

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento

EZIR ARAÚJO LIMA JUNIOR



ESTUDO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROFILAXIA
ANTIEPILEPTICA APÓS CIRURGIA PARA
TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Recife
2009



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do
Comportamento

Ezir Araújo Lima Junior

ESTUDO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROFILAXIA
ANTIEPILÉPTICA APÓS CIRURGIA PARA
TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Dissertação aprovada pelo Colegiado do
Departamento de Neuropsiquiatria e Ciência do
Comportamento, como requisito obrigatório para
obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Área de Concentração: Neurocirurgia

Orientador: Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Co-Orientador: Dr. Paulo Thadeu Brainer de Queiroz Lima

Recife
2009

**RELATÓRIO DO BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DO MESTRANDO EZIR ARAÚJO LIMA JÚNIOR**

No dia 18 de agosto de 2009, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Carlos Umberto Pereira, Doutor Professor do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Sergipe; Luiz Ataíde Júnior, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Gilson Edmar Gonçalves e Silva, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram ao Mestrando EZIR ARAÚJO LIMA JÚNIOR, sobre a sua Dissertação intitulada " ESTUDO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROFILAXIA ANTIEPILEPTICA APÓS CIRURGIA PARA TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO" , orientada pelo Professor Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

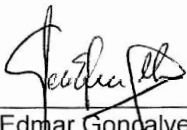
Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Aprovado

Aprovado

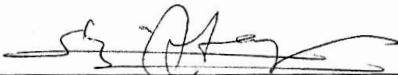
Aprovado



Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira



Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

*“(...) mas os que esperam no Senhor
renovam as suas forças, sobem com asas
como águias, correm e não se cansam,
caminham e não se fatigam.”*

Isaias 40:31

À minha esposa, Katia, companheira,
meus filhos, Amanda e Neto, inspiração,
meu pai, Ezir, *in memoriam*, saudades,
minha mãe, Nisinha, resignação.

*“Porque Deus amou o mundo de tal maneira que deu o
seu Filho unigênito, para que todo o que Nele crê
não pereça, mas tenha a vida eterna”*

João 3:16

RESUMO

Introdução: A crise epiléptica após cirurgia neurológica para trauma craniocéfálico, derivada de vasoespasmos sintomáticos ou de lesões corticais, pode aumentar a agressão ao tecido nervoso devido a alterações metabólicas. A conduta clínica para essas crises epiléticas ainda suscita controvérsia quanto à instituição do tratamento, assim como a melhor droga antiepiléptica, o tempo e a dose ideal. **Objetivos:** O primeiro objetivo dessa dissertação foi discutir os aspectos controversos relativos ao uso dos fármacos antiepilépticos após intervenções neurocirúrgicas para traumatismo craniocéfálico. O segundo objetivo foi comparar as características pré-operatórias, pós-operatórias e de seguimento por 12 a 24 meses de pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos por traumatismo craniocéfálico segundo profilaxia antiepiléptica. **Métodos:** Essa dissertação esteve composta por dois artigos. No primeiro, sob título *Profilaxia anticonvulsivante em traumatismo craniocéfálico grave*, empregou-se uma revisão sistemática, incluindo 28 artigos sob forma de estudos aleatorizados, duplos cegos, revisões sistemáticas e metanálises, publicados entre 1973 e 2009, nas bases de dados Bireme, Lilacs, Scopus e Medline. No segundo artigo, sob título *Avaliação do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com traumatismo craniocéfálico grave submetidos a tratamento cirúrgico*, realizou-se estudo retrospectivo, tipo série de casos, com base em dados secundários “ad hoc”, envolvendo 278 pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico por trauma craniocéfálico no período de Agosto a Dezembro de 2006, que não apresentavam história prévia de epilepsia ou diagnóstico cirúrgico de malformação arteriovenosa, abscesso cerebral ou tumores intracranianos; alterações hematológicas ou hepáticas que contraindicassem o uso de fármacos antiepilépticos, diagnosticadas por exames laboratoriais, e que aderiram ao acompanhamento pós-operatório por 12 a 24 meses, comparecendo a consultas ambulatoriais. Os pacientes foram divididos em dois grupos não aleatorizados segundo as variáveis de interesse relativas a profilaxia farmacológica de crises epiléticas durante o internamento e lesão cortical superficial ou profunda/transventricular, de tal forma que 77 (27,7%) integraram o grupo não tratado profilaticamente e 201 (72,3%), o grupo tratado profilaticamente. **Resultados:** No primeiro artigo, identificou-se que o questionamento reside na relação custo/benefício do tratamento profilático das crises epiléticas no pós-operatório, porque a prevenção expõe o paciente ao risco de efeitos colaterais e adversos dos fármacos antiepilépticos. No segundo artigo, constatou-se que a incidência global de crises epiléticas durante o internamento igualou-se a 20,1%, sendo 16,5% crises precoces, 3,6% tardias, e 25,9% no acompanhamento ambulatorial. Identificou-se que, independente das características neurocirúrgicas e da extensão da lesão cortical, os pacientes submetidos à profilaxia de crises com fármacos antiepilépticos obtiveram menores pontuações na escala de Karnofsky e de resultados de Glasgow, assim como mais frequentemente não retornaram ao trabalho anterior ao neurotrauma. **Conclusão:** A profilaxia com fármacos antiepilépticos deve ser empregada apenas a casos selecionados e por período menor que o da presente pesquisa, para evitar efeitos deletérios em longo prazo.

Descritores: Traumatismo craniano, Tratamento cirúrgico, Epilepsia pós-traumática/profilaxia.

ABSTRACT

Introduction: Epileptic crisis after neurological surgery for brain injury, derived from symptomatic vasospasms or cortical injuries, can aggravate aggression to nervous system due to metabolic alterations. Clinical behavior for these epileptic crises still excites controversy on the institution of antiepileptic treatment as well as to best drug, time and ideal dose. **Objectives:** The first objective of this dissertation was to argue the controversial aspects of antiepileptic drugs use after neurosurgical interventions for brain injury. The second objective was to compare the characteristics before and after neurosurgery, and on a 12 to 24 months follow-up of patients submitted to neurosurgery for brain trauma according to antiepileptic prophylaxis. **Methods:** This dissertation was composed by two articles. The first one, under heading *Anticonvulsant prophylaxis for severe brain trauma*, a systematic review was performed including 28 articles, published between 1973 and 2009 in Bireme, Lilacs, Scopus and Medline databases, as randomized, double blind studies, systematic reviews and metanalysis. Within the second article, under heading *Evaluation of prophylactic use of anticonvulsants in patients with severe brain trauma submitted to surgical treatment*, a retrospective study, series of cases type, was performed, based in "ad hoc" secondary data, and involved 278 patients submitted to neurosurgery for brain trauma, from August to December 2006, who did not present previous history of epilepsy or surgical diagnosis of arteriovenous malformation, cerebral abscess or intracranial tumors; hematological or hepatic alterations that contraindicated antiepileptic drugs use, diagnosed by laboratorial tests, and who adhered to a 12 to 24 months postoperative accompaniment by outpatient consultations. The patients had been divided in two non randomized groups according to interest variables related to pharmacological prophylaxis of epileptic crises during internment and superficial or deep/transventricular cortical injury. So, 77 (27.7%) patients integrated non prophylactically treated group and 201 (72.3%), the group prophylactically treated. **Results:** Within the first article, one has identified that questioning inhabits cost/benefit relation of prophylactic treatment for postoperative epileptic crises, because prevention exposes the patient to collateral and adverse effect risk of antiepileptic drugs. Within the second article, it was evidenced that global incidence of epileptic crises during internment equaled to 20.1%, being 16.5% precocious crises, 3.6%, delayed ones, and 25.9%, in outpatient accompaniment. One identified that, independently of neurosurgical characteristics and cortical injury extension, patients submitted to crises prophylaxis with antiepileptic drugs had gotten Karnofsky and Glasgow Outcome scales minor punctuations, and more frequently did not return to work previous to neurotrauma. **Conclusions:** Prophylaxis with antiepileptic drugs must be used only for selected cases and during lesser period than these of present research, to prevent deleterious effect in long stated period.

Key words: Brain injury, Surgical treatment, Post-traumatic epilepsy/prophylaxis.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1 – Cascata de modificações estruturais e fisiológicas que têm início com o TCE.....	26
Figura 2 – Evolução das modificações farmacocinéticas da fenitoína após neurotrauma	31

Artigo 2

Quadro 1 – Resultados de teste estatístico e risco relativo da comparação de grupos segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE, avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008.....	52
Quadro 2 – Resultados do teste estatístico e risco relativo da comparação de grupos segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE, avaliação pré-operatória pela escala de Glasgow – Recife –2006-2008	53

LISTA DE TABELAS

Artigo 2

Tabela 1 – Distribuição de gênero e idade dos 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	44
Tabela 2 – Distribuição das características dos 278 pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	45
Tabela 3 – Distribuição da ocorrência de crises epiléticas ao internamento dos 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008	46
Tabela 4 – Distribuição dos 56 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE com crise epilética ao internamento, segundo tipo de crises, tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	46
Tabela 5 – Distribuição da ocorrência de crises epiléticas após a alta hospitalar em 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	46
Tabela 6 – Distribuição do tipo de crises epiléticas de 72 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE com crises epiléticas pós-alta, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	47
Tabela 7 – Distribuição das características do procedimento neurocirúrgico por TCE a que 278 pacientes foram submetidos, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008.....	48
Tabela 8 – Distribuição da evolução de 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por trauma, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife – 2006-2008.....	50
Tabela 9 – Distribuição da pontuação pela escala de Karnofsky de 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008.....	51
Tabela 10 – Distribuição do escore pela escala de resultados de Glasgow de 278 pacientes ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008.....	52

Tabela 11 – Distribuição do retorno ao mesmo trabalho por 278 pacientes submetidos
ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de
DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008
.....54

LISTA DE SIGLAS

EEG – Eletrencefalografia

DAE – Drogas antiepilépticas

TCE – Traumatismo craniencefálico

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
<i>Referências Bibliográficas</i>	<i>16</i>
Artigo 1 - Profilaxia anticonvulsivante em traumatismo craniencefálico grave ...	19
<i>Resumo</i>	<i>21</i>
<i>Abstract</i>	<i>22</i>
<i>Introdução</i>	<i>23</i>
<i>Método</i>	<i>23</i>
<i>Desenvolvimento</i>	<i>24</i>
<i>Considerações finais</i>	<i>31</i>
<i>Referências</i>	<i>32</i>
Artigo 2 – Avaliação do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com traumatismo craniencefálico grave submetidos a tratamento cirúrgico	35
<i>Resumo</i>	<i>37</i>
<i>Abstract</i>	<i>38</i>
<i>Introdução</i>	<i>39</i>
<i>Pacientes e Métodos</i>	<i>40</i>
<i>Resultados</i>	<i>43</i>
<i>Discussão</i>	<i>54</i>
<i>Referências</i>	<i>58</i>
APÊNDICE	61
APÊNDICE A – Protocolo para coleta.....	62
ANEXO	64
ANEXO A – Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética para Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital da Restauração em 2008.....	65

APRESENTAÇÃO

Apesar de seu aspecto curativo, a neurocirurgia se constitui em trauma cerebral, do qual a consequência pode ser o desencadeamento de crises epiléticas em pacientes sem passado desses agravos¹.

Enquanto a prevalência de crises epiléticas de causa não cirúrgica varia de 11 a 131:100.000 habitantes e a incidência de ser 57:1.000 habitantes, para as crises epiléticas pós-cirúrgicas não há informações conclusivas. As discrepâncias são explicadas pelos diferentes fatores de risco e etiologia, além das diferenças nas metodologias empregadas nos estudos disponíveis^{2,3}.

A crise epilética no pós-operatório neurocirúrgico, derivada de vasoespasmos sintomáticos ou de lesões corticais⁴, pode causar um novo sofrimento cerebral, pelo aumento da demanda metabólica, da pressão intracraniana e da liberação de neurotransmissores e radicais livres, que aumentam a agressão ao tecido cerebral³. Esse aspecto é importante para a conduta clínica dessas crises epiléticas. O consenso quanto ao tratamento de crises epiléticas de origem não cirúrgica se contrapõe à insegurança quanto à instituição do tratamento anticonvulsivante profilático nos casos cirúrgicos.

A melhor droga e a dose ideal para crises epiléticas pós-cirúrgicas ainda são assuntos de grande controvérsia^{1,5,6}. O questionamento reside na relação custo/benefício do tratamento profilático das crises epiléticas no pós-operatório, porque a prevenção expõe o paciente, ao risco de efeitos adversos das drogas antiepiléticas (DAE)^{5,7}, mesmo considerando que as DAE permitem controle satisfatório das crises em cerca de 80% dos pacientes com crise epilética após traumatismo craniencefálico^{7,8,9}.

Alguns estudos comprovaram os efeitos neuroprotetores da instituição profilática de certas DAE, como a fenitoína, que foi capaz de reduzir o dano celular em experimentos *in vitro* com animais submetidos à hipóxia¹⁰, assim

como em humanos^{1,5,8,9,11-13}. No entanto, outros autores têm considerado que o uso profilático não deve ser rotina após procedimento neurocirúrgico pelo risco de efeitos adversos da terapêutica antiepilética^{9,12}; por isso se tem considerado que as DAE apresentam um efeito terapêutico limitado^{13,14,15}.

Os efeitos colaterais mais comuns das DAE são o comprometimento da cognição e da motricidade, além de alterações hematológicas¹⁶ e bioquímicas, com redução das funções hepáticas¹⁷ e até o óbito¹⁸. As principais são hepatotoxicidade, anemia aplástica, síndrome de Steven-Johnson, interação farmacocinética negativa com outros fármacos como corticosteróides, hipoglicemiantes, antineoplásicos e anticoncepcionais, além da neurotoxicidade com o uso prolongado, provocando vertigem, ataxia, diplopia, sedação e alterações na memória e na cognição^{17,18}.

Para pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma intracraniano, na ausência de crises epiléticas, há comprovação de conseqüências desastrosas com a profilaxia antiepilética desnecessária, contrapondo-se ao bom desempenho entre pacientes não medicados com DAE⁶.

Estudos de metanálise sugerem a ineficácia das DAE na proteção do paciente contra as crises epiléticas¹⁵⁻¹⁷, exceto para os portadores de abscesso cerebral e de malformação arteriovenosa, nos quais a crise epilética pode incidir em até 30% até o segundo ano após a cirurgia^{6,14}.

Alguns protocolos internacionais sugerem que o uso da DAE como profilaxia, apenas na primeira semana após procedimento neurocirúrgico, precisa de definição em longo prazo^{10,11}, porém é reconhecida a necessidade de se considerarem os marcadores de risco não modificáveis para o desenvolvimento de crises epiléticas pós-cirúrgicas para que se restrinja a instituição da profilaxia com DAE a esses pacientes^{12,13}.

A rotina para os operados pela neurocirurgia no Hospital da Restauração sempre foi a profilaxia com DAE. A escolha do medicamento estava somente relacionada à disponibilidade na farmácia do hospital e à

experiência pessoal do médico assistente. Há algum tempo parte dos pacientes submetidos a intervenções neurocirúrgicas não recebe profilaxia antiepiléptica, porque os estudos^{5,16,19-22} têm comprovado complicações cada vez mais freqüentes causadas pelas DAE, motivando internamento em unidade de terapia intensiva e até mesmo óbito. Além disso, é baixa a incidência de crises epiléticas entre pacientes não submetidos à profilaxia com DAE.

A profilaxia de crises epiléticas seria absolutamente pertinente se admitíssemos serem as DAE livres de efeitos adversos ou seguramente eficazes na prevenção da crise epilética, já que quando a DAE é administrada profilaticamente ao paciente, sem história prévia de crise epilética, submetido ao tratamento neurocirúrgico para trauma, a intenção é evitar que as crises epiléticas comprometam a recuperação da cirurgia ou aumentem a morbidade.

No entanto, são cada vez mais relatados casos de efeitos adversos dos DAE, o que torna o presente estudo pertinente para o estabelecimento de características que possam nortear uma mudança na prescrição profilática dessas drogas, com melhora da qualidade de vida dos pacientes submetidos a um procedimento neurocirúrgico.

A presente dissertação está composta por dois artigos. No primeiro, foi feita uma revisão da literatura sob título *Profilaxia anticonvulsivante em traumatismo craniencefálico grave*, baseada no corpo de evidências publicadas entre 2000 e 2009, no qual é apresentada a controvérsia dessa conduta terapêutica. No segundo artigo, sob título *Avaliação do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com traumatismo craniencefálico grave submetidos a tratamento cirúrgico*, são apresentados os resultados de um estudo retrospectivo, tipo série de casos, com base em dados secundários obtidos por consulta aos prontuários de 278 pacientes submetidos a cirurgia por traumatismo craniencefálico, divididos em dois grupos não aleatorizados, segundo o uso profilático de DAE no período pós-operatório imediato, comparando a freqüência de crise epilética e a evolução no seguimento por 12 a 24 meses.

Referências Bibliográficas

1 HAYASHI, T.; HADEISHI, H.; KAWAMURA, S.; NONOYAMA, Y.; SUZUKI, A.; YASUI, N. Postoperative anticonvulsant prophylaxis for patients treated for cerebral aneurysms. **Neurol Med Chir**, v. 39, p. 828-834, 1999.

2 FORSGREN, L.; BEGH, I E.; OUN, A.; SILLANPAA, M. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. **Eur J Neurol**, v. 12, p. 245-253, 2005.

3 WILBY, J.; KAINTH, A.; HAWKINS, N.; EPSTEIN, D.; MCINTOSH, H.; MCDAID, C.; et al. Drummond M, Forbes C. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 9, p. 1-17, 2005.

4 KUIJLEN, J. M.; TEERNSTRA, O. P.; KESSELS, A. G.; HERPERS, M. J.; BEULS, E. A. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. **Seizure**, v. 5, p. 291-298, 1996.

5. AGRAWAL, A.; TIMOTHY, J.; PANDIT, L.; MANJU, M. Post-traumatic epilepsy: an overview. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 108, p. 433-439, 2006.

6. BUCZACKI, S. J.; KIRKPATRICK, P. J.; SEELEY, H. M.; HUTCHINSON, P. J. Late epilepsy following open surgery for aneurismal subarachnoid haemorrhage. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, p. 1620-1622, 2004.

7. BIALER, M.; JOHANNESSEN, S. I.; KUPFERBERG, H. J.; LEVY, R. H.; PERUCA, E.; TOMSON, T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). **Epilepsy Res**, v. 61, p. 1-48, 2004.

8. PRIOR, P.; LEGG, N. J.; SCOTT, D. F. Epilepsy following intracranial surgery: In: **Proceedings of the 5th European Symposium on Epilepsy**. London: International Bureau for Epilepsy. 1973. p. 94-98.

9. TEMKIN, N. R. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. **Epilepsy Cur**, v. 2, p. 105-107, 2002.

10. SCHIERHOUT, G.; ROBERTS, I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. **Cochrane Database Sys Rev**, n. 2, 2000.

-
11. TEMKIN, NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. **Epilepsia**, v. 42, p. 515-524, 2001.
 12. OLIVEROS-JUSTE, A.; BERTOL, V.; OLIVEROS-CID, A. Tratamiento preventivo-profilático de la epilepsia postraumática. **Rev Neurol**, v. 34, p. 448-459, 2002.
 13. CHANG, B. S, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 60, p. 10-16, 2003.
 14. BEHI, E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. **Epilepsia**, v. 44, Suppl 10, p. 10-21, 2003.
 15. ENGLANDER, J.; BUSHNIK, T.; DUONG, T. T.; CIFU, D. X.; ZAFONTE, R.; WRIGHT, J.; et al. Analysing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 84, p. 365-373, 2003.
 16. SIRVEN, J. I.; WINGERCHUK, D. M.; DRAZKOWSKI, J. F.; LYONS, M. K.; ZIMMERMAN, R. S. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. **Mayo Clin Proc**, v. 78, p. 1487, 2004.
 17. DE SANTIS, A.; VILLANI, R.; SINISI, M.; STOCCHETTI, N.; PERUCCA, E. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. **Epilepsia**, v. 43, p. 175-182, 2002.
 18. HALTINER, AM.; NEWELLV, DW.; TEMKIN, N. R.; DIKMEN, S. S.; WINN, H. R. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. **J Neurosurg**, v. 91, p. 588-592, 1999.
 19. FORMISANO, R.; BARBA, C.; BUZZI, MG.; NEWCOMB-FERNANDEZ, J.; MENNITI-IPPOLITO, F.; ZAFONTE, R.; et al. The impact of prophylactic treatment on post-traumatic epilepsy after severe traumatic brain injury. **Brain Inj**, v. 21, n. 5, p. 499-504, 2007.
 20. MICHELUCCI, R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. **Neurology**, v. 67, n. 12, Suppl 4, p. S14-S18, 2006.
 21. PAGNI, C. A.; ZENGA, F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. **Acta Neurochir Suppl**, v. 93, p. 27-34, 2005.

22. JACKA, M. J.; ZYGUN, D. Survey of management of severe head injury in Canada. **Can J Neurol Sci**, v. 34, n. 3, p. 307-312, 2007.

Artigo 1 - Profilaxia anticonvulsivante em traumatismo craniencefálico grave

Artigo a ser enviado ao Asian Journal of Neurosurgery

Profílatia anticonvulsivante em traumatismo craniencefálico grave

Anticonvulsant prophylaxis for severe brain trauma

Ezir Araújo Lima Junior¹

Paulo Thadeu Brainer de Queiroz Lima²

Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho³

¹ – Neurocirurgião. Hospital de Urgências e Traumas de Petrolina, Pernambuco, Brasil

² – Neurocirurgião. PhD. Preceptor do programa de Neurocirurgia do SUS/ UPE - Hospital da Restauração. Recife, Pernambuco, Brasil

³ – Neurocirurgião. PhD. Professor Titular de Neurocirurgia da UPE, Coordenador do programa de Neurocirurgia do SUS , Hospital da Restauração e Professor Adjunto de Neurocirurgia da UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil

Endereço para correspondência

Dr. Ezir Araújo Lima Junior

Avenida Cardoso de Sá 491 apto. 901 – Centro – Petrolina, Pernambuco, Brasil

CEP 56328-020

Fone: 55 (87) 3862 2335 E-mail: ezirjr@uol.com.br

Profilaxia anticonvulsivante em traumatismo craniencefálico grave

Resumo

Introdução: A crise epilética após cirurgia neurológica para traumatismo craniencefálico grave pode aumentar a agressão ao tecido nervoso. A conduta para essas crises ainda suscita controvérsia quanto à instituição do tratamento antiepilético assim como a melhor droga, a duração e a dose ideal. O questionamento reside na relação custo/benefício do tratamento profilático dessas crises no pós-operatório, porque a prevenção expõe o paciente ao risco de efeitos colaterais das drogas antiepiléticas. **Objetivo:** Discutir os aspectos controversos relativos a vantagens e desvantagens do uso das drogas antiepiléticas em pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos para traumatismo craniencefálico grave. **Método:** Uma revisão sistemática incluiu artigos sob forma de estudos aleatorizados, duplos cegos, revisões sistemáticas e metanálises, publicados entre 1973 e 2009, nas bases de dados Bireme, Lilacs, Scopus e Medline. **Consideração:** A literatura atual recomenda que a profilaxia de crises epiléticas pós-traumáticas esteja restrita à primeira semana, já que não há evidências de que essas drogas antiepiléticas permitam reduzir ou suprimir crises tardias ou reduzir as perdas funcionais neurológicas.

Descritores: Traumatismos craniencefálico, Epilepsia pós-traumática/profilaxia, Metabolismo neuronal.

Anticonvulsant prophylaxis for severe brain trauma***Abstract***

Introduction: Epileptic crisis after neurological surgery for severe brain trauma can aggravate the aggression to nervous tissue. Management of these crises still rises controversy whether antiepileptic drugs should always be employed as well as the most adequate drug, duration and regimen. This questioning inhabits cost/benefit relation of prophylactic treatment for postoperative epileptic crises, because prevention exposes the patient to collateral effects of antiepileptic drugs. **Objective:** To argue the controversial aspects related to advantages and disadvantages of antiepileptic drugs use in patients submitted to neurosurgical proceedings for severe brain injury. **Method:** A systematic revision, included randomized articles, double blind studies, systematic reviews and metanalysis, published between 1973 and 2009 in Bireme, Lilacs, Scopus and Medline databases. **Consideration:** Present literature recommends that prophylaxis for postoperative epileptic crises must be restricted to the first week, because there are no evidences that these drugs may reduce or suppress late crises or reduce neurological deficits

Key words: Brain injury, Post-traumatic epilepsy/prophylaxis, Neuronal metabolism.

Introdução

As drogas antiepiléticas (DAE) são frequentemente prescritas em consultas neurocirúrgicas, tanto para controlar crises convulsivas em epilepsias sintomáticas causadas por doenças cerebrais como para prevenir a ocorrência de crises epiléticas após traumatismo craniencefálico (TCE). Além disso, o uso de DAE em neurocirurgia tem implicações específicas que merecem atenção especial, pois podem originar efeitos adversos que interferem com a monitorização clínica de doença associada. Em contrapartida, a doença associada pode causar o aparecimento de sintomas sutis, passíveis de serem erroneamente atribuídos à adição dessas drogas¹.

As questões que emergem da literatura em relação às crises epiléticas pós-TCE são as seguintes:

- Quais as evidências do uso de DAE para prevenir crises epiléticas precoces pós-TCE?
- A redução de crises epiléticas precoces promove menor morbimortalidade nesses pacientes submetidos a procedimento cirúrgico para traumatismo craniencefálico?
- Qual a comprovação disponível sobre a redução da incidência de epilepsia tardia após cirurgia por traumatismo craniencefálico com o uso de DAE?

Esta revisão discute os aspectos controversos relativos ao uso das DAE em neurocirurgia, com especial ênfase às vantagens e desvantagens do seu emprego em epilepsia pós-traumática.

Método

Por meio de pesquisa nas bases de dados Lilacs, Medline, Bireme, Scopus, empregando os descritores neurocirurgia, trauma,

neurotrauma, crises convulsivas, profilaxia, traumatismo craniencefálico, cérebro, fenitoína, craniotomia, epilepsia pós-traumática, unidos pelos conectivos e/ou (*and/or*), nos idiomas português, inglês, francês e espanhol, se buscaram artigos publicados entre 1973 e 2009 que abordassem o uso profilático de DAE após procedimento cirúrgico por TCE em humanos não portadores de epilepsia ou ainda as ações das DAE sobre o tecido cerebral. Os estudos deveriam informar o número de participantes, a gravidade do TCE, as características e o método diagnóstico das crises convulsivas, as DAE prescritas e os resultados obtidos.

Foram analisados 141 artigos, dos quais 113 foram excluídos pelos motivos que se seguem: 31 eram pesquisas publicadas em alemão ou chinês, quatro eram ensaios clínicos comparando ação de diferentes DAE, 12 tratavam sobre metabolismo neuronal pós-TCE, 17 abordavam o uso de DAE para casos nos quais houve diagnóstico de tumor cerebral, 22 eram estudos de caso de *status epilepticus* tratados com sucesso, dois estudos não especificavam o tipo de trauma, três estudos abordavam a influência da genética na evolução da cirurgia para TCE, 28 artigos restringiam-se à população infantil. Dessa forma, a presente revisão incluiu 28 artigos.

Desenvolvimento

Para discorrer sobre os efeitos da terapia anticonvulsivante para crise epilética pós-traumática, parece necessário abordar inicialmente alguns aspectos da epilepsia pós-traumática e dos processos epileptogênicos que constituem a base da controvérsia dessa profilaxia.

A crise epilética pós-traumática é uma consequência bem estabelecida do TCE e sua frequência é maior entre adultos jovens por estarem mais expostos a eventos traumáticos². Ela é classificada em imediata, quando ocorre nas primeiras 24 horas, precoce, quando ocorre dentro de sete dias pós-trauma e tardia, após a primeira semana ou mesmo em um período de meses ou anos^{3,4}.

Muito se tem especulado sobre o processo epileptogênico pós-trauma, que pode resultar de diversos mecanismos frequentemente coexistentes em um único paciente. Crises epiléticas precoces têm sido associadas a reações diretas no dano cerebral, sugerindo que a plasticidade homeostática sináptica após a lesão cortical promove hiperexcitabilidade descontrolada, para compensar a redução de atividade cerebral⁵. As crises epiléticas tardias parecem derivar da lesão cortical e ocasionadas por radicais livres gerados a partir da deposição de ferro oriundo do sangue extravasado ou da excitotoxicidade devido ao acúmulo de glutamato, o qual parece contribuir para o aumento do edema cerebral e da pressão intracraniana⁶.

Por outro lado, a comprovação do aumento da razão lactato/piruvato, um marcador sensível e confiável do metabolismo cerebral, representativo das alterações da função mitocondrial e dos estados de oxirredução dos neurônios, reforça a hipótese que as crises epiléticas pós-trauma promovem perversão do metabólico neuronal e aumento da utilização da glicose⁷.

As alterações metabólicas parecem sugerir que crises epiléticas pós-trauma, convulsivas ou não, são mais que um epifenômeno, uma vez que alteram a hemodinâmica intracraniana e o metabolismo cerebral, assim como podem contribuir para um prejuízo celular permanente⁸.

A fisiopatologia da epilepsia pós-traumática varia com o tipo de lesão. Lesões fechadas produzem dano axonal difuso, edema cerebral difuso e isquemia, com liberação de aminoácidos, citocinas e lipídios bioativos excitatórios, assim como outros mediadores tóxicos, que causam dano celular secundário. Lesões penetrantes produzem fibrose no córtex cerebral e se associam a um risco 50% maior de epilepsia pós-traumática, enquanto que TCE não penetrantes, incluindo contusões focais e hemorragias intracerebrais, estão associados a um risco de até 30%, parcialmente relacionado aos efeitos tóxicos do metabolismo da hemoglobina na função neural².

O TCE causa um largo espectro de incapacidades motoras e cognitivas que se correlacionam com a severidade da lesão, mas apenas

alguns pacientes desenvolvem epilepsia recorrente como complicação do TCE. As modificações que se seguem ao TCE não são lineares; os processos se iniciam com o trauma e se imbricam numa miríade de mecanismos possíveis que podem levar ao desenvolvimento da epilepsia (Figura 1)⁹.

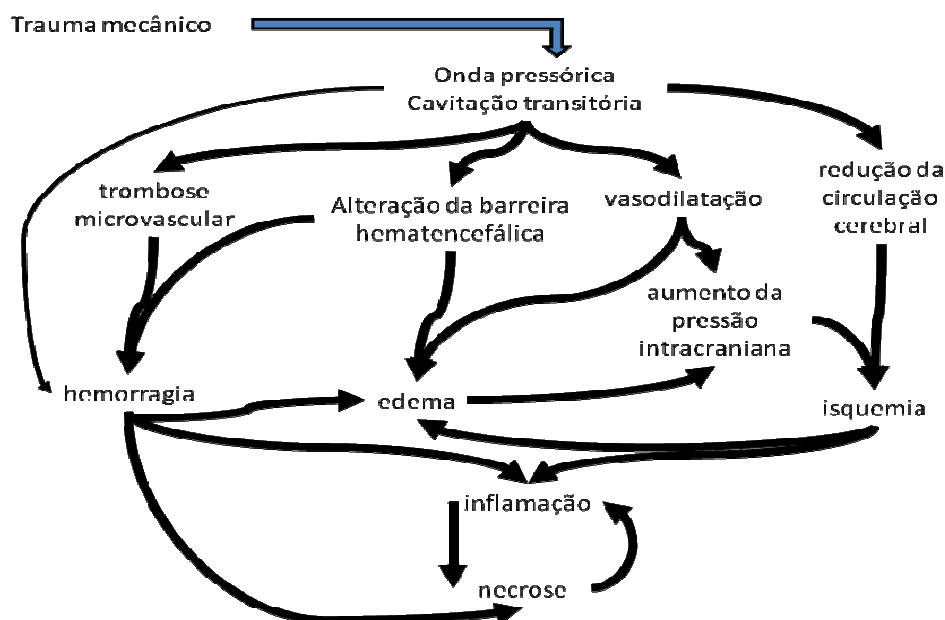


Figura 1 – Cascata de modificações estruturais e fisiológicas que têm início com o TCE
 FONTE: Modificado de Willmore⁹

Decorrido um ano após o TCE, a prevalência de epilepsia é 12 vezes maior do que na população em geral. Na presença de lesão cortical e déficit neurológico, a frequência de epilepsia varia de 7% a 39%, aumentando para 20% a 57% se a lesão penetra a dura-máter⁹. No TCE penetrante, a frequência de epilepsia é de 50% em pacientes acompanhados por 15 anos, mas pode variar de 2% a 25% para a forma pós-traumática precoce e de 9% a 42% para pacientes não tratados com DAE¹⁰. No entanto essas taxas devem ser analisadas com cautela, porque os estudos usualmente consideram crises epiléticas clínicas e não monitorizam os pacientes com eletrencefalografia contínua, capaz de diagnosticar crises não convulsivas, casos em que a frequência de epilepsia pós-trauma aumenta para mais de 50%⁷.

Os fatores de risco que interferem na frequência de crises epiléticas são hematoma intracerebral agudo, especialmente o hematoma

subdural; contusão cerebral, severidade do trauma que se reflete na perda de consciência ou na amnésia pós-traumática maior que 24 h; precocidade das crises epiléticas e idade maior que 65 anos^{11,12}. No entanto esses fatores se sobrepõem aos fatores de risco para epilepsia¹⁰. Outros fatores associados com maior risco de desenvolvimento de epilepsia pós-traumática incluem ferimento por arma de fogo com penetração dural, localização centroparietal e laceração cortical com fratura craniana e laceração dural⁶.

Tais evidências poderiam indicar o uso rotineiro da profilaxia com DAE após neurocirurgia por trauma, em virtude dos benefícios em prevenir crises epiléticas³.

Profilaxia é o processo de prevenir o desenvolvimento de uma doença específica por uma ação ou tratamento que afeta a patogênese, portanto torna-se ineficaz quando é instituída tardiamente. Um exemplo de profilaxia é a administração de DAE a pacientes vítimas de TCE ou submetidos a neurocirurgia com lesão cortical, que se suspeita estarem em risco de desencadear crises convulsivas. Essa profilaxia tem a intenção de interromper a epileptogênese⁶.

A partir de 1973, foram publicadas pesquisas para investigação dessa profilaxia. Os primeiros ensaios clínicos não aleatorizados com fenobarbital e fenitoína recomendaram a profilaxia da epilepsia pós-traumática^{13,14}. Penry et al.¹⁵ administraram aleatoriamente fenitoína, fenobarbital e placebo para pacientes pós-TCE, em estudo duplo cego. A frequência de crise convulsiva no grupo tratado foi 21%, contra 13% nos controles. Ao verificarem ausência de diferença significativa entre os grupos, sugeriram que a administração de DAE não tinha qualquer efeito no desenvolvimento de epilepsia pós-traumática precoce e tardia¹⁵.

No entanto o uso da profilaxia já estava difundido entre neurocirurgiões. Pesquisa realizada em 1973 indicou que 60% prescreviam DAE profilaticamente sob três alegações: A primeira era que o desencadeamento das crises iniciais promoveria sua recorrência, com a deterioração neurológica correspondente. A segunda justificativa se

relacionava às consequências agudas das crises epiléticas e a terceira argumentação era que a epilepsia pós-traumática afetava negativamente a qualidade de vida dos pacientes, resultando em perdas socioeconômicas e frequentemente exigindo tratamento prolongado. Outro argumento menos referido foi que a não prescrição profilática poderia resultar em implicações médico-legais pelo consenso, ainda que sem evidência, de que esse tratamento poderia prevenir tais crises¹⁵.

A partir de 1983, iniciaram-se estudos aleatorizados com maior rigor metodológico. Young et al.¹⁶, a partir de estudo duplo cego, aleatorizado, controlado com placebo, envolvendo 244 pacientes vítimas de TCE e submetidos a procedimento neurocirúrgico, não encontraram diferença significativa de crises epiléticas precoces, comparando pacientes tratados com fenitoína com os controles, e sugeriram que a administração de DAE deve ser iniciada exclusivamente após o surgimento das crises precoces. No entanto Chang e Lowenstein¹⁷, ao analisarem esses resultados, consideraram que o estudo perdeu seu poder de evidência clínica para detectar diferenças importantes na relação de crises epiléticas entre os grupos tratado e controle, porque correspondeu a um intervalo de confiança do risco relativo de 0,27 a 3,58, indicando que não foi suficientemente controlado.

Glötzner et al.¹⁸, em um estudo clínico quase aleatorizado, placebo controlado, incluíram 151 pacientes e identificaram que a profilaxia com carbamazepina reduziu significativamente a frequência de epilepsia pós-traumática precoce a um risco relativo de 0,37, variando entre 0,18 e 0,78, mas não as crises tardias. Recomendaram a administração de fenitoína associada à carbamazepina por até um ano após procedimento neurocirúrgico para TCE.

McQueen et al.¹⁹ incluíram 164 pacientes em estudo duplo cego, aleatorizado, controlado, concluindo que eram necessários ensaios clínicos com grandes amostras, já que a incidência de epilepsia após procedimento neurocirúrgico para TCE igualava-se a 7% no primeiro ano e 10%, entre o primeiro e o segundo ano.

Temkin et al.²⁰, em estudo duplo cego, aleatorizado, controlado, incluíram 404 pacientes sem história prévia de crises convulsivas; constataram incidência de epilepsia após neurocirurgia para trauma igual a 3,4% em pacientes tratados com fenitoína, e 13,3% nos controles, após a primeira semana do TCE, correspondendo a um risco relativo de 0,25, com intervalo de confiança de 95% variando de 0,11 a 0,55. Concluíram que a fenitoína exerceu efeito benéfico na redução de crises epiléticas apenas durante a primeira semana do TCE.

Dickmen et al.²¹ acompanharam 244 pacientes, por meio de estudo aleatorizado, placebo controlado. Constataram que, nos TCE severos, a fenitoína prejudicava o desempenho funcional do paciente quando administrada por mais de um mês e contraindicaram essa conduta.

Temkin et al.²², analisando os resultados de estudo aleatorizado, duplo cego envolvendo 132 pacientes, constataram incidência de crises epiléticas precoces após neurocirurgia para trauma de 1,5% no grupo tratado com fenitoína e de 4,5%, no grupo submetido ao ácido valpróico ($p=0,14$), assim como de crises tardias ($p=0,19$). Concluíram que o uso de fenitoína permitiu resultados com menor mortalidade que o valproato, mas alertaram também que essas drogas reduziam exclusivamente as crises precoces.

Wang et al.²³, em estudo retrospectivo de 10 anos, buscaram analisar não apenas o controle de crises convulsivas de 170 casos com epilepsia após neurocirurgia para trauma empregando o índice de pontuação da frequência de crises, mas também descreveram os tipos de crise na fase aguda da neurocirurgia e a relevância da epilepsia após neurocirurgia para trauma na evolução dos pacientes. Concluíram que, independente do tipo de crise precoce, a evolução do quadro clínico manteve forte associação ($p<0,001$) com sua ocorrência. Com base nesses resultados, os autores advogaram o uso de DAE apenas após a primeira crise epilética, em função dos efeitos adversos dessas drogas.

Metanálises, incluindo ensaios clínicos aleatorizados, controlados com placebo, duplos cegos e com nível de evidência clínica I ou II, inferiram

que a profilaxia com fenitoína para epilepsia após procedimentos neurocirúrgicos para trauma grave foi eficaz na redução de crises convulsivas precoces, mas não diminuiu a mortalidade e a morbidade e não preveniu crises tardias^{24,25}.

Para tentar explicar as comprovações de que especialmente a fenitoína não previne crises epiléticas tardias após intervenção neurocirúrgica para TCE, assim como não reduz a morbidade e a mortalidade^{21,22,23}, foram examinados os efeitos do neurotrauma sobre a farmacocinética dessa droga, já que as doses usadas habitualmente para controle de crises epiléticas falhavam em prevenir as crises pós-traumáticas tardias²⁶, o que permitiu quatro constatações interessantes:

- a) o neurotrauma aumenta o metabolismo oxidativo de 14% para 207% e o metabolismo conjugativo de 9% para 130%, promovendo um clareamento mais rápido do fármaco, por ação enzimática inespecífica e sem alteração do fluxo sanguíneo hepático;
- b) na fase aguda do TCE, grandes quantidades de citocinas inflamatórias são liberadas na circulação, dentre as quais a interleucina 6 (IL-6), a qual exerce efeito inibitório sobre enzimas responsáveis pela metabolização da fenitoína na forma ativa. Temkin et al.²⁷ verificaram que as doses de fenitoína administradas a esses pacientes decresciam rapidamente decorridas 48 horas, atingindo concentrações subterapêuticas;
- c) a hipoalbuminemia, que comumente se associa ao neurotrauma, prejudica o transporte da fenitoína para o sistema nervoso central. Assim sendo, a monitorização sérica das concentrações de fenitoína pode estar falsamente aumentada, já que apenas a fração livre do fármaco permeia a barreira hematoencefálica para exercer ação farmacológica no cérebro, do que decorre um aumento na ocorrência de efeitos adversos pela droga nesses pacientes. Como a dosagem sistemática de fenitoína no líquido cefalorraquidiano é inviável para controle da dose terapêutica, uma possibilidade para corrigir a redução promovida pela hipoalbuminemia, é empregar a fórmula proposta por Winter-Tozer²⁸:

$$C_{\text{corrigida de fenitoína}} = \frac{C_{\text{fenitoína total em g/L}}}{0,1 + 0,25 (C_{\text{albumina sérica}})}$$

Frend et al.²⁶ propuseram a evolução temporal da farmacocinética das DAE após neurotrauma, nos primeiros 14 dias, para explicar a ação dos mecanismos aqui expostos (Figura 2).

Tempo	Modificação farmacocinética	Resultado clínico provável
1º dia	= Ruptura da barreira hematoencefálica, promovendo aumento da concentração da fenitoína livre no LCR (provável redução da concentração sérica) - Maior liberação de citocinas, especialmente IL-6, para inibir o metabolismo mediado pelo citocromo P₄₅₀ hepático (provável redução da concentração sérica)	- Aumento de efeitos adversos e toxicidade imediatamente após neurotrauma mostrando concentrações subterapêuticas - Aumento dos efeitos adversos e da toxicidade do fármaco logo após injúria
4º dia	- hipoalbuminemia causando aumento da fração não ligada do fármaco a proteínas carreadoras com aumento da fração livre no líquido - Aumento do metabolismo oxidativo e conjugativo com redução da concentração livre do fármaco	- Aumento da concentração sérica total do fármaco dando a idéia errônea de dose subterapêutica, com redução de efeito - Concentrações subterapêuticas em doses altas com redução do efeito
10º dia	Hipoalbuminemia máxima com aumento máximo da fração livre do fármaco	Concentrações subterapêuticas em doses altas com redução do efeito
14º dia	Convalescença com retorno do estado normal farmacocinético, redução da fração não ligada do fármaco e redução do metabolismo	Retorno à correspondência entre concentração total sérica do fármaco e concentração da fração não ligada

Figura 2 – Evolução das modificações farmacocinéticas da fenitoína após neurotrauma

NOTA: Observar que as modificações ocorridas no primeiro dia após TCE usualmente não são consideradas na prática clínica, embora sejam importantes

FONTE: Adaptado de Frend et al.²⁶

Considerações finais

Ao final desta revisão duas afirmações têm corpo de evidência. A maioria dos estudos não embasa o uso profilático de DAE para prevenção de epilepsia tardia após intervenção neurocirúrgica para TCE ou contraindica a profilaxia de rotina por mais de uma semana após esse procedimento. Se ocorrer epilepsia tardia, o paciente deve ser tratado com o esquema adotado

em cada serviço, porque o uso desnecessário de DAE se associa a efeitos adversos que podem comprometer mais a qualidade de vida do paciente do que o desenvolvimento de epilepsia.

Referências

1. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 2006;67(12)(Suppl 4):S14-S18.
2. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:433-439.
3. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, Hammond FFM, Harris OA. et al. Antiseizure prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S83-S86.
4. Garibi JM. Tratamiento antiepiléptico profiláctico de las agresiones cerebrales. *Rev Neurol* 2002;34(5):446-448.
5. Avramescu S, Timofeev I. Synaptic strength modulation after cortical trauma: a role in epileptogenesis. *J Neurosci* 2008;28(27):6760-6772.
6. Willmore LJ, Ueda Y. Posttraumatic epilepsy: Hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate. *Neurochem Res* 2009;34:688-697.
7. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Etchepare M, et al. Neuroconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007;35(12):2830-2836.
8. Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures in traumatic brain injury: what you don't see can hurt you. *Epilepsy Curr* 2008;8(4):97-99.
9. Willmore LJ. Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. *Epilepsy Behav* 2005;7(Suppl 3):S25-S28.
10. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004;17(6):731-735.

11. Jyoti A, Sethi P, Sharma D. Aging accelerates the progression and manifestation of seizures in post-traumatic model of epilepsy. *Neuroscience Letters* 2009;453:86-91.
12. Tani H, Bandrowski AE, Parada I, Wynn M, Huguenard JR, Prince DA, et al. Modulation of epileptiform activity by glutamine and system A transport in a model of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007;25(2):230-238.
13. Servít Z, Musil F. Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia* 1981;22(3):315-320.
14. Wohns RN, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg* 1979;51(4):507-509.
15. Penry JK, White BG, Brackett CE. A controlled prospective study of the pharmacologic prophylaxis of posttraumatic epilepsy. *Neurology* 1979;29:600-601.
16. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983;58(2):231-235.
17. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:10-16.
18. Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochir* 1983;26(3):66-79.
19. McQueen JK, Blackwood DH, Harris P, Kalbag RM, Johnson AL. Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(10):899-904.
20. Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Management of head injury. Posttraumatic seizures. *Neurosurg Clin N Am* 1991;2(2):425-435.
21. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA* 1991;265(10):1271-1277.
22. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91(4):593-600.

23. Wang HC, Chang WN, Chang HW, Ho JT, Yang TM, Lin WC. et al. Factors predictive of outcome in posttraumatic seizures. *J Trauma* 2008;64(4):883-888.
24. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009(Suppl 2):10-13.
25. Liu KC, Bhardwaj A. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care* 2007;7:175-184.
26. Frend V, Pharm B, Chetty M. Dosing and therapeutic monitoring of phenytoin in young adults after neurotrauma: are current practices relevant ? *Clin Neuropharmacol* 2007;30(6):362-369.
27. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323(8):497-502.
28. Beringer PM, Rho JP. Is routine measurement of free phenytoin concentrations rational? *Ther Drug Monit* 1995;17(4):381-382.

**Artigo 2 – Avaliação do uso profilático de
anticonvulsivantes em pacientes com
traumatismo craniencefálico grave
submetidos a tratamento cirúrgico**

Artigo a ser enviado à Revista de Neurologia da Espanha.

Avaliação do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com traumatismo craniocéfálico grave submetidos a tratamento cirúrgico

Evaluation of prophylactic use of anticonvulsants in patients with severe brain trauma submitted to surgical treatment

Ezir Araújo Lima Júnior¹

Paulo Thadeu Brainer de Queiroz Lima²

Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho³

¹ – Neurocirurgião. Hospital de Urgências e Traumas de Petrolina, Pernambuco, Brasil

² – Neurocirurgião. PhD. Preceptor do programa de Neurocirurgia do SUS/ UPE - Hospital da Restauração. Recife, Pernambuco, Brasil

³ – Neurocirurgião. PhD. Professor Titular de Neurocirurgia da UPE, Coordenador do programa de Neurocirurgia do SUS , Hospital da Restauração e Professor Adjunto de Neurocirurgia da UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil

Endereço para correspondência

Dr. Ezir Araújo Lima Junior

Avenida Cardoso de Sá 491 apto. 901 – Centro – Petrolina, Pernambuco, Brasil

CEP 56328-020

Fone: 55 (87) 3862 2335 E-mail: ezirjr@uol.com.br

Avaliação do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave submetidos a tratamento cirúrgico

Resumo

Objetivo: Comparar características pré e pós-operatórias e de seguimento por 12 a 24 meses de pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico por traumatismo cranioencefálico grave no que concerne à profilaxia antiepiléptica.

Pacientes e Métodos: O estudo foi retrospectivo, tipo série de casos, com base em dados secundários “*ad hoc*”, tendo envolvido 278 pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico por traumatismo cranioencefálico no período de Agosto a Dezembro de 2006. Foram incluídos pacientes que não apresentavam história prévia de epilepsia, malformação arteriovenosa, abscesso cerebral, tumores intracranianos; alterações hematológicas ou hepáticas que contraindicassem o uso de drogas antiepilépticas; e que aderiram ao acompanhamento pós-operatório por 12 a 24 meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos não aleatorizados, segundo profilaxia anticonvulsivante durante o internamento e tipo de lesão. Setenta e sete (27,7%) integraram o grupo sem tratamento profilático e 201 (72,3%), o grupo com tratamento profilático. **Resultados:** A frequência de crises epilépticas durante o internamento foi de 20,1%, sendo 16,5% crises precoces, 3,6%, tardias, e 25,9%, no acompanhamento ambulatorial. Independente das características neurocirúrgicas e da extensão da lesão cortical, os pacientes submetidos à profilaxia de crises com drogas antiepilépticas tiveram maior frequência de crises epilépticas no internamento (27,9% contra zero para o grupo não tratado profilaticamente; $p<0,001$); maior frequência de lesão de dura-máter (100% versus 0% no grupo não tratado; $p<0,001$), de intercorrências cirúrgicas (23,3% contra 0,9%; $p=0,002$) e de complicações cirúrgicas (65,1% contra 37,4%; $p<0,001$), maior tempo de internamento ($28,9 \pm 1,42$ dias contra $11,3 \pm 0,76$ dias do grupo não tratado; $p<0,001$), escore menor que 80 na escala de Karnofsky (57% contra 13,8% do grupo não tratado; $p<0,001$) e de resultados de Glasgow ($p<0,001$), assim como mais frequentemente não retornaram ao trabalho anterior ao traumatismo cranioencefálico (89,7% contra 44,9% do grupo não tratado profilaticamente; $p<0,001$). **Conclusão:** Para evitar os efeitos prejudiciais das DAE, a profilaxia antiepiléptica deve ser empregada por período menor do que o da presente pesquisa.

Descritores: Traumatismo cranioencefálico, Epilepsia pós-traumática/profilaxia, Tratamento.

Evaluation of prophylactic use of anticonvulsants in patients with severe brain trauma submitted to surgical treatment***Abstract***

Objective: To compare the characteristics before and after neurosurgery, and on a 12 to 24 months follow-up of patients submitted to neurosurgery for brain trauma according to antiepileptic prophylaxis. **Patients and Methods:** The study was retrospective, series of cases, based in “*ad hoc*” secondary data, and involved 278 patients submitted to neurosurgery for brain trauma, from August to December 2006, who did not present previous history of epilepsy, arteriovenous malformation, cerebral abscess, intracranial tumors; hematological or hepatic alterations that contraindicated antiepileptic drugs use, and who adhered to a 12 to 24 months postoperative accompaniment by outpatient consultations. The patients had been divided in two non randomized groups according to pharmacological prophylaxis of epileptic crisis during internment and cortical injury. Seventy seven (27.7%) patients integrated group without prophylactic treatment and 201 (72.3%), the group with prophylactic treatment. **Results:** Frequency of epileptic crises during internment equaled to 20.1%, being 16.5% precocious crises, 3.6% delayed ones, and 25.9%, in outpatient accompaniment. Independently of neurosurgical characteristics and cortical injury extension, patients submitted to crisis prophylaxis with antiepileptic drugs had more frequent epileptic crisis on internment (27.9% versus 0%, for group without prophylactic treatment; $p<0.001$), major frequency of dura-mater lesions (100% versus 0% for group without prophylactic treatment; $p<0.001$), surgical intercurrents (23.3% versus 0.9%; $p=0.002$), surgical complications (65.1% versus 37.4%; $p<0.001$), major internment duration (28.9 ± 1.42 days versus 11.3 ± 0.76 days for group without prophylactic treatment; $p<0.001$), Karnofsky score minor than 80 (57% versus 13.8% for group without prophylactic treatment; $p<0.001$), Glasgow Outcome scale minor scores ($p<0.001$), and more frequently did not return to previous work (89.7% versus 44.9% for group without prophylactic treatment; $p<0.001$). **Conclusion:** To prevent deleterious effect in long period, antiepileptic prophylaxis must be prescribed during lesser period than that of present research.

Key words: Brain injury, Post-traumatic epilepsy/prophylaxis, Treatment.

Introdução

O sistema nervoso central tem grande plasticidade que lhe permite adaptação a modificações, mantendo os limites funcionais¹. No entanto, quando submetido a trauma, gera excitabilidade aberrante que é responsável por frequentes crises epiléticas agudas e crônicas², estas últimas classificadas como epilepsia pós-traumática³.

Vários mecanismos têm sido implicados no aumento da excitabilidade cortical pós-traumatismo craniocéfálico (TCE), incluindo modificações nas propriedades neuronais intrínsecas², perda seletiva das sinapses inibitórias⁴ e estiramento axonal⁵.

A ocorrência de crises epiléticas relacionadas ao TCE apresenta grande variabilidade, fundamentalmente devido à grande quantidade de circunstâncias que o envolvem. Nos TCE leves, a frequência de crises epiléticas é ligeiramente maior do que a da população em geral, em outras situações, mas aumenta muito nos TCE graves⁶.

É importante diferenciar duas situações: as crises epiléticas com sintomas motores, que ocorrem na primeira semana depois da lesão cerebral, denominadas crises precoces, daquelas que ocorrem posteriormente, num período de meses ou até anos, e que constituem as crises tardias ou ainda epilepsia pós-traumática, imediatas, precoces e tardias, quando assumem o caráter recorrente⁷.

O uso de drogas antiepiléticas (DAE) para evitar o aparecimento de crises na fase aguda após neurocirurgia para TCE é uma prática muito difundida entre neurocirurgiões e se baseia na experiência, mas isso não quer dizer que terá um efeito profilático real no aparecimento posterior de uma síndrome epilética⁸.

A hipótese de que a atividade crítica no período precoce pós-neurocirurgia poderia causar um dano cerebral secundário, como resultado do aumento da demanda metabólica, do aumento da pressão intracraniana ou do excesso de liberação de neurotransmissores e de substâncias vasoativas, é o argumento para a indicação profilática de DAE na prevenção das crises precoces⁹, mesmo considerando os efeitos adversos das DAE¹⁰.

O objetivo deste artigo foi comparar as características pré-operatórias, pós-operatórias e de seguimento por 12 a 24 meses de pacientes submetidos à cirurgia por TCE, segundo a utilização ou não de DAE na profilaxia antiepiléptica.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, tipo série de casos, com base em dados secundários “*ad hoc*” da investigação da instituição profilática de terapia antiepiléptica após tratamento neurocirúrgico por TCE, no Hospital da Restauração, situado na cidade do Recife, Pernambuco, que se constitui no serviço de referência para pacientes neurocirúrgicos no Sistema Único de Saúde.

Os dados, originalmente, foram obtidos por consulta aos prontuários de 278 pacientes submetidos a intervenção neurocirúrgica por TCE, no período de agosto a dezembro de 2006, e acompanhados em regime ambulatorial durante 12 a 24 meses.

Os pacientes foram divididos em dois grupos não aleatorizados de acordo com o uso profilático ou não de DAE no período pós-operatório. O grupo tratado foi submetido à profilaxia de crises epiléticas com fenitoína ou fenobarbital, iniciada em um intervalo máximo de 24 h após o procedimento neurocirúrgico, independentemente da presença de crise epilética, enquanto que o segundo grupo não foi submetido ao tratamento profilático de crises epiléticas, exceto quando identificada a crise epilética.

Do banco de dados *ad hoc* construído com o programa Excel para a pesquisa sobre instituição profilática de terapia antiepiléptica pós-trauma do Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, referente ao período de 2006 a 2008, foram selecionados os pacientes que obedeciam aos seguintes critérios: a) ter sido submetido a intervenção no Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Restauração, em caráter emergencial ou eletivo, por TCE, no período de agosto a dezembro de 2006; b) haver registro dos dados do acompanhamento em nível ambulatorial por um período mínimo de 12 e máximo de 24 meses. Os critérios de exclusão foram: a) história prévia de epilepsia ou diagnóstico cirúrgico de malformação arteriovenosa, abscesso cerebral ou tumores intracranianos, b) presença de alterações hematológicas ou hepáticas que contraindicassem o uso de DAE diagnosticadas por meio de exames laboratoriais, c) ausência de acompanhamento pós-operatório nas consultas ambulatoriais.

Dentre os 302 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, foram excluídos por descontinuação 22 pacientes do grupo tratado que tiveram *rash* cutâneo atribuível ao uso de fenitoína, assim como dois pacientes que não receberam DAE logo após a intervenção neurocirúrgica, mas que desencadearam crises epiléticas no período pós-operatório imediato, as quais indicaram o uso de DAE, tendo, portanto, a população final sido composta por 278 pacientes.

Considerou-se TCE uma alteração das funções cerebrais manifestadas por confusão, alteração do estado de consciência, crises convulsivas, coma, alteração do sensorio ou presença de déficits neurológicos motores resultantes da injúria ou força penetrante no crânio. As lesões decorrentes do TCE foram classificadas em superficiais, quando o trauma identificado pelo neurocirurgião atingiu apenas o córtex, ou seja, até 2 cm em profundidade, ou profundas, quando penetrantes na substância branca, atingindo cisternas ou ventrículos.

Os grupos tratado e não tratado foram subdivididos quanto à extensão superficial ou profunda/transventricular da lesão cerebral para melhor caracterizar os resultados em longo prazo, avaliados pela escala de resultados de Glasgow¹¹, considerando pontuação de 4 a 5 como bom resultado e de um

a três, como ruim. Na escala de Karnofsky¹², a recuperação foi classificada como boa com pontuação de 80 a 100, e ruim, aquela menor que 80. Também foi considerada a informação de retorno às atividades laborais que o paciente exercia antes do procedimento neurocirúrgico para TCE, como critério de avaliação para qualidade de vida¹³.

O uso profilático de DAE e a extensão da lesão cortical cerebral foram considerados variáveis de interesse para agrupamento dos pacientes. Essas características foram comparadas em relação às variáveis de gênero, idade, escolaridade, local de residência, comorbidades e às variáveis tempo de espera, tempo de abordagem cirúrgica, achados cirúrgicos, dados da avaliação pós-operatória imediata e mediata concernentes ao procedimento neurocirúrgico.

As crises epiléticas foram categorizadas em precoces, quando ocorreram na primeira semana após o procedimento neurocirúrgico para TCE, e tardias, quando a ocorrência se deu após sete dias do procedimento neurocirúrgico.

As crises foram do tipo focal, generalizada ou status epilepticus.

Considerou-se *status epilepticus* a crise epilética com duração mínima de 5 min ou duas ou mais crises sem recuperação de consciência entre elas¹⁴.

Os dados foram organizados por meio do programa EPI-INFO, versão 6.04d, do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC – EUA) e analisados com o programa SPSS, versão 15.0. A análise estatística consistiu na utilização de parâmetros da Estatística Descritiva, relativas à distribuição de frequências para dados em escala nominal, ordinal ou intervalar, e média, erro padrão da média, mediana e amplitude semi-interquartilica, para dados em escala intervalar. Para análise inferencial, foram empregados os testes de Qui quadrado ou exato de Fisher, teste ANOVA para diferença de médias e análise de variância de Levene. Todos os testes estatísticos foram realizados em nível de significância de 0,05, unicaudais à direita. Para comparação entre os grupos tratado e não tratado, foram calculados os riscos relativos e seu intervalo de confiança para um nível de confiança de 95%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração. Não houve necessidade de obtenção de Termo de Consentimento Livre Esclarecido dos pacientes que integraram este estudo, em virtude de se tratar de uso de banco de dados *ad hoc*, de pesquisa previamente submetida a Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.

Esta pesquisa não apresenta conflito de interesses.

Resultados

Os 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico tiveram idade média de $40,83 \pm 1,18$ anos, com variação entre 15 e 83 anos; foram predominantemente do gênero masculino (92,8%). Um percentual de 68,7% dos pacientes se declarou alfabetizado, ao internamento ou à alta hospitalar. À anamnese por ocasião do internamento hospitalar, foi constatado que 140 (50,4%) pacientes se apresentavam alcoolizados, 21 (7,6%) informaram ser diabéticos, 10 (3,6%) eram usuários de drogas ilícitas e 24 (8,6%) eram hipertensos.

Os pacientes foram internados por um tempo médio de $18,8 \pm 0,8$ dias, com variação de 3 a 53 dias, e acompanhados em consultas ambulatoriais por um período de $20,6 \pm 0,7$ meses, com variação de 12 a 24 meses.

Dentre os 278 pacientes, 77 (27,7%) integraram o grupo não tratado porque não lhes foi administrada DAE profilática no pós-cirúrgico, e 201 (72,3%) pacientes compuseram o grupo em uso profilático de DAE, subdivididos em 150 (74,6%) com uso de fenitoína e 51 (25,4%), utilizando fenobarbital (Gráfico 1).

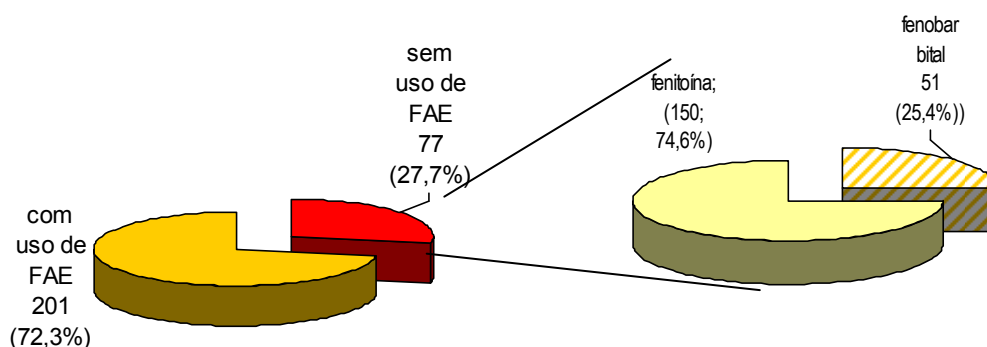


Gráfico 1 – Distribuição dos 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, de acordo com o período de uso de DAE no pós-cirúrgico – Recife – 2006-2008

Na Tabela 1, estão apresentadas as características dos pacientes. Constatou-se que não houve diferença significativa entre os grupos tratado e não tratado, com lesão superficial, quanto ao gênero ($\chi^2=0,74$; $p=0,391$). Quanto à idade, observou-se que o grupo com lesões superficiais e idade menor do que 22 anos teve uma chance 62% menor de ser submetido a tratamento com DAE em relação aos pacientes na faixa etária de 22 a 83 anos e essa diferença foi significativa ($\chi^2=73,19$; $p<0,001$; $RR=0,38$ IC95% 0,25–0,58).

Tabela 1 – Distribuição de gênero e idade dos 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Caracterização dos pacientes	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial (n=219)		profunda/transventricular (n=59)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Gênero					
Feminino	12 (8,0)	8 (11,6)	0	0	20 (7,2)
Masculino	138 (92,0)	61 (88,4)	51 (100,0)	8 (100,0)	258 (92,8)
Faixa etária (anos) ¹					
13 – 21 ²	4 (2,7)	34 (49,3)	11 (21,6)	0	49 (17,7)
22 – 40	64 (43,0)	21 (30,4)	28 (54,9)	5 (62,5)	118 (42,6)
41 – 83	81 (54,3)	14 (20,3)	12 (23,5)	3 (37,5)	110 (39,7)

NOTA: ¹ – Um paciente não teve a idade registrada no prontuário

² – Comparação do grupo com idade entre 13 e 21 anos e com 22 a 83 anos: $\chi^2=73,19$; $p<0,001$; $RR=0,38$ IC95% 0,25–0,58

Em relação à avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow, identificou-se que os pacientes com lesão superficial e pontuação entre 4 e 8 tiveram uma chance 48% maior de serem submetidos a tratamento com DAE e essa diferença foi significativa ($\chi^2=18,35$; $p<0,001$, $RR=1,48$ IC95% 1,25–1,75). Pacientes com lesão profunda/transventricular e escala de coma de Glasgow entre 4 e 8 mais frequentemente foram submetidos a tratamento com DAE, porém o risco relativo não teve significância estatística ($\chi^2=37,45$; $p<0,001$; $RR=3,67$ IC95% 1,40–9,62) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das características dos 278 pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Escala de coma de Glasgow no pré-operatório ¹	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial ² (n=219)		profunda/transventricular ³ (n=59)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
4 – 8	74 (49,3)	13 (18,9)	44 (93,6)	0	131 (47,8)
9 – 12	71 (47,3)	39 (56,5)	3 (6,4)	4 (50,0)	117 (42,7)
13 – 15	5 (3,4)	17 (24,6)	0	4 (50,0)	26 (9,5)

NOTA: ¹ – Quatro pacientes com lesão profunda/transventricular, submetidos à profilaxia com DAE, não tiveram a pontuação pré-operatória da escala de coma de Glasgow registrada no prontuário

² – Comparação do grupo com pontuação entre 4 e 8 e com pontuação de 9 a 15, na escala de coma de Glasgow com lesão superficial, segundo uso de DAE: $\chi^2=18,35$; $p<0,001$, $RR=1,48$ IC95% 1,25–1,75

³ – Comparação do grupo com pontuação entre 4 e 8 e com pontuação de 9 a 15, na escala de coma de Glasgow com lesão profunda/transventricular, segundo uso de DAE: ($\chi^2=37,45$; $p<0,001$; $RR=3,67$ IC95% 1,40–9,62

Na Tabela 3 se observa a distribuição das crises epiléticas segundo a profundidade da lesão cortical e o uso profilático de DAE. A frequência global de crises epiléticas durante o internamento na população estudada foi de 20,1%; a taxa de crises precoces foi de 16,5% e a de crises tardias durante o internamento foi de 3,6%. No acompanhamento ambulatorial, a frequência de crises epiléticas foi 25,9%.

Considerando apenas o grupo de 201 pacientes em uso profilático de DAE, a taxa de frequência de crises epiléticas alcançou 27,9% (56/201), com predomínio de crises precoces, enquanto que no grupo de 77 pacientes não submetidos à profilaxia com DAE igualou-se a zero, pois nenhum deles com lesão cortical superficial ou profunda/transventricular apresentou crises epiléticas durante o internamento. Essa diferença foi significativa ($\chi^2=26,21$; $p<0,001$; $RR=1,52$ IC95% 1,38-1,67) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da ocorrência de crises epiléticas ao internamento dos 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Ocorrência de crise epiléptica ao internamento	Tipo de lesão segundo grupos				Total
	superficial (n=219)		profunda/transventricular (n=59)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Precoce	38 (18,9)	0	8 (15,7)	0	46 (16,5)
Tardias	5 (2,5)	0	5 (9,8)	0	10 (3,6)
Sem crise	107 (53,2)	69 (100,0)	38 (74,5)	8 (100,0)	222 (79,9)

NOTA: ¹ – Comparação do grupo com crise epilética com o grupo sem crise epilética: $\chi^2=26,21$; $p<0,001$; RR=1,52 IC95% 1,38-1,67

Durante o internamento, o grupo tratado, com lesões superficiais e crises epiléticas apresentou predomínio do tipo generalizado (72,2%), diferente daqueles com lesões profundas/transventriculares, nos quais as crises foram caracterizadas como focais ou *status epilepticus*, com frequência maior que a do grupo com lesões superficiais, mas essas diferenças não foram significantes ($\chi^2=1,70$; $p=0,192$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos 56 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE com crise epilética ao internamento, segundo tipo de crises, tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Tipo de crise epiléptica	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial (n=36)		profunda/transventricular (n=13)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Focal	8 (22,2)	0	7 (53,8)	0	15 (30,6)
Generalizada	26 (72,2)	0	0	0	26 (53,2)
Status epilepticus	2 (5,6)	0	6 (47,0)	0	8 (10,2)

NOTA: ¹ – Sete pacientes não tiveram o tipo de crise epilética registrado no prontuário

Por ocasião do acompanhamento ambulatorial, a frequência de crises epiléticas para o grupo submetido ao tratamento profilático com DAE foi de 28,9% (58/201), maior do que a frequência de 18,2% (14/77) no grupo não submetido à profilaxia, mas essa diferença não foi significativa ($\chi^2=3,31$; $p=0,069$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição da ocorrência de crises epiléticas após a alta hospitalar em 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Ocorrência de crise epilética pós-alta	Uso de DAE		Total n (%)
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Presente	58 (28,8)	14 (18,2)	72 (25,9)
Ausente	143 (71,2)	63 (81,8)	206 (74,1)

NOTA: $\chi^2=3,31$; $p=0,069$

As crises epiléticas tardias, presentes no seguimento clínico ambulatorial, predominaram no grupo com lesões profundas/transventriculares (28,8%; 17/59), quando comparadas ao grupo com lesões superficiais, cuja frequência atingiu 21,0% (46/219), mas essa diferença não foi significativa ($\chi^2=1,62$; $p=0,203$).

Constatou-se que em ambos os grupos predominaram as crises generalizadas, mas no grupo com lesões profundas/transventriculares houve nove casos de crises focais e cinco pacientes apresentaram crise única no pós-operatório tardio (Tabela 6)

Tabela 6 – Distribuição do tipo de crises epiléticas de 72 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE com crises epiléticas pós-alta, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Tipo de crise epiléptica pós-alta ¹	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial (n=46)		profunda/transventricular (n=21)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
focal	0	0	9 (42,8)	0	9 (13,4)
generalizada	37 (100,0)	9 (100,0)	12 (57,2)	0	58 (86,6)

NOTA: ¹ – Cinco pacientes com lesão superficial, não submetidos à profilaxia com DAE, apresentaram crise única após a alta hospitalar

Na Tabela 7, está apresentada a distribuição das características do procedimento cirúrgico a que 278 pacientes foram submetidos. Observou-se que pacientes com crises epiléticas durante o internamento, comparados àqueles sem crises, mais frequentemente aguardaram menos de 12 h para o atendimento neurocirúrgico, e diferiram significativamente por apresentarem lesão de dura-máter ($\chi^2=15,38$; $p<0,001$), terem mais de 2 h de cirurgia ($\chi^2=17,79$; $p<0,001$), com intercorrência cirúrgica ($\chi^2=9,21$; $p=0,002$) e com complicações hospitalares ($\chi^2=11,26$; $p<0,001$).

Comparando o grupo tratado com o grupo não tratado, ambos com lesões superficiais e sem crises epiléticas durante o internamento, em relação às características da neurocirurgia, constatou-se não ter havido diferença significativa em relação ao tempo de espera para cirurgia ($\chi^2=0,06$; $p=0,804$ para o grupo tratado e $p_{\text{Fisher}} = 0,226$ para o grupo não tratado). O grupo tratado, com lesões superficiais e sem crises epiléticas durante o

internamento, mais frequentemente foi submetido a cirurgias com duração de até 2 h ($\chi^2=9,67$; $p<0,001$; $RR=0,69$ IC95% 0,55-0,86), teve menor frequência de intercorrências cirúrgicas ($\chi^2=14,87$; $p<0,001$; $RR=0,13$ IC95% 0,02-0,84) e maior frequência de complicações hospitalares ($\chi^2=10,81$; $p=0,001$; $RR=1,50$ IC95% 1,21-1,86), quando comparado ao grupo não tratado.

Tabela 7 – Distribuição das características do procedimento neurocirúrgico por TCE a que 278 pacientes foram submetidos, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife –2006-2008

Características relacionadas ao procedimento neurocirúrgico	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial (n=219)	profunda/transventricular (n=59)			
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Tempo de espera para a cirurgia¹					
Sem crises ao internamento					
até 12 h	47 (43,9)	29 (42,0)	27 (71,1)	4 (50,0)	107 (48,2)
mais de 12 h	60 (56,1)	40 (58,0)	11 (28,9)	4 (50,0)	115 (51,8)
Com crises ao internamento					
até 12 h	24 (55,8)	0	7 (53,9)	0	31 (55,4)
mais de 12 h	19 (44,2)	0	6 (46,1)	0	25 (44,6)
Lesão de dura-máter²					
Sem crises ao internamento					
presença de lesão	84 (78,5)	44 (63,8)	36 (94,7)	8 (100,0)	172 (77,5)
ausência de lesão	23 (21,5)	25 (36,2)	2 (5,3)	0	50 (22,5)
Com crises ao internamento					
presença de lesão	43 (100,0)	0	13 (100,0)	0	56 (69,1)
ausência de lesão	0	0	0	0	-
Tempo de cirurgia (horas)					
Sem crises ao internamento					
até 2 h	61 (57,0)	55 (79,7)	19 (50,0)	2 (25,0)	137 (61,7)
mais de 2 h	46 (43,0)	14 (20,3)	19 (50,0)	6 (75,0)	85 (38,3)
Com crises ao internamento					
até 2 h	17 (39,5)	0	0	0	17 (30,4)
mais de 2 h	26 (60,5)	0	13 (100,0)	0	39 (69,6)
Intercorrência cirúrgica					
Sem crises ao internamento					
presente	1 (0,9)	11 (15,9)	15 (39,5)	-	27 (12,2)
ausente	106 (99,1)	58 (84,1)	23 (60,5)	8 (100,0)	195 (87,8)
Com crises ao internamento					
presente	10 (23,3)	0	6 (46,2)	0	16 (28,6)
ausente	33 (76,7)	0	7 (53,8)	0	40 (71,4)
Complicações hospitalares					
Sem crises ao internamento					
presentes	40 (37,4)	10 (14,5)	26 (68,4)	4 (50,0)	80 (36,0)
ausentes	67 (62,6)	59 (85,5)	12 (31,6)	4 (50,0)	142 (64,0)
Com crises ao internamento					
presentes	28 (65,1)	0	6 (46,2)	0	34 (60,7)
ausentes	15 (34,9)	0	7 (53,8)	0	22 (39,3)

NOTA: ¹ – Comparação entre os grupos quanto ao tempo de espera para cirurgia - $\chi^2=0,06$; $p=0,804$ para o grupo tratado e $p_{\text{Fisher}} = 0,226$ para o grupo não tratado

O grupo tratado permaneceu internado por uma média de $28,9 \pm 1,42$ dias enquanto que o grupo não tratado esteve internado por um tempo médio de $11,3 \pm 0,76$ dias e essa diferença teve significância estatística ($p < 0,001$).

Na Tabela 8, estão apresentados os resultados da evolução ambulatorial dos pacientes, segundo escalas de Karnofsky, de resultados de Glasgow e o retorno às mesmas atividades laborais exercidas antes do traumatismo craniocéfálico.

Constatou-se que pacientes com lesões superficiais, sem crises epiléticas durante o internamento e submetidos à profilaxia com DAE, tiveram uma chance quase duas vezes maior de obter pontuação menor que 80 na escala de Karnofsky, quando comparado ao grupo que não recebeu esse tratamento ($\chi^2=31,21$; $p < 0,001$; $RR=1,93$ IC95% 1,53-2,44) (Tabela 8).

Os pacientes com lesões profundas/transventriculares submetidos à terapia profilática, sem crises epiléticas durante o internamento apresentaram predomínio de pontuação menor que 80 na escala de Karnofsky, quando comparados ao grupo não tratado. Essa diferença foi significativa, mas não interferiu no risco de o paciente apresentar pontuações baixas ($p_{\text{Fisher}}=0,005$; $RR=2,70$ IC95% 0,87-8,41). Todos os pacientes submetidos à profilaxia de crises com DAE e que apresentaram crises epiléticas durante o internamento tiveram desempenho ruim na escala de Karnofsky, independente da extensão da lesão cortical (Tabela 8).

Na avaliação dos pacientes pela escala de resultados de Glasgow, boas pontuações se associaram significativamente com não ter sido submetido à profilaxia com DAE e não ter apresentado crises durante o internamento, aumentando a chance de resultados bons em 75% dos pacientes com lesão superficial ($\chi^2=19,6$; $p < 0,001$; $RR=1,75$ IC95% 1,48-2,07) e em 40% quando as lesões eram profundas/transventriculares ($p_{\text{Fisher}}=0,012$; $RR=1,40$ IC95% 1,11-1,77). Para os pacientes com crises epiléticas no internamento e submetidos à profilaxia com DAE, um bom desempenho na escala de resultados de Glasgow foi mais freqüente, independente da extensão da lesão (Tabela 8).

O percentual de pacientes sem crises epiléticas durante o internamento que puderam retornar às atividades laborais que exerciam antes do TCE foi menor para o grupo tratado com DAE, quando comparado ao grupo não tratado, independente da extensão da lesão cortical, exceção feita para o grupo com lesão superficial e não submetido à profilaxia com DAE. Essa diferença foi significativa para pacientes com lesão superficial, aumentando a chance em 233% de não retornar ao trabalho ($\chi^2=38,76$; $p<0,001$; $RR=3,33$ IC95% 1,91-5,79). Para os pacientes com lesão profunda/transventricular, essa diferença foi significativa, mas o uso desses fármacos não alterou a chance de retorno ao trabalho ($p_{\text{Fisher}}=0,031$; $RR=2,20$ IC95% 0,75-6,46). No grupo com crises durante o internamento, nenhum dos pacientes pode retornar ao trabalho e todos foram submetidos à terapia profilática anticonvulsivante (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição da evolução de 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por trauma, segundo tipo de lesão e uso profilático de DAE – Recife – 2006-2008

Avaliação da evolução relacionada à presença de crises epiléticas ao internamento	Tipo de lesão segundo grupos				Total n (%)
	superficial (n=219)		profunda/transventricular (n=59)		
	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	grupo tratado n (%)	grupo não tratado n (%)	
Escala de Karnofsky¹					
Sem crises epiléticas					
0 – 70 (ruim) (n;%)	61 (57,0)	9 (13,8)	36 (94,7)	4 (50,0)	110 (50,5)
80 – 100 (bom) (n;%)	46 (43,0)	56 (86,2)	2 (5,3)	4 (50,0)	108 (49,5)
Com crises epiléticas					
0 – 70 (ruim) (n;%)	43 (100,0)	0	13 (100,0)	0	56 (100,0)
Escala de resultados de Glasgow²					
Sem crises epiléticas					
0 - 3 (ruim) (n;%)	26 (25,0)	1 (1,5)	18 (47,4)	0	45 (20,9)
4 – 5 (bom) (n;%)	78 (75,0)	64 (98,5)	20 (52,6)	8 (100,0)	170 (79,1)
Com crises epiléticas					
0 - 3 (ruim) (n;%)	15 (34,9)	0	6 (46,2)	0	21 (37,5)
4 – 5 (bom) (n;%)	28 (65,1)	0	7 (53,8)	00	35 (62,5)
Retorno ao mesmo trabalho³					
Sem crises epiléticas					
não retornou (n;%)	96 (89,7)	31 (44,9)	36 (94,7)	5 (62,5)	168 (77,4)
retornou (n;%)	10 (9,3)	34 (49,3)	2 (5,3)	3 (37,5)	49 (22,6)
Com crises epiléticas					
não retornou (n;%)	43 (100,0)	0	13 (100,0)	0	56 (100,0)

NOTA: ¹ – Dois pacientes não tiveram a escala de Karnofsky anotada no prontuário

$\chi^2=31,21$; $p<0,001$; $RR=1,93$ IC95% 1,53-2,44

² – Sete pacientes não tiveram a escala de resultados de Glasgow anotada no prontuário

$\chi^2=31,21$; $p<0,001$; $RR=1,93$ IC95% 1,53-2,44

³ – Cinco pacientes não tiveram a informação de retorno às atividades laborais anteriores ao TCE anotada no prontuário

$\chi^2=31,21$; $p<0,001$; $RR=1,93$ IC95% 1,53-2,44

Considerando que as pontuações nas escalas de resultados de Glasgow e de Karnofsky, assim como o retorno ao trabalho estão relacionados às condições pré-operatórias, esses parâmetros foram associados à avaliação pela escala de coma de Glasgow do período pré-operatório.

Na Tabela 9, foram relacionados os resultados da avaliação dos pacientes pela escala de Karnofsky e a avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow, segundo uso profilático de DAE e profundidade da lesão. Pacientes com escala de coma de Glasgow pré-operatória variando de 4 a 8 mais frequentemente tiveram recuperação ruim, independente da profundidade da lesão. No entanto, no grupo com lesões superficiais, quando a pontuação pré-operatória avaliada pela escala de coma de Glasgow foi maior, também houve maior percentual de pacientes com boa recuperação.

Tabela 9 – Distribuição da pontuação pela escala de Karnofsky de 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife – 2006-2008

Avaliação da evolução relacionada à pontuação pela escala de Karnofsky ¹	Avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow			Total n (%)
	4 a 8	9 - 12	13 a 15	
Grupo tratado				
Lesões superficiais				
0 – 70 (ruim) (n;%)	65 (85,5)	39 (54,9)	0	104 (69,3)
80 – 100 (bom) (n;%)	9 (14,5)	32 (45,1)	5 (100,0)	46 (30,7)
Lesões profundas/transventriculares				
0 – 70 (ruim) (n;%)	42 (95,4)	3 (100,0)	0	45 (95,7)
80 – 100 (bom) (n;%)	2 (4,6)	0	0	2 (4,3)
Grupo não tratado				
Lesões superficiais				
0 – 70 (ruim) (n;%)	7 (70,0)	2 (5,3)	0	9 (13,8)
80 – 100 (bom) (n;%)	3 (30,0)	36 (94,7)	17 (100,0)	56 (86,2)
Lesões profundas/transventriculares				
0 – 70 (ruim) (n;%)	0	4 (100,0)	0	4 (50,0)
80 – 100 (bom) (n;%)	0	0	4 (100,0)	4 (50,0)

NOTA: ¹ – Quatro pacientes não tiveram a escala de Karnofsky anotada no prontuário, assim como avaliação da escala de coma de Glasgow pré-operatória foi omitida no prontuário de quatro pacientes

No grupo com lesões superficiais, pacientes com maior pontuação na avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow, mais frequentemente obtiveram boa pontuação na escala de Karnofsky e essa associação foi significativa nos dois grupos. No grupo com lesões profundas, a recuperação não se associou à avaliação pré-operatória pela escala de coma

de Glasgow, mas houve predomínio de recuperação ruim de pacientes do grupo tratado (Quadro 1).

Quadro 1 – Resultados de teste estatístico e risco relativo da comparação de grupos segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE, avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008

Associação entre pontuação pela escala de Karnofsky e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow	Teste estatístico e valor de p		Risco Relativo (IC 95%)
	χ^2	valor de p	
Grupo tratado			
Lesões superficiais			
4 a 8 x 9 a 12	19,35	< 0,001	1,60 (1,27 – 2,01)
9 a 12 x 13 a 15	5,64	< 0,001	1,16 (1,02 – 1,31)
Lesões profundas/transventriculares			
4 a 8 x 9 a 12	0,14	0,706	-
Grupo não tratado			
Lesões superficiais			
4 a 8 x 9 a 12	21,78	< 0,001	13,30 (3,25 – 54,40)
9 a 12 x 13 a 15	0,93	0,335	-

Na Tabela 10, foram relacionadas as pontuações da escala de resultados de Glasgow e a avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow, segundo uso profilático de DAE e profundidade da lesão. Houve predomínio do escore de 4 a 5, independente da pontuação pré-operatória, com exceção dos pacientes do grupo tratado, que apresentavam lesões profundas/transventriculares e tiveram pontuação pré-operatória de 4 a 8.

Tabela 10 – Distribuição do escore pela escala de resultados de Glasgow de 278 pacientes ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife – 2006-2008

Avaliação da evolução relacionada ao escore pela escala de resultados de Glasgow ¹	Avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow			Total n (%)
	4 a 8 n (%)	9 - 12 n (%)	13 a 15 n (%)	
Grupo tratado				
Lesões superficiais				
0 - 3 (ruim) (n;%)	32 (43,8)	9 (15,0)	0	41 (27,9)
4 – 5 (bom) (n;%)	41 (56,2)	60 (85,0)	5 (100,0)	106 (72,1)
Lesões profundas/transventriculares				
0 - 3 (ruim) (n;%)	24 (54,5)	0	0	24 (51,1)
4 – 5 (bom) (n;%)	20 (45,5)	3 (100,0)	0	23 (48,9)
Grupo não tratado				
Lesões superficiais				
0 - 3 (ruim) (n;%)	1 (10,0)	0	0	1 (1,6)
4 – 5 (bom) (n;%)	9 (90,0)	38 (100,0)	17 (100,0)	64 (98,4)
Lesões profundas/transventriculares				
0 - 3 (ruim) (n;%)	0	0	0	0
4 – 5 (bom) (n;%)	0	4 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)

NOTA: ¹ – Sete pacientes não tiveram a escala de resultados de Glasgow anotada no prontuário, assim como avaliação da escala de coma de Glasgow pré-operatória foi omitida no prontuário de quatro pacientes

No grupo com lesões superficiais, pacientes com escore de 9 a 12 na avaliação pré-operatória pela escala de Glasgow obtiveram bom escore na escala de resultados de Glasgow quando comparados ao grupo com escore pré-operatório de 4 a 8 e essa associação foi significativa. No grupo com lesões profundas, a recuperação não se associou à avaliação pré-operatória de Glasgow, mas houve predomínio de recuperação ruim de pacientes do grupo tratado (Quadro 2).

Quadro 2 – Resultados do teste estatístico e risco relativo da comparação de grupos segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE, avaliação pré-operatória pela escala de Glasgow – Recife –2006-2008

Associação entre pontuação pela escala de resultados de Glasgow e avaliação pré-operatória de Glasgow	Teste estatístico e valor de p χ^2	valor de p	Risco Relativo (IC 95%)
Grupo tratado			
Lesões superficiais			
4 a 8 x 9 a 12	16,38	< 0,001	3,36 (1,73 – 6,52)
9 a 12 x 13 a 15	0,74	0,389	-
Lesões profundas/transventriculares			
4 a 8 x 9 a 12	3,34	0,067	-
Grupo não tratado			
Lesões superficiais			
4 a 8 x 9 a 12	0,53	0,468	-

Na Tabela 11, foram relacionados o retorno ao mesmo trabalho exercido antes do TCE, segundo profundidade da lesão e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow em cada um dos grupos tratado e não tratado. Identificou-se que o retorno ao trabalho predominou apenas nos pacientes do grupo não tratado que apresentavam lesões superficiais e Glasgow pré-operatório variando de 9 a 12 e naquele com lesões profundas/transventriculares com Glasgow pré-operatório entre 13 e 15.

Não houve associação significativa entre a pontuação da avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow e qualquer das variáveis analisadas.

Tabela 11 – Distribuição do retorno ao mesmo trabalho por 278 pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico por TCE, segundo tipo de lesão, uso profilático de DAE e avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow – Recife –2006-2008

Avaliação da evolução relacionada retorno ao mesmo trabalho ¹	Avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow			Total
	4 a 8 n (%)	9 - 12 n (%)	13 a 15 n (%)	
Grupo tratado				
Lesões superficiais				
não retornou (n;%)	68 (91,9)	66 (94,3)	5 (100,0)	139 (93,3)
retornou (n;%)	6 (8,1)	4 (5,7)	0	10 (6,7)
Lesões profundas/transventriculares				
não retornou (n;%)	42 (95,4)	3 (100,0)	0	45 (95,7)
retornou (n;%)	2 (4,6)	0	0	2 (4,3)
Grupo não tratado				
Lesões superficiais				
não retornou (n;%)	7 (70,0)	11 (28,9)	13 (76,5)	31 (47,7)
retornou (n;%)	3 (30,0)	27 (71,1)	4 (23,5)	34 (52,3)
Lesões profundas/transventriculares				
não retornou (n;%)	0	4 (100,0)	1 (25,0)	5 (62,5)
retornou (n;%)	0	0	3 (75,0)	3 (37,5)

NOTA: ¹ – A informação de retorno às atividades laborais anteriores ao TCE não foi registrada no prontuário de cinco pacientes, assim como a avaliação da escala de coma de Glasgow pré-operatória foi omitida no prontuário de quatro pacientes

Discussão

A ocorrência de crises epilépticas após TCE é uma complicação que tem sido extensamente estudada e conhecida como um evento que pode comprometer as funções neurológicas e a qualidade de vida do paciente³. Muitas pesquisas têm sido realizadas para prevenir o desenvolvimento dessas crises precoces e tardias ou, pelo menos, minimizar seu impacto¹⁵⁻¹⁸.

Neste estudo, a incidência de 27,9% dos pacientes, mesmo submetidos à profilaxia com DAE, deve ser considerada alta quando comparada à relatada em outras pesquisas. Young et al.¹⁹, estudando 244 pacientes, encontraram frequência de crises precoces igual a 3,6% em pacientes submetidos à profilaxia com fenitoína e 3,7%, naqueles não tratados profilaticamente, com risco relativo 0,99 (IC 95% 0,27 – 3,58). No entanto a metodologia dessa pesquisa foi considerada insuficiente para uma diferença clínica importante entre os grupos, já que o intervalo de confiança do risco relativo foi muito abrangente²⁰.

Temkin et al.¹⁵, analisando 404 pacientes pós-TCE, relataram incidência de crises epiléticas precoces e tardias de 3,6% no grupo tratado com fenitoína e 14,2% no grupo placebo, correspondendo a um risco relativo de 0,25 (IC95% 0,11 – 0,57), comprovando assim que a profilaxia com DAE protegeu contra o desencadeamento de crises epiléticas pós-TCE. Glotzner et al.²¹ referiram incidência de 10,7% de crises precoces diagnosticadas em 151 pacientes pós-TCE, tratados profilaticamente com carbamazepina, contra 28,9% no grupo placebo, que se associou a um risco relativo de 0,37 (IC95% 0,18 – 0,78).

A diferença encontrada entre a frequência de crises epiléticas desta pesquisa e daquelas citadas foi atribuída à metodologia adotada. Embora os dados do presente estudo tenham sido gerados em uma pesquisa para investigação da instituição profilática de terapia anticonvulsivante pós-neurocirurgia por TCE, a definição de grupos não foi aleatória e o estudo não foi duplo cego. Em verdade, o percentual de crises epiléticas pareceu refletir a gravidade do TCE. Uma metanálise, realizada em 2001 por Schierhout e Roberts²² com apoio dos grupos Cochrane de Epilepsia e Incapacidades, comprovou que a incidência de crises epiléticas pós-TCE pode variar de taxas menores que 5% nos traumas leves, e entre 39% e 57%, nos traumas severos. Foi essa diversidade que suscitou a análise mais detalhada das características dos pacientes da presente pesquisa, no intuito de compreender melhor as causas de alguns dos resultados.

Em pacientes com lesões superficiais, as crises epiléticas generalizadas foram mais freqüentes que naqueles com lesões profundas, mas não se encontrou na literatura subsídio para discutir esse achado.

A análise da frequência de crises epiléticas diagnosticadas em consultas ambulatoriais decorridos 12 a 24 meses da alta hospitalar, tanto no grupo submetido à profilaxia com DAE quanto no grupo não submetido, corroborou as afirmações de outros autores de que a profilaxia anticonvulsivante não exerce efeito sobre a ocorrência de epilepsia pós-traumática tardia, especialmente em longo prazo^{3,9}. As revisões sistemáticas e as metanálises realizadas até 2009^{10,20,22,23} demonstraram que o fenobarbital e

a combinação de fenobarbital e fenitoína pareceram reduzir as crises epiléticas pós-traumáticas precoces, mas os estudos de avaliação dessas drogas foram realizados com amostras pequenas, consideraram apenas as crises motoras clínicas, não monitorizaram os pacientes com eletrencefalografia de contato e não aleatorizaram a profilaxia com DAE, impedindo, dessa forma, uma avaliação mais acurada.

Mesmo as pesquisas que investigaram outras DAE (carbamazepina²¹, ácido valpróico¹⁶ e magnésio¹⁷) não puderam apresentar evidência de que essa profilaxia prevenia ou mesmo suprimia as crises epiléticas após intervenção neurocirúrgica para TCE. Por isso foi enunciada a recomendação que essas crises epiléticas fossem tratadas com os mesmos esquemas empregados em epilepsias de outras etiologias¹⁰.

Ao analisar os resultados da evolução dos pacientes, constatou-se que, no geral, a maioria deles teve uma perda significativa da qualidade de vida derivada dos déficits neurológicos que se mantiveram como seqüela do TCE, o que chamou a atenção para o fato de que os programas de prevenção de acidentes devem ser incentivados porque, em última análise, prevenir acidentes é também prevenir a epilepsia pós-traumática⁶.

Por outro lado, os resultados também pareceram confirmar o alerta de diversos autores de que a profilaxia de crises epiléticas com DAE pode desencadear prejuízos ao paciente devido aos efeitos adversos que compõem sua farmacocinética e farmacodinâmica, quando administrados por mais de uma semana pós-TCE, em ausência de crises epiléticas^{8,20,24}. Essa pode ser uma explicação para a constatação de que o grupo tratado apresentou piores resultados na escala de Karnofsky e na de resultados de Glasgow, independente das lesões corticais terem sido superficiais ou profundas/transventriculares.

Temkin²⁵, em metanálise incluindo todos os ensaios clínicos controlados, aleatorizados e duplos cegos, publicados entre 1983 e 2001, demonstrou o efeito pró-epileptogênico dos fármacos empregados no tratamento de epilepsia pós-traumática, o que motivou o questionamento expresso posteriormente pela

mesma autora: se os fármacos são eficazes em tratar epilepsia pós-traumática precoce, por que não há um efeito positivo para as crises tardias, pelo menos durante o tratamento, mesmo após seguimento por um ano?^{10,23}.

Mesmo considerando que as pontuações para a escala de resultados de Glasgow, no presente estudo, não puderam ser comparadas às de outros estudos, porque apenas um²⁶ foi localizado, na bibliografia publicada no período de 1973 a 2009, empregando essa escala especificamente para pacientes vítimas de TCE grave, porém com o objetivo de avaliar a recuperação funcional tardia, após neurocirurgia para tratamento de hematoma, realizada no máximo 6 h após o trauma, por meio da comparação da pontuação da escala de resultados de Glasgow ao internamento com aquela decorridos três, seis, nove e doze meses da alta hospitalar, seu emprego pareceu importante.

A constatação de evolução pobre dos pacientes do presente estudo foi ainda mais importante quando se constatou que os grupos diferiram quanto à presença de lesão de dura-máter, tempo de cirurgia, intercorrências cirúrgicas, o que levou a esperar que o grupo com menor comprometimento tivesse evolução melhor.

O presente estudo deve ter seus resultados analisados com cautela, apesar das comprovações. Em primeiro lugar por se tratar de análise de banco de dados secundário, do que decorreu perda de detalhes clínicos que poderiam ser importantes na interpretação dos dados. Em segundo lugar, apesar de ter procedido de uma pesquisa para investigação de profilaxia de crises epiléticas após neurocirurgia para TCE, não continha registradas informações como os resultados de EEG, o controle de doses dos DAE, o método de aleatorização para administração de DAE profilaticamente, como também não continha dosagens de DAE ao acompanhamento ambulatorial dos pacientes. No entanto, a presente pesquisa cumpriu dois requisitos apontados por Temkin¹⁰ como essenciais para permitir conclusões: incluiu mais de 200 pacientes e um tempo de seguimento maior que um ano.

Ao considerar a avaliação pré-operatória pela escala de coma de Glasgow, nos resultados cirúrgicos identificados pela escala de Karnofsky, foi possível constatar que a gravidade do quadro com que o paciente foi submetido ao procedimento neurocirúrgico interferiu na conduta médica e em sua recuperação. Pacientes mais graves foram submetidos à intervenção neurocirúrgica mais rapidamente e mais frequentemente apresentaram intercorrências e complicações pós-operatórias, requerendo maior tempo de internamento. Por outro lado, a própria lesão de dura-máter, com exposição cortical, pode ter contribuído para maior frequência de crises convulsivas.

Apesar de se ter constatado uma evolução distinta de pacientes com lesões corticais superficiais e profundas, dadas as restrições metodológicas derivadas do uso de uma base de dados secundária, não teria sido prudente realizar análise estatística multivariada, porque não seria possível identificar fatores de confundimento para formar corpo de evidência.

Finalmente se pode concluir que o campo da prevenção das epilepsias pós-traumáticas ainda carece de novos estudos que associem a busca da compreensão dos mecanismos de epileptogênese, a fim de identificar alvos e terapias que permitam bloquear o processo antes que a epilepsia se desenvolva. Só então será possível abrir a janela de oportunidades de tratamento preventivo ou curativo e determinar doses e duração do tratamento de forma segura. Até que isso ocorra, cumpre-nos relatar as experiências de diversos serviços, na tentativa de colocar luzes sobre o assunto ainda controverso.

Referências

1. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 1999;22(5):221-227.
2. Topolnik L, Steriade M, Timofeev I. Partial cortical deafferentation promotes development of paroxysmal activity. *Cereb Cortex* 2003;13(8):883-893.
3. Sancho-Rieger J, Parra-Martinez J. Actitud preventiva y terapéutica en las crisis epilépticas postraumáticas. *Rev Neurol* 2002;35(Supl 1):S39-S42.

4. Bush PC, Prince DA, Miller KD. Increased pyramidal excitability and NMDA conductance can explain posttraumatic epileptogenesis without disinhibition: a model. *J Neurophysiol* 1999;82(4):1748-1758.
5. Salin P, Tseng GF, Hoffman S, Parada I, Prince DA. Axonal sprouting in layer V pyramidal neurons of chronically injured cerebral cortex. *J Neurosci* 1995;15(12):8234-8245.
6. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004;17(6):731-735.
7. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:433-439.
8. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, Hammond FFM, Harris OA, et al. Antiseizure prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S83-S86.
9. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M.; Etchepare M, et al. Neuroconvulsive eletrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007;35(12):2830-2836.
10. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009(Suppl 2):10-13.
11. Jennett B. Development of Glasgow coma and outcome scales. *Nepal J Neurosci* 2005;2:24-28.
12. Burton LA, Leahy DM, Volpe B. Traumatic brain injury brief outcome interview. *Appl Neuropsychol* 2003;10(3):145-52.
13. Rhodes M, et al. Quality of life after the trauma center. *J Trauma* 1988;28(7):931-938.
14. Wang HC, Chang WN, Chang HW, Ho JT, Yang TM, Lin WC, et al. Factors predictive of outcome in posttraumatic seizures. *J Trauma* 2008;64(4):883-888.
15. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323(8):497-502.
16. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91(4):593-600.

17. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, Ellenbogen RG, Britz GW, Schuster J, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:29-38.
18. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA* 1991;265(10):1271-1277.
19. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983;58(2):231-235.
20. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:10-16.
21. Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochir (Stuttg)* 1983;26(3):66-79.
22. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Sys Rev* 2000;(2):CD000173.
23. Liu KC, Bhardwaj A. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: A critical appraisal. *Neurocrit Care* 2007;7:175-184.
24. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000173.
25. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-524.
26. King JT, Carlier PM, Marion DW. Early Glasgow outcome Scale scores predict Long-Term functional outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005;22(9):947-954.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Protocolo para coleta

Dr. Ezir Araújo Lima Junior

Avaliação da profilaxia antiepiléptica para neurocirurgia

Data: ____/____/____ Admissão: ____/____/____ Registro: ____/____/____
 DN: ____/____/____ Idade: ____ Gênero: masc ☐ fem ☐
 Nível escolar: Iltrado ☐ Fundamental ☐ Médio ☐ Superior ☐
 Naturalidade: _____ Procedência: _____

CIRURGIA: eletiva: ☐ emergencial ☐

1. Lesão:

Trauma: Afundamento: fechado ☐ exposto ☐ Projétil por arma de fogo ☐
 Arma branca ☐ Hematoma extra dural ☐
 Hematoma subdural: agudo ☐ crônico ☐ Contusão (hematoma traumático) ☐

2. Localização: frontal ☐ parietal ☐ temporal ☐ occipital ☐
 direita ☐ esquerda ☐ bilateral ☐

3. Mecanismo do trauma:

Acidente de automóvel: motorista ☐ passageiro ☐ atropelado ☐
 Acidente de motocicleta: motorista ☐ passageiro ☐ atropelado ☐
 Agressão ☐ Queda ☐ Projétil de arma de fogo: ☐

4. Doenças e traumas associados e hábitos de vida: Diabetes ☐ HAS ☐ Cardiopatia ☐
 Pneumonia ☐ Trauma torácico ☐ abdominal ☐ fratura ☐ face ☐ osso longo ☐
 TRM ☐ Etilismo ☐ Tabagismo ☐

5. Avaliação pré-operatória:

Escala de coma de Glasgow: 15 ☐ 14 ☐ 13 ☐ 12 ☐ 11 ☐ 10 ☐ 9 ☐ 8 ☐ 7 ☐ 6 ☐ 5 ☐ 4 ☐
 Déficit motor grau: 5 ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ Disfasia ☐

6. AVALIAÇÃO DA IMAGEM POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Fratura simples: afundamento simples ☐ afundamento cominutivo ☐ fratura da face ☐
 Projétil por arma de fogo: unilobar ☐ bilobar ☐ trilobar ☐ multilobar ☐
 Hematoma extradural: tamanho _____
 Hematoma subdural: agudo ☐ crônico ☐ contusão (hematoma traumático) ☐

Geral

Tamanho: _____ Realce ao contraste: não homogêneo ☐ heterogêneo ☐
 Edema: sim ☐ não ☐
 Efeito de massa: apagamento de sulcos ☐ modificação de ventrículo ☐ desvio de linha média ☐
 Local: frontal ☐ parietal ☐ occipital ☐ temporal ☐
 Lado: direito ☐ esquerdo ☐ bilateral ☐
 Isquemias associadas: sim ☐ não ☐
 Malformações do desenvolvimento cortical: sim ☐ não ☐
 Dilatação ventricular: sim, com permeação ☐ sim, sem permeação ☐

7. Cirurgia:

Tempo de espera para cirurgia: _____ horas

Tempo: _____ sem intercorrências ☐ com intercorrências ☐
não cirúrgica ☐ cirúrgica ☐**8. Antibióticos utilizados:** Cefalosporina ☐ Penicilina ☐**9. Anestesia:** Inalatória ☐ Venosa ☐ASA: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐**10. Avaliação do pós-operatório imediato:****Profilaxia anticonvulsivante:** sim ☐ não ☐

Anticonvulsivantes: _____

Escala de coma de Glasgow: 15 ☐ 14 ☐ 13 ☐ 12 ☐ 11 ☐ 10 ☐ 9 ☐ 8 ☐ 7 ☐ 6 ☐ 5 ☐ 4 ☐Déficit motor grau: 5 ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ Disfasia ☐**11. Complicações:** Infecção da cirurgia ☐Infecção secundária (pneumonia, infecção urinária, escara) ☐**12. Tempo de internamento:** _____ dias**13. Crise epiléptica:** sim ☐ não ☐**14. Quando fez crise epiléptica:** Quantas horas antes de 24 h do pós-operatório. _____Dia do pós-operatório: 2º ☐ 3º ☐ 4º ☐ 5º ☐ 6º ☐ 7º ☐ 8º ☐ mais _____**15. Frequência de crises epiléticas:**Por dia ou semana 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ mais _____**16. Tipo de crises epiléticas:** crise parcial simples ☐ crise parcial complexa ☐
crise generalizada ☐ crise parcial com generalização secundária ☐ status epilepticus ☐**17. Exame neurológico na alta:** normal ☐ inalterado ☐ melhorado ☐ piorado ☐**AVALIAÇÃO AO SEGUIMENTO****18. Tempo de seguimento:** _____ dias**19. Avaliação de seguimento:**Escala de Karnofsky: 100 ☐ 90 ☐ 80 ☐ 70 ☐ 60 ☐ 50 ☐ 40 ☐ 30 ☐ 20 ☐ 10 ☐Escala de resultados de Glasgow: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐Déficit motor grau: 5 ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐**20. Complicações:** Infecção cirúrgica ☐Infecção secundária (pneumonia, infecção urinária, escara) ☐**22. Crise epiléptica:** sim ☐ não ☐**23. Quando fez a crise epiléptica:** _____**24. Frequência de crises epiléticas:**Por dia ou semana 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ mais _____**25. Tipo de crise epiléptica:** crise parcial simples ☐ crise parcial complexa ☐crise generalizada ☐ crise parcial com generalização secundária ☐

ANEXO

ANEXO A – Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética para Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital da Restauração em 2008



Av. Agamenon Magalhães, s/n
5º andar, Derby, Recife-PE
CEP 52020-000 - Telefax: (81) 3421-5694

PARECER

Após avaliação no projeto de pesquisa intitulado: **ESTUDO RETROSPECTIVO DE CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROFILAXIA ANTICONVULSIVANTE APÓS NEUROCIRURGIA PARA TRAUMATISMO**, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração em reunião datada de 03/03/09 emite parecer **favorável** para início da pesquisa.

CAAE nº 0001.0.102.172-09

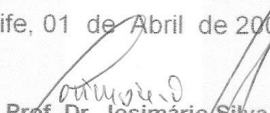
Esse parecer tem **CARÁTER TEMPORÁRIO**, portanto não poderá ser utilizado como documento de conclusão da pesquisa ficando o pesquisador informado das exigências do CEP-HR e ao final da pesquisa será emitido o parecer Final.

PESQUISADOR: EZIR ARAÚJO LIMA JUNIOR

ORIENTADOR: HILDO ROCHA CIRNE DE AZEVEDO FILHO

CO-ORIENTADOR: PAULO THADEU BRAINER DE QUEIROZ LIMA

Recife, 01 de Abril de 2009


Prof. Dr. Josimário Silva
Coordenador do CEP/HR

Lima Junior, Ezir Araújo

Estudo de pacientes submetidos a profilaxia antiepiléptica após cirurgia para traumatismo cranioencefálico / Ezir Araújo Lima Junior. – Recife: O Autor, 2009.

65 folhas: il., fig., tab., quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2009.

Inclui bibliografia, anexo e apêndice.

1. Traumatismo craniano - Profilaxia. 2. Epilepsia pós cirurgia craniana. I. Título.

616.8	CDU (2.ed.)	UFPE
616.853	CDD (22.ed.)	CCS2009-140