



ARTIGO ORIGINAL

Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children[☆]



Catarina Maia^{a,*}, Ana Raquel Moreira^b, Tânia Lopes^b e Cecília Martins^b

^a Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Serviço de Pediatria, Vila Nova de Gaia, Portugal

^b Centro Hospitalar do Médio Ave, Serviço de Pediatria, Famalicão, Portugal

Recebido em 17 de abril de 2016; aceito em 11 de julho de 2016

KEYWORDS

Seizures;
First unprovoked
seizure;
Recurrence;
Child

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the first episode of unprovoked epileptic seizure in children and assess recurrence risk factors.

Methods: This was a retrospective observational study, based on the analysis of medical records of patients admitted between 2003 and 2014, with first epileptic seizure, at the pediatric service of a secondary hospital. The data were analyzed using the SPSS 20.0 program.

Results: Of the 103 patients, 52.4% were boys. The median age at the first seizure was 59 (1-211) months. About 93% of children were submitted to an electroencephalogram (EEG) at the first episode and 47% underwent neuroimaging assessment. Treatment with an antiepileptic drug was started in 46% of patients. The recurrence rate was 38% and of these, 80% had the second seizure within six months after the first event. Of the assessed risk factors, there was a statistically significant association between seizure during sleep and recurrence ($p=0.004$), and between remote symptomatic etiology seizure and occurrence of new seizure ($p=0.02$). The presence of EEG abnormalities was also associated with the occurrence of new seizures ($p=0.021$). No association was found between age, duration of the seizure, and family history of epilepsy with increased risk of recurrence.

Conclusions: Most children with a first unprovoked epileptic seizure had no recurrences. The risk of recurrence was higher in patients with seizure occurring during sleep or remote symptomatic ones and those with abnormal EEG results.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.07.001>

[☆] Como citar este artigo: Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. J Pediatr (Rio J). 2017;93:281–6.

* Autor para correspondência.

E-mail: catarinammaia@gmail.com (C. Maia).

PALAVRAS-CHAVE

Convulsão;
Primeira crise não
provocada;
Recorrência;
Criança

Risco de recorrência após uma primeira crise epilética não provocada em idade pediátrica**Resumo**

Objetivos: Este trabalho teve como objetivos estudar o primeiro episódio de crise epilética não provocada em idade pediátrica e avaliar os fatores de risco de recorrência.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, baseado na análise dos processos clínicos dos pacientes internados entre 2003 e 2014, num serviço de pediatria de um hospital de nível 2, com primeira crise epilética. Os dados foram trabalhados com o programa *SPSS Statistics 20.0*. **Resultados:** Dos 103 pacientes, 52,4% eram meninos. A mediana da idade da primeira crise foi de 59 (um-211) meses. Fizeram eletroencefalograma no primeiro episódio 93% das crianças e 47% neuroimagem. O tratamento com fármaco antiepilético foi instituído em 46% dos pacientes. A taxa de recorrência foi 38% e, desses, 80% tiveram a segunda crise nos seis meses seguintes após o primeiro evento. Dos fatores de risco estudados verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a crise durante o sono e a recorrência ($p=0,004$), assim como entre as crises de etiologia sintomática remota e a ocorrência de novas crises ($p=0,02$). A presença de anormalidades no eletroencefalograma também esteve associada à ocorrência de novas crises ($p=0,021$). Não se encontrou relação entre idade, duração da crise e história familiar de epilepsia com risco aumentado de recorrência.

Conclusões: A maioria das crianças com uma primeira crise epilética não provocada não teve recorrências. O risco de recorrência foi superior nos pacientes com crise durante o sono ou crise sintomática remota e naqueles com eletroencefalograma alterado.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As crises epiléticas são um dos problemas neurológicos mais frequentes na infância. Estima-se que aproximadamente 50% das crianças e adolescentes que têm uma primeira crise epilética terão uma recorrência.¹ O conhecimento da história natural após uma primeira crise epilética não provocada e dos fatores de risco para recorrência é essencial para estabelecer critérios de tratamento e seguimento. Ao longo dos anos, vários autores têm sugerido fatores preditores de recorrência,²⁻⁴ como a idade da primeira crise, o gênero, a história familiar e perinatal, as características da crise, o resultado de eletroencefalograma (EEG), entre outros. Contudo, os estudos nem sempre são consensuais e os existentes em Portugal relativamente a essa problemática são ainda escassos. Pereira et al.⁵ avaliaram 200 crianças com um primeiro episódio de crise epilética não provocada durante 15 anos. Segundo esse estudo, feito em Portugal, 30% das crianças desenvolveram epilepsia, estavam as crises focais e o EEG alterados associados a maior risco de recorrência. Esses autores não encontraram relação entre antecedentes de crises febris, intercorrências no período neonatal e história familiar de epilepsia com aumento do risco de recorrência.

O nosso trabalho teve como objetivos estudar o primeiro episódio de crise epilética não provocada na idade pediátrica e avaliar os fatores de risco de recorrência.

Metodologia**Desenho do estudo e amostra populacional**

Estudo observacional retrospectivo, baseado na análise dos processos clínicos dos pacientes admitidos num hospital

português de nível 2, entre outubro de 2003 e junho de 2014. Neste estudo foram incluídos os pacientes em idade pediátrica (< 18 anos) com suspeita de primeiro episódio de crise epilética. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 28 dias e aqueles em que se identificou um fator agudo causador para a crise. As crianças com crise de etiologia sintomática em que não se identificou um evento agudo causador foram incluídas.

Protocolo do estudo

As definições usadas foram baseadas nos critérios e nas classificações publicados pela *International League Against Epilepsy* (ILAE),⁶ com algumas adaptações. O diagnóstico de primeira crise epilética não provocada foi estabelecido pelo clínico que atendeu a criança, teve em conta os sinais e sintomas descritos e/ou apresentados. A crise foi classificada como não provocada quando não se identificou um fator agudo causador para a crise (por exemplo traumatismo cranioencefálico, febre, hiponatremia, hipocalcemia, exposição a tóxicos etc.). Considerou-se crise sintomática remota quando não havia causa imediata, mas a criança tinha antecedentes de insulto neurológico prévio, tal como uma encefalopatia crônica não evolutiva ou acidente vascular cerebral, que levou a uma lesão estática. Não foi possível estabelecer retrospectivamente a distinção entre crise idiopática e crise criptogênica para todas as crianças. Relativamente ao tipo de crise, foi feita a distinção entre crises focais (divididas em focais sem alteração da consciência, focais com alteração da consciência e focais com generalização secundária) e generalizadas (divididas em ausências, mioclônicas, clônicas, tônicas, tônico-clônicas e atônicas). Considerou-se crise indeterminada quando,

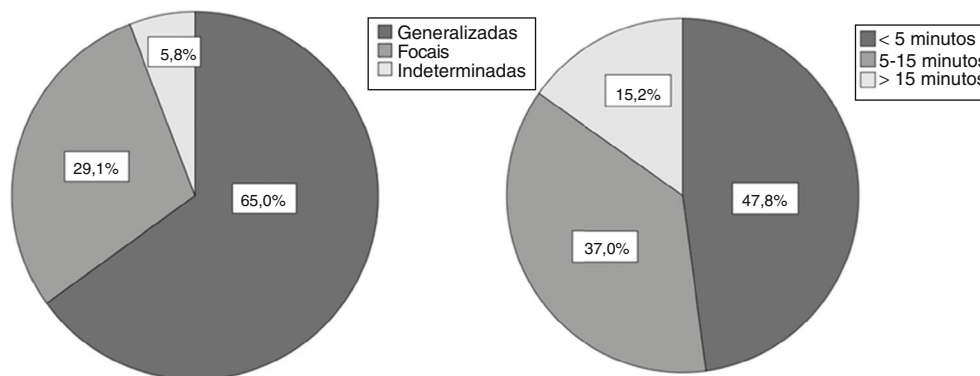


Figura 1 Caracterização das crises e sua duração.

tendo em conta os registos, não foi possível estabelecer a classificação entre focal e generalizada. Definiu-se recorrência como uma crise não provocada que ocorreu mais de 24 horas após a primeira crise.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição onde foi feito (Centro Hospitalar do Médio Ave). Como se trata de um estudo retrospectivo, não houve assinatura de termo de consentimento por parte dos responsáveis legais dos pacientes.

Variáveis demográficas, clínicas e analíticas analisadas

Gênero, idade da primeira crise epilética, antecedentes pessoais (incluindo informações sobre história pré e perinatal, desenvolvimento psicomotor e antecedentes de crises febris), antecedentes familiares (principalmente relativos à história de epilepsia, crises febris e atraso cognitivo), tipo de crise, exame objetivo, exames complementares de diagnóstico, terapêutica e seguimento.

Análise estatística

Nas comparações entre os grupos, baseadas em variáveis categóricas, foi usado o teste do qui-quadrado de independência. Nos casos em que não se verificaram as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado usaram-se os resultados do teste exato. Nas comparações entre os dois grupos baseados em variáveis contínuas recorreu-se ao teste *t* para amostras independentes. Para a análise estatística usou-se o programa informático SPSS (IBM SPSS Statistics para Windows, versão 20.0, EUA). Considerou-se uma probabilidade de erro tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Resultados

Descrição da amostra populacional

Durante o período de estudo foram admitidos 103 pacientes entre um mês e 18 anos, com diagnóstico de primeiro episódio de crise epilética não provocada. Dos 103 pacientes estudados, 52,4% eram do sexo masculino. A mediana da idade no episódio da primeira crise foi de 59 (um-211) meses e a média de 74 meses, apresentaram-se 35% com

idade inferior a dois anos e 25,2% com idade superior a 10 anos. Dessas crianças, 12 (11,7%) tinham antecedentes de prematuridade, cinco (4,9%) tinham sido reanimadas após o nascimento e 15 (14,6%) tinham atraso do desenvolvimento psicomotor ou déficit cognitivo. Sete pacientes (6,8%) apresentavam alteração cerebral prévia e nove (8,7%) tinham antecedentes de crises febris. A história familiar de epilepsia foi positiva em 44% dos casos. Tinham história familiar de crises febris e 3,4% e 7% tinham parentes com atraso cognitivo.

Características da primeira crise

A crise foi classificada como sintomática remota em sete casos (um de calcificações cerebrais e coriorretinite por infecção congênita a citomegalovírus, dois de síndrome polimalformativa, dois casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica, um de acidente vascular cerebral após cirurgia cardíaca no período perinatal e um de meningite). Relativamente à semiologia, a crise foi generalizada em 65% dos casos (principalmente tônico-clônica), focal em 29,1% (maioritariamente focal com alteração da consciência) e indeterminada em 5,8% das crianças/adolescentes. A duração foi inferior a cinco minutos em 48% dos pacientes e superior a 15 minutos em 15% dos casos (fig. 1). Aproximadamente 25% das crianças tiveram a primeira crise durante o sono. Em 5% das crianças, a apresentação inicial foi como estado de mal epilético e 30% tiveram mais do que uma crise nas primeiras 24 horas.

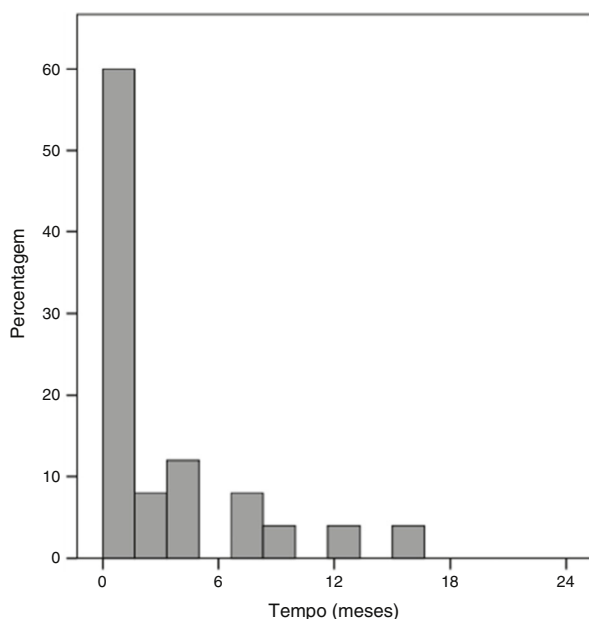
Estudo feito e terapêutica instituída

Fizeram EEG no primeiro episódio de crise epilética 93% das crianças e verificou-se atividade epileptiforme em 45% dos casos. Dos EEG alterados, 72,1% apresentavam atividade paroxística focal (com ou sem generalização secundária) e 27,9% atividade paroxística generalizada. Das crianças, 47% fizeram neuroimagem (RM e/ou TC cerebrais ou ecografia fontanelar) no primeiro episódio de crise epilética, encontrou-se alterada em três casos (presença de focos de natureza isquêmica). O tratamento com fármaco antiepilético foi instituído em 46% dos pacientes e na maioria dos casos o fármaco usado foi o valproato de sódio (87% dos que fizeram tratamento).

Tabela 1 Análise dos fatores de risco de recorrência

Fatores de risco	Recorrência n = 33	Sem recorrência n = 53	p
Sexo feminino	17 (51,5%)	36 (67,9%)	NS
Idade < 2 anos	12 (36,3%)	30 (56,6%)	NS
Prematuridade	2 (6%)	7 (13%)	NS
Etiologia sintomática remota	4 (12,1%)	0	0,02
Atraso do desenvolvimento psicomotor	6 (18,1%)	7 (13,2%)	NS
Crise parcial	10 (30%)	9 (17%)	NS
Mal epilético	0	4 (7,5%)	NS
Duração crise > 15 minutos	3 (9,1%)	11 (20,8%)	NS
Crises durante o sono	14 (42,4%)	8 (15,1%)	0,004
Atividade paroxística no EEG	18 (54,5%)	19 (35,8%)	0,021
História pessoal convulsões febris	3 (9,1%)	6 (11,3%)	NS
História familiar de epilepsia	13 (39,4%)	34 (67,9%)	NS

NS, não significativo; EEG, eletroencefalograma.

**Figura 2** Tempo de recorrência depois da primeira crise.

Taxa de recorrência e respectivos fatores de risco

Dos 103 pacientes estudados, em 17 (três com etiologia sintomática remota) não foi possível manter o seguimento e como tal avaliar a taxa de recorrência. Dos restantes 86 casos, 26 foram seguidos durante mais de cinco anos, 35 foram seguidos entre dois e cinco anos e 25 tinham um período de seguimento inferior a dois anos à data do estudo. A taxa de recorrência foi de 38% e, desses, 80% tiveram a segunda crise nos seis meses seguintes após o primeiro evento. Apenas uma criança teve a segunda crise mais de um ano após a primeira (fig. 2). Dos fatores de risco de recorrência estudados verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a crise durante o sono e a ocorrência de novas crises ($p=0,004$), assim como entre as crises de etiologia sintomática remota e a recorrência ($p=0,020$). A presença de anormalidades no eletroencefalograma também esteve associada à ocorrência de novas crises

($p=0,021$). Não se encontrou relação entre sexo, idade, intercorrências pré e perinatais, duração da crise, tipo de crise (generalizada vs focal), história pessoal de crises febris ou história familiar de epilepsia e risco aumentado de recorrência (tabela 1).

Discussão

As crises epiléticas são uma das alterações neurológicas mais comuns nas crianças. O primeiro episódio de crise epilética é sempre um evento causador de ansiedade nos pais, compete ao profissional de saúde conhecer a abordagem e orientação a adotar em cada caso.

Os estudos sobre a recorrência após uma primeira crise não provocada revelam percentagens entre 33 e 61% durante um seguimento médio de dois anos.^{2,3,7-9} No nosso estudo a taxa de recorrência foi 38%, a probabilidade de recorrência foi superior nos primeiros meses após a primeira crise e muito baixa após o primeiro ano, o que é concordante com a literatura e com outro estudo feito em Portugal.⁵ Apesar do tempo de seguimento não ser igual em todas as crianças, a maioria foi seguida durante mais de dois anos, o que parece indicar que o intervalo de tempo sem crises após a primeira crise epilética influencia o risco de recorrência.

Shinnar et al.⁹ e Winckler et al.¹⁰ investigaram os fatores de risco associados à recorrência de crises não provocadas em crianças. Segundo esses autores a idade média da primeira crise foi de seis anos, o que está de acordo com o que se verificou no nosso trabalho. A idade na primeira crise não esteve associada a maior risco de recorrência no nosso estudo, o que é concordante com o estudo de Winckler et al.¹⁰

Relativamente à influência da história familiar de epilepsia no risco de recorrência, alguns estudos na literatura encontraram uma relação positiva.^{3,10,11} Tal não se verificou no nosso estudo nem no descrito por Pereira et al.⁵

Os estudos desenvolvidos na década de 1980 sobre crises epiléticas na criança reportaram uma predominância de crises generalizadas,^{12,13} o que está de acordo com o descrito mais recentemente por Winckler et al.¹⁰ e com o nosso estudo. Contudo, a maioria dos artigos e a literatura recente

descreve um maior número de crises focais.^{14,15} Essa discrepância pode ser explicada por diferenças na amostra usada ou pelo fato de se tratar de um estudo retrospectivo, no qual os casos foram avaliados e registrados por vários médicos, não se pode excluir um viés na classificação semiológica (sabe-se que as crises focais motoras são frequentemente classificadas como generalizadas).

Em relação à influência do tipo de crise para o risco de recorrência, Winckler e Rotta² encontraram um risco seis vezes superior de novas crises se a primeira crise foi focal. Resultados semelhantes foram reportados posteriormente.¹⁶ Pelo contrário, outros estudos^{3,10} não encontraram associação e essa relação também não foi encontrada no nosso trabalho. Contudo, tal como explicado previamente, não se pode excluir um viés na classificação semiológica e como tal esses resultados necessitam de confirmação por meio de estudos prospectivos.

Tal como previamente relatado, verificou-se uma predominância de crises curtas e de crises em que a criança se encontrava acordada. O risco de recorrência no nosso caso foi superior nas crises durante o sono, como descrito em outros estudos.^{9,17} Segundo a literatura, tal relação parece independente da associação de certos síndromes epiléticos com crises durante o sono.¹⁸ Alguns autores sugerem que as crises que ocorrem durante o sono podem não ser precocemente identificadas e como tal a existência de outras crises previamente àquela que foi detectada explicaria o maior risco de recorrência nessas crianças.⁴ Contudo, a explicação para essa relação é ainda controversa.

Ao longo dos anos, vários autores têm referido a importância de um EEG com atividade epileptiforme no risco de recorrência.^{5,10,19,20} O nosso estudo confirmou o risco aumentado de recorrência quando o primeiro EEG apresentava atividade paroxística. Como o EEG é um exame não invasivo e de baixo custo, com um papel importante na avaliação de recorrência de crise, os autores sugerem que seja solicitado após a primeira crise não provocada.

Tal como esperado, o grupo de crianças com crises de etiologia sintomática remota (no qual se incluíam os três casos com RM cerebral alterada) teve um maior risco de recorrência.

Sabe-se que o tratamento antiepilético após a primeira crise reduz a recorrência nos dois primeiros anos.²¹ Contudo, em longo prazo, a evolução de crianças tratadas a partir do segundo episódio é semelhante à das tratadas após a primeira crise^{1,21} e a terapêutica com antiepiléticos (AE) não diminui o risco de epilepsia. Assim, e por ter em conta que o tratamento com AE não é inócua, esse é geralmente recomendado apenas após uma segunda crise ou em casos particulares após a primeira crise. No nosso estudo, de acordo com o recomendado na literatura,²² a terapêutica antiepilética após a primeira crise foi instituída, após discussão com os pais, apenas nas crianças com déficits neurológicos, quando o EEG mostrava atividade epilética inequívoca ou quando a neuroimagem revelava uma anomalia estrutural.

Este estudo apresentou algumas limitações. Uma delas prende-se à perda de seguimento de algumas crianças após a primeira crise. Além disso, como é um estudo retrospectivo, nalguns casos não foi possível averiguar alguns dados demográficos e clínicos que poderiam ter influência na predição do risco de recorrência. Tal como já referido, também não

se pode excluir um viés na classificação semiológica. Por fim, o fato de o tratamento antiepilético ter sido instituído numa percentagem significativa de crianças não nos permite inferir o que teria acontecido se essas crianças não tivessem sido medicadas. Contudo, permite-nos avaliar a história natural e os fatores de risco de recorrência após uma primeira crise epilética na população pediátrica, incluindo os casos particulares com indicação para terapêutica após a primeira crise.

Em conclusão, a maioria das crianças com uma primeira crise epilética não provocada não teve recorrência, é importante tranquilizar a criança/adolescente e os seus pais e tentar minimizar, na medida do possível, a ansiedade que esses eventos geram na família. O risco de recorrência foi significativamente superior nos pacientes com crise durante o sono ou crise de etiologia sintomática remota e naqueles com EEG alterado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Manjón-Cabeza RA. Primera crisis epilética. Protocolos de neurologia AEPED; 2008 [cited 15.04.16]. Available from: www.aeped.es/protocolos
- Winckler MI, Rotta NT. Prognostic factors for recurrence of a first seizure during childhood. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55:749–56.
- Scotoni AE, Guerreiro MM, De Abreu HJ. First epileptic crisis. Analysis of risk factors for recurrence. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:392–400.
- Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008;49:13–8.
- Pereira C, Resende C, Fineza I, Robalo C. A 15-year follow-up of first unprovoked seizures: a prospective study of 200 children. *Epileptic Disord*. 2014;16:50–5.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1052–7.
- Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:899–916.
- Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55:616–23.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98:216–25.
- Winckler MI, Rotta NT. Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatr Neurol*. 2004;30:201–6.
- Monetti VC, Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E, Malagù S, et al. Risk factors for idiopathic generalized seizures: a population-based case control study in Copparo, Italy. *Epilepsia*. 1995;36:224–9.
- Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;21:57–62.
- Leary PM, Morris S. Recurrent seizures in childhood. Western Cape profile. *S Afr Med J*. 1988;74:579–81.
- Group CAROLE. Epilepsies and time to diagnosis. Descriptive results of the CAROLE survey. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156:481–90.

15. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence, and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17:117–23.
16. Mizorogi S, Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatr Int.* 2015;57:665–9.
17. Ramos Lizana J, Cassinello Garcíá E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia.* 2000;41:1005–13.
18. Grispan Z, Shinnar S. Management of patients with first seizure and early epilepsy. In: Shorvon S, Guerrini R, Cook M, Lhatoo S, editors. *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures.* Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 245.
19. Dlugos DJ. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood. *Neurology.* 2000;55:898–9.
20. Nicole-Carvalho V, Henriques-Souza AM. Conduta no primeiro episódio de crise convulsiva. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:S14–8.
21. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate *versus* deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2007–13.
22. National Clinical Guideline Centre (UK). *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: pharmacological update of clinical guideline 20.* London: Royal College of Physicians (UK); 2012.