ Das seis crianças com surto-supressão desta pesquisa, cinco tiveram atraso de DNPM. Se este estudo contasse com um maior número de pacientes com tal anormalidade, este resultado provavelmente se tornaria significativo para atraso de DNPM. Todas as crianças com surto-supressão apresentaram anormalidade do EEG seqüencial anormal-anormal. Os resultados que se obteve levam a concluir que anormalidade surto-supressão em pelo menos um dos EEG está relacionado com desfecho desfavorável para epilepsia e óbito pós-neonatal, resultado que foi estatisticamente significativo.

O intervalo de confiança do RR mostra uma associação entre a presença de SS e alteração do DNPM, porém o teste exato de Fischer não foi significativo. O que é mais indicado, por se tratar de pequena casuística, mostrando uma tendência a esta associação, que poderia ser estatisticamente significativa com uma amostragem maior.

Alguns autores relacionam crises eletrográficas e recém-nascidos com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e apresentam uma associação aumentada com asfixia perinatal.^{1,17} Na amostra da presente pesquisa, das sete crianças com crises eletrográficas, três receberam o diagnóstico de EHI. A identificação de recém-nascidos de risco para crises eletrográficas, principalmente aqueles com anormalidade do ritmo de base e crianças com patologias graves como EHI seriam fortes candidatos à monitorização eletroencefalográfica prolongada para identificação dessas crises¹⁷. No atual estudo, a identificação de apenas sete crianças de um grupo de 58 está fortemente relacionado com a não-monitorização prolongada eletrográfica. Portanto, não se encontrou, nesta investigação, desfecho desfavorável entre crise eletrográfica com prognóstico neurológico. As crianças deste estudo realizaram EEG neonatal de rotina com duração aproximada de 45-60 minutos. Poder-se-ia identificar um maior número de crianças com tal anormalidade com incentivo da realização do EEG prolongado em UTI neonatal.

Em vários estudos, a EHI foi a principal causa de crises convulsivas no período neonatal, conforme foi comprovado no presente estudo^{12,29,30,31,34,49,57} e acompanhado de outras causas como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hemorragia intracraniana.¹³ Recém-nascidos com crises convulsivas no período neonatal terão uma evolução adequada ou reservada, dependendo do tipo de etiologia envolvida.²⁴ O primeiro EEG das crianças com diagnóstico de EHI, nesta pesquisa, apresentava-se 100% alterado, constituindo-se em um preditor importante para atraso de DNPM. Em estudos

recentes, foi evidenciado que o valor preditivo mais importante relacionado ao atraso do DNPM está associado com a causa das crises convulsivas neonatais e características específicas do EEG, principalmente o ritmo de base.¹²

Das 24 crianças que evoluíram com epilepsia no presente estudo, 21 recém-nascidos apresentaram EEG seqüencial anormal-anormal no primeiro e segundo EEG e somente três RNs apresentaram EEG seqüencial no período neonatal na relação normal-anormal, sendo representados por dois com epilepsia sintomática focal e um síndrome de West. Pôde-se observar que crianças com EEG seqüencial apresentam risco importante para o desenvolvimento de epilepsia pós-neonatal.

Analisando-se a variável anormalidade ictal/não-ictal em um dos EEGs ou seqüencialmente, não foi demonstrado, com forte fator preditivo para atraso de DNPM, epilepsia pós-neonatal e óbito pós-neonatal.

Quando analisada a anormalidade do sono em um dos EEGs ou seqüencial, não mostrou relação importante com desfecho desfavorável.

Não foram encontrados resultados significativos na análise do tipo de crise convulsiva neonatal com os desfechos neste estudo.

Um dado importante de relatar em relação entre o padrão normal do primeiro EEG. Quando o padrão do primeiro EEG foi normal somente um pequeno número de pacientes apresentou atraso de DNPM, e não se observou óbito neste grupo. Em relação a epilepsia observou que a grande maioria

evoluiu para epilepsia, a justificativa seria pelo pequeno número de pacientes com padrão do primeiro EEG normal

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos permite que se estabeleçam as seguintes conclusões:

- O ritmo de base alterado em pelo menos um dos EEGs é um fator preditivo importante para prognóstico reservado em relação a atraso de DNPM.
 - O ritmo de base seqüencial alterado é um fator de risco para alteração de DNPM e epilepsia.
 - A presença de surto-supressão em pelo menos um dos EEG é um fator preditivo para epilepsia e óbito pós-neonatal.
 - Alteração do ritmo de base é mais importante para determinação do prognóstico neurológico do que anormalidade ictal e ou anormalidade na organização do sono.
-

-
- O EEG é uma importante ferramenta para identificar recém-nascidos de risco com crises convulsivas e quando realizado seqüencialmente e apresentar a relação anormal-anormal, normal-anormal constitui-se em um importante fator indicativo do prognóstico neurológico reservado, sobretudo se relacionado à epilepsia pós-neonatal. Esta relação tem tendência a aumentar quando a etiologia das crises convulsivas for encefalopatia hipóxica-isquêmica.
 - Encefalopatia hipóxica-isquêmica foi a principal causa das convulsões neonatais e o primeiro EEG deste grupo de recém-nascidos foi um forte preditor para atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.
 - A identificação das crianças de risco como pacientes com diagnóstico de EHI, hemorragia intracraniana e anormalidades tanto no EEG como de ritmo de base são fatores determinantes para realização de EEG prolongado para detecção de crises eletrográficas. Não se associou crise eletrográfica com desfecho desfavorável na amostra de pacientes desta pesquisa.
 - A detecção precoce de crianças de risco com crises convulsivas neonatais, patologias graves do SNC como EHI, anormalidade do ritmo de base e aquelas com EEG seqüencial anormal-
-

anormal definirá um manejo assistencial adequado para acompanhamento multidisciplinar ambulatorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia*. 1998;39:545-51.
 2. Menache CC, Bourgeois BF, Volpe JJ. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatr Neurol*. 2002;27:93-101.
 3. Nunes ML, Costa JC, Godinho CC, Rodrigues MP. Prognóstico de recém-nascido com convulsões: aspectos clínicos e eletroencefalográficos. *J Liga Bras Epilepsia*. 1994;7:27-30.
 4. Nunes ML, Costa JC, Taufer L, da Silveira CM. Valor do EEG na caracterização e prognóstico de patologias neurológicas em recém-nascidos prematuros. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53:625-30.
 5. Nunes ML, Costa JC. Manual de EEG e polissonografia neonatal: atlas de traçados. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2003.
 6. Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM, Reis FM, Costa JC. Duration of rhythmic EEG patterns in neonates: new evidence for clinical and
-

prognostic significance of brief rhythmic discharges. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1646-53.

7. Tharp BR. Intensive video/EEG monitoring of neonates. *Adv Neurol.* 1987;46:107-26.
 8. Lombroso CT. Neonatal EEG polygraphy in normal and abnormal newborns. In: Niedermeyer E, Silva FL, editors. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* 3rd.ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 1993. p.803-75.
 9. Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams--a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics.* 1989;20:64-72.
 10. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics.* 1993;91:128-34.
 11. Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972;32:529-44.
 12. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertsson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics.* 2006;117:1270-80.
 13. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, Baboval D, Robinson S, Philipps A, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;60:183-96.
-

14. Bye A, Flanagan D. Electroencephalograms, clinical observations and the monitoring of neonatal seizures. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:503-7.
 15. Eyre JA, Wilkinson AR. Adverse perinatal factors predictive of clinical and subclinical seizure in the newborn [abstract]. *Neuropediatrics*. 1987;18:125.
 16. Connell J, Oozeer R, de Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child*. 1989;64:452-8.
 17. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000;55:506-13.
 18. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics*. 1991;88:583-96.
 19. Watanabe K, Kuroyanagi M, Hara K, Miyazaki S. Neonatal seizures and subsequent epilepsy. *Brain Dev*. 1982;4:341-6.
 20. Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;53:60-72.
 21. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10:323-52.
 22. Robertson CM. Neonatal convulsions: type and outcome [abstract]. *Pediatr Res*. 1985;19:394A.
-

-
23. Lombroso CT. Prognosis in neonatal seizures. *Adv Neurol.* 1983;34:101-13.
 24. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain Dev.* 1996;18:1-28.
 25. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics.* 1982;70:165-76.
 26. Painter MJ, Bergman I, Crumrine P. Neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:91-109.
 27. Andre M, Matisse N, Vert P, Debruille C. Neonatal seizures: recent aspects. *Neuropediatrics.* 1988;19:201-7.
 28. Garcias da Silva LF, Nunes ML, Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2004;30:271-7.
 29. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987;37:1837-44.
 30. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the newborn.* 4th.ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.178-214.
 31. Murray DM, Ryan CA, Boylan GB, Fitzgerald AP, Connolly S. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. *Pediatrics.* 2006;118:41-6.
 32. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:31-7.
 33. Coen RW, McCutchen CB, Wermer D, Snyder J, Gluck FE. Continuous monitoring of the electroencephalogram following perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1982;100:628-30.
-

34. Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol.* 1985;2:105-55.
 35. Nunes ML, Costa JC, Moura-Ribeiro MV. Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;102:186-91.
 36. Scher MS. Electroencephalography of the newborn: normal and abnormal features. In: Niedermeyer E, Silva FL, editors. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* 4th.ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 896-946.
 37. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics.* 1970;45:404-25.
 38. Nunes ML. Avaliação da evolução da atividade elétrica cerebral em recém-nascidos através de polissonografia [tese]. Campinas(SP): UNICAMP; 1994.
 39. Tharp BR. Intensive video/EEG monitoring of neonates. *Adv Neurol.* 1987;46:107-26.
 40. Al-Futaisi A, Banwell B, Ochi A, Hew J, Chu B, Oishi M, et al. Hidden focal EEG seizures during prolonged suppressions and high-amplitude bursts in early infantile epileptic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:1113-7.
 41. Nunes ML, Giraldes MM, Pinho AP, Costa JC . Prognostic value of non-reactive burst suppression EEG pattern associated to early neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:14-9.
-

42. Holmes GL. Morphological and physiological maturation of the brain in the neonate and young child. *J Clin Neurophysiol.* 1986;3:209-38.
 43. Kandel EC, Schwartz JH, Jessel T. The induction and patterning of the nervous system In: Kandel EC, Schwartz JH, Jessel T, editors. *Principles of neural science.* 4th.ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p.1021-9.
 44. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 2nd.ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p.145-62.
 45. Velutti RA. Fisiologia do sono. In: Reimão R, editor. *Sono: estudo abrangente.* 2^a.ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.1-19.
 46. Rechtschaffen A, Siegel J. Sleep and dreaming In: Kandel EC, Schwartz JH, Jessel T, editors. *Principles of neural science.* 4th.ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p.936-46.
 47. Costa JC. O sono em recém-nascidos: aspectos polissonográficos. In: Reimão R, editor. *Sono: estudo abrangente.* 2^a.ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.122-47.
 48. Ellison PH, Largent JA, Bahr JP. A scoring system to predict outcome following neonatal seizures. *J Pediatr.* 1981;99:455-9.
 49. Kellaway P, Hrachovy RA. Status epilepticus in newborns: a perspective on neonatal seizures. *Adv Neurol.* 1983;34:93-9.
 50. Nunes ML, Costa JC, Becker J. Distribution of frontal sharp transients in healthy and high risk newborns. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 1998;4:7-11.
-

51. Nunes ML, Gameleira FT, Oliveira AJ, Costa JC. Developmental characteristics of temporal sharp transients in the EEG of normal preterm and term newborns. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:574-9.
 52. Scher MS, Painter MJ. Controversies concerning neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36:281-310.
 53. Curzi-Dascalova L, Mirmiran M. Manual of methods for recording and analyzing sleep-wakefulness states in preterm and full-term infant. Paris: INSERM; 1996.
 54. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
 55. Nunes ML, Penela MM, Costa JC. Differences in the dynamics of frontal sharp transients in normal and hypoglycemic newborns. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:305-10.
 56. Campos CJR. Fronteiras da epilepsia. *J Liga Bras Epilepsia*. 1989;2:34-8.
 57. Douglass LM, Wu JY, Rosman NP, Stafstrom CE. Burst suppression electroencephalogram pattern in the newborn: predicting the outcome. *J Child Neurol*. 2002;17:403-8.
 58. Scher MS. Neonatal seizures. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3rd.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.577-99.
-

ANEXOS

Anexo 1 - Protocolo de apresentação do projeto de pesquisa à Comissão Científica e ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Ao Comitê de Ética em Pesquisa

À Comissão Científica

Prezados Senhores:

Vimos, por meio desta, apresentar para apreciação o Protocolo de Pesquisa de Mestrado “O VALOR PREDITIVO DO EEG SEQÜENCIAL NO PERÍODO NEONATAL PARA O PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO DE RECÉM NASCIDOS COM CRISES CONVULSIVAS” em substituição do trabalho “USO DA ELETROENCEFALOGRAFIA PROLONGADA EM NEONATOS PREMATUROS E SEU PAPEL COMO PREDITORA DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NO PRIMEIRO ANO DE VIDA” que já foi previamente aprovado por essa Comissão e que continuará sendo executado para projeto de doutorado.

Este estudo será realizado no Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS com o conhecimento de sua chefia, Dr. Jaderson Costa da Costa.

No aguardo dos respectivos pareceres, subscrevo-nos.

Atenciosamente,

Richard Lester Khan
Magda Lahorgue Nunes

ANEXO 2- Protocolo de Consentimento de Chefia de Serviço

PROTOCOLO DE CONSENTIMENTO – CHEFIA DO SERVIÇO

Declaro para os devidos fins e a quem interessar que conheço o projeto de pesquisa intitulado “O VALOR PREDITIVO DO EEG SEQUÊNCIAL NO PERÍODO NEONATAL PARA O PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO DE RECÉM-NASCIDOS COM CRISES CONVULSIVAS” em substituição do trabalho “USO DA ELETROENCEFALOGRAFIA PROLONGADA EM NEONATOS PREMATUROS E SEU PAPEL COMO PREDITORA DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NO PRIMEIRO ANO DE VIDA” que já foi previamente aprovado por essa Comissão, tendo entendido o todos os detalhes do trabalho, e não tendo restrições de ordem médica e ética, concordo com a realização da pesquisa.

Assinatura.....

ANEXO 3 - Protocolo de consentimento de não-apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ao Comitê de Ética em Pesquisa

À Comissão Científica

Prezados Senhores:

O projeto de pesquisa refere-se à pesquisa em banco de dados já existentes. Sendo assim comprometo-me a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1G “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Richard Lester Khan

ANEXO 4 - Montagens no período neonatal

Montagem polissonografia do RN Montagem EEG neonatal

- | | |
|----------------------|-----------------|
| 1. FP2 – C4 | 1. FP1 – C3 |
| 2. C4 – O2 | 2. C3-O1 |
| 3. FP2 – T4 | 3. FP1-T3 |
| 4. T4 – O2 | 4.T3-O1 |
| 5. FP1 – C3 | 5. FP2-C4 |
| 6. C3 – O1 | 6. C4-O2 |
| 7. FP1 – T3 | 7. FP2-T4 |
| 8. T3 – O1 | 8. T4-O2 |
| 9. C3 – Cz | 9. F3-FZ |
| 10. Cz – C4 | 10. FZ-F4 |
| 11. EOG (F7-PZ) | 11.C3-CZ |
| 12. EOG (PZ-F8) | 12.CZ-C4 |
| 13. EMG (T5-T6) | 13. EOG (F7-PZ) |
| 14. NASAL(F3-F4) | 14 EOG. (PZ-F8) |
| 15. ABDOMINAL(P3-P4) | 15. --- |
| 16. ECG (B1-B2) | 16. ECG (B1-B2) |