



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**Perfil clínico-epidemiológico das crianças com
diagnóstico de convulsão febril atendidas em Vitória
da Conquista, Estado da Bahia, Brasil.**

João Carlos Dantas de Andrade Barbosa

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE
TROPICAL**

OUTUBRO/2018



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**Perfil clínico-epidemiológico das crianças com
diagnóstico de convulsão febril atendidas em Vitória
da Conquista, Estado da Bahia, Brasil.**

Autor: João Carlos Dantas de Andrade Barbosa

Orientador: Luís Varandas

Co-orientador: Philip George Glass Andrade

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção
do grau de Mestre em Saúde Tropical**

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, fonte de sabedoria, meu guia, socorro presente na hora da angústia e à minha família, Adriza, Esdras e Tessa, motivos da minha existência e felicidade.

Agradecimentos

Meus agradecimentos primeiramente a Deus por me tornar forte e capaz todos os dias

Agradeço à minha família, em especial minha esposa Adriza e meus filhos Esdras e Tessa pela paciência e carinho.

Agradeço aos meus colegas do mestrado pela convivência agradável e harmoniosa.

Agradeço a meus orientadores professor Luis Varanda e professor Philip George Glass Andrade pela atenção e disposição em ajudar.

Agradeço à Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia em conjunto com Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa pela profícua parceria em prol da qualificação do corpo docente do curso de medicina

Agradeço aos professores do curso pelo tempo dedicado e conhecimento compartilhado.

RESUMO

Introdução: Convulsão febril ocorre na infância entre seis e sessenta meses de idade associada a uma doença febril não causada por uma infecção de sistema nervoso central; sem história de convulsões neonatais anteriores; sem história de convulsão prévia não provocada e não cumprindo os critérios para outras crises sintomáticas agudas, como distúrbios metabólicos ou hidroeletrólíticos. Representa a causa mais comum de convulsões na infância, com incidência estimada em 2-5% da população pediátrica. Diversas condições estão associadas a primeira convulsão febril e existem variados determinantes que aumentam o risco de recidiva. **Objetivos:** este trabalho planejou caracterizar o perfil clínico-epidemiológico das crianças com diagnóstico de convulsão febril atendidas em Vitória da Conquista, Estado da Bahia, Brasil, numa clínica privada, durante o ano de 2017 e 2018. Verificar se existe associação entre estas características estudadas com o surgimento da primeira crise convulsiva febril e com as recidivas. **Material e Métodos:** estudo descritivo, retrospectivo de desenho transversal, realizado através da pesquisa de 64 prontuários médicos. Os pacientes preencheram todos os critérios para o diagnóstico de convulsão febril atual. Todos os estágios da pesquisa, revisão dos registros médicos, confecção dos gráficos, tabelas e apreciação dos resultados foram aprovados pelo Comitê de Ética. Foram coletados e analisados antecedentes pessoais, diversas variáveis quantitativas e qualitativas e os aspectos preditivos para a primeira convulsão febril e recidivas. **Resultados e Discussão:** a primeira crise febril ocorreu majoritariamente entre seis e dezoito meses, no sexo masculino, após infecção viral de vias áreas superiores e em crianças saudáveis. Prevaleram as crises simples tônico-clônicas e após febre baixa. Maioria recidivou em dois anos e pelas mesmas causas. A convulsão em febre baixa e a história familiar de convulsão febril aumentaram a frequência das recorrências. O status epilético e a Paralisia de Todd foram raros. O tipo de crise não foi determinante para as recidivas. A febre apareceu após a crise em seis casos. A maioria não teve complicações neonatais ou gestacionais. Eletroencefalogramas com anormalidades paroxísticas ocorreram em três casos. A maioria não realizou exames de imagem. **Conclusões:** a superioridade dos dados desta amostra foi compatível com a literatura médica. Idade, sexo, tipo de crise, tempo para recorrência, status neurológico, etiologias, história familiar e crises com febre baixa como fatores de recorrência foram semelhantes. O presente estudo reforçou o protocolo atual de manejo.

Palavras-chave: perfil clínico, perfil epidemiológico, infância, convulsão febril.

Abstract

Introduction: Febrile seizure occurs in infancy between six and sixty months old associated with a febrile illness not caused by a central nervous system infection; no history of previous neonatal seizures; without history of unprovoked seizure and not meeting the criteria for other acute symptomatic seizures, such as metabolic or hydroelectrolytic disorders. It is the most common cause of seizures in childhood, with an estimated incidence of 2-5% of the pediatric population. Several conditions are associated with the first febrile seizure and there are several determinants that increase the risk of relapse. **Objectives:** This study aimed to characterize the clinical and epidemiological profile of children diagnosed with febrile seizures treated in Vitória da Conquista, State of Bahia, Brazil, in a private clinic during 2017 and 2018. To verify if there is an association between these characteristics with the onset of the first febrile convulsive crisis and relapses.. **Material and Methods:** a descriptive, retrospective cross-sectional study, carried out through the study of 64 medical records. The patients fulfilled all the criteria for the diagnosis of current febrile seizure. All stages of research, review of medical records, compilation of charts, tables and appreciation of results were approved by the Ethics Committee. Personal antecedents, several quantitative and qualitative variables and the predictive aspects for the first febrile seizure and relapses were collected and analyzed.. **Results and Discussion:** The first febrile seizures occurred mostly between six and eighteen months, in the male sex, after viral infection of the upper areas and in healthy children. Simple crises prevailed and after low fever. Majority recurred in two years and for the same causes. A seizure in a low fever and a family history of febrile seizure increased the frequency of recurrences. Todd's paralysis and epilepsy status were rare. The fever appeared after the crisis in six cases. Electroencephalograms with paroxysmal abnormalities occurred in three cases. Most did not perform imaging tests. **Conclusions:** the superiority of the data of this sample was compatible with the medical literature. Age, sex, type of crisis, time to recurrence, neurological status, etiologies, family history, and seizures with low fever as recurrence factors were similar. The present study reinforced the current management protocol.

Keywords: clinical profile, epidemiological profile, childhood, febrile seizure.

Índice Geral

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice Geral.....	v-vi
Índice de Gráficos.....	vii
Índice de Tabelas.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos.....	1-2
1.2 Histórico.....	3
1.3 Epidemiologia.....	3-5
1.4 Fisiopatologia.....	5-6
1.5 Condições relacionadas à primeira crise epiléptica febril.....	7-13
1.6 Clínica e Classificação.....	13-16
1.7 Diagnóstico Diferencial.....	16-19
1.8 Exames Complementares.....	19-25
1.9 Manejo da Crise.....	25-27
1.10 Tratamento profilático.....	27-32
1.11 Prognóstico da recidiva.....	32-34
1.12 Prognóstico de Epilepsia Futura.....	34-37

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais.....	38
2.2 Objetivos Específicos.....	38

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo.....	39
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	39-40
3.3 Variáveis estudadas.....	40
3.4 Análise de dados.....	40
3.5 Considerações éticas.....	41

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42-60
5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	61-62
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63-90
7. ANEXOS	91
7.1 Anexo 1	91-93

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Antiepilépticos usados no manejo agudo da convulsão febril.....	27
Tabela 1.2 Antiepilépticos usados no tratamento profilático da convulsão febril.....	32
Tabela 4.1 Classificação de peso.....	55
Tabela 4.2 Classificação quanto à idade gestacional.....	55
Tabela 4.3 Classificação do peso por idade gestacional.....	55
Tabela 4.4 Classificação de Apgar.....	55
Tabela 4.5 História familiar de convulsões febris.....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 4.0 Idade da primeira crise convulsiva febril.....	43
Gráfico 4.1 Distribuição por sexo.....	43
Gráfico 4.2 Classificação do tipo de crise no primeiro evento.....	44
Gráfico 4.3 Perfil das crises simples ou típicas.....	44
Gráfico 4.4 Intervalo até recidiva após 1ª convulsão febril.....	45
Gráfico 4.5 Nível de febre na primeira crise por número de pacientes.....	46
Gráfico 4.6 Comparação de recidivas entre pacientes com primeira crise por febre baixa e pacientes com primeira crise por febre moderada/alta.....	47
Gráfico 4.7 Etiologias dos eventos febris.....	50
Gráfico 4.8 História familiar de convulsão febris vs História familiar de epilepsia em parentes de primeiro, segundo e terceiro graus.....	58
Gráfica 4.9 Pacientes submetidos a exames de imagem e motivos.....	60

Lista de Abreviaturas

AAP - American Academy of Pediatrics

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CEP - Comitê de Ética em pesquisa

EEG - Eletroencefalograma

FEBSTAT - Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HHV-6 - herpesvírus humano 6

ILAE - Task Force da International League Against Epilepsy

ITU - Infecção de trato urinário

IVAS - Infecção de via aérea superior

MMR - Vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola

NIH - National Institute of Health

PRRT2 - Proline-rich transmembrane protein 2

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos

A febre é uma elevação da temperatura do corpo provocada pelo centro de termoregulação do hipotálamo em reação a certas circunstâncias. Postula-se que este sinal seja um recurso adaptativo, evoluído com o propósito de incitar o sistema imunológico e defender a unidade da membrana celular na presença de situações perigosas (1). Embora não exista um consenso exato na literatura quanto à temperatura corporal normal na infância, temperatura axilar normal habitualmente é considerada entre 36.0°C e 37.7 ° C. Qualquer valor fora desta referência é considerado anormal e temperatura acima de 37.7°C é considerado febre. (2)

Em 2005, uma *Task Force da International League Against Epilepsy (ILAE)* formulou as definições conceituais de "convulsão" e "epilepsia" (3). Segundo a *Task Force*, convulsão epilética é uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas provocados por uma atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro. A epilepsia é uma desordem do cérebro caracterizada por uma predisposição intrínseca a ter convulsões epiléticas associadas a suas conseqüências terapêuticas, cognitivas, psicológicas e sociais (3). A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética não provocada e é preciso seguir qualquer uma das seguintes condições:

- a) Pelo menos duas convulsões não provocadas ocorrendo num intervalo maior que 24 h.
- b) Uma convulsão não provocada e a probabilidade de convulsões adicionais com risco semelhante ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas convulsões não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos.
- c) Diagnóstico de uma Síndrome Epilética.

A epilepsia é considerada como resolvida no caso de indivíduos que tiveram uma síndrome epilética dependente da idade, mas que atualmente estão fora da idade aplicável ou aqueles que permaneceram sem crises epiléticas nos últimos 10 anos sem medicamentos para convulsão nos últimos cinco anos (3).

Já a convulsão febril é definida pela *American Academy of Pediatrics* (AAP) como uma convulsão provocada pela febre, na ausência de infecção do sistema nervoso, que pode ocorrer em lactentes e crianças dos seis a sessenta meses de vida (4). A *International League Against Epilepsy* (ILAE) também define a convulsão febril como "uma convulsão que ocorre na infância que pode se iniciar após um mês de idade associada a uma doença febril não causada por uma infecção de sistema nervoso central, sem história de convulsões neonatais anteriores, sem história de convulsão prévia não provocada e não cumprindo os critérios para outras crises sintomáticas agudas, como distúrbios metabólicos ou hidroeletrólíticos", ou seja, basicamente as duas definições diferem no limite das idades (5). A definição do *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América também modifica os limites da idade, pois considera convulsão febril como um evento da infância que geralmente ocorre entre três meses e cinco anos de idade, associado com febre, mas sem evidência de infecção intracraniana ou outras causas definidas para a convulsão (6).

Rekha Mittal (7) referiu algumas desvantagens nestas definições: (a) No NIH, a definição do termo "evento" é muito vaga. Uma série de eventos pode ocorrer durante a febre como tremores, delírios, síncope, vertigem e crises de apnéia; (b) O grau da febre não é especificado em nenhuma definição, mas a febre entre 38-38.5°C é aceitável para a maioria. Além disso, o grau da febre no momento da convulsão é muitas vezes desconhecido. E em muitas crianças, a febre é frequentemente descoberta após a convulsão febril; (c) A ausência de infecção intracraniana ou a ausência de doença primária no sistema nervoso central em alguns casos não pode ser comprovada ou afastada no momento da crise. Algumas encefalopatias febris agudas com estudo liquorico normal podem ser indistinguíveis das sequelas neurológicas advindas de convulsões febris graves e prolongadas; (d) As definições não excluem crianças com déficits neurológicos pré-existentes ou atrasos de desenvolvimento neuropsicomotor prévios. Essas crianças podem evoluir diferentemente de crianças que são neurologicamente normais, além disso, este grupo de pacientes foi excluído de muitos estudos sobre convulsões febris (7).

1.2 Histórico

As crises convulsivas febris foram distinguidas como uma entidade alheia a os outros tipos de convulsões já no início do século XIX. Este conceito foi destacado depois da criação do termômetro no final do século XIX. Lennox foi o primeiro estudioso a definir os antecedentes, fatores de risco para primeira crise febril e o risco de epilepsia futura (8). Alguns anos depois de Lennox, o primeiro estudo foi publicado, atualizando os transtornos convulsivos na infância e destacando a convulsão febril como provavelmente benigna e de bom prognóstico, contudo foi alertado sobre o raro risco de epilepsia futura, principalmente nos casos de convulsões febris prolongadas e recorrentes (9). Após as primeiras publicações sobre o tema, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) publicou os primeiros protocolos de prática clínica baseados em evidências (10) e a *International League Against Epilepsy* (ILAE) organizou um consenso mais completo abordando o reconhecimento e tratamento das crianças com convulsão febril (11).

1.3 Epidemiologia

As convulsões febris representam a causa mais comum de convulsões na infância, com incidência estimada em 2-5% da população pediátrica e geralmente ocorrendo nos primeiros seis meses a cinco anos de idade, com um pico entre os 14 a 16 meses de idade (12). As convulsões febris já foram descritas em crianças com mais de cinco anos de vida, contudo nesta idade deve ser considerado um diagnóstico de exclusão (13). A idade mais velha relatada foi de uma criança de nove anos (14). Outro estudo determinou que em 50% das crianças, a primeira convulsão febril ocorre no segundo ano de vida e em 90% dos casos antes dos três anos de idade (15).

A incidência foi estimada entre 2% e 5% na Europa e Estados Unidos (16) (15), entre 6% a 9% no Japão e 14% na Índia e Guam (5). Um estudo transversal de base populacional foi realizado na cidade de Barra do Bugres, Brasil com objetivo de determinar a prevalência de convulsões febris benignas na criança (17). O trabalho demonstrou uma prevalência de 6.4/1.000 habitantes, tal valor indicou um resultado bem inferior aos relatados em outros dois trabalhos também executados no Brasil, que demonstraram prevalência entre 13,9 a 16/1.000 (18) (19). Outros estudos publicados

demonstraram prevalência de 3,5/1.000 numa população árabe (20) e outro indicou prevalência a 17/1.000 em uma população rural americana (10).

Considerando os doze mais importantes trabalhos publicados que avaliaram convulsões febris por todo o mundo, somente cinco determinaram a prevalência. Contudo, a convocação dos pacientes foi extremamente desigual e não ocorreu similitude com relação aos dados assinalados, ou seja, ocorreram problemas metodológicos que dificultaram a comparação dos resultados. Por outro lado, as diferenças apresentadas podem estar correlacionadas às particulares da população como idade, sexo, fatores genéticos, origens, impactos ambientais, diferentes etiologias do quadro febril e/ou fatores desconhecidos (21).

Quanto ao sexo, alguns trabalhos relataram maior frequência em meninos, enquanto outros identificaram uma equivalência de casos entre meninos e meninas (7) (22). Em torno de 25-40% das crianças apresentam história familiar de convulsão febril e como veremos adiante, este é um fator prognóstico muito importante (7) (23).

Quanto à etiologia do quadro febril, dois estudos relataram como causas comuns associadas, as infecções de trato respiratório superior, otites médias, pneumonias, gastroenterites e infecções do trato urinário. Ambos os estudos destacaram também as febres de origem indeterminada. As mais frequentes etiologias foram as febres sem foco e as infecções do trato respiratório superior (24) (25).

Em resumo, a maioria das etiologias das doenças febris no grupo etário propenso a convulsão febril são virais, majoritariamente infecções respiratórias. Os resultados de testes rápidos de diagnóstico para agentes virais como vírus respiratório sincicial e influenza podem ajudar na definição diagnóstica e condução das crianças durante os períodos em que os vírus circulam na população. Todavia, não há tratamento para a maioria destas infecções virais (26) (27).

Segundo alguns autores, a segunda maior causa associada a convulsões febris é a febre pós-vacinal. Contudo, não está claro se uma febre induzida por vacina é mais epileptogênica do que a febre devido a outras causas, como uma infecção viral. A convulsão febril foi mais frequentemente relacionada com vacinas vivas atenuadas,

como a vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola (MMR), assim como nas vacinas contra a difteria, tétano e pertussis (28) (29) (30) (31).

1.4 Fisiopatologia

As convulsões febris são um fenômeno idade dependente, presumivelmente associado a uma vulnerabilidade ou imaturidade do sistema nervoso central da criança, ainda em desenvolvimento, aos efeitos da elevação da temperatura em associação com uma predisposição genética subjacente (32).

Diversas suposições teóricas foram levantadas, contudo a fisiopatologia exata ainda permanece desconhecida. Vários fatores podem estar implicados como uma citocinética pró-inflamatória encefálica e uma resposta imune anormal à presença de um agente infeccioso (33).

Embora a fisiopatologia não seja evidente, alguns experimentos em modelos animais trazem informações marcantes. A temperatura elevada pode alterar muitas funções neuronais, inclusive canais iônicos sensíveis à temperatura, principalmente no hipocampo (34). A conhecida citocina pirogênica, pró-inflamatória, interleucina-1 β e seu aumento de concentração no hipocampo aumenta a excitabilidade neuronal atuando no glutamato e GABA (*ácido gama-aminobutírico*), podendo causar crises febris (35). Um estudo casos-controle de associação entre polimorfismo de genes para interleucinas (IL), IL-1- β , antagonista do receptor da IL-1 (IL-1 Ra), IL-6, IL-8, IL-10 e Fator de necrose tumoral alfa foi realizado com 104 pacientes com passado de convulsão febril e 143 indivíduos controle sem história de convulsão febril. A conclusão foi de que os pacientes homozigotos para IL-1 Ra apresentaram com mais frequência convulsões febris em relação aos controles saudáveis (93,2% vs. 83,92%, $\chi^2(2) = 4,51$, $P = 0,034$). Além disso, os pacientes homozigotos para o genótipo IL-1 Ra tinham duas vezes mais probabilidade de apresentar convulsões febris do que os indivíduos heterozigotos para o mesmo genótipo (36). Diversas outras análises também mostraram a relevância das interleucinas na patogênese da convulsão febril e da excitabilidade neuronal (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44). Outro estudo mensurou as citocinas pró-inflamatórias em 41 crianças com convulsão febril e a comparação com os controles revelou níveis séricos significativamente maiores de IL-1 β e IL-6 nas crianças com crises febris (45)

Todavia, outro trabalho não encontrou uma relação entre o aumento da produção de interleucina-1beta, em sangue periférico, com a patogênese das convulsões febris em crianças. Este estudo incluiu 33 crianças com convulsões febris e 38 controles com idade, sexo e infecções semelhantes. Os autores encontraram níveis plasmáticos de interleucina-1beta comparáveis nos pacientes e no grupo controle. Além disso, não houve diferença significativa entre os níveis plasmáticos de interleucina-1beta em pacientes com tipo simples e complexo de convulsões febris. Os níveis plasmáticos de interleucina-1beta não mostraram correlação significativa com a duração da última convulsão, o número de ataques anteriores ou o grau de temperatura. No entanto, os níveis de interleucina-1beta foram negativamente correlacionados com a duração da última crise febril (46).

Variadas pesquisas em modelos animais e humanos constataram mudanças nas funções de canais iônicos induzidos pela febre, aumentando a excitabilidade neuronal. Em um experimento em ratos, foi detectado que a elevação da temperatura ativa potenciais inesperadamente hiperpolarizados de canais de cálcio do tipo L (47). Egri C. et al concluiu que pacientes portadores de epilepsia com convulsões febris plus associadas à mutação C121W aumentam a excitabilidade neuronal devido ativação de canais de sódio temperatura-induzidos (48).

Diversas mutações específicas de vários canais iônicos que predisõem a convulsões febris foram descritas em seres humanos. As mutações mais citadas foram as relacionadas com os canais de sódio e de cloreto. A hipertermia pode alterar a atividade destes certos canais de íons mutados, aumentando a excitabilidade do circuito neuronal e causando crises febris (49) (50) (51) (52) (53).

A imaturidade dos mecanismos termorreguladores e uma habilidade restrita para ampliar a capacidade metabólica energética celular em temperaturas elevadas também foram propostas como fatores influenciadores (54)

Outra teoria aventada é de que a alcalose advinda da hiperventilação do estado febril aumenta a excitabilidade neuronal, contribuindo para crises febris (55) (56) (57) (58) (59).

1.5 Condições relacionadas à primeira crise epiléptica febril

Diversos fatores podem levar a criança a ter a primeira crise convulsiva febril. Dentre as diversas condições, abaixo serão detalhadas as mais relevantes.

O grau de temperatura da febre é considerado um dos de mais expressão, inclusive mais importante do que a intensidade da velocidade da febre (60). Alguns consideram como principal determinante da convulsão febril (61) (62)

Os antecedentes de convulsão febril em parentes de primeiro grau é o elemento mais categórico segundo outros autores (63) (64). Uma predisposição genética para as convulsões febris foi há muito tempo já identificada, todavia o modelo preciso do tipo de herança genética ainda não foi completamente elucidado, assim como não foi descoberto um gene único como responsável (65). Estudos já demonstraram que 10-20% dos parentes de primeiro grau de criança com história de convulsão febril tiveram ou terão convulsões febris também. Da mesma forma, gêmeos monozigóticos têm uma maior taxa de uniformidade na história de convulsões febris que os gêmeos dizigóticos (66). Kudnusen (67) relatou que o risco geral de um em trinta sobe para um em cinco, quando um irmão é afetado e chega um em três se ambos os pais de uma criança tiveram passado de convulsões febris (68).

Existem diversos trabalhos realizados na tentativa de esclarecer o tipo de herança das convulsões febris. A identificação de mutações genéticas e locis genéticos têm sido bem sucedidas em certos grupos de crianças propensas a convulsões febris recorrentes. Em famílias com grande número de pessoas, um padrão autossômico dominante com penetrância reduzida foi identificado, sendo que dois loci gênicos no cromossomo 8q13-q21 e no cromossomo 19p13.3 foram mapeados (65). Um estudo publicado *no Journal of Oxford* por Junko Nakayama et al (69) descobriu um gene no cromossomo 5q14-q15 que confere susceptibilidade para convulsão febril denominado FEB4. Mutações no gene SCN1A também foram associadas a convulsões febris, sendo que este mesmo gene é frequentemente envolvido em portadores de síndrome de Dravet e epilepsia generalizada com convulsões febris Plus (70) (71).

Outras diversas mutações e loci gênicos também foram identificadas em pacientes com história familiar de convulsão febril, como mutações em genes relacionados a

receptores GABA (*ácido gama-aminobutírico*), canais de sódio, gene GABRG2, gene STX1B, gene PRRT2 (*proline-rich transmembrane protein 2*) (72) (73), braço longo do cromossomo 8q13-21 (FEB1) (74), cromossomo 19p (FEB2) (75) (76), cromossomo 2q23-24 (FEB3) (77) e diversos outros loci gênicos (78), (79), (80), (81), (82) (83) (84) (85).

Outro tipo de herança genética que foi debatido pelos estudiosos é a transmissão multifatorial poligênica, ou seja, a teoria de que existem vários pares de genes diferentes associado com eventos pré e pós-natais (65). Um exemplo foi o trabalho publicado por Hancili S. et al (86) que estudou 44 pacientes com convulsão febril e 49 crianças sem convulsão febril, detectando em 36% das crianças com convulsão febril uma mutação R43Q heterogênea do gene GABRG2.

O atraso prévio do desenvolvimento neuropsicomotor, a permanência em creche, o passado de complicações neonatais, o uso extensivo de medicações na gestação, o passado de sangramento na gravidez, prematuridade, baixo peso ao nascer, o parto cesáreo, o fumo na gestação e diversas infecções virais também foram associadas a convulsões febris (63) (65) (87) (88).

Um estudo caso-controle para convulsões febris na infância que envolveu 472 pares de pacientes determinou que o tabagismo materno pré-natal provocou um duplo aumento do risco de convulsão febril simples com uma considerável relação dose-resposta. Esta relação não pode ser explanada por variáveis demográficas maternas, consumo de álcool materno, peso ao nascer da criança ou outras variáveis da história médica da infância. Neste mesmo estudo, a ingestão pré-natal de álcool materno também foi implicada com um duplo aumento no risco de convulsão febril complexa e tal associação não pode ser explicada pela idade materna, raça, educação ou cigarro (89). Nelson e Ellenberg, utilizando-se de dados de mais de 50.000 nascimentos do Projeto Colaborativo Perinatal, encontraram uma associação entre tabagismo materno e convulsões febris na infância. Contudo, eles não examinaram as outras co-variáveis importantes (90).

O fator tabagismo foi contestado por outros estudos que não constataram uma relação significativa. A análise dos dados de 16.163 crianças de um estudo de coorte nacional

britânico de 1970, com seguimento por 10 anos e foco em 378 pacientes que desenvolveram convulsões febris e 63 crianças que evoluíram com convulsões afebris idiopáticas, não encontrou relação com o tabagismo materno. Mas as crianças com baixo peso ao nascer tiveram um risco aumentado para ambas as condições (91). Vestergaard et al. estudaram dois grandes conjuntos de coortes de nascimento do *Danish National Hospital Register* durante semelhante período de tempo e detectaram um risco aumentado de convulsão febril em 25% entre as crianças expostas a 10 ou mais cigarros por dia em somente um coorte (87).

Importante destacar que as infecções bacterianas são raramente envolvidas (92) e que as infecções de vias áreas superiores virais são as principais causas de febre associadas à convulsão febril (93). Também são referenciadas na literatura convulsões febris associadas à otite média, infecção do trato urinário e gastroenterite aguda (7). Contudo, outros autores encontraram uma relação protetora ou inversa entre gastroenterite e convulsão febril (94).

O herpesvírus humano 6 (HHV-6) e o vírus da gripe também representam um maior risco de convulsão febril. Este mesmo HHV-6 é o vírus mais repetidamente identificado em crianças com convulsões febris nos Estados Unidos (EUA) e já foi detectado em aproximadamente 30% das crianças menores de 02 anos com convulsão febril neste país (95). Em outro estudo realizado na Europa, o HHV-6 foi identificado em 35% das crianças com convulsões febris (96). A importância da associação entre convulsões febris e o HHV-6 está relacionado com os picos febris geralmente bem elevados nesta condição (61). As convulsões febris na presença do HHV-6 geralmente são de padrão complexo, recorrentes e comumente associadas a estado epilético (95) (97) (98) (99).

O vírus da gripe A foi com maior frequência detectado na Ásia associado a convulsões febris (100). Parainfluenza, influenza e adenovírus também foram achados frequentes em crianças admitidas em hospital por convulsão febril (33).

A utilização de vacinas e algumas deficiências minerais, como o zinco, selênio e o ferro não tiveram sua relação com convulsão febril bem esclarecida ou demonstraram um risco absoluto pequeno, mas muitos consideram a vacinação a segunda maior causa de convulsão febril (28).

Um estudo realizado por Duffy et al (101) com 333 casos de convulsão febril sugeriu que o risco de convulsão febril é aumentado em casos de utilização de combinações de vacinas (ex.: anti-influenza, anti-pneumocócica e contra difteria, tétano e coqueluche) ao mesmo tempo, contudo o risco absoluto de convulsões febris após estas combinações continuou pequeno (28).

Outro exemplo relatado é a combinação da vacina antimeningocócica B com vacinas de rotina (coqueluche-difteria-tétano-poliovírus inativado, hepatite B, Haemophilus influenza e antipneumocócica) com aumento da reatogenicidade e maior risco de crise febril. Um estudo atestou que 77% (1912 de 2478) dos bebês apresentaram febre de 38,5°C ou superior após qualquer dose da vacina combinada, em comparação com 45% (295 de 659) após estas vacinas de rotina administradas isoladamente (102).

Da mesma forma, outros trabalhos demonstraram um risco temporariamente aumentado de convulsões febris após a aplicação das seguintes vacinas: contra a difteria, o tétano e a coqueluche; contra o sarampo, caxumba e rubéola combinada ou não com varicela e contra hemófilos e poliomielite (103) (104) (105). Contudo, o risco absoluto segue pequeno, afirmativa corroborada por um estudo retrospectivo que verificou que das mais de 430 mil crianças recentemente vacinadas contra difteria, tétano e coqueluche, apenas 7.191 apresentaram convulsões febris (106).

Outro trabalho indicou que o risco absoluto de convulsão febril após vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba foi de 25 a 34 por 100.000 crianças (103). Talvez a influência da susceptibilidade genética também se tenha repercutido nestes resultados (106). Importante destacar que existe a recomendação de um intervalo de 2-3 meses ou mais para retomar o esquema vacinal após uma convulsão febril. Tal intervalo tem o objetivo de avaliar a evolução da criança após a convulsão e diferenciar de outros distúrbios neurológicos que seriam contraindicações para vacinação ou que precisariam de atenção especial com respeito à vacinação (107) (14).

Quanto à deficiência de ferro como fator de risco para convulsão febril, alguns estudos indicaram uma certa relação, inclusive com indicação de tratamento caso se comprove deficiência de ferritina/ ferro no plasma. Em um estudo caso-controle com 100 crianças dos seis aos sessenta meses com convulsão febril e 100 crianças febris sem convulsões,

foi encontrado um nível consideravelmente menor de ferritina no grupo de estudo, sendo que este nível foi bem menor após o décimo dia da convulsão (108). Um estudo europeu de caso-controle com 50 crianças também demonstrou que a deficiência de ferro está associada à recorrência de convulsão febril (109). Assim como outro trabalho prospectivo com 150 crianças em que os níveis médios de ferritina foram substancialmente menores em crianças com história de uma primeira convulsão febril do que em controles (110). Uma metanálise e revisão sistemática conduzida em 2014 concluiu que os resultados combinados dos estudos de caso-controle sugerem que a anemia por deficiência de ferro está associada a um aumento moderado do risco de convulsões febris em crianças, particularmente em áreas com baixa a moderada prevalência de anemia (111).

Finalmente, outro estudo caso-controle, publicado em setembro de 2017 (112), incluiu 200 crianças com convulsões febris e comparou com 200 crianças sem convulsões. Entre os casos, 93 (46,5%) crianças com convulsão febril e 56 (28%) crianças do grupo controle apresentavam anemia por deficiência de ferro. O ferro é uma peça chave em várias transações metabólicas e é fundamental em diversos complexos enzimáticos envolvidos em reações neuroquímicas. Sua deficiência pode, inclusive, causar sintomas neurológicos e alterações comportamentais. Provavelmente mais estudos serão publicados e novas condutas terapêuticas direcionadas serão normatizadas (112).

Como o zinco é um relevante modulador na via de síntese do GABA, alguns estudos sugeriram a hipótese de que sua deficiência tem relação com as convulsões febris. A redução da inibição dos receptores de GABA na vigência da febre resultaria em excitabilidade neuronal e crises febris. Um estudo caso-controle foi realizado com 100 pacientes com idades entre seis meses e seis anos, sendo 50 com convulsões febris. O nível médio de zinco sérico foi significativamente menor no grupo com história de convulsão febril (113). Uma revisão sistemática de 2015, após análise de 20 trabalhos sobre zinco e convulsão febril, concluiu que um baixo nível deste elemento entre as crianças pode ser considerado como um fator contribuinte para convulsão febril (114).

Há divergências entre as pesquisas publicadas sobre a correlação entre epilepsia / convulsões febris e deficiência ou sobrecarga de oligoelementos. Uma metanálise estudou 60 artigos sobre o tema e foram significativamente reduzidas as concentrações

sélicas de zinco ($P = 0,018$) e selênio ($P = 0,012$) em pacientes com convulsões febris em comparação com os controles (115)

O aumento de risco de convulsão febril em crianças portadores de rinite alérgica e doença atópicas também foi sugerido em alguns trabalhos (116) (117). Uma pesquisa publicada em 2014 com 1304 crianças por Lin WY et al (117) identificou uma incidência maior nas crianças com história de convulsão febril em relação aos controles de rinite alérgica. Entretanto, mais análises são necessárias para explorar uma possível ligação entre os dois problemas (117).

Escassos estudos se centralizaram nos efeitos do meio ambiente, status econômico da família e nível educacional dos pais. Algumas pesquisas sugeriram uma ligação entre o risco da primeira convulsão febril e a educação parental ou o nível socioeconômico da família (118). Um estudo prospectivo comparou 103 crianças com história de convulsão febril com 193 controles e sugeriu que o grau educacional das mães seria condição facilitadora para convulsão febril, assim como a permanência em creches (119). Já outro trabalho coordenado por Verity et al não demonstrou associação sólida entre o risco da primeira crise febril e o estado educacional dos pais ou seu perfil socioeconômico (120). Talvez o baixo grau socioeconômico dificulte o acesso a serviços médicos, resultando em um controle insatisfatório da febre ou das doenças febris, com aumento do risco de convulsões. Além disso, os pais podem não apresentar conhecimentos apropriados sobre a gestão da febre, adotando medidas inadequadas, como por exemplo, a utilização de meios físicos (cobertas, banhos de água fria, álcool) para diminuir a temperatura corporal, que poderia facilitar o desenvolvimento de crises febris (121).

Outros trabalhos propuseram que o uso de anti-histamínicos está relacionado com maior risco de convulsões febris. Um estudo descritivo foi realizado de abril de 2009 a fevereiro de 2011 com 250 crianças admitidas por convulsões febris. Elas foram divididas em dois grupos de acordo com a administração de anti-histamínicos no início da febre. O tempo decorrente entre a detecção da febre até o aparecimento de crises foi significativamente mais curto no grupo anti-histamínico e a duração das convulsões foi significativamente maior no grupo anti-histamínico do que no grupo não histamínico. Não houve diferença significativa no tempo, desde a detecção de febre até o início do ataque ou a duração da convulsão entre pacientes que receberam um anti-histamínico de

primeira geração e aqueles que receberam um anti-histamínico de segunda geração. Foi sugerido que estas medicações podem potencialmente perturbar o sistema histaminérgico central anticonvulsivo e aumentar a excitabilidade neuronal (122).

Os resultados deste estudo foram apoiados por outro trabalho que investigou o uso de drogas, incluindo antagonistas de histamina H1, em crianças com convulsões febris. Nesse estudo, os antagonistas de histamina H1 foram administrados em 10 (45,5%) dos 22 pacientes com convulsões febris e em 10 (22,7%) de 44 indivíduos controle (123). Resultados semelhantes foram reproduzidos em outros estudos, em que o tempo decorrente da detecção de febre até o início da convulsão febril foi significativamente menor e a duração da convulsão foi significativamente maior em pacientes que usaram anti-histamínicos (124) (125).

1.6 Clínica e Classificação

A semiologia da crise epiléptica é a forma mais eficaz de identificar o tipo de convulsão ocorrida por pacientes portadores de epilepsia. Contudo, a semiologia da crise convulsiva febril foi detalhada em poucas pesquisas (126). É preciso destacar que um fator influenciador na descrição semiológica exata da crise é que a maioria das crises febris ocorre no domicílio e causa grande ansiedade e temor nos pais, dificultando a descrição da sintomatologia, duração e circunstâncias envolvidas (127). Muitas convulsões focais em bebês e crianças pequenas, inclusive, podem ser confundidas com crises generalizadas (128).

As convulsões febris são divididas nos seguintes três grupos distintos: convulsão febril simples, convulsão febril complexa e estado epiléptico febril (65). Uma convulsão febril simples é uma convulsão generalizada, ocorre uma vez em um período de 24 horas e tem duração menor que 15 minutos. Este tipo de convulsão representa 70-75% das convulsões febris. Quando classificada como simples, o tipo mais comum é o tônico-clônico generalizado, todavia crises atônicas e tônicas também podem ocorrer. Geralmente as crises envolvem os músculos faciais e respiratórios. Embora o conceito informe que a duração de uma convulsão febril simples pode chegar até 15 minutos, elas comumente são muito mais curtas, com uma duração média de três a quatro minutos (65) (129). Na maioria das vezes há um período pós-ictal curto caracterizado

por confusão mental, agitação psicomotora ou sonolência. Uma fase pós-ictal prolongada deve alertar para um diagnóstico alternativo como infecção do sistema nervoso central ou lesão estrutural encefálica (129).

Uma convulsão febril complexa é uma convulsão focal ou localizada em uma parte determinada do corpo, tem duração maior que 15 minutos, mas inferior a 30 minutos ou é uma convulsão febril que recorre em um período de 24 horas. Este padrão ocorre em 20-25% das crianças com história de convulsões febris e é mais comum em crianças mais jovens ou lactentes com algum atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (129).

O status febril epiléptico é uma convulsão febril prolongada com duração superior a 30 minutos (130). Regularmente, o status febril representa 5% das convulsões febris, 25% do total de status epilépticos na infância e mais do que 2/3 das causas de status epilépticos nos primeiros dois anos de vida (68) (131) (132). Crianças com passado de status febril epiléptico são mais inclinadas a ter uma história familiar de epilepsia e um exame neurológico prévio anormal. O status epiléptico é comumente focal e em crianças pequenas (com idade média de 1,3 anos), além disso, é usualmente a primeira apresentação da convulsão febril nestes pacientes (133).

Recentemente, apareceu uma 4ª classificação pormenorizando um subconjunto de convulsões febris complexas chamadas de convulsão febril plus, que são convulsões febris simples que ocorreram mais de uma vez em um período de 24 horas (65).

Uma convulsão febril inicial simples também pode ser seguida de convulsões febris complexas, mas a grande parte das crianças que apresentam convulsões febris complexas mantém este padrão de crises desde o início. Uma primeira convulsão febril complexa não significa necessariamente que todas as crises subsequentes serão complexas (134). A paresia de Todd ou hemiparesia transitória, que ocorre após uma crise febril complexa ou focal, é rara, sendo descrita em 0,4 a 2% dos casos (134) (116).

Enfim, as crises febris frequentemente são generalizadas ou simples do tipo tônico-clônica, hipotônica ou clônica, de curta duração e com sintomas pós-ictais discretos. Eventualmente, a crise febril se apresenta de forma focal, de longa duração ou com sinais neurológicos pós-ictais, sendo denominada complicada ou complexa (135) (136) (137). A maior parte das crianças apresentam crises febris no primeiro dia da doença e,

em certos casos, é a primeira manifestação da doença. A intensidade da febre associada às convulsões febris é variável e depende do limiar de convulsão da criança. Geralmente a temperatura é igual ou superior a 39°C e aproximadamente 25% das crises surgem na temperatura entre 38°C e 39°C (61).

As crises febris são conhecidamente, em sua maioria, não causadoras de déficits neurológicos maiores ou sequelas neurológicas. Nos casos clínicos relatados em que houve danos cerebrais permanentes ou graves após uma convulsão febril, eles foram associados à etiologia neuroinfecciosa subjacente ou o paciente já tinha anormalidades neurológicas preexistentes. Excepcionalmente, convulsões febris de duração incomun podem resultar em seqüelas neurológicas. O estatus febril epiléptico, como qualquer crise demorada, pode resultar em dano cerebral, especialmente se as terapias anticonvulsivantes foram administradas tardiamente. Embora as convulsões febris em sua maioria não causem déficits neurológicos, há risco de convulsões febris recorrentes e potencialmente risco de desenvolver epilepsia, como será abordada adiante na seção sobre prognóstico de epilepsia (65).

Trabalho realizado com 381 crianças com passado de convulsão febril, sendo 287 com convulsões febris simples e 94 com convulsões febris complexas, avaliou o progresso acadêmico, inteligência e comportamento das crianças aos 10 anos de idade. A conclusão foi de que as crianças que tiveram convulsões febris foram tão bem nos testes quanto às outras crianças sem história de convulsão febril. Resultado semelhante foi encontrado comparando crianças com convulsões febris simples e aqueles com convulsões febris complexas separadamente. Além disso, as crianças com episódios recorrentes de convulsões febris tiveram resultados semelhantes aos das crianças com apenas um episódio (138).

Trabalho adicional com esta temática foi conduzido na cidade Tainan (139). Um total de 103 crianças com passado de convulsão febril foi acompanhado até os seis anos de idade e comparadas com controles sem convulsão febril. Foram realizados testes neurocognitivos, testes de atenção, de comportamento e avaliado seus desempenhos escolares. A conclusão foi de que a crise febril na primeira infância não tem efeitos adversos sobre o comportamento, o desempenho escolar e a atenção neurocognitiva.

Pelo contrário, o grupo com convulsão febril demonstrou um controle significativamente melhor da distração e atenção na idade escolar (139).

Outro estudo conduzido em 2013 teve como objetivo determinar se a primeira convulsão febril tem efeitos prejudiciais no desenvolvimento. Neste trabalho, foram analisadas 159 crianças (de seis meses a cinco anos) com convulsão febril e comparadas com 142 controles através de medidas de cognição, habilidades motoras e comportamento adaptativo. Os pacientes foram avaliados no prazo de um mês e um ano depois da primeira crise. O desempenho não diferiu entre os casos e os controles em termos de cognição, habilidades motoras ou comportamento adaptativo (140). Por último, um estudo baseado na população examinou 18.276 dinamarqueses nascidos entre 1977 a 1983. Destes, 507 (2,8%) apresentaram registro de hospitalização por convulsões febris e houve pouca associação entre convulsões febris e função cognitiva (141).

1.7 Diagnóstico Diferencial

Calafrios febris diversas vezes causam confusão diagnóstica até mesmo em profissionais de saúde. Estes são movimentos oscilatórios rítmicos finos de mãos, geralmente bilaterais, sendo raros de musculatura facial ou respiratória. Não há distúrbio da consciência e são suprimidos pelo toque, enfim, através de um exame clínico mais acurado, é possível diferenciar.

Um considerável e preocupante diagnóstico diferencial é a possibilidade da convulsão estar associada a uma infecção do sistema nervoso central (meningite, encefalite e meningoencefalite). Tais infecções podem iniciar a sintomatologia na forma de crises convulsivas sem sinais de irritação meníngea, como rigidez de nuca, sinal de Kernig e Brudzinski, principalmente em lactentes (142). Contudo, a suspeita de neuroinfecção é sempre realizada quando a criança apresenta outros sinais e sintomas, como alteração do nível de consciência, exantema petequial e convulsões múltiplas. Em uma revisão com 503 crianças com diagnóstico de meningite, nenhuma teve convulsão como único sintoma (143).

Diversos autores descreveram sinais de alerta para o diagnóstico diferencial de infecção do sistema nervoso central em casos de convulsão febril. Os sinais e sintomas mais

importantes foram: história de irritabilidade, redução do apetite ou letargia, convulsões febris complexas; qualquer sinal físico de meningite ou encefalite (fontanela abaulada, rigidez de nuca, fotofobia, sinais neurológicos focais); consciência alterada de forma prolongada no pós-ictal ou déficit neurológico prolongado (maior que 1 hora) e tratamento prévio ou atual com antibióticos (68) (144) (24) (27).

Outro ponto importante de alerta para infecção do sistema nervoso central é a imunização incompleta em crianças de 6 a 18 meses contra *Haemophilus influenzae b* e *Streptococcus pneumoniae*, sendo necessário sempre avaliar o cartão vacinal. Além disso, é preciso atentar que sintomas e sinais de irritação meníngea, como meningismo e fotofobia, podem estar ausentes em meningite numa criança menor de dois anos.

As síncopes febris similarmente entram nas hipóteses diferenciais. A síncope é a perda transitória de consciência com consequente incapacidade de manter o tônus postural, seguido de recuperação espontaneamente após poucos segundos e sem risco de sequelas (145). A síncope situacional é habitual na população infantil e ocorre em diversas circunstâncias como estresse emocional, hiperventilação, na perda de fôlego ou apnéia, no banho quente, na tosse e na micção ou defecação (146). A síndrome de Brugada é uma canalopatia hereditária autossômica dominante cujo genótipo mais comum é determinado pela mutação do gene SCN5A. Esta síndrome pode causar síncopes recorrentes em contexto febril, raramente na infância, devido uma arritmia ventricular específica cujo fenótipo típico pode ocorrer apenas em contextos febris (147).

Outras possibilidades no diagnóstico diferencial a serem consideradas são: o delírio febril, quando a criança se encontra confusa de forma transitória associado à febre e os casos da criança já portadora de epilepsia previamente que descompensa em momentos de infecções febris (148).

Por último, diversas síndromes epilépticas raras podem se apresentar com quadro inicial de convulsão febril. Tais síndromes podem variar de quadros mais leves como a epilepsia com convulsões febris plus (GEFS +) até quadros graves como a Síndrome de Dravet (149).

A GEFS + foi relatada pela primeira vez em 1997, após a constatação de um padrão de convulsões febris seguido posteriormente pelo desenvolvimento de várias síndromes epiléticas de fenótipos distintos com história familiar positiva em pelo menos dois membros da mesma família. Geralmente a criança persiste com crises febris após a idade de 06 anos e em seguida inicia uma epilepsia com múltiplos tipos de crises generalizadas não provocadas de prognóstico variável (149) (150). Esta síndrome tem uma provável herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Diversos genes foram listados como envolvidos, como o SCN1A, SCN1B e o GABRG2, contudo apenas 11,5% das famílias com história positiva tiveram as mutações confirmadas (151) (152).

A síndrome de Dravet foi referenciada pela primeira vez em 1978 e trata-se de uma síndrome que pode se iniciar com convulsões febris a temperaturas modestas no primeiro ano de vida, geralmente generalizadas ou hemiclônicas com evolução para status epilético repetidas vezes. Segue-se uma regressão do desenvolvimento neuropsicomotor já evidente antes do segundo ano de vida. Os exames complementares como eletroencefalograma e ressonância de crânio são inicialmente normais, no primeiro ano de vida (153) (154). A partir do segundo ano de vida, começam a surgir outros tipos de crises epiléticas não provocadas (mioclônica, ausência atípica, tônica e clônica) com frequente status epilético. Com as crises espontâneas refratárias, a criança inicia uma regressão do desenvolvimento com sintomas comportamentais na forma de traços autistas, hiperatividade e desabilidade intelectual (155). A mutação no gene SCN1A é responsável por mais de 60% dos casos da síndrome que pode ser transmitido de forma autossômica dominante, entretanto até 80% dos casos podem ser originados de uma mutação “de novo” que também pode envolver os genes SCN1B e o GABRG2 (156). Pequenos e grandes rearranjos cromossômicos podem causar a síndrome em 2-3% dos casos (157).

A síndrome PCDH19 é outra entidade que se assemelha à Síndrome de Dravet com possibilidade de quadro inaugural na forma de crises convulsivas febris em média aos 10 meses de vida. A síndrome é limitada ao sexo feminino e pode cursar posteriormente com crises predominantemente generalizadas, tônico-clônicas, ausências, mioclônicas, clônicas, atônicas e até focais associadas a um grau de comprometimento cognitivo de

leve a grave. A frequência das convulsões tende a reduzir com a idade e até 1/3 dos pacientes podem ficar livre de crises (158).

A Síndrome epiléptica hemiconvulsão-hemiplegia é uma enfermidade que também pode iniciar-se após uma convulsão em vigência de febre em crianças abaixo de quatro anos, com pico nos primeiros dois anos de vida. Geralmente a criança previamente normal tem uma convulsão hemiclônica prolongada seguida de hemiparesia que pode permanecer em 80% dos casos. O EEG irá demonstrar atividade rítmica de ondas lentas a 3-4hz ou pontas no hemisfério contralateral. O status epiléptico é comum e a etiologia é variável desde casos sintomáticos como idiopáticos (159).

A síndrome FIRES ou Síndrome da epilepsia associada à infecção febril ou ainda encefalopatia epiléptica refratária induzida pela febre é uma síndrome que acomete escolares saudáveis caracterizada por crises epilépticas refratárias em status durante ou dias depois de uma doença febril. As crises habitualmente são focais na forma de desvio oculo-cefálico, automatismos orais e manuais e movimentos clônicos de face e extremidades. Após meses de evolução, o estudo de ressonância nuclear magnética de crânio rotineiramente demonstra lesões com hiperintensidade em T2 e a atrofia das estruturas mesiais temporais, lembrando que em 50% dos casos, a ressonância permanece normal. A causa geralmente não é conhecida e os marcadores inflamatórios comumente estão normais. Na maioria a terapia é ineficaz, sendo a dieta cetogênica a que apresentou melhores resultados. As convulsões podem continuar por semanas a meses com redução posterior gradual, contudo quadro de status intermitentes podem ocorrer. O prognóstico final é pobre com declínio cognitivo e morte em até 30% dos casos (160) (161) (162) (163).

1.8 Exames complementares

Correntemente não são necessários exames laboratoriais nos casos de convulsão febril simples, ou seja, não precisam ser solicitados rotineiramente exames de eletrólitos, glicose e hemograma (164). Solicita-se apenas nas situações em que não foi encontrado o foco da febre e ainda procura-se uma etiologia, assim como nos pacientes com quadro associado de vômitos, diarreia, desidratação e edema (165) (164). Não há evidências que sugere que essa rotina de exames laboratoriais seja oportuna na avaliação da

criança com crise febril simples, além disso, qualquer alteração laboratorial é rara (166) (167) (168) (169) (170). Em uma série retrospectiva envolvendo 379 crianças com idades compreendidas entre os dois e os vinte e quatro meses admitidas por convulsão febril, a bacteremia ocorreu em apenas oito pacientes (2,1%). Os organismos encontrados foram *Streptococcus pneumoniae* em sete casos e *Streptococcus* do grupo A em um caso, isto antes da ampliação da cobertura vacinal para *S. pneumoniae* (92).

Atenção especial deve ser dada ao nível de sódio sérico, visto que a hiponatremia pode ocorrer em casos de crises febris complexas, repercutindo na duração e recorrência da crise febril (116) (171) (172). Em um estudo prospectivo de 69 crianças com convulsões febris, os níveis séricos de sódio foram frequentemente inferiores ao normal (52% tinham níveis <135 mmol/l). O nível médio (134,4 +/- 0,4 mmol/l) foi significativamente menor em comparação com um grupo de crianças sem febre (140,6 +/- 0,4 mmol/l, n = 23) e em comparação com o grupo com febre, mas sem convulsões (137,6 +/- 0,6 mmol/l, n = 31). Por isso, sugere-se a medição do sódio sérico na criança com crise febril (171).

Da mesma maneira, não existe indicação rotineira de exames de imagem ou eletroencefalograma (EEG) em casos de convulsão febril simples e complexa (165) (173).

A punção lombar é fortemente recomendada nos pacientes menores de doze meses admitidos devido à primeira convulsão febril, visto que nesta idade os sinais de irritação meníngea geralmente estão ausentes e principalmente se o status vacinal for desconhecido ou incompleto. O estudo líquórico também é uma opção caso a criança tenha usado antibiótico previamente, o que pode mascarar uma infecção do sistema nervoso central (164). A *American Academy of Pediatrics* também alerta para considerar a punção líquórica em crianças entre doze e dezoito meses pelos motivos referidos ou manter o paciente hospitalizado por, no mínimo 24h, para se avaliar a evolução da criança (164). Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou 205 crianças entre seis e onze meses submetidas a punção lombar e o risco encontrado de meningite bacteriana foi extremamente baixo, contudo este risco aumenta em casos de convulsão febril complexa (174) (143). Outro conjunto de trabalhos também evidenciou similarmente o baixo risco de meningite em casos de crianças apenas com a convulsão

febril, sem outros sintomas encefalopáticos associados (24) (175) (176) (177) (178). Cerca de 25% das crianças com meningite terão convulsões antes ou após a apresentação inicial, mas praticamente todas elas posteriormente terão outros sinais e sintomas de meningite como distúrbio da consciência, sinais de irritação meníngea e exantema petequial, quando se deve realizar a punção liquórica (143).

A meningite bacteriana ainda precisa ser afastada nas regiões sem acesso a imunização adequada ou em países em desenvolvimento e também nas crises febris em crianças acima de cinco anos (179) (168).

Os *guidelines da Royal College of Physicians and the British Paediatric Association* recomenda que a punção lombar seja realizada em casos de sinais de meningismo ou em casos de crianças persistentemente sonolentas ou irritáveis, nas crises prolongadas maiores que 30 minutos, assim como no paciente com história de uso prévio de antibióticos (11) (168) (180).

A punção lombar igualmente precisa ser considerada em casos de convulsão febril após o segundo dia da doença e em casos de status epiléptico febril (181) (182)

Estudo publicado na *Pediatrics Neurology* investigou a prevalência de meningite bacteriana em crianças de seis a dezoito meses que apresentaram um primeiro episódio de convulsões com febre. Foram analisados os perfis clínicos de 497 crianças, sendo que a punção lombar foi realizada em 199 (40,04%) crianças. A prevalência de meningite foi apenas de 2,4% em crianças com primeira convulsão febril, 0,86% em convulsões febris simples e 4,81% em convulsões febris complexas. Os preditores mais significativos que podem alertar sobre a necessidade de punção liquórica foram a duração das convulsões em mais de 30 minutos, a presença de sonolência pós-ictal prolongada e os déficits neurológicos focais (25).

A realização de um eletroencefalograma (EEG) dentro de 24 horas após a crise febril pode exibir um traçado de base lento, o que pode dificultar a identificação de atividade epiléptica. Tal alteração pode persistir por até 07 dias após a crise febril. Pelo menos 30-40% dos eletroencefalogramas obtidos dentro de uma semana de um status febril epiléptico conterão anormalidades, incluindo desaceleração focal (183) (184). A

incidência relatada de anormalidades no EEG em crianças com convulsão febril em diversos estudos variou entre 2% a 86% (183) (185) (186)

O encontro de anormalidades epilépticas no eletroencefalograma interictal indica um maior risco de desenvolver epilepsia futura ou crises afebris conforme alguns autores, contudo não modifica a conduta quanto à convulsão febril. Como existem diversas síndromes que se iniciam com convulsão febril, a utilidade do EEG merece ser discutida (187) (188). Por isso, a *American Academy of Pediatrics* recomenda a realização do EEG apenas nos casos de convulsão febril complexa ou atípica para prever o risco de epilepsia ou nas crianças com fatores de risco para epilepsia futura como atraso neuropsicomotor (4) (189) (190)

Muitos estudos detectaram anormalidades variadas no EEG em pacientes com passado de convulsão febril e sugeriram um risco de epilepsia futura em caso de detecção de anormalidades epileptiformes (121) (191). Joshi C et al (192) encontrou anormalidades em aproximadamente 39% das 175 crianças estudadas. Wo SB et al (186) concluiu em seu trabalho com 36 crianças que as descargas epileptiformes nos eletroencefalogramas de pacientes com convulsões febris são fatores de risco preditivos importantes para o desenvolvimento da epilepsia. Conclusão corroborada por outro estudo que demonstrou que as anormalidades epilépticas paroxísticas, principalmente frontais, aumentam o risco de epilepsia futura em pacientes com passado de convulsões (185).

As crises múltiplas dentro de 24 horas são preditivas de EEG anormal e as anormalidades são mais comuns em crianças com convulsões febris complexas do que simples (43 contra 28%) (193).

Uma análise mais ampla com 676 crianças encontrou anormalidades paroxísticas no EEG em 22% das crianças com história de convulsão febril. As crises focais e as crises com duração mais extensa foram associadas com mais frequência a anormalidades no EEG. O número de convulsões febris anteriores também foi relacionado a uma taxa crescente de anormalidades no EEG, sendo que 18% das crianças sem crises prévias a 63% das crianças com quatro ou mais convulsões anteriores tiveram alterações paroxísticas no EEG. Pacientes com anormalidades motoras prévias similarmente apresentaram mais anormalidades eletrográficas (194) .

Contudo, outro estudo retrospectivo de pacientes entre seis a sessenta meses neurologicamente saudáveis ou ligeiramente atrasados com história de convulsão febril avaliou o eletroencefalograma e seu valor no prognóstico epilético. Das 154 crianças atendidas, 20 (13%) crianças desenvolveram epilepsia e o eletroencefalograma anormal foi observado em apenas 20% (4/20) destas e 13% (17/134) dos paciente sem epilepsia. Enfim, o EEG teve um baixo valor preditivo (195).

Outro estudo concluiu que a capacidade de constatação de anormalidades epiléticas de um EEG precoce em criança com convulsão febril complexa é equivalente à taxa demonstrada de anormalidades em crianças com convulsões febris simples, ou seja, a prática rotineira de obter um EEG inicial em crianças neurologicamente normais com convulsões febris complexas não seria justificada (196).

As descargas epiléticas em pacientes com passado de convulsão febril como descrito acima não são incomuns. Outros trabalhos concluíram que estas descargas tendem a aparecer entre 3-5 anos e desaparecem ao redor dos 4-8 anos de idade (14). Podem afetar 40-50% das crianças no ensino fundamental e até 70% das crianças com nove anos e passado de convulsão febril, principalmente em casos de crises complexas e frequentes (14).

Mesmo estudos que incluíram crianças com convulsões complexas e/ou aqueles com doenças neurológicas pré-existentes (um grupo de crianças com maior risco de desenvolver epilepsia) não conseguiram demonstrar que o eletroencefalograma tem valor preditivo no desenvolvimento da epilepsia (197). A conclusão destes outros trabalhos foi diferente dos demais citados acima, definindo que as anormalidades do eletroencefalograma não podem prever risco de epilepsia futura ou recorrências das crises febris, permanecendo a utilidade do eletroencefalograma ainda controversa (14) (198) (199) (200) (12)

Os exames de imagens nas convulsões febris habitualmente são indicados apenas se a criança apresentar achados ou sintomas anormais ao exame neurológico (ex.: hemiparesia, macrocefalia, ataxia, alteração do estado mental persistente, assimetria de pares cranianos, cefaleia persistente, etc) ou possuir história de trauma recente (201) (164) (202) (4). Caso não possuam outros sintomas ou sinais associados à convulsão

febril, raríssimos pacientes apresentarão patologia estrutural intracraniana identificada por exames de imagem (203) (65) (204) (205). Nenhum estudo foi publicado apoiando a necessidade de tomografia de crânio ou ressonância na avaliação inicial de crianças com convulsão febril simples sem achados focais. E ainda, alguns trabalhos associam a realização de tomografia de crânio repetidas com câncer (164) (206).

Já a ressonância nuclear de crânio deve ser considerada de forma rotineira para pacientes com história de convulsões febris prolongadas devido à possível e controversa associação entre convulsões febris prolongadas e esclerose mesial temporal (207) (16) (208) assim como deve ser indicada caso o paciente tenha algum achado focal ao exame neurológico (26). O propósito seria identificar o mais precoce possível estes pacientes e avaliar a necessidade de tratamento com medicamentos antiepilépticos. Além disso, abre-se a possibilidade de uma identificação antecipada de pacientes refratários que são candidatos à cirurgia para epilepsia e define-se com mais exatidão seu prognóstico (209).

Um estudo de coorte prospectivo, realizado entre 1999 e 2004, estudou a ressonância nuclear magnética de crânio de crianças com passado de primeira crise convulsiva febril. Das 159 crianças estudadas, foram encontradas anormalidades de imagem em 12,6% (N = 20). Oito das 54 com crise complexa apresentaram anormalidades de imagem em comparação com 12 das 105 com crise febril simples. Comparando com as crianças com crises simples, as crianças com crises complexas e prolongadas (N = 14) apresentaram maior probabilidade de ter uma anormalidade na imagem. Os dados sugeriram que achados anormais na ressonância reduzem o limiar para novas crises febris (210).

Outro trabalho sugeriu que pacientes com passado de convulsões febris prolongados e focais podem ocasionalmente evoluir para lesão aguda do hipocampo com posterior atrofia do hipocampo, contudo o estudo foi realizado com apenas 27 crianças (211). Contrariando estes trabalhos anteriores, uma pesquisa retrospectiva com 268 crianças entre seis e sessenta meses de idade submetidas a exames de imagem após uma convulsão febril, apenas quatro apresentaram anormalidades, sendo que três destes pacientes cursavam com exame neurológico alterado. A conclusão foi de que poucos

pacientes com convulsão febril têm patologia intracraniana a suspeitar se ausência de outros sinais ou sintomas (203)

Trabalho conduzido pelos investigadores da *FEBSTAT* demonstrou que em 22 dos 119 pacientes com passado de crise convulsiva febril prolongada foi encontrada má-rotação do hipocampo, concluindo que já existia uma anormalidade prévia às convulsões (133) (65). Outros estudiosos também demonstraram que o estado febril prolongado epiléptico pode levar à lesão do hipocampo e subsequente perda de volume e esclerose do hipocampo como observado em imagens de seguimento em um ano (65) (212) (213).

1.9 Manejo agudo da crise convulsiva febril

O tratamento agudo da crise convulsiva febril segue parâmetros semelhantes ao manejo de qualquer crise convulsiva, independente da causa, ou seja, priorizam-se a avaliação ABC (via aérea, respiração e circulação) e as medicações abortivas da crise. Alertando que a maioria das crises convulsivas febris é de curta duração (2-3 minutos) e comumente a criança chega ao hospital já em período pós-ictal (135) (11).

No manejo geral deve-se monitorizar os sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação arterial de oxigênio); administrar oxigênio se saturação menor que 92%, tratar distúrbios acidobásicos e avaliar a indicação de bolus de glicose a 25%. Importante manter uma via aérea adequada imediatamente se ocorrer comprometimento respiratório, e o tratamento de suporte (como oxigênio e ventilação mecânica) deve ser introduzido conforme necessário. Um acesso intravenoso seguro precisa ser estabelecido visando à possibilidade de coleta de exames e para administração de medicamentos. O socorrista médico precisa realizar um exame neurológico rápido e tentar realizar uma classificação preliminar do tipo de status convulsivo (11).

Deve-se buscar a origem ou foco da febre, com atenção especial em afastar infecções do sistema nervoso central. Na história clínica, os acompanhantes devem ser questionados sobre os antecedentes familiares de convulsões febris ou epilepsia, imunizações, uso recente de antibióticos, fenomenologia ictal, duração da convulsão, uso prévio de anticonvulsivos, estado pós-ictal e quaisquer sintomas focais ou de alerta. No decorrer

do exame físico, deve-se prestar atenção à presença de sinais meníngeos e ao nível de consciência da criança e se necessário, coletar exames investigativos (169).

Como medicações de primeira linha, estão os benzodiazepínicos, dentre eles o diazepam, o midazolam e o lorazepam. As seguintes vias de administração foram aprovadas nos estudos: diazepam (endovenoso, via retal ou intraósseo), midazolam (endovenoso, intraósseo, intramuscular, sublingual, retal e nasal) e lorazepam (endovenoso, intraósseo, retal e nasal). Contudo, nem todas as vias estão disponíveis, a depender do país de origem (tabela 1.1) (107) (214). Deve-se também ter atenção com o nível glicêmico e se necessário administrar soro glicosado a 10% 5-10ml/Kg em bolus caso glicemia abaixo de 60 (215).

Uma revisão sistemática publicada em 2010 comparou a eficácia e os efeitos adversos entre o midazolam não intravenoso (bucal, intranasal, intramuscular, retal) e o diazepam endovenoso (216). Foram incluídos seis estudos com 774 indivíduos e a conclusão foi de que o midazolam não intravenoso é tão eficaz quanto o diazepam endovenoso, além disso, o midazolam bucal foi superior ao diazepam retal no controle das crises. As complicações respiratórias que requeriam intervenção foram semelhantes entre as duas drogas, independentemente da via de administração (216).

Quanto à sequência de drogas, embora existam muitos protocolos acessíveis para o tratamento do status epiléptico na criança, os dados comparativos são limitados e essas abordagens não foram validadas por ensaios clínicos maiores (217). Geralmente, a terapia inicial é feita com um benzodiazepínico, seguindo-se com fenobarbital, fenitoína, coma induzido por midazolam contínuo até tiopental contínuo (218)

Quanto ao combate da febre, não existe recomendação exata por algum antitérmico específico. Porém, é consenso que o uso de meios físicos para baixar a temperatura não é recomendado, como banhos, panos umedecidos e álcool (219)

Droga	Via	Dose	Uso
Diazepam	Retal	0,5mg/Kg/dose	Na crise
	Endovenoso/ Intraósseo	0,2-0,5mg/kg/dose	Na crise
Midazolam	Endovenoso/ Intraósseo/	0,2-0,7 mg/Kg de ataque	Na crise e manutenção nas
	Intramuscular	1-18 ug/kg/min de	crises refratárias ao
	Sublingual	manutenção	fenobarbital e
	Nasal		fenitoína.
Fenobarbital	Endovenoso/ Intraósseo	20mg/kg/dose de ataque	Na crise refratária aos benzodiazepínicos
	Endovenoso	20mg/kg/dose de ataque 4-10mg/kg/dia de manutenção	Na crise refratária ao fenobarbital
Tiopental	Endovenoso	0,5-8mg/Kg/dose de ataque 1-14mg/Kg/h de manutenção	Na crises refratária ao midazolam contínuo

Tabela 1.1 Antiepilépticos usados no manejo agudo da convulsão febril

1.10 Tratamento profilático da convulsão febril

Apesar do bom prognóstico geral, com baixos riscos de progressão para epilepsia, em muitos casos há indicação de tratamento profilático com objetivo de se evitar danos hipóxicos ou lesões inerentes à crise convulsiva, assim como o status epiléptico (220) (221) (135)

É necessário avaliar os elementos relacionados com a recorrência da convulsão febril e o risco de evolução futura para epilepsia, antes de decidir pelo tratamento profilático. Por exemplo, o tratamento profilático deve ser avaliado nos casos de convulsões febris complexas e prolongadas ou famílias muito ansiosas (222). No entanto, dada à natureza benigna das convulsões febris recorrentes, há consenso geral de que os riscos do tratamento de drogas anticonvulsivas superam os benefícios potenciais para a maioria dos pacientes (173).

Desta forma, existem duas modalidades de tratamento profilático, o de uso contínuo e o de uso intermitente apenas nos episódios febris por 48h. A decisão inicial é sempre pelo regime profilático intermitente, reservando o tratamento contínuo apenas para casos de falha no intermitente com recorrência frequente de crises febris complexas, status epiléptico recorrente e crises repetidas com febre baixa (135) (222) (14). A escolha pelo tratamento contínuo segue como última escolha, pois diversos estudos determinaram que os efeitos adversos das drogas podem superar os benefícios (165) (209) (4) (223).

Dentre as medicações citadas para uso profilático intermitente estão o clobazam e o diazepam. E para uso profilático contínuo os citados na literatura como eficazes são o valproato de sódio, primidona e o fenobarbital (tabela 1.2) (209). A justificativa para o uso por apenas 48h da modalidade descontínua é que a convulsão febril em 98% dos casos ocorre nas primeiras 24h da febre (11) (224). O tempo de tratamento profilático será por dois anos ou até os cinco anos de vida em período livre de convulsões (7) (225)

A *Japanese Society of Child Neurology* recomenda o uso de profilático intermitente nos seguintes casos: (1) crianças com histórico de convulsão febril prolongada durando 15 minutos ou mais, ou (2) crianças com crises febris recorrentes e pelo menos dois dos seguintes fatores: (a) crises focais ou repetidas dentro de 24 h; (b) anormalidade neurológica prévia ou atraso no desenvolvimento; (c) história familiar de convulsão febril ou epilepsia; (d) idade menor do que 12 meses; (e) convulsão dentro de 1 h após o início da febre; (f) crise febril com temperatura corporal menor do que 38°C (107). Considera-se como crises febris recorrentes elegíveis para o tratamento a história de três ou mais crises em seis meses e quatro ou mais em um ano (11). Enfim, nenhuma terapia anticonvulsiva contínuo ou intermitente é recomendada para crianças apenas com uma ou mais convulsões febris simples (173).

No Japão, foi produzido um consenso com orientações quanto ao tratamento profilático das convulsões febris. Neste trabalho, eles dividiram os pacientes em três categorias de tratamento: Categoria 1 – paciente sem indicação de medicação, Categoria 2 – paciente com indicação de medicação anticonvulsivante intermitente e Categoria 3 – paciente com indicação de medicação anticonvulsivante contínua. As categorias foram separadas baseando-se nos fatores de alerta para epilepsia futura e nos fatores facilitadores para novas crises febris (14) (224).

Os fatores de alerta para epilepsia futura são: anormalidades neurológicas ou atraso do desenvolvimento antes do início das convulsões febris; crises atípicas em que um ou mais das seguintes características estejam presentes (convulsões parciais, convulsões com duração superior a 15 min e convulsões recorrentes dentro de um período de 24 horas) e história familiar de epilepsia em pais ou irmãos. Já as condições relacionadas à recorrência das convulsões febris são: início da convulsão febril com menos de um ano de idade e história familiar de convulsão febril em um ou ambos os pais (14) (224).

Na categoria um estão os pacientes que tiveram apenas um ou dois episódios de crises febris e sem fatores de alerta para epilepsia. Na categoria dois estão os pacientes que preenchem qualquer um dos seguintes critérios: a) história de crise de longa duração (maior que 15 min de duração); b) dois ou mais fatores de alerta e um histórico de dois ou mais episódios de crises febris; c) crises febris frequentes durante um curto período de tempo (por exemplo, dois episódios em 12 h, três durante um período de seis meses ou quatro ao longo de um ano). Na categoria três são os pacientes com: a) história de dois ou mais episódios de convulsões febris com febre baixa (menor 38,0°C); b) história de crise prolongada durando mais que 15 min com dificuldade na administração de profilaxia intermitente (pais que não percebem o aparecimento da febre antes da convulsão); c) história de crise prolongada durando mais que 15 min com fracasso da prevenção intermitente administrada no tempo correto (14) (224).

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 406 crianças com idade média de 24 meses, comprovou que o diazepam administrado de 8/8h durante as doenças febris é seguro e eficaz no controle das crises febris recorrentes (221). A eficácia da profilaxia com diazepam intermitente em curto prazo, média de cinco doses, em convulsões febris também foi confirmada em um estudo prospectivo e controlado

com 289 crianças (226) e confirmado por outros trabalhos (227) (223). Uma metanálise revisou 40 artigos descrevendo 30 ensaios randomizados com 4256 participantes e concluiu que houve uma redução significativa das convulsões febris recorrentes com diazepam intermitente versus placebo (228).

Um estudo prospectivo acompanhou 32 crianças em tratamento com clobazam intermitente e comparou com 33 crianças tratadas com diazepam (229). O risco de convulsões febris recorrentes no grupo do diazepam foi 2,6 vezes maior do que os do grupo clobazam, além disso, o clobazam teve menos efeitos adversos, como sonolência, sedação, ataxia e irritabilidade (229). Outro trabalho prospectivo randomizado e controlado foi executado em crianças com desenvolvimento neuropsicomotor normal de seis meses a cinco anos com história de convulsões febris simples e eletroencefalograma normal. Os pacientes foram prescritos aleatoriamente com clobazam oral (37 casos) ou diazepam (35 casos) quando desenvolveram uma doença febril. Foram registrados 243 episódios de febre, incluindo 116 episódios no grupo clobazam e 127 episódios no grupo diazepam. A recorrência de convulsões ocorreu em dois (1,7%) indivíduos no grupo de clobazam e em quatro (3,1%) casos no grupo diazepam. Outro ponto importante foi que vinte casos (54%) no grupo diazepam e apenas cinco (14,2%) casos no grupo clobazam desenvolveram sonolência e sedação durante o período de tratamento (230). Outras pesquisas também chegaram à mesma conclusão quanto à eficácia e maior segurança de efeitos adversos do clobazam (231) (232) (233).

Inclusive, um estudo demonstrou ser o clobazam mais efetivo no controle das crises. Esta pesquisa analisou 150 crianças com idade entre 6-60 meses (durante outubro de 2000 a dezembro de 2003), com um ou mais episódios de crises febris. Eles foram randomizados em: grupo um com diazepam oral 0,3 mg/kg/dose a cada 8 horas por três dias e grupo dois com clobazam oral 1 mg/kg/dia dose única diária durante 3 dias. A recorrência de crises febris durante episódios de febre adequadamente tratados foi de 11,3% no grupo diazepam e de 3,1% no grupo clobazam. Neste estudo, o clobazam causou mais sedação, contudo teve a conveniência de uma dose diária (234).

O fenobarbital de forma contínua é menos indicado como profilaxia devido seus efeitos comportamentais e nas funções cognitivas, apesar da boa evidência de que reduz a

incidência de convulsões febris subsequentes, inclusive comparativamente com o diazepam intermitente (235) (222) (236) (237) (238) (239) (240). Um estudo com 145 casos confrontou a efetividade do fenobarbital contínuo em relação ao diazepam intermitente na convulsão febril e ambos apresentaram resultados semelhantes quando a redução das recorrências das crises febris (220). Outro estudo duplo-cego randomizado com 79 crianças foi realizado comparando a dose diária única de fenobarbital com placebo para prevenir uma convulsão recorrente após uma primeira convulsão febril simples e concluiu que houve uma diferença significativa na incidência de convulsões recorrentes entre os pacientes que receberam fenobarbital (236). Porém um trabalho publicado em 1976 chegou a questionar a eficácia do fenobarbital na prevenção da convulsão febril (241)

Um trabalho comparou três diferentes modos de tratamento na prevenção de recidivas de convulsões febris (fenobarbital, valproato de sódio e placebo) em um ensaio clínico randomizado com crianças dos seis meses aos quatro anos. Do total, 21 casos foram tratados com fenobarbital, 22 com valproato e 26 com placebo e acompanhados por uma média de 21 meses. Foram registrados 15 recaídas de convulsões febris em 14 crianças. Entre estas 14 crianças, uma havia sido tratada com valproato de sódio, quatro com fenobarbital e nove com placebo, levando a taxas de recaída estimadas de 4%, 19% e 35% respectivamente (242). Diferentes outros estudos também certificaram a validade do ácido valpróico contínuo nas convulsões febris. E, apesar dos seus efeitos hepatotóxicos, muitos o consideram como tratamento de escolha quando é necessário tratamento contínuo (239) (243) (244)

Quanto ao uso de antitérmicos na prevenção de novas convulsões febris, vários estudos randomizados obtiveram a mesma conclusão de que o uso sistemático a horários regulares não previne as crises febris, mas apenas devem ser usados em prol do conforto da criança (14) (107) (245) (246) (247) (248) (249) (222) (250)

Tabela 1.2 Antiepilépticos usados no tratamento profilático da convulsão febril (135) (222) (14) (224) (251) (252) (232)

Droga	Via	Dose	Uso
Diazepam	Retal	0,5-1mg/kg/dia	Intermitente por
	Oral	2x/dia	48h em 2 anos
Clobazam	Oral	1mg/kg/dia	Intermitente por 48h em 2 anos
Valproato de Sódio	Oral	15-60mg/kg/dia 2- 3x/dia	Por 1-2 anos ou até 5 anos de idade
Fenobarbital	Oral	3-5 mg/kg/dia 1- 2x/dia	Por 1-2 anos ou até 5 anos de idade

Um ponto não menos importante do tratamento é a orientação dos pais sobre o prognóstico da convulsão febril, seus riscos reais de recorrência, eficácia; efeitos adversos do tratamento medicamentoso e epilepsia futura, salientando que criança deve manter um ritmo de vida normal (135) e adotando a conduta conforme a individualidade de cada família (253). É importante destacar para os genitores que o tratamento pode impedir a recorrência das convulsões febris, contudo não existe evidência de que podem prevenir a epilepsia futura (173) (254).

1.11 Prognóstico de recidiva

A taxa de recorrência geral após primeira crise é de aproximadamente 30-37%. Esta taxa de recorrência aumenta em função de outros fatores clínico-epidemiológicos. Por exemplo, chega a próximo de 50% se a crise teve três características complexas ou se a primeira crise ocorreu abaixo de doze a quinze meses de vida (255). Estudos realizados no Japão relataram uma taxa de recorrência maior, de cerca de 50% (256) (257), já uma metanálise inglesa identificou uma taxa de 29-55% (média de 34%) (258).

Outros fatores correlacionados exemplificados na literatura são história de convulsão febril em parente de primeiro grau, passado de crises febris em temperaturas menores que 39°C; intervalo curto, menor que uma hora, entre o início da febre e a crise febril;

epilepsia em parentes de primeiro grau, doença febril frequente, convulsão inicial prolongada em mais 15 minutos; múltiplas crises iniciais, além de recorrência de uma segunda crise febril (11) (65) (62) (220) (259).

A etiologia viral da primeira crise convulsiva febril não é preditiva para recorrência das crises. (88). Assim como nenhum trabalho comprovou influência da etnia na recorrência (65).

Os estudos apontam que $\frac{3}{4}$ dos casos irão recorrer no primeiro ano após a primeira crise e quase 100% dentro de dois anos. A frequência de recorrência é de 10-15% em pacientes sem os fatores de risco citados acima; 20% com um fator de risco; 25-50% na presença de dois fatores de risco e de 50-100% na presença de três ou mais fatores de risco (65) (12) (259) (260).

Um guidelines japonês relatou que mais de 50% terão crise única, 9% três ou quatro episódios, 6-8% quatro ou mais episódios adicionais e 1-3% experimentarão nove ou mais episódios de crises febris adicionais (14). Primeira crise em menores de 12-18 meses e história familiar de crises febris nos pais estão relacionados a um risco de 48% e 46% de recorrência, respectivamente (261). Estes foram os fatores considerados mais consistentes por diversos autores (262) (260) (263) (264)

Análise publicada por Offringa M. et al (264) avaliou 2.496 crianças com passado de 1.410 episódios de convulsões recorrentes. Destas, 32% tiveram uma crise, 15% tiveram duas e 7% tiveram três ou mais convulsões recorrentes. O risco de convulsões recorrentes foi maior entre as idades de 12 e 24 meses. O histórico de convulsões febris e afebris em um membro da família de primeiro grau e uma temperatura relativamente baixa no momento da primeira convulsão foram associados com um risco aumentado de recorrências subsequentes. A idade jovem no início (menor que 12 meses), a história familiar de convulsões não provocadas e convulsão febril inicial parcial ou focal foram associadas a um risco aumentado de convulsões complexas posteriores (264).

Estudo conduzido por Bessiso et al com 236 crianças adicionou dentre os fatores associados à recorrência o fato da criança ser do sexo masculino, pois a proporção entre homens e mulheres encontrada foi de 2,25:1 (265). Todavia, este fator não foi confirmado por outros trabalhos (262). Outro trabalho retrospectivo realizado no

Hospital Universitário de Chiang Mai, na Tailândia, coletou dados de 335 crianças com história de convulsão febril de janeiro de 2004 a dezembro de 2013. Os dados permitiram descobrir que história familiar de convulsões febris e idade mais jovem no momento da primeira crise febril são fatores causais significativos para convulsões febris recorrentes (266)

Muitos outros estudos não confirmaram que as características complexas da crise sejam fatores favoráveis para novas convulsões febris e sim para epilepsia, contrariando os diversos outros trabalhos relatados acima (260) (267) (268) (134)

1.12 Prognóstico de Epilepsia

O risco geral de epilepsia é entrevisto em cerca de 1-1,5% em pacientes com história de convulsões febris simples, ou seja, bem maior que a incidência na população em geral, que é de aproximadamente 0,5%. Já o risco de epilepsia em indivíduos com história de convulsões febris complexas é entre 4 e 15% (269) e aproximadamente 13-19% das crianças epiléticas tem história de crises febris no passado (270). Sapir et al (269) acompanhou 48 crianças com história de convulsão febril complexa e treze destes (27%) tiveram epilepsia no seguimento. A idade média do início das convulsões entre os pacientes com convulsões afebris subsequentes foi significativamente menor do que o resto (10,8 meses contra 16,8 meses). Os pacientes com convulsões febris parciais tiveram um risco maior (45%) de desenvolver epilepsia do que os pacientes com múltiplas convulsões febris simples (21%) (269).

Pesquisa com 687 crianças com passado de convulsão febril encontrou um risco de convulsões não provocadas de 7% aos 25 anos de vida (255). O risco variou de 2,4% entre crianças com convulsões febris simples a 6-8% entre crianças com uma única característica complexa, ou seja, convulsões focais ou prolongadas ou episódios repetidos de convulsões febris com a mesma doença. Para crianças com duas das características complexas, o risco foi de 17 a 22%, e para aqueles com as três características, 49%. A ocorrência de convulsões parciais não provocadas posteriores foi fortemente relacionada a todas as três características complexas das crises febris, enquanto a ocorrência de convulsões não provocadas generalizadas subsequentes foi associada com o número de convulsões febris e a história familiar de convulsões não

provocadas (255). Um grande estudo prospectivo de coorte com 207 crianças também chegou à conclusão de que as crises complexas são associadas a maior risco de epilepsia futura, sendo que 6% das crianças desenvolveram epilepsia subsequente (271). Outro estudo com 504 crianças identificou que convulsões febris precedem crises afebris tônico-clônicas generalizadas como tipo mais frequente (270).

Um estudo retrospectivo realizado na Coreia do Sul com 204 crianças detectou recorrência de crises afebris não provocadas em 23% dos casos e concluiu que os seguintes fatores são preditores para futuras convulsões afebris não provocadas: início tardio de convulsões febris em maiores de três anos, características complexas na primeira crise febril, história familiar de epilepsia, achados anormais no eletroencefalograma e crises convulsivas na vigência de febre menor que 39°C (121). A convulsão em vigência de febre menor que 39°C como fator de risco para epilepsia foi sugerido também por um estudo com 132 crianças coordenado por A Sahib El-Radhi em 1998 (272). Outro trabalho publicado em 1996 investigou prospectivamente 428 crianças e incluiu também como fatores de risco para convulsões não provocadas futuras a existência de anormalidades do desenvolvimento neurológico prévias, a história de convulsões febris recorrentes e a duração breve da febre antes da convulsão (268)

Pesquisa realizada na Dinamarca com mais de 45 mil crianças demonstrou que o risco de epilepsia é superior nos pacientes com passado de convulsão febril precoce (antes de um ano de vida) assim como nos pacientes com história de convulsão febril tardia (depois dos três anos). Outros fatores apresentados foram a história familiar de epilepsia, presença de exame neurológico anormal e baixo índice de Apgar no quinto minuto (273). Neste estudo, a incidência cumulativa global de epilepsia após convulsões febris foi de 6,9% aos 23 anos de seguimento. Outro estudo conduzido por Nelson et al (261) com 1706 crianças encontrou uma taxa de epilepsia em 2% das crianças após sete anos de seguimento, sendo que esta taxa foi influenciada pelo status neurológico prévio anormal e pelas características complexas da convulsão (261). Já um trabalho que investigou o resultado em longo prazo de 479 crianças internadas no hospital para convulsões febris em Singapura, identificou a duração das crises em mais de 30 minutos e a história familiar de epilepsia como principais fatores prognósticos de epilepsia

futura. Neste estudo, o risco de epilepsia foi de 12,1% nos pacientes com história de convulsão febril maior que 30 minutos e de 9,1% nos com história familiar de epilepsia (274).

Adicional estudo prospectivo foi realizado com 281 crianças entre seis meses e seis anos no Irã. As crianças foram acompanhadas por uma média de 34 meses e os seguintes fatores foram associados a um maior risco de epilepsia futura: convulsão febril inicial dentro de uma hora de desenvolvimento de febre, atraso do desenvolvimento neurológico, história familiar de epilepsia, convulsão febril recorrente e focal (275).

Um estudo prospectivo de 560 crianças com história de uma primeira crise febril encontrou um risco de 5,4% de epilepsia durante um período de seguimento de 30 meses. Os principais fatores prognósticos para o desenvolvimento da epilepsia foram: (1) convulsão febril complexa que aumentou o risco de epilepsia em 3,6 vezes; (2) idade no início da convulsão febril além do terceiro ano de vida que aumentou o risco em 3,8 vezes; (3) história familiar de epilepsia positiva que aumento o risco em 7,3 vezes; (4) episódios múltiplos com risco de 10 vezes mais. A focalização na primeira e segunda recorrência aumentou o risco de epilepsia em torno de 9,7 e 11,7 vezes, respectivamente (276).

Avaliando-se apenas as características complexas das crises febris, diversos trabalhos chegaram à mesma conclusão de que as crises repetidas num intervalo de 24h é o fator propnóstico mais importante para epilepsia futura (191) (261) (121) (277). Quanto ao tipo de epilepsia, uma análise realizada por Hamati-Haddad com 1005 pacientes adultos epiléticos, revelou que o passado de convulsões febris prolongadas tem uma relação mais forte com epilepsia de lobo temporal que epilepsias generalizadas ou epilepsias extratemporais, achado confirmado por outros estudos (278) (279) (280) (281).

Um trabalho com 199 crianças realizou um EEG dentro de 72h de uma convulsão febril (183). De todos os pacientes, 90 (45,2%) tinham EEG anormais, sendo as anormalidades mais comuns a desaceleração focal (n = 47) ou a atenuação focal (n = 25). Esta anormalidade do EEG focal foi associada a anormalidades de sinal em T2 na

ressonância da região hipocampal, sugerindo que o EEG pode ser um marcador sensível para lesão aguda desta região (183).

Existem relatos de que mais de 40% dos pacientes com epilepsia de lobo temporal tem passado de convulsões febris (282) (283), sendo que um trabalho publicado na *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* em 2009 encontrou uma história de convulsão febril como lesão precipitante inicial em 73% dos pacientes com esclerose lobar temporal (284). Assim como existem estudos que avaliaram o volume do hipocampo em adultos com epilepsia e encontraram associação entre hipocampo menor e história de crises febris (285) (286) (287).

Contudo, não existe unanimidade se a esclerose hipocampal, etiologia comum de epilepsia do lobo temporal, seja causa ou consequência das crises febris (207). Diversos autores propõem teorias diferentes, alguns defendem que as crises febris complexas prolongadas são determinantes na esclerose hipocampal e futura epilepsia, já outros advogam que existe uma anormalidade do desenvolvimento preexistente hipocampal que predispõe o paciente a ter convulsões febris (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297). Diversos dados de estudos prospectivos quanto às repercussões do estado febril epiléptico em crianças não foram conclusivos e mostraram resultados contraditórios, com a conclusão de que pesquisas adicionais ainda são necessárias (68) (298) (299) (300).

Não há evidência de que o sexo ou raça da criança possa influenciar no prognóstico epiléptico, apesar da maior incidência de convulsão febril no sexo masculino (121) (274). Assim como não existe confirmação de que o tratamento profilático da convulsão febril recorrente possa reduzir o risco de epilepsia futura ou melhorar o prognóstico neurológico, cognitivo, motor e as habilidades escolares. Enfim, não existe a justificativa do tratamento profilático da convulsão febril com objetivo apenas de evitar epilepsia futura (259) (301) (302) (303).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral do estudo é o de caracterizar o perfil clínico-epidemiológico das crianças com diagnóstico de convulsão febril atendidas em Vitória da Conquista, Estado da Bahia, Brasil, especificadamente, numa clínica privada da cidade, durante o ano de 2017 e 2018

2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos são:

1. Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de convulsão febril em Vitória da Conquista, Bahia, Brasil;
2. Verificar se existe associação entre as características clínicas e epidemiológicas estudadas e o surgimento da primeira crise convulsiva;
3. Verificar se existe associação entre as características clínicas e epidemiológicas estudadas com recidivas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo de desenho transversal, realizado por meio de levantamento de dados contidos em prontuários médicos individuais de pacientes atendidos em clínica privada de Vitória da Conquista, Estado da Bahia, Brasil no ano de 2017 e 2018. Um total de 64 prontuários foi explorado num período de um mês após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os prontuários de pacientes que preencheram todos os critérios para o diagnóstico de convulsão febril e foram excluídos da pesquisa pacientes cuja história clínica era incompatível com o conceito de convulsão febril determinado pela *American Academy of Pediatrics*, *National Institutes of American Health (NIH)* e *International League Against Epilepsy (ILAE)* (4) (5) (6).

Estas definições não excluem crianças com déficits neurológicos pré-existentes ou atrasos de desenvolvimento neuropsicomotor prévios com história de convulsão febril ou pacientes com passado de complicações neonatais não epiléticas; prematuros, com passado de baixo peso ao nascer ou que sofreram intercorrências gestacionais (7).

Foi considerada febre a temperatura acima de 37,7°C conforme conceito mais aceito na literatura, assim como as definições de febre baixa (37,8-38,5 °C), moderada (38,6-39,5°C) e alta (39,6-40,5°C) (2).

Não fez parte do estudo, baseando-se em dados clínicos, pacientes com suspeita de paroxismos não epiléticos febris típicos como tremores, delírios, síncope, vertigem e crises de apnéia.

Todos os prontuários avaliados foram coletados do banco de dados do sistema de prontuários eletrônico da clínica do próprio pesquisador

O local para coleta retrospectiva dos dados foi escolhido devido a maior facilidade de recuperar as informações clínico-epidemiológicas fundamentais para compor o estudo,

além disso, a clínica abrange uma quantidade de pacientes com o histórico de convulsão febril essencial para os objetivos do trabalho.

3.3 Variáveis estudadas

Foram coletadas, revisadas e analisadas diversas variáveis quantitativas e qualitativas, além dos fatores determinantes para a primeira convulsão febril e recidiva.

As variáveis destacadas foram: idade da primeira crise e das crises seguinte, sexo, semiologia das convulsões febris (generalizada ou focal), nível da febre, tempo entre início da febre e a convulsão; exame neurológico e nível de desenvolvimento neuropsicomotor do paciente; causas dos eventos febris; passado de crises febris em temperaturas menores que 39°C; permanência em creches infantis; história de convulsão inicial prolongada em mais de 15 minutos ou múltiplas crises iniciais dentro de 24 horas; indicação de exames complementares, como exames de imagem, punção líquórica e eletroencefalograma; antecedentes patológicos, gestacionais e perinatais; tabagismo e etilismo na gestação; complicações neonatais, peso ao nascimento, índice de apgar, perímetro cefálico e idade gestacional no momento do parto; antecedentes familiares de convulsão febril e epilepsia em familiares de primeiro grau e, por último, motivos de indicação de tratamento profilático intermitente e contínuo.

3.4 Análise de dados

Os prontuários foram selecionados a partir de um livro de registro onde constam os diagnósticos dos pacientes atendidos e o número do prontuário eletrônico respectivo. Os achados foram, então, organizados numa ficha específica por paciente visando simplificar a coleta das informações e garantir a qualidade do estudo. Tal ficha foi elaborada pelo pesquisador (anexo 1). Esse instrumento foi preenchido, exclusivamente pelo mestrando, com informações advindas de prontuários eletrônicos individuais dos pacientes registrados na memória do computador da clínica. Para tal, foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, iniciou-se a avaliação crítica e descritiva dos dados coletados, organização das informações e análise estatística no programa EXCEL. Prosseguiu-se, então, com a discussão baseada no referencial bibliográfico pertinente ao tema.

3.5 Considerações éticas

Todos os estágios da pesquisa, revisão dos prontuários, confecção dos gráficos, tabelas e apreciação dos resultados, seguiram as diretrizes do Código de Ética. Cuidado particular foi instituído no sentido de que quaisquer informações que pudessem identificar os sujeitos do estudo fossem omitidas, asseverando seu sigilo e anonimato.

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em pesquisa (CEP) através do site da Plataforma Brasil e aprovado pelo CEP da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia sob o número do parecer 2.510.133 e CAAE 80790717.2.0000.0055 em 23/02/2018.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após terem sido aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foi selecionado para o estudo um total de 64 prontuários médicos de pacientes com história de convulsão febril atendidos nos anos de 2017 e 2018 em clínica privada na cidade de Vitória da Conquista, estado da Bahia, Brasil.

A idade da primeira convulsão febril foi dividida em três principais grupos: a) abaixo de doze meses; B) entre doze e dezoito meses; c) acima de dezoito meses. Na população deste estudo o período de idade mais frequente em que ocorreu a primeira crise foi a faixa etária dos doze aos dezoito meses, correspondendo a 40% do total da amostra onde foi possível identificar a idade da primeira crise (Gráfico 4.0). Este estudo mostrou resultado similar ao descrito na literatura, em que o pico de incidência das crises febris localiza-se entre as idades de quatorze e dezoito meses, mas pode atingir crianças dos seis meses aos 60 meses (12) (304) (305).

Apenas um paciente do estudo teve relato de primeira crise febril abaixo dos seis meses de vida, especificadamente aos 04 meses de idade. O paciente foi incluído no estudo, pois esta idade entra nos conceitos de convulsão febril conforme a *National Institutes of American Health (NIH)* e *International League Against Epilepsy (ILAE)*, contudo seria reconsiderado se fosse adotado apenas o conceito da *American Academy of Pediatrics* (4) (5) (6).

É oportuno informar que neste trabalho, quatro pacientes (apenas 6,2%) cursaram com a primeira crise febril após os três anos de vida. Sendo que um paciente merece destaque visto que apresentou a primeira crise febril aos cinco anos de idade, fora do pico de incidência descrito na literatura. A revisão bibliográfica confirma que em 50% das crianças, a primeira convulsão febril ocorre no segundo ano de vida e em 90% dos casos antes dos três anos de idade (15).

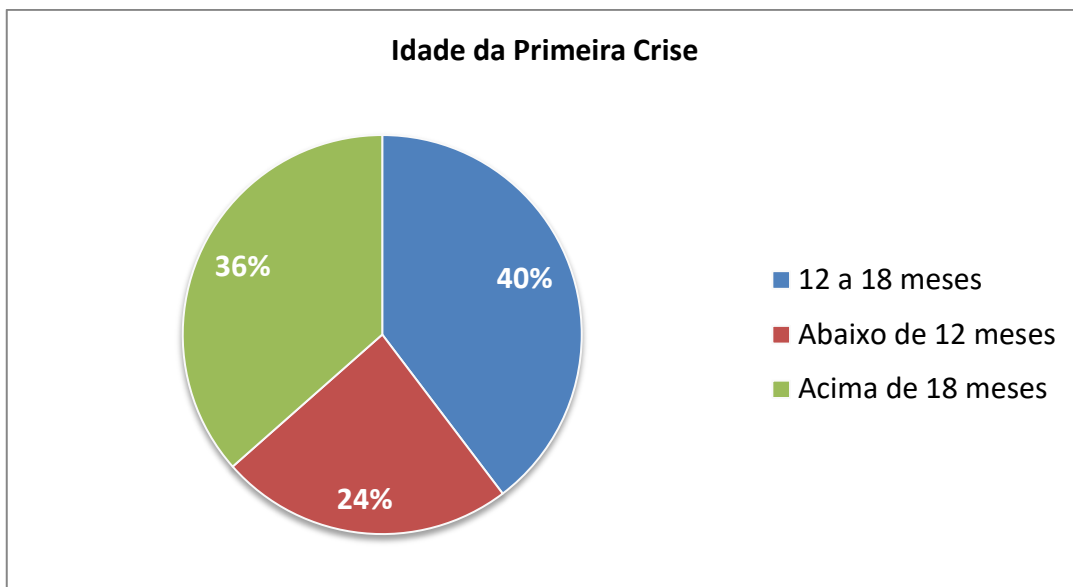


Gráfico 4.0 – Idade da primeira crise convulsiva febril

Quanto ao sexo, a proporção encontrada foi de 2 meninos para 1 menina acometidos por convulsões febris, sendo um total de 43 meninos e 21 meninas (Gráfico 4.1). Este achado foi consonante com a maioria dos trabalhos publicados que referiram uma frequência maior em meninos (120) (306) (307) (308) (309) (310).

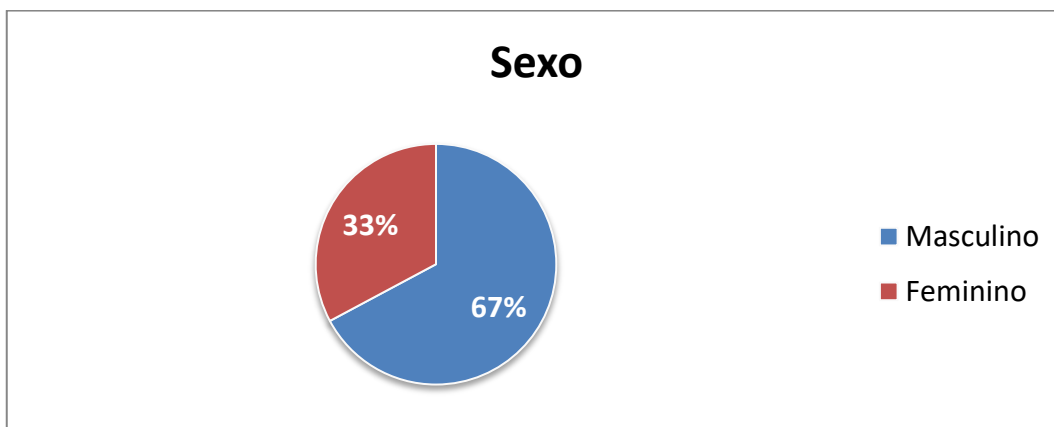


Gráfico 4.1 – Distribuição por sexo

É definido na bibliografia médica que a caracterização ictal do tipo de crise febril em simples ou complexa é um fator prognóstico bastante importante, já que as crises complexas são mais associadas às recidivas e apresentam maior risco de epilepsia futura (311). Todavia, a maioria das crises nas crianças é simples ou típica, acometendo cerca de 70-75% dos casos (65). Neste estudo, ao ser avaliado o tipo da primeira crise, foi encontrado uma porcentagem de 64% de crises simples, ou seja, padrão semelhante ao relatado nos artigos científicos (Gráfico 4.2).



Gráfico 4.2 – Classificação do tipo de crise no primeiro evento

Quando investigamos apenas as crises simples ou típicas, prevalecem as crises tônico-clônicas generalizadas sobre as atônicas ou somente tônicas (65) (129). Do grupo de 41 pacientes com descrição de crises simples no primeiro evento, 31 vivenciaram realmente crises tônico-clônicas generalizadas (Gráfico 4.3), corroborando os dados da bibliografia.

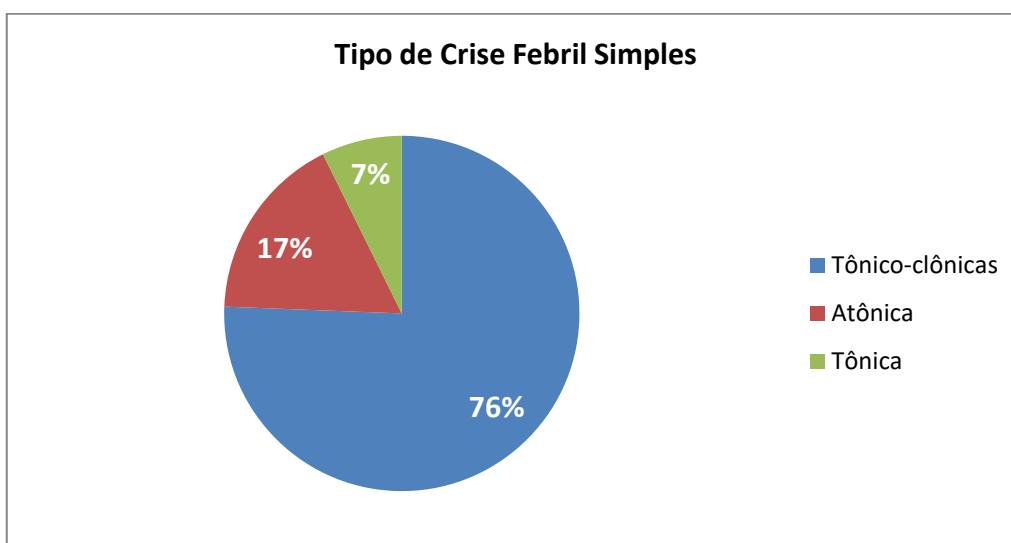


Gráfico 4.3 – Perfil das crises simples ou típicas

Diante deste resultado, foi comparado o índice de recorrência das crises febris entre pacientes que tiveram a primeira crise simples ou típica com os pacientes que tiveram a primeira crise complexa. O objetivo foi determinar se os pacientes com a primeira crise

complexa tiveram ou não uma maior recorrência das crises nesta amostra, com base nos dados da primeira consulta.

O trabalho constatou que cerca de 52% (12 dos 23 pacientes com primeira crise complexa) repetiram as crises dentro de um ano após a primeira convulsão. Achado semelhante de 51% (21 dos 41 pacientes) foi encontrado entre os pacientes com primeira crise simples. Enfim, o tipo de crise isoladamente não foi um determinante considerável no prognóstico de crises febris futuras, contrariando dados de alguns trabalhos publicados (255) (264). O tamanho desta amostra, tempo de acompanhamento ou demais fatores prognósticos de recidiva podem ter influenciado o resultado, por exemplo, antecedentes familiares, número de doenças febris por ano, primeira crise com menos de doze meses de vida e febre baixa na primeira crise.

A documentação médica publicada demonstra que nos casos de recorrência das convulsões febris, em torno de $\frac{3}{4}$ recorrem no primeiro ano e 100% irão recorrer em dois anos (12) (65) (259) (260). A análise dos dados deste estudo evidenciou que 41 pacientes tiveram recorrência, sendo que 34 foram no 1º ano e quatro pacientes no 2º ano (Gráfico 4.4). Tais achados foram compatíveis com as referências bibliográficas, reforçando a vigilância quanto ao risco de recidiva preponderantemente nos primeiros dois anos. Salienta-se que três pacientes repetiram as crises febris após mais de dois anos da primeira convulsão febril, divergindo da literatura científica.

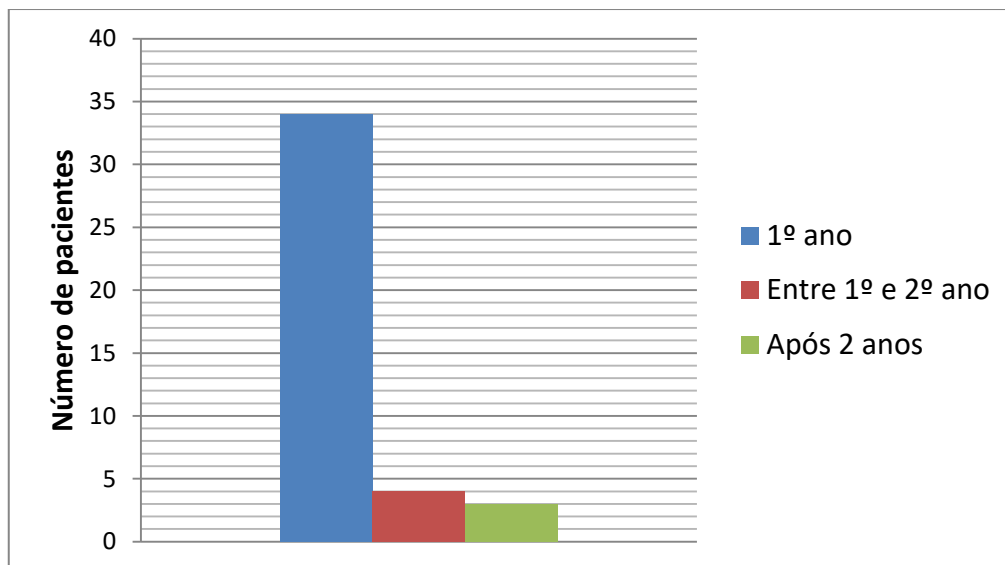


Gráfico 4.4 – Intervalo até recidiva após 1ª convulsão febril

Na literatura está amplamente retratado que o grau da febre detém uma considerável relevância quanto ao risco da primeira crise febril, assim como suas reincidências. Febre elevada aumenta o risco da primeira crise febril e primeira crise febril em vigência de febre baixa eleva o risco de recidivas (14) (60) (121) (224). Ressalta-se que habitualmente a temperatura no momento da crise é igual ou superior a 39°C e normalmente 25% das crises surgem na temperatura entre 38°C e 39°C (61).

Contudo, nossa amostra revelou que o maior número de pacientes atendidos por convulsão febril experimentou a primeira crise após picos febris baixos (Gráfico 4.5). A interpretação deste achado é simples, pois é justamente este grupo de pacientes que mais procura assistência médica especializada, visto que, é o grupo que mais recidiva as convulsões.

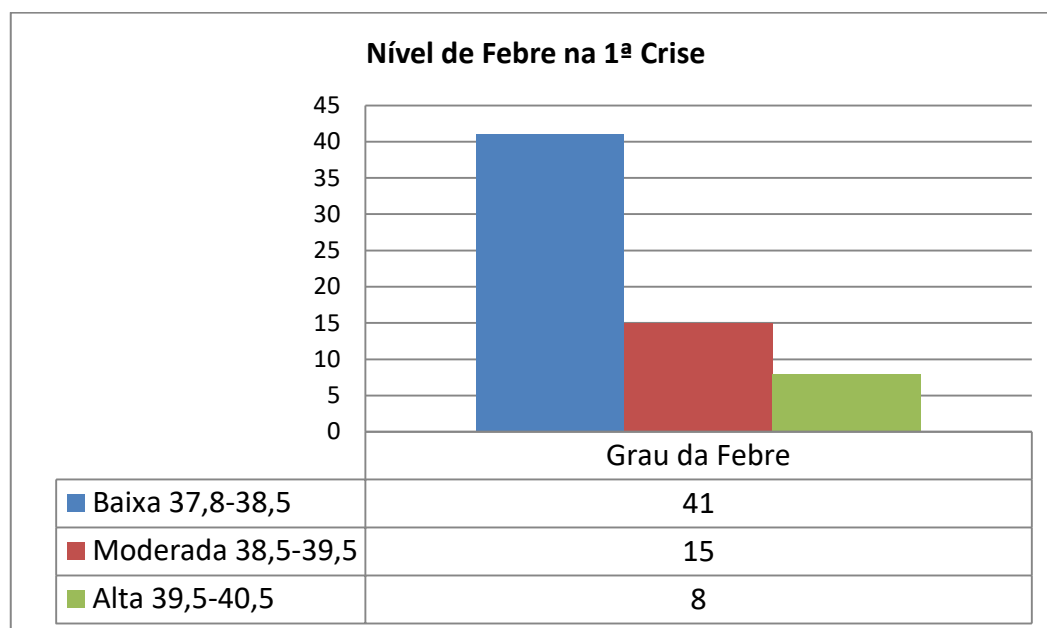


Gráfico 4.5 – Nível de febre na primeira crise por número de pacientes

Comparando-se os pacientes que tiveram a primeira crise em vigência de febre baixa com os pacientes que tiveram a primeira convulsão febril com febre moderada/ alta, percebe-se que os pacientes do primeiro grupo apresentaram maior risco de recidivas após um ano, confirmando as informações bibliográficas. Este grupo de pacientes é o que mais procura ajuda médica especializada, refletindo neste resultado.

Dos pacientes que sofreram a primeira crise após febre baixa (total de 41 pacientes), em cerca de 78% as crises recorreram. Já nos pacientes que experimentaram a primeira

crise em vigência de febre moderada/ alta (total de 23 pacientes), a maioria não teve novas crises (Gráfico 4.6). Nosso trabalho não conteve nenhum paciente com relato de febre muito alta ou maior que 40,5°C. É aceito que este tipo de comparação demanda uma amostra com número maior e equitativo de participantes.

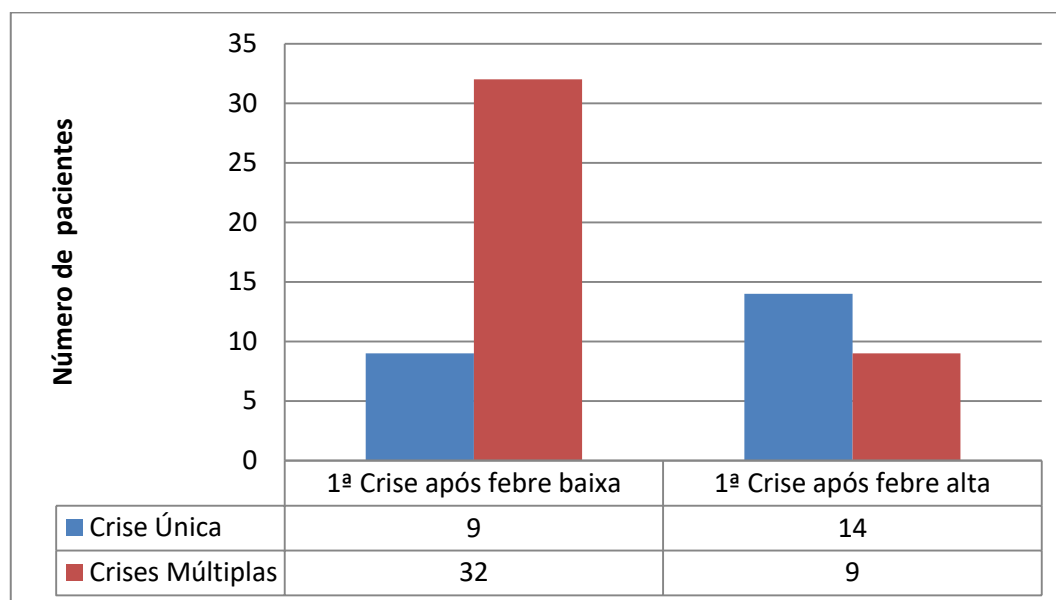


Gráfico 4.6 – Comparação de recidivas entre pacientes com primeira crise por febre baixa e pacientes com primeira crise por febre moderada/alta.

Em diversas crianças, a febre é revelada só após a convulsão febril, ou seja, no momento da crise a criança se encontra afebril, vindo a febre em seguida à crise (7). A revisão bibliográfica não encontrou nenhum trabalho que determinou o percentual deste achado. E nos 64 pacientes estudados desta pesquisa, a febre apareceu após a crise em seis casos, todos com febre baixa. Porventura esta amostra aumente em número futuramente, seria encontrada uma quantidade maior de pacientes neste espectro.

O status febril epiléptico é uma convulsão febril prolongada com duração superior a 30 minutos (130). Os trabalhos publicados esclarecem que o status febril corresponde a 5% das convulsões febris (68) (131) (132). E pacientes com história de status febril epiléptico são mais propensas a ter uma história familiar de epilepsia e um exame neurológico prévio anormal. Ademais, o status epiléptico é frequentemente focal e ocorre em crianças pequenas (com idade média de 1,3 anos) (133). Este estudo indentificou somente uma paciente com relato de status convulsivo febril. O perfil da criança foi compatível com o reproduzido na literatura, dado que se tratou de uma paciente portadora de acondroplasia, com atraso neuropsicomotor prévio que teve status

focal com um ano e três meses de vida. Porém, o relato de apenas um caso neste trabalho não correspondeu aos 5% relatados na literatura, exigindo um número maior de pacientes na amostra.

A paralisia de Todd ou hemiparesia transitória, que ocorre após uma crise febril complexa ou focal, é rara, sendo descrita em 0,4 a 2% dos casos (134) (116). Trata-se de uma hemiplegia cuja principal característica é sua duração por algumas horas ou menos. Ainda possui uma fisiopatologia desconhecida e as hipóteses isquêmicas ou energéticas são as mais aceitas (312). No grupo dos 64 pacientes estudados, avaliando as primeiras crises e as crises subsequentes, não foi encontrada nenhuma descrição de síndrome de Todd.

Outro detalhe de descrição escassa é que as convulsões febris não se associam a liberação ou perda do controle de esfíncteres. Este dado foi confirmado nesta amostra, uma vez que em nenhum paciente houve esta queixa. Talvez o fato de que as crises usualmente típicas de menores de três anos dificultem o resgate desta informação.

Um dos fatores motivadores mais citados na literatura para recorrência das crises febris é o intervalo curto, menor que uma hora, entre o início da febre e a primeira crise febril (11) (65) (62) (220) (259). Evidentemente que fatores determinantes não devem ser estudados isoladamente, principalmente em problemas como a convulsão febril em que vários elementos estão envolvidos e poucos estudos englobam tantas variáveis simultaneamente. Nesta pesquisa, dos 21 pacientes com relato de primeira crise com menos de uma hora de febre, 16 pacientes (76,1%) já tinham crises adicionais. E dos 43 pacientes sem este perfil, 35 indivíduos (68,1%) recorreram. Relevante destacar que estes pacientes devem ser seguidos até a idade limite de cinco anos para uma melhor conclusão estatística.

As crises febris são de maneira evidente, em sua maioria, não fomentadoras de déficits neurológicos maiores ou atraso neuropsicomotor. Eventualmente, as convulsões febris prolongadas podem causar repercussão negativa no desenvolvimento neurológico. Segundo a literatura, a maior parte dos pacientes cuja queixa principal foi uma primeira convulsão febril, cursam e persistem com desenvolvimento normal (65) (138) (139) (140). A análise dos indivíduos deste projeto mostrou que apenas seis pacientes

cursavam com atraso neuropsicomotor após a primeira convulsão febril, em similitude com os dados da literatura. Oportuno ressaltar que este grupo de pacientes merece um acompanhamento mais rigoroso, pois é um perfil em que o desenvolvimento de epilepsia futura é mais frequente (261) (268) (273) (275).

Um dos tópicos onde se concentram muitos trabalhos publicados é a etiologia da febre nas convulsões febris. Sinteticamente, predominam as infecções de trato respiratório superior, otites médias, pneumonias, gastroenterites, infecções do trato urinário e febre de origem indeterminada (7) (24) (25). A maioria das doenças febris são de etiologia viral, majoritariamente infecções respiratórias, como vírus respiratório sincicial e influenza (26) (27) (93).

Conforme outros autores, a segunda maior causa associada a convulsões febris é a febre pós-vacinal, principalmente vacinas vivas atenuadas, como a vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola (MMR), assim como nas vacinas contra a difteria, tétano e pertussis (28) (29) (30) (31) (103) (104) (105) (106). Variados outros agentes virais já foram encontrados como o herpesvírus humano 6 (95) (96) (97) (98) (99); o vírus da gripe A (100) além de parainfluenza, influenza e adenovírus (33). Nossa região não possui suporte técnico necessário para testes virais, ademais são exames de alto custo que não contribuiriam para o tratamento do paciente e, por isso, habitualmente são realizados apenas em centros de pesquisa.

Este estudo avaliou as origens ou motivos das doenças febris associadas às convulsões e o resultado (Gráfico 4.7) foi compatível com o demonstrado na literatura, com predomínio das infecções virais de vias respiratórias superiores, seguido das febres de origem indeterminada.

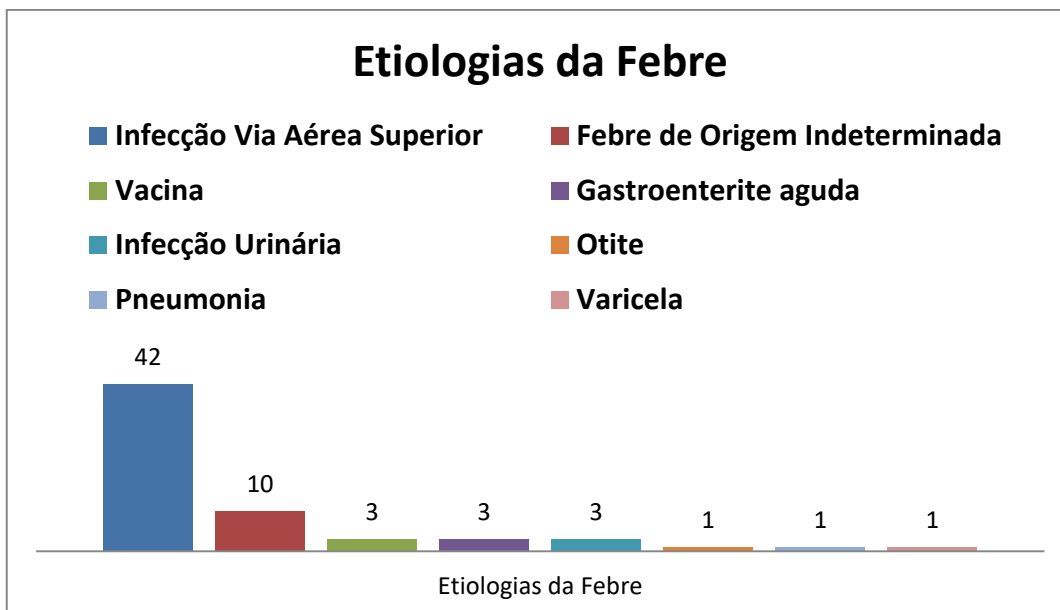


Gráfico 4.7 – Etiologias dos eventos febris

Apesar de ser considerada por muitos autores a segunda causa de convulsão febril, a febre pós-vacinal, especificadamente após a vacina pentavalente (*Difteria, Tétano, Coqueluche, Meningite, Haemophilus influenzae tipo b e a Hepatite B*), só acometeu três pacientes nesta amostra. No paciente com varicela, foi afastada a possibilidade de encefalite primária pelo vírus.

É essencial enfatizar um dado pouco explorado nos estudos publicados. Em alguns pacientes em que as crises recorrem, estas podem ser vinculadas a causas diferentes das que motivaram a primeira convulsão. Este estudo demonstrou que em 15 indivíduos as crises recorreram associadas a etiologias diversas das primeiras crises: cinco pacientes recorreram por gastroenterite aguda e dois pacientes recorreram por infecção de trato urinário (ITU) após primeira crise por infecção de via aérea superior viral (IVAS); dois pacientes recorreram por IVAS após primeira crise associada à vacinação; o paciente que teve varicela no primeiro evento recorreu a convulsão febril por febre de origem indeterminada; um paciente recidivou por IVAS após primeira crise por ITU e quatro pacientes recorreram por febre de origem indeterminada após primeira crise por IVAS. Em suma, 15 dos 41 pacientes tiveram novas crises por etiologias divergentes das associadas ao primeiro evento. Mas a maioria repete as crises pelos mesmos motivos febris, principalmente IVAS.

A permanência em creches de crianças abaixo de três anos foi citada por alguns autores como condição motivadora para primeira crise febril devido o aumento da frequência de infecções febris, principalmente relacionada com IVAS, neste grupo de pacientes (63) (65) (88) (119). Foi quantificada a porcentagem de pacientes com convulsão febril que já frequentavam creches e cruzada com as etiologias da doença febril. Dos 64 pacientes, apenas seis pacientes frequentavam creche quando cursaram com a primeira crise febril. As causas das doenças febris foram três casos de IVAS, um caso de varicela, um caso de gastroenterite aguda e um caso de febre de origem indeterminada. O fator “creche” não foi relevante neste estudo.

A punção lombar com estudo liquórico para afastar meningoencefalite apresenta indicações bem precisas na literatura em casos de convulsão febril, sendo sugerida nos casos de crianças com menos de dezoito meses ou maiores de cinco anos; calendário vacinal desconhecido; história de uso de antibiótico prévio; status epiléptico febril; crises após o primeiro dia de febre e alterações no exame clínico neurológico no pós-ictal (11) (25) (143) (164) (168) (181). Analisando os dados desta amostra de 64 indivíduos, foi coletado líquido em apenas dois casos, sendo os motivos de coleta o transtorno da consciência persistente após status epiléptico e a crise em menor de doze meses. Pertinente comunicar que estas indicações não devem ser seguidas de forma rigorosa e cada paciente precisa ser avaliado individualmente quanto ao risco de neuroinfecção. Exemplo disso é que neste estudo, 64% dos pacientes apresentaram a primeira crise febril quando tinham menos que dezoito meses de idade e em nenhum caso houve evidência de infecção do sistema nervoso central. Estes dados confirmam que o risco de meningite é baixo na convulsão febril, caso outros sintomas encefalopáticos estejam ausentes.

A indicação de eletroencefalograma (EEG) na convulsão febril ainda permanece controversa. Alguns autores, em trabalhos mais atuais, defendem sua utilidade como preditor de epilepsia futura (121) (185) (186) (187) (188) (191) (192), enquanto outros autores não encontraram evidências prognósticas (12) (14) (195) (196) (199) (200). Além disto, os achados anormais de EEG foram revelados em números muito divergentes nos casos publicados, variando de 8% até 86% (183) (185) (186). Neste estudo, o EEG foi solicitado em conformidade com as indicações da *American Academy*

of Pediatrics que recomenda a prática do EEG somente nos pacientes com convulsão febril complexa, visando prognosticar o risco de epilepsia ou nas crianças com fatores de risco para epilepsia futura como atraso neuropsicomotor e história familiar de epilepsia (4) (189) (190). Então, o EEG foi realizado em 32 pacientes e anormalidades paroxísticas epilépticas foram encontradas em somente três pacientes, todos com atraso neuropsicomotor prévio. O valor encontrado, portanto, não foi discordante dos dados representados nos estudos prévios.

Alguns artigos admitiram que o tabagismo durante a gestação aumenta o risco de filhos com convulsão febril em 25% até 300% (62) (89) (90) (313). Todavia, esta relação não foi confirmada por outros grandes estudos (87) (91). A discrepância dos dados reflete a multiplicidade dos fatores de risco que torna a avaliação e o prognóstico da convulsão febril bastantes complexos, visto que raros estudos englobam todos os fatores de risco possíveis. Nesta pesquisa, foi encontrado o antecedente de tabagismo na gestação exclusivamente em um paciente dos 64 estudados. Salienta-se que este paciente em questão apresentava um desenvolvimento neuropsicomotor normal, história de dez crises febris iniciadas desde nove meses de vida, inclusive com relato de um evento de status febril. Este paciente também demonstrou história de consumo de bebidas alcoólicas na gestação, não cursou com nenhum problema de saúde no período perinatal e não possuía história familiar de convulsão febril.

Considerando o consumo de álcool durante a gestação, já é bem descrita na literatura a síndrome alcoólica fetal que pode causar um conjunto de características faciais combinadas com alterações no crescimento e déficits neurocognitivos (314). Esta síndrome foi relacionada com eventos epilépticos em variados estudos (315) (316) (317) e, por conseguinte, o consumo de álcool foi associado a convulsões febris em outros trabalhos (89) (313) (318). O alcoolismo é subdiagnosticado na gravidez por motivos variados, principalmente devido o despreparo dos profissionais de saúde em questioná-lo adequadamente e pelo maior preconceito social, levando a grávida a evitar o relato na anamnese (319).

O álcool atua direta ou indiretamente sobre o feto, prejudicando em seu crescimento. Afeta o transporte placentário de nutrientes essenciais ao desenvolvimento fetal e facilita a má nutrição materna. Por vasoconstrição da placenta

e dos vasos umbilicais, pode levar à hipóxia e, em certos grupos de células cerebrais, pode levar à morte, especialmente nas primeiras cinco semanas de gravidez (320). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que mulheres na idade fértil, não grávidas, não bebam mais que sete drinques/semana ou mais que três por ocasião. Já na gestação aconselha-se abstinência total (321). Foi investigado o consumo de álcool na gravidez neste grupo de pacientes e foi encontrado relato de contato com bebidas alcoólicas em apenas quatro casos dos 64 participantes. Em todos estes indivíduos, o relato foi de consumo de bebidas alcoólicas na frequência semanal, principalmente de cerveja e um caso de vodka semanal.

Antecedentes patológicos neonatais ou gestacionais variados foram mencionados em diversos trabalhos como relacionados à primeira crise febril na infância, sobretudo os pertinentes à prematuridade, baixo peso ao nascer e dias necessários de internamento hospitalar neonatal (7) (12) (63) (65) (87). Investigaram-se, neste estudo, as múltiplas complicações neonatais ou gestacionais possíveis (Anexo 1) e o perfil de crises febris futuras destes pacientes. A análise constatou que 12 pacientes passaram por complicações neonatais ou gestacionais: cinco pacientes com sepse precoce; dois paciente com doença da membrana hialina associada a sepse; um paciente com hipoglicemia; um paciente com relato de descolamento prematuro da placenta; um paciente com relato de doença hipertensiva específica da gestação; um paciente com ameaça de parto prematuro com necessidade de cerclagem cervical e um último paciente com quadro de hipóxia e hipoglicemia secundários à pré-eclâmpsia. Neste grupo de pacientes, predominaram as crises típicas (oito casos) e crises múltiplas (oitos casos).

Sobre a pré-eclâmpsia, um estudo comparou o risco de convulsões febris em 14.974 crianças que haviam sido expostas à pré-eclâmpsia na vida fetal com a de 39.210 crianças não expostas. As crianças expostas à pré-eclâmpsia tiveram um risco ligeiramente aumentado de convulsões febris, mas a associação foi aparentemente causada por uma gestação mais curta em mulheres com pré-eclâmpsia ou partos prematuros (322).

A prematuridade foi citada como aspecto determinante para futuras convulsões febris em variados estudos (323) (324) (325) (326). As crises febris podem estar relacionadas

a uma vulnerabilidade do desenvolvimento do sistema nervoso central, além de complicações ou medicações usadas durante os primeiros dias de vida. Os prematuros apresentam alto risco de diversas intercorrências hipóxicas-isquêmicas e insultos infecciosos em decorrência da imaturidade pulmonar e da insuficiência cardiovascular. Episódios hipóxico-isquêmicos ou infecciosos no início da vida podem modificar a excitabilidade neuronal e são correlacionados à susceptibilidade às crises epilépticas posteriormente na vida (327) (328) (329). Outros estudos indicam que o estresse perinatal altera a função e estrutura do sistema nervoso central elevando a epileptogênese e ativando a expressão genética de neuropeptídeos excitatórios com redução do limiar para convulsões futuras (329) (330). Fundamentado nestas informações, esta pesquisa buscou os dados dos nascimentos de cada paciente, com ênfase nos dias de internamento hospitalar, peso ao nascimento, índice de Apgar e idade gestacional. Dos dados, foi descoberto que, do total da amostra (n=64), onze pacientes nasceram com peso fora do padrão normal, dez foram prematuros, sete classificados como baixo peso, cinco pacientes sofreram asfixia leve e sete pacientes foram pequenos para idade gestacional com destaque para igualmente sete pacientes grandes para idade gestacional. Enfim, esta amostra não revelou uma percentagem significativa de pacientes prematuros ou com peso anormal, refletindo a multiplicidade dos fatores implicados (Tabelas 4.1; 4.2; 4.3 e 4.5)

Uma história familiar de convulsões febris é um fator fomentador bem descrito na literatura, contudo com percentagens de positividade bastante variáveis (Tabela 4.5). A busca na história clínica de parentes acometidos por convulsões febris é uma ferramenta útil para avaliar o risco de recorrência de convulsões febris na prática pediátrica diária (331). A teoria mais aceita é de que tenha um gene responsável de herança autossômica dominante e uma variedade de genes únicos associados ou uma herança poligênica (332).

	Baixo Peso (1,5-2,5kg)	Muito Baixo Peso (1,5-1kg)	Extremo Baixo peso (< 1kg)	Peso normal (2,5-4kg)	Macrossômico (>4kg)
Peso ao Nascimento	7	-	-	53	4

Tabela 4.1 – Classificação de peso

	Pré-termo (< 38 semanas)	Termo (38-41s e 6 dias)	Pós-termo (> 42s)
Idade Gestacional	10	54	-

Tabela 4.2 – Classificação quanto à idade gestacional

	Pequeno para idade gestacional	Adequado para idade gestacional	Grande para idade gestacional
Peso ao nascimento	7	50	7

Tabela 4.3 – Classificação do peso por idade gestacional

	8-10 (Sem asfixia)	5-7 (Asfixia leve)	3-4 (Asfixia moderada)	0-2 (Asfixia grave)
Apgar	59	5	-	-

Tabela 4.4 – Classificação de Apgar

Autor	Ano	Número de pacientes	Crise Complexa	História Familiar de 1º grau	Recorrência no total de pacientes
Indriane et al (332)	2017	158	65%	28%	37.6%
Marudur et al (333)	2012	196	32.1%	40.3%	28.6%
Tosun et al (334)	2010	259	12.7%	50.9%	54%
Chan et al (335)	2007	159	23,3%	18,2%	22,6%
Chung et al (336)	2006	565	16%	17,5%	18%
Kwong et al (337)	2003	74	15%	20%	39%
Romanowska et al (306)	2017	160	*	9,3%	*
Winkler et al (338)	2013	211	71,4%	20%	70%
Shah & Parmar (339)	2017	34	23,5%	0%	26.5%
Presente estudo	2018	64	35,9%	25%	64%

Tabela 4.5 – História familiar de convulsões febris * Não determinado

A presente pesquisa encontrou história familiar de convulsão febril em parentes de primeiro grau ascendente (pai ou mãe) em 25% dos pacientes. Considerando outros graus de parentesco, 15 (23,4%) casos tinham história familiar apenas em tios ou primos (parentes de terceiro grau em linha colateral), totalizando 48,4% de história familiar de convulsão febril (Gráfico 4.8).

Dos 16 indivíduos (25%) com história familiar positiva de convulsão febril em parentes de primeiro grau, 87,5% já tinham experimentado crises recorrentes. Mais estudos precisam abordar especificadamente o índice de recorrência das crises febris em pacientes com história familiar em parentes de primeiro grau, visto que neste trabalho o índice de recidiva foi elevado.

Quanto à história familiar de epilepsia, muitos estudos confirmam ser uma condição relacionada com o risco marcante para epilepsia futura (11) (220) (275) (276), enquanto outros trabalhos informam que a história familiar de epilepsia ou crises não provocadas também influencia o risco de novas crises febris (14) (224). Contudo, um grande estudo realizado em Rochester, Minnesota, não encontrou diferença no risco de recorrência de crises febris entre crianças com história familiar de epilepsia (25%) e aquelas sem história familiar (23%) (263).

Com base nestes dados, foi averiguada a história familiar de crises não provocadas na família e cruzadas as informações com as recorrências das crises febris neste grupo. Pacientes que evoluíram para epilepsia não fizeram parte deste presente estudo.

Do total de 64 pacientes investigados, 14 (21,8%) apresentaram história familiar de epilepsia em parentes ascendentes de segundo grau (avós) ou parentes colaterais de terceiro grau (tios) (Gráfico 4.8). Destes pacientes com história familiar de epilepsia, 64,2% tiveram crises recorrentes e 71,4% tiveram crises simples no primeiro evento. Relevante enfatizar que esta informação em prontuário é de difícil coleta, visto que muitas famílias desconhecem tais antecedentes e, em muitos casos, este tipo de relato é omitido pelo estigma do diagnóstico de epilepsia. Em nenhum indivíduo houve relato de história de epilepsia em parentes de primeiro grau.

A indicação de tratamento profilático intermitente ou contínuo ainda é controversa entre alguns autores. Entretanto, com os pacientes deste estudo foram seguidas as indicações de tratamento do *New guidelines for management of febrile seizures in Japan* (107), do *Department of Paediatric Neurology of Bristol Royal Hospital for Children* (222) e do *Subcommittee on Febrile Seizures and American Academy of Pediatrics* (164), pois estes englobam de forma mais completa e objetiva as indicações precisas do tratamento neste grupo de pacientes.

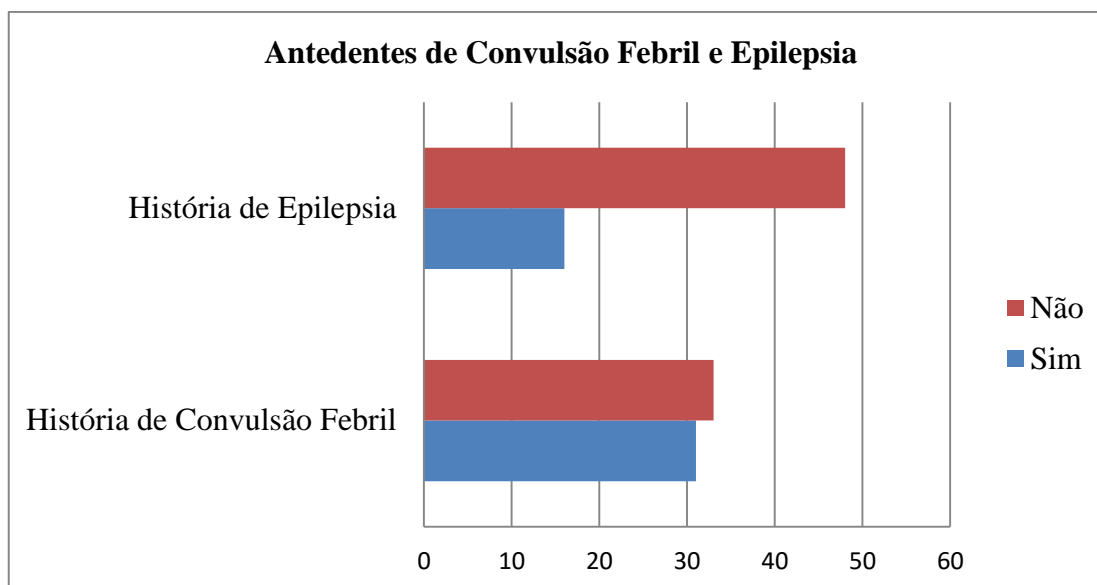


Gráfico 4.8 – História familiar de convulsão febris vs História familiar de epilepsia em parentes de primeiro, segundo e terceiro graus.

Sumariamente, o tratamento profilático intermitente com clobazam ou diazepam é realizado nos casos de crises complexas, prolongadas ou recorrentes associadas a outros fatores incitadores como crianças com atraso neuropsicomotor prévio; história familiar de convulsões febris ou epilepsia; primeira crise em menores de doze meses; crises com menos de uma hora de febre e crises com febre abaixo de 38°C. Já a indicação de tratamento contínuo com fenobarbital ou ácido valpróico é principalmente nos casos de falha no tratamento intermitente com recorrência de crises complexas ou status epilépticos febris (107) (164) (222).

A preferência no tratamento contínuo entre fenobarbital ou ácido valpróico envolve diversos fatores, como idade da criança, maior potencial de hepatotoxicidade do valproato de sódio em lactentes, efeitos cognitivos ou comportamentais do fenobarbital em crianças maiores e até preconceito com o uso do fenobarbital (222) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (243) (244). Já a preferência do clobazam em relação ao diazepam é motivada por aquele causar menos efeitos adversos sedativos com equivalência em eficácia terapêutica (229) (230) (231) (232) (233).

Fundamentado nestes conhecimentos, foi assinalado neste estudo o perfil dos pacientes com indicação de tratamento profilático contínuo e intermitente. Foi indicado

tratamento profilático intermitente em todos os 41 pacientes com relato de crises múltiplas, visto que todos apresentaram elementos favoráveis variados para novas crises febris, predominando os casos de pacientes com história familiar de convulsão febril, crises em vigência de febre baixa e crises com menos de uma hora de febre.

Já o tratamento contínuo foi indicado em apenas três pacientes em que houve falha do tratamento intermitente com clobazam. Nestes três pacientes, as crises iniciaram antes dos doze meses e ocorreram com febre abaixo de 38°C, além disso, tinham história familiar de convulsão febril e as crises ocorreram com menos de uma hora de febre. Enfim, estes pacientes apresentaram variados fatores relacionados com as recorrências das crises e em um destes casos, o paciente entrou em status epiléptico febril na primeira crise.

As recomendações de exames de imagem em convulsão febril são bem definidas na literatura médica. Habitualmente exames de tomografia de crânio ou ressonância nuclear magnética de crânio são realizados em casos de convulsões febris associadas a achados localizatórios ou focais ao exame neurológico, bem como em indivíduos que passaram por convulsões febris atípicas, repetidas e prolongadas ou quando apresentam sinais de hipertensão intracraniana. Os objetivos dos exames de imagem são afastar algum transtorno orgânico estrutural associado e avaliar a presença de esclerose mesial temporal (16) (26) (65) (203) (204) (205).

A presente investigação indagou sobre a realização e motivos dos exames de imagem neste grupo de pacientes e avaliou se as indicações foram compatíveis com a literatura, principalmente nos pacientes admitidos em regime hospitalar pela equipe de pediatria geral. Dos 64 pacientes estudados, 18 pacientes foram submetidos a exames de imagem, contudo somente em oito casos foi encontrado um motivo específico e nos outros dez casos não foi encontrado na anamnese o que suscitou o pedido do exame (Gráfico 4.9). Destaque que em apenas um indivíduo foram encontradas anormalidades no exame de imagem. Tais achados foram de calcificações periventriculares sugestivas de infecção congênita. Anormalidades raras em exames de imagem em pacientes com queixas de convulsão febril já foram relatadas em outros trabalhos (65) (203) (204) (205).

Em nenhum dos pacientes submetidos a estudo de ressonância de crânio foram encontradas alterações compatíveis com esclerose mesial temporal. Porém estes pacientes precisam ser acompanhados por períodos de anos, especialmente os pacientes com crises múltiplas, prolongadas e focais cujo perfil foi mais relacionado com epilepsia futura associada a esclerose mesial temporal. Ainda não existe uniformidade se a esclerose hipocampal seja causa ou consequência das crises febris (207). Variados estudiosos defendam que as crises febris complexas prolongadas são precipitantes da esclerose hipocampal e futura epilepsia, já outros defendem que existe uma anormalidade do desenvolvimento preexistente hipocampal que induz o paciente a ter crises febris (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297).

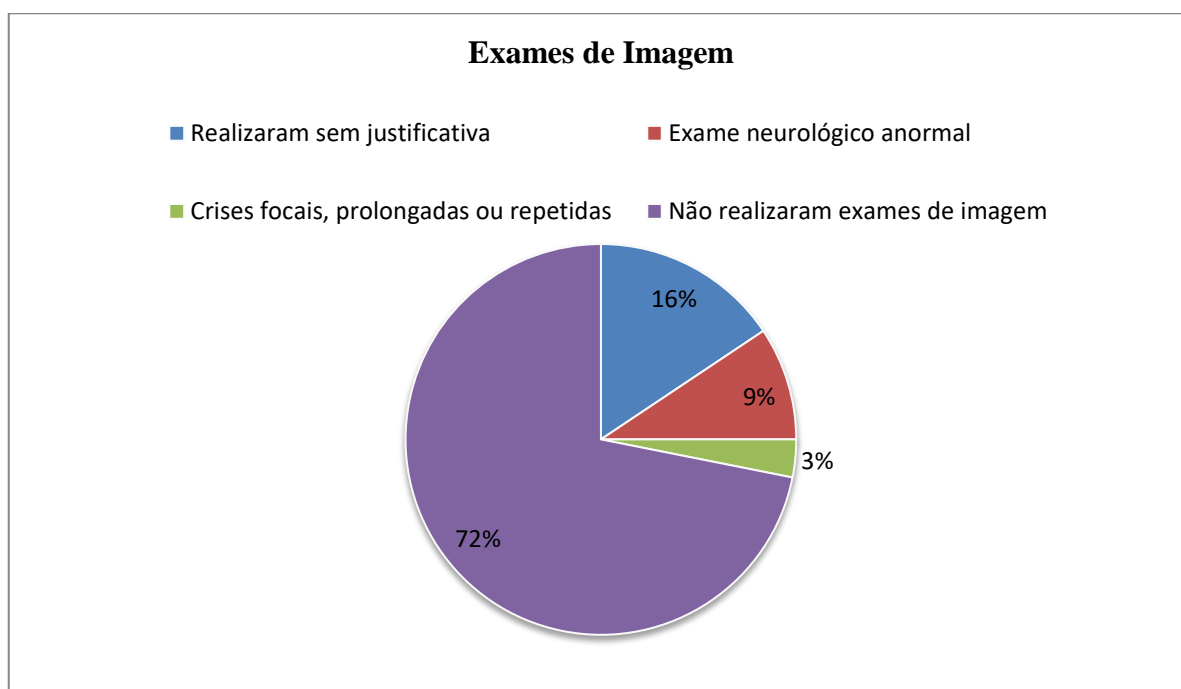


Gráfico 4.9 – Pacientes submetidos a exames de imagem e motivos

Relevante informar que este estudo apresenta limitações visto que é um trabalho retrospectivo com amostra pequena cujos dados foram coletados em apenas uma clínica privada, logo não são representativos da população. Além disso, não estão completamente afastadas possibilidades de falhas no registro dos dados.

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A convulsão febril (FC) é um dos mais frequentes eventos paroxísticos neurológicos idade dependente infantil. A incidência relatada varia de 2-5%, sendo mais correntemente encontrada em crianças do sexo masculino (340). Acomete, habitualmente, crianças com idades entre seis meses e cinco anos, com um pico aos 12 a 18 meses de idade (341). Cerca de 82% das crianças se encontram na idade entre seis meses e três anos quando da primeira convulsão febril (342). Regularmente a convulsão febril apresenta um bom prognóstico, pequena morbidade com risco de desenvolvimento de epilepsia baixo e sem evidência de que as crises focais possam causar dano estrutural ao cérebro (341) (343). O risco de recorrência é visto em aproximadamente 30% a 40%, já o risco de desenvolver epilepsia é de 2% a 6% (341), sendo quatro a seis vezes a da população saudável (344).

Este estudo descritivo alcançou os objetivos estipulados visto que foi possível avaliar de maneira ampla o perfil clínico-epidemiológico das crianças com diagnóstico de convulsão febril. Muitos dados obtidos foram compatíveis com as informações da literatura médica referenciada, demonstrando ser o perfil deste grupo similar a populações de outros países.

A idade da primeira crise; o sexo predominante; o tipo de crise; o tempo para recorrência; o status do desenvolvimento neuropsicomotor prévio; a etiologia da febre; a indicação de EEG e punção líquórica; a história familiar e a crise com febre baixa como fatores motivadores para recorrências, além das indicações de tratamento, foram achados similares aos dados da literatura.

Outros elementos foram inusitados e devem servir de alerta para análises mais aprofundadas, com maior número de indivíduos e com a inclusão de um maior número possível de fatores correlacionados, visando uma mais exata validação do que foi encontrado e uma melhor definição prognóstica. Por exemplo, neste estudo o alcoolismo ou fumo na gravidez não foram relevantes; o status epilético e a paralisia de Todd foram raros; o tipo de crise isoladamente não afetou o prognóstico; a crise por febre após vacinação não foi relevante; o surgimento de febre somente após a crise

precisa ser advertido no conceito de convulsão febril e alguns pacientes podem recorrer acima da faixa de dois anos.

As informações expostas neste estudo ampliam o conhecimento crítico do profissional pediatra ou neurologista sobre a convulsão febril. Todavia, com base nesta pesquisa, as recomendações atuais gerais quanto ao manejo clínico da convulsão febril foram reforçadas e não precisam ser modificadas.

Apesar da natureza benigna e de um bom prognóstico, as convulsões febris ainda causam uma grande ansiedade entre os pais e insegurança na equipe médica. Devido o risco de recorrência, os pais devem receber informações claras sobre os primeiros cuidados, tratamento e prognóstico. A indicação de prevenção medicamentosa contra novas crises é sempre um desafio, mas o conhecimento da história natural e do exato prognóstico permitirá ao médico tranquilizar as famílias e evitará procedimentos diagnósticos ou intervenções prescindíveis. A compreensão dos fatores promotores e o perfil epidemiológico destes pacientes apontados neste trabalho servirão de alicerce e fomento para estudos mais abrangentes em nossa região.

6. Bibliografia

1. Lambertucci JR, Lopez M, Medeiros JL. *Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico*. 4th ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter; 2004.
2. Vasconcelos MCd. *Pediatria ambulatorial*. 4th ed. Belo Horizonte: COOPMED; 2005.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al.. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46:470–472.
4. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline—Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. *PEDIATRICS*. 2011 February; Volume 127, Number 2.
5. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34(4):592–6(ILEA 1993).
6. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. Consensus development conference of febrile seizures. National Institute of Health. *Pediatrics*. 1980; 66: p. 1009–12.
7. Mittal R. Recent Advances in Febrile Seizures. *Indian Journal of Pediatrics*. 2014 September; 81 (9): p. 909–916.
8. Lennox M.A. Febrile convulsions in childhood; a clinical and electroencephalographic study. *American Journal of Diseases of Children*. 1949; 78(6): p. 868–882.
9. Van der Berg B, Yerushalmy J. Studies on convulsive disorders disorders in young children. Incidence of febrile and nonfebrile convulsions by age and other factors. *Pediatric Research*. 1969; 3(4): p. 298–304.
10. Baumann RJ, Marx MB, Leonidakis MG. Epilepsy in rural Kentucky: prevalence in a population of school age children. *Epilepsia*. 1978; 19: p. 75-80.
11. Capovilla G., Mastrangelo M., Romeo A., Vigevano F. “Recommendations for the management of ‘febrile seizures’ :Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009; 50(supplement 1): p. 2–6.
12. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Archives of Disease in Childhood*. 2004 August; 89 (8): p. 751-6.
13. Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure

- with fever after 6 years of age. *Pediatrics Neurology*. 2010; 43:122.
14. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain & Development*. 2010; 32: p. 64-70.
 15. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *British Medical Journal*. 1991;303 (6814); 303 (6814)(1373–6).
 16. Shinnar S. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Currents* 2. 2003; 3(4): p. 115–8.
 17. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP..Febrile seizures: a population-based study. *Jornal de Pediatria*. 2015; 91: p. 529-34.
 18. Sampaio LP, Caboclo LO, Kuramoto K, Reche A, Yacubian EM, Manreza ML. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. *Pediatrics Neurology*. 2010 Jul; 42: p. 11.
 19. Nunes ML, Geib LT, Grupo Apego. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. *Jornal de Pediatria*. 2011 Jun; 87(50-6).
 20. Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population community-based study. *Seizure*. 2001 Oct; 4(410).
 21. Preux PM, Ratsimbazafy V, Jost J. Epidemiology of febrile seizures and epilepsy: a call for action. *Jornal de Pediatria*. 2015 Apr; 91: p. 512.
 22. Hauser WA. The natural history of febrile seizures. 1981; In: Nelson KB, Ellenberg JH, editors. *Febrile seizures*: p. 5-17.
 23. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985 September; 35 (9): p. 1268-73.
 24. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*. 2010; 126(1): p. 62–69.
 25. Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatrics Neurology*. 2011 January; 44 (1): p. 35-9.
 26. Chung S. Febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014 57 (9);: p. 384-395.

27. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Current Opinion in Pediatrics*. 2012; 24: p. 259-65.
28. Principi N, Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert review of vaccines*. 2013 August; 12 (8): p. 885-92.
29. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opinion in Neurology*. 2007 April; 20 (2): p. 181-7.
30. Braun MM1, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics*. 2000 October; 106 (4): E51.
31. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics*. 1993 June; 91 (6): p. 1158-65.
32. McNamara N, Shellhaas R, Engel J. *MedLink*. [Online].; 1993 [cited 2017 Setembro 10. Available from: http://www.medlink.com/article/febrile_seizures.
33. Chung B, Wong V.. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;(92:589).
34. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27: p. 1566-75.
35. Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology*. 2005; 57: p. 152-5.
36. Chou IC, Lin WD, Wang CH, Tsai CH, Li TC, Tsai FJ. Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010; 24(3):154-9: p. 154-159.
37. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, Nakazato S, Hamasaki Y. Increased IL-1beta production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatric Neurology*. 2006; 102-6: p. 35(2).
38. Tsai FJ, Hsieh YY, Chang CC, Lin CC, Tsai CH. Polymorphisms for interleukin-1beta exon 5 and interleukin 1 receptor antagonist in Taiwanese children with febrile convulsions. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine Journal*. 2002; 156(6): p. 545-8.

39. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*. 2002; 43 (8): p. 920-923.
40. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*. 2003; 44(6): p. 796-9.
41. Kira R, Torisu H, Takemoto M, et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizures: interleukin-1beta promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neuroscience Letters*. 2005; 384: p. 239-244.
42. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, et al. Febrile seizures: interleukin 1b and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatrics Neuroogyl*. 2009; 40: p. 113-6.
43. Heida JG, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain & Development*. 2009 May; 31 (5): p. 388-93.
44. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005 November; 46 (11): p. 1724-43.
45. Choi J; Min HJ; Shin JS. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *Journal of Neuroinflammation*. 2011 Outubro; 8:135.
46. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *Journal of Child Neurology*. 2007 June; 22 (6): p. 689-92.
47. Radzicki D, Yau HJ, Pollema-Mays SL, Mlsna L, Cho K, Koh S, Martina M. Temperature-sensitive Cav1.2 calcium channels support intrinsic firing of pyramidal neurons and provide a target for the treatment of febrile seizures. 2013. ; 33(24): p. 9920-31.
48. Egri C, Vilin YY, Ruben PC. A thermoprotective role of the sodium channel β 1 subunit is lost with the β 1 (C121W) mutation. *Epilepsia*. 2012 Março; 53(3): p. 494-505.
49. Dubé C, Brewster A, Richichi C, Zha Q, Baram T. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in Neurosciences - Journal*. 2007 October; 30 (10): p. 490-496.
50. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nature Genetics*. 1998 August; 19 (4): p. 366-70.
51. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nature Genetics*. 2000 April; 24

- (4): p. 343-5.
52. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH, Richards MC, Williams DA, Mulley JC, Berkovic SF, Scheffer IE, Petrou S. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *The American Journal of Human Genetics*. 2002 February; 70 (2): p. 530-6.
 53. Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *Journal of Neuroscience*. Março; 26 (9): p. 2590-7.
 54. Holtzman D, Obana K, Olson J. Hyperthermia-induced seizures in the rat pup: a model for febrile convulsions in children. *Science*. 1981; 213: p. 1034-6.
 55. Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neuroscience Letters*. 1987 Dezembro 29; 83(3): p. 345-50.
 56. Schuchmann S, Hauck S, Henning S, Grüters-Kieslich A, Vanhatalo S, Schmitz D, Kaila K. Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2011 November; 52 (11): p. 1948-55.
 57. Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neuroscience Letters*. 1987 December; 83 (3): p. 345-50.
 58. Balestrino M, Somjen GG. Concentration of carbon dioxide, interstitial pH and synaptic transmission in hippocampal formation of the rat. *The Journal of Physiology*. 1988 February; 396: p. 247-66.
 59. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, Sipilä ST, Voipio J, Kaila K. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nature Medicine*. 2006 July; 12 (7): p. 817-23.
 60. Berg A.T. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *The American Journal of Diseases of Children*. 1993; 147(10): p. 1101–1103.
 61. MILLICHAP JG..Studies in febrile seizures. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics*. 1959; 23(76).
 62. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, et al. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995. 1995; 36(334).

63. Hampers L.C and Spina L.A. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2011; 29(1): p. 83-93.
64. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *American Journal of Diseases of Children*. 1993 January; 147 (1): p. 35-9.
65. Whelan H; Harmelink M; Chou E; Sallowm D et al. Complex febrile seizures—A systematic review. *Disease-a-Month*. 2016; 12.001.
66. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, et a. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatrics Neurology*. 2016; 55:14.
67. Knudsen FU. Febrile seizures—treatment and outcome. *Brain & Development*. 1996; 18: p. 438-49.
68. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ Journals*. 2016 August;(351).
69. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14–q15. *Human Molecular Genetics*. 2000 Janeiro; Volume 9, Issue 1,: p. 87–91.
70. Tang L, Lu X, Tao Y, Zheng J, Zhao P, Li K et al. SCN1A rs3812718 polymorphism and susceptibility to epilepsy with febrile seizures: a meta-analysis. *Revista Gene*. 2014 Janeiro;(533(1)): p. 26–31.
71. Gérard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepetowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia* 2002. 2002 Junho; 43(6): p. 581–586.
72. Boillot M, Picard F, Weckhuysen S. Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurology - American Academy of Neurology*. 2015;: p. 1-9.
73. He ZW, 2 JQ, Zhang Y, Mao CX, Wang ZB, Mao XY. PRRT2 Mutations Are Related to Febrile Seizures in Epileptic Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15.
74. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, et al. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *Journal of Medical Genetics*. 1996; 33:308.
75. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Human Molecular Genetics*. 1998; 7:63.

76. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 79:354.
77. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Annals of Neurology - Wiley Online Library*. 1999; 46:671.
78. Nakayama J, Fu YH, Clark AM, et al. A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Annals of Neurology - Wiley Online Library*. 2002; 52:654.
79. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15.. *Human Molecular Genetics | Oxford Academic - Oxford Journals*. 2000; 9:87.
80. Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*. 2002; 125:2668.
81. Poduri A, Wang Y, Gordon D, et al. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-22.31 in a family with GEFS+. *Neurology*. 2009; 73:1264.
82. Hedera P, Ma S, Blair MA, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia*. 2006; 47:1622.
83. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*. 2004; 63:1803.
84. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, Matsui A, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 9: p. 32-5.
85. Nur BG, Kahramaner Z, Duman O, Dundar NO, Sallakcı N, Yavuzer U, Haspolat S. Interleukin-6 gene polymorphism in febrile seizures. *Pediatric Neurology*. 2012 January; 46 (1): p. 36-8.
86. Hancili S, Önal ZE, Ata P, et al. The GABAA receptor γ 2 subunit (R43Q) mutation in febrile seizures. *Pediatrics Neurology*. 2014; 50:353.
87. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, et al. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*. 2005; 116:1089.
88. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatrics Neurology*. 2006; 35:165.
89. Cassano PA, Koepsell TD, Farwell JR. Risk of febrile seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. *American Journal of*

- Epidemiology. 1990 September; 132(3): p. 462-73.
90. Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Annals of Neurology*. 1990 Feb; 27 (2): p. 127-31.
 91. Greenwood R, Golding J, Ross E, Verity C. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1998 July; 12 Suppl 1: p. 76-95.
 92. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, et al. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(469).
 93. Aicardi J. Febrile convulsions. In: Aicardi J, editor. *Epilepsy in children*. International review of child neurology series. 1994;(2nd): p. 253–75.
 94. Lee EH, Chung S. A comparative study of febrile and afebrile seizures associated with mild gastroenteritis. *Brain & Development*. 2013 August; 35 (7): p. 636-40.
 95. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331(432).
 96. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations.. *Child's Nervous System*. 1996 Dec;(534).
 97. Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Archives of Disease in Childhood* 2000. 2000;(82:62).
 98. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012. 2012;(53:1481).
 99. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, et a. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases.. *Journal of Child Neurology*. 2016 31; 1257.
 100. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001. 2001;(108:E63).
 101. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ et al. Risk of febrile seizure following vaccination among children age 6 through 23 months. *Pediatrics*. 2016;(138(1):e20160320).
 102. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine

- (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013 Mar 9; 381 (9869): p. 825-35.
103. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al.. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *The New England Journal of Medicine*. 2001;(345:656).
 104. Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;(126(1)).
 105. Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B.. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;(307:823).
 106. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010;(126:263).
 107. Natsume J.; Hamano S.; Iyoda K.; Kanemura H. et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain & Development*. 2016 June.
 108. Koksall A, Ozdemir O, Buykkaragoz B, Karaomerlioglu M. The Association Between Plasma Ferritin Level and Simple Febrile Seizures in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016 Outubro; 38(7).
 109. Papageorgiou V, Vargiami E, Kontopoulos E, Kardaras P. Association between iron deficiency and febrile seizures. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015 Maio.
 110. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*. 2002; 43:740.
 111. Habibian N, Alipour A, Rezaianzadeh A. Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2014 Nov; 39(6): p. 496–505.
 112. Sultan T, Hanif AI, Ali S. Iron deficiency anemia as a risk factor for simple febrile seizures. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2017 September; Volume 12 (3)(Article 10).
 113. Salehiomran MR, Mahzari M. Zinc status in febrile seizure: a case-control study. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2013; 7(4): p. 20-3.
 114. Nasehi MM, Sakhaei 2, Moosazadeh M, Aliramzany M. Comparison of Serum Zinc Levels among Children with Simple Febrile Seizure and Control Group: A Systematic Review. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2015 ; 17-24: p. 9(1).

115. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Gharedaghi M, Zamponi GW, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Revista de Nutrição*. 2015 Novembro; 73(11): p. 760-79.
116. Millichap JG. *Febrile Convulsions*. Macmillan. 1968.
117. Lin WY, Muo CH, Ku YC, et al. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatrics Neurology*. 2014; 50:329.
118. Aydin A, Ergor A, Ozkan H. Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence. *Pediatrics International*. 2008 April; 50 (2): p. 216-220.
119. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist H, J Heijbel LN. An Incident Case-Referent Study of Febrile Convulsions in Children: Genetical and Social Aspects. *Neuropediatrics* 1. 1990; 21(3): p. 153-159.
120. Verity C, Butler N, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II--Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Archive of "British Medical Journal (Clinical Research Ed)*. 1985; 290: p. 1311.
121. Hwang G, Kang HS, Park SY, Han KH, Kim SH. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: Short-term outcomes. *Brain & Development*. 2015 June; 37 (3): p. 315-21.
122. Zolaly M. Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. *International Journal of General Medicine*. 2012; 5: p. 277-281.
123. Churchill JA, Gammon GD. The effect of antihistaminic drugs on convulsive seizures. *Journal of the American Medical Association*. 1949; 142: p. 18-21.
124. Millichap, JG. Antihistamines and Febrile Seizure Susceptibility. *Pediatric Neurology Briefs*. 2010; 24(4): p. 29-30.
125. Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, Taga T, Ohno M, Takeuchi Y. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatric Neurology*. 2010 April; 42 (4): p. 277-9.
126. Neville B, Gindner D. Febrile seizures are a syndrome of secondarily generalized hippocampal epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology Journal*. 2010; 52:1151-3.
127. Gupta A. Febrile Seizures. *Continuum Journal of American Academy of Neurology*. 2016; 22(1):51-59.

128. Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S. The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 73: p. 59–63.
129. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*. 2011; 70:93.
130. Bassan H, Barzilay M, Shinnar S, et al. Prolonged febrile seizures, clinical characteristics, and acute management. *Epilepsia*. 2013; 54: p. 1092.
131. Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics*. 1990; 86: p. 611–6.
132. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2010; 17.
133. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2008; 71: p. 170–6.
134. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978; 61:720.
135. Siqueira LFMd. Atualização no diagnóstico e tratamento das crises epilépticas febris - Artigo de Revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010; 56(4): p. 489-92.
136. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *European Journal of Pediatrics*. 2008; 167:17-27.: p. 17-27.
137. Aicardi J. Febrile convulsions. In: Aicardi J, editor. *Epilepsy in children*. 1994. p.253-75.;(2nd): p. 253-75.
138. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *The New England Journal of Medicine*. 1998 June; 338 (24): p. 1723-8.
139. Chang YC, Guo NW, Huang CC, Wang ST, Tsai JJ. Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*. 2000 April; 41 (4): p. 412-20.
140. Leaffer EB, Hinton VJ, Hesdorffer DC. Longitudinal assessment of skill development in children with first febrile seizure. *Epilepsy & Behavior*. 2013 July; 28 (1): p. 83-7.
141. Nørgaard M, Ehrenstein V, Mahon BE, Nielsen GL, Rothman KJ, Sørensen HT. Febrile seizures and cognitive function in young adult life: a prevalence study in Danish conscripts. *Journal Pediatrics*. 2009 September; 155 (3): p. 404-9.

142. Sztajnbok DCdN. Meningite Bacteriana Aguda. Revista de Pediatria SOPERJ. 2012 Dezembro; v. 13, no 2: p. 72-76.
143. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, et al. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children?. Pediatrics. 1993; 92:527.
144. Najaf-Zadeh A, Dubos F. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8:e55270.
145. Kessler C, Tristano JM, De Lorenzo R. The emergency department approach to syncope: evidence-based guidelines and prediction rules. Emergency Medicine Clinics of North America. 2010; 28: p. 487-500.
146. Johnsrude CL. Current approach to pediatric syncope. Pediatric Cardiology. 200; 21: p. 522-531.
147. Martins J, Braga C, Arante C, et al. Síncope em contexto febril - caso clínico de Síndrome de Brugada. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2014; 33(12).
148. Paul SP, Rogers E, Wilkinson R, Paul B. MANAGEMENT OF FEBRILE CONVULSION IN CHILDREN. Art & science. 2015 Maio; 23 (2).
149. Anup D. P; Scott Perry M. Febrile Seizures: Evaluation and Treatment. 2017 Julho; 24(7).
150. Scheffer IE; Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain. 1997; 120: p. 479–90.
151. Marini C, Mei D, Temudo T, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. Epilepsia. 2007; 48: p. 1678–85.
152. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. Neurology. 2002; 58: p. 1426–9.
153. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. Vie Med. 1978; 8: p. 543–8.
154. Dravet C. Dravet syndrome history. Developmental Medicine & Child Neurology. 2011; 53 Suppl 2: p. 1–6.
155. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia. 2006;(47 Suppl 2): p. 45–8.
156. Wang JW, Kurahashi H, Ishii A, et al. Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. Epilepsia. 2008; 49: p. 1528–34.

157. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis. *Epilepsia*. 2009; 50: p. 1670–8.
158. Marini C, Darra F, Specchio N, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: p. 2111–9.
159. Chauvel P, Dravet C. The HHE syndrome - Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. J R, M B, C D, editors.: John Libbey; 2005.
160. Cross JH. Fever and fever-related epilepsie. *Epilepsia* 2012;53; 53 Suppl 4: p. 3–8.
161. Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 Suppl 6: p. 54–6.
162. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53: p. 101–10.
163. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010; 53: p. 101–10.
164. Subcommittee on Febrile Seizures and American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011 Fevereiro; 127 (2): p. 389-94.
165. Baumann RJ, Duffner P. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter - American Academy of Pediatrics. *Pediatrics Neurology*. 2000; 23: p. 11–7.
166. Jaffe M; Bar-Joseph G; Tirosh E. Fever and convulsions: indications for laboratory investigations. *Pediatrics*. 1981 67(5);: p. 729 –731.
167. Gerber MA; Berliner BC. The child with a 'simple' febrile seizure. Appropriate diagnostic evaluation. *American Journal of Diseases of Children*. 1981 Maio; 135(5): p. 431-3.
168. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Simple febrile convulsions. A prospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed. *Neuropadiatrie*. 1980 Fevereiro; 11(1):45-56.: p. 45-56.
169. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *American Family Physician*. 2012 January 15; 85 (2): p. 149-53.
170. Santillanes G, Luc Q. Emergency department management of seizures in pediatric patients. *Pediatric Emergency Medicine Practice*. 2015 Mar; 12 (3): p. 1-25; quiz 26-7.

171. Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *European Journal of Pediatrics*. 1995; 154:403.
172. Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatrica*. 1995; 84:1372.
173. Subcommittee on Febrile Seizures. Steering Committee on Quality Improvement and Management-Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008; 121: p. 1281-6.
174. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S et al. Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Academic Emergency Medicine*. 2015 Novembro; 22(11): p. 1290-7.
175. Watemberg N, Sarouk I, Fainmesser P. Acute meningitis among infants and toddlers with febrile seizures: time for a reappraisal of the value of a lumbar puncture. *The Israel Medicine Association Journal*. 2012; 14(9): p. 547–549.
176. Fletcher EM, Sharieff G. Necessity of lumbar puncture in patients presenting with new onset complex febrile seizures. *The Western Journal of Emergency Medicine*. 2013; 14(3): p. 206–211.
177. Millichap J.J.; Gordon Millichap J. Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. *Pediatrics Neurology* 2008. 2008;(39:381).
178. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*. 2009; 123(1): p. 6-12.
179. Akpede GO, Sykes RM. Convulsions with fever as a presenting feature of bacterial meningitis among preschool children in developing countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1992; 34(6): p. 524–529.
180. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Archives of Disease in Childhood*. 2002 Setembro; 87(3): p. 238-40.
181. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006; 368:222.
182. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Archives of Disease in Childhood*. 2005; 90:66.

183. Nordli D, Moshe S, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain & Development*. 2010; 32: p. 37-41.
184. Nordli DR Jr, Moshé SL, Shinnar S, Hesdorffer DC, Sogawa Y, Pellock JM, Lewis DV, Frank LM, Shinnar RC, Sun S; FEBSTAT Study Team. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012 November 27; 79 (22): p. 2180-6.
185. Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Mizorogi S, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure. *Epilepsy Research*. 2015; 115: p. 58–62.
186. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, Sung TJ, Lee KH, Kim SK. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain & Development*. 2013; 35(4): p. 307–311.
187. Patel A, Vidaurre J. Complex Febrile Seizures: A Practical Guide to Evaluation and Treatment. *Journal of Child Neurology*. 2013; 28: 762.
188. Patel A, Perry S. Febrile Seizures: Evaluation and Treatment. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2017; Vol. 24, No. 7.
189. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics*. 1980. 1980; 66(6): p. 1009–1012.
190. Cuestas E. Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89(3): p. 290.
191. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, Kim KJ, Hwang YS, Hwang H. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Research*. 2013 Julho; 105(1-2): p. 158-63.
192. Joshi C, Wawrykow T, Patrick J, Prasad A. Do clinical variables predict an abnormal EEG in patients with complex febrile seizures? *Seizure*. 2005; 14(6): p. 429–434.
193. Jeong KA, Han MH, Lee EH, Chung S. Early postictal electroencephalography and correlation with clinical findings in children with febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*. 2013 December; 56 (12): p. 534-9.
194. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992 Jan-Feb; 33 (1): p. 52-7.
195. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, de Carvalho RM, An S, Bergin AM, Takeoka M, Pearl PL, Loddenkemper T. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy & Behavior*.

- 2015 November; 52 (Pt A): p. 200-4.
196. Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia*. 2000; 41(2): p. 219–221.
 197. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*. 1996 97;;: p. 769-72.
 198. Doose H, Ritter K, Völzke E. EEG longitudinal studies in febrile convulsions. Genetic aspects. *Neuropediatrics*. 1983 May; 14 (2): p. 81-7.
 199. Tsuboi T, Endo S. Febrile convulsions followed by nonfebrile convulsions. A clinical, electroencephalographic and follow-up study. *Neuropadiatrie*. 1977 August; 8(3): p. 209-23.
 200. Yamatogi Y, Ohtahara S. Electroencephalograms in febrile convulsions. *Rinshou Nouha (Clinical Electroencephalography)*. 1983; 25: p. 401-8.
 201. Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M. The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department. *Epilepsia*. 2000 Agosto; 41(8): p. 950-4.
 202. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *British Medical Journal - BMJ*. 2007; 334:307.
 203. Kimia A, Ben-Joseph E, Prabhu S, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, Harper M. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatric Emergency Care*. 2012 Abril; 28(4).
 204. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, Hesdorffer D. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006 Fevereiro; 117(2): p. 304-8.
 205. DiMario FJ Jr. Children presenting with complex febrile seizures do not routinely need computed tomography scanning in the emergency department. *Pediatrics*. 2006 February; 117 (2): p. 528-30.
 206. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84. 2007 Novembro; 357 (22): p. 2277-84.
 207. Janszkya J, Schulzb R, Ebnerba A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Research*. 2003; 55: p. 1-8.

208. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2004 April; 17(2): p. 161-4.
209. Anup DP, Vidaurre J. Complex Febrile Seizures: A Practical Guide to Evaluation and Treatment. *Journal of Child Neurology*. 2013 ; 28(6): p. 762-767.
210. Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, Allen Hauser W, Dayan P, Leary LD, Hinton VJ. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia*. 2008 May; 49 (5): p. 765-71.
211. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Annals of Neurology*. 1998 April; 43 (4): p. 413-26.
212. Lewis DV, Barboriak DP, MacFall JR, Provenzale JM, Mitchell TV, VanLandingham KE. Do prolonged febrile seizures produce medial temporal sclerosis? Hypotheses, MRI evidence and unanswered questions. *Progress in Brain Research*. 2002; 135: p. 263-78.
213. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, Xu Y, MacFall J, Gomes WA, Moshé SL, Mathern GW, Pellock JM, Nordli DR Jr, Frank LM, Provenzale J, Shinnar RC, Epstein LG, Masur D, Litherland C, Sun S; FEBSTAT Study Team. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Annals of Neurology*. 2014 Feb; 75 (2): p. 178-85.
214. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012; 366: p. 591.
215. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatric Clinics of North America*. 2001 June; 48 (3): p. 683-94.
216. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2010 June; 17 (6): p. 575-82.
217. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Archives of Disease in Childhood*. 2000 November; 83 (5): p. 415-9.
218. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 August; 17 (1): p. 3-23.

219. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British. Guidelines for the management of convulsions with fever. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. *British Medical Journal*. 1991 September; 303 (6803): p. 634-6.
220. Salehiomran MR, Hoseini SM, Ghabeli Juibary A. Intermittent Diazepam versus Continuous Phenobarbital to Prevent Recurrence of Febrile Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2016 Winter; 10(1): p. 21-24.
221. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, Van Bennekom C, Winter MR. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *The New England Journal of Medicine*. 1993 July; 329(2): p. 79-84.
222. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain & Development*. 2010 Janeiro; 32(1): p. 42-50.
223. Wassner E, Morris B, Fernando L, Rao M, Whitehouse WP. Intranasal midazolam for treating febrile seizures in children. Buccal midazolam for childhood seizures at home preferred to rectal diazepam. *British Medical Journal*. 2001 January 13; 322 (7278): p. 108.
224. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, Miura H, Hara M. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain & Development*. 1996 Nov-Dec; 18(6): p. 479-84.
225. Kalra V. Seizure disorders and epilepsy. In: *Practical Paediatric Neurology New Delhi* : Arya publications; 2002.
226. Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *Journal of Pediatrics*. 1985 Março; 106(3): p. 487-90.
227. Pavlidou E, Tzitoridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *Journal of Child Neurology*. 2006 December; 21(12): p. 1036-40.
228. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Feb; 22:2.
229. Sattar S, Saha SK, Parveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed AU, Quddush MR, Karim MM, Begum SA, Haque MA, Hoque MR. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Medical Journal*. 2014 October; 23 (4): p. 676-85.
230. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P, Haghighi SM, Kamrani K. Diazepam versus clobazam for intermittent prophylaxis of febrile seizures. *Indian Journal of Pediatrics*.

- 2011 Janeiro; 78 (1): p. 38-40.
231. Rose W, Kirubakaran C, Scott JX. Intermittent clobazam therapy in febrile seizures. *Indian Journal of Pediatrics*. 2005 Janeiro; 72 (1): p. 31-3.
232. Manreza ML, Gherpelli JL, Machado-Haertel LR, Pedreira CC, Heise CO, Diament A. Treatment of febrile seizures with intermittent clobazam. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1997 Dezembro; 55 (4): p. 757-71.
233. Tondi M, Carboni F, Deriu A, Manca S, Mastropaolo C. Intermittent therapy with clobazam for simple febrile convulsions. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1987 December; 29 (6): p. 830-1.
234. Gulati S, Saini D, Pandey RM, Kalra V. A randomized controlled trial to compare efficacy of oral clobazam with oral diazepam for prophylaxis of febrile seizures. *Neuropediatrics*. 2006; 37:13.
235. Thilothammal N, Kannan, Krishnamurthy PV, Kamala KG, Ahamed S, Banu K. Role of phenobarbitone in preventing recurrence of febrile convulsions. *Indian Pediatrics*. 1993 May; 30(5): p. 637-42.
236. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure-antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *Journal of Pediatrics*. 1980 July; 97 (1): p. 16-21.
237. Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Archives of Disease in Childhood*. 1978 August; 53 (8): p. 660-3.
238. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, Goldenberg ED, Hanson R, Lulejian GA, Nelson MA, Treitman P, Weinstein A. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics*. 1977 Mar; 59 (3): p. 378-85.
239. Wallace SJ, Smith JA. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone. *British Medical Journal*. 1980 February 9; 280 (6211): p. 353-4.
240. Wolf SM. The effectiveness of phenobarbital in the prevention of recurrent febrile convulsions in children with and without a history of pre-, peri- and postnatal abnormalities. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1977 September; 66 (5): p. 585-7.
241. Heckmatt JZ, Houston AB, Clow DJ, Strepenson JB, Dodd KL, Lealman GT, Logan RW. Failure of phenobarbitone to prevent febrile convulsions. *British Medical Journal*. 1976 Mar 6; 1 (6009): p. 559-61.

242. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions--a randomized therapeutic assay: sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics*. 1984 February; 15 (1): p. 37-42.
243. Lee K, Melchior JC. Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood. *European Journal of Pediatrics*. 1981 October; 137 (2): p. 151-3.
244. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia*. 1984 February; 25 (1): p. 89-95.
245. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *European Journal of Pediatrics*. 1993 September; 152(9): p. 747-9.
246. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *Journal of Pediatrics*. 1995 June; 126(6): p. 991-5.
247. Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics*. 1998 November; 102(5):E51.
248. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, Rantala H. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009 September; 163 (9): p. 799-804.
249. Monfries N, Goldman R. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Child Health Update*. 2017 February; 63.
250. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013 November; 17 (6): p. 585-8.
251. Guerreiro MM, Costa M, Bellomo MA, Sabino SH, Scotoni AE. Profilaxia intermitente na convulsão febril com diazepam via oral. *Arquivos Neuropsiquiatria*. 1992; 50: p. 163-7.
252. Costa M, Silva EA, Silva AES, Guerreiro MM. Profilaxia intermitente com diazepam via oral na convulsão febril. Estudo de 82 casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1996; 54: p. 197-201.
253. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR, Camfield CS, MacSween J. Treatment of febrile seizures: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents.

- Pediatrics. 2001 November; 108(5): p. 1080-8.
254. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 August; 56 (8): p. 1185-97.
 255. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *The New England Journal of Medicine*. 1987 Fevereiro; 316(9): p. 493-8.
 256. Ueoka K. Epidemiological and follow-up studies on febrile convulsions (in Japanese). *The Journal of the Japan Pediatric Society*. 1983; 87: p. 84-91.
 257. Tsuboi T, Hagiwara Y, Endo S, Iida N. Cohort study of febrile convulsions and cases of late afebrile seizures. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*. 1991; 33: p. 65-70.
 258. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *Journal of Pediatrics*. 1990 Março; 116(3): p. 329-37.
 259. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000 Jan; 41(1): p. 2-9.
 260. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1997; 151: p. 371.
 261. Nelson K, Ellenberg J. Predictors of Epilepsy in Children Who Have Experienced Febrile Seizures. *The New England Journal of Medicine*. 1976; 295: p. 1029-1033.
 262. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *Journal of Child Neurology*. 2002 January; 17 Suppl 1: p. 44-52.
 263. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Research*. 1990 April; 5 (3): p. 209-16.
 264. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, Annegers JF, el-Radhi AS, Habbema JD, Derksen-Lubsen G, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *Journal of Pediatrics*. 1994 April; 124 (4): p. 574-84.
 265. Bessiso MS, Elsaid MF, Almula NA, Kadomi NK, Zeidan SH, Azzam SB, et al. Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Medical Journal*. 2001; 22 (3): p. 254-258.
 266. Kantamalee W, Katanyuwong K, Louthrenoo O. Clinical characteristics of febrile seizures and risk factors of its recurrence in Chiang Mai University Hospital. *Neurology Asia*. 2017;

- 22(3): p. 203-208.
267. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996 Feb; 37 (2): p. 126-33.
268. Berg AT. Unprovoked seizures in children with febrile seizures. *Neurology*. 1996 August; 47 (2): p. 562-568.
269. Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain & Development*. 2000 December; 22(8): p. 484-6.
270. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1994 October; 36 (1): p. 887-92.
271. MacDonald BK, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children--neurological sequelae at 12 years follow-up. *European Journal of Neurology*. 1999; 41 (4): p. 179-86.
272. RADHI SE. Lower degree of fever at the initial febrile convulsions associated with increased risk of subsequent convulsions. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1998; 2: p. 91-96.
273. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The Long-Term Risk of Epilepsy after Febrile Seizures in Susceptible Subgroups. *American Journal of Epidemiology*. 2007 April; 165 (8): p. 911-918.
274. Lee WL. Long-term outcome of children with febrile seizures. *ANNALS Academy of Medicine Singapore*. 1989 January; 18 (1): p. 32-4.
275. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. *Singapore Medical Journal*. 2012 May; 53 (5): p. 349-52.
276. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013 December; 54 (12): p. 2101-7.
277. YÜCEL O, AKA S, YAZICIOGLU L, CERAN O. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatrics International*. 2004; 46: p. 463-467.
278. Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*. 1998 April; 50(4): p. 917-22.
279. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia*.

- 1993 Sep-Oct; 43(5): p. 878-83.
280. Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, Haffner B, Bauer G. Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Research*. 2002 August; 50 (3): p. 283-92.
281. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain*. 2003 November; 126 (Pt 11): p. 2551-7.
282. Janszky J, Woermann FG, Barsi P, Schulz R, Halász P, Ebner A. Right hippocampal sclerosis is more common than left after febrile seizures. *Neurology*. 2003 April; 60 (7): p. 1209-10.
283. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*. 1993 December; 342(8884): p. 1391-4.
284. Thom M, Eriksson S, Martinian L, Caboclo LO, McEvoy AW, Duncan JS, Sisodiya SM. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009 August; 69 (8): p. 928-38.
285. Barr WB, Ashtari M, Schaul N. Bilateral reductions in hippocampal volume in adults with epilepsy and a history of febrile seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997 October; 63 (4): p. 461-7.
286. Theodore WH, Bhatia S, Hatta J, Fazilat S, DeCarli C, Bookheimer SY, Gaillard WD. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*. 1999 January; 52 (1): p. 132-6.
287. Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, Szalay C, Horvath RA, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia*. 2008 September; 49 (9): p. 1562-9.
288. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Research*. 1996 June; 24 (2): p. 119-26.
289. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W, Heinze HJ. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*. 2001 December; 57(11 Suppl 4): p. 13-21.
290. Szabó CA, Wyllie E, Siavalas EL, Najm I, Ruggieri P, Kotagal P, Lüders H. Hippocampal volumetry in children 6 years or younger: assessment of children with and without

- complex febrile seizures. *Epilepsy Research*. 1999 January; 33(1): p. 1-9.
291. Schulz R, Ebner A. Prolonged febrile convulsions and mesial temporal lobe epilepsy in an identical twin. *Neurology*. 2001 July 24; 57 (2): p. 318-20.
292. Toth Z, Yan XX, Haftoglou S, Ribak CE, Baram TZ. Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *Journal of Neuroscience*. 1998 June; 18 (11): p. 4285-94.
293. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, Brunson K, Soltesz I, Baram TZ. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology*. 2000 Mar; 47 (3): p. 336-44.
294. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*. 1993 June; 43 (6): p. 1083-7.
295. Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, MacFall J, Delong D, Lewis DV. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. *American Journal of Roentgenology*. 2008 April; 190 (4): p. 976-83.
296. Yoong M, Martinos MM, Chin RF, Clark CA, Scott RC. Hippocampal volume loss following childhood convulsive status epilepticus is not limited to prolonged febrile seizures. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2108-15. 2013 December; 54 (12): p. 2108-15.
297. Natsume J, Bernasconi N, Miyauchi M, Naiki M, Yokotsuka T, Sofue A, Bernasconi A. Hippocampal volumes and diffusion-weighted image findings in children with prolonged febrile seizures. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007; 186: p. 25-8.
298. Koepp MJ. Hippocampal sclerosis: cause or consequence of febrile seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2000; 69: p. 716-7.
299. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology*. 2003 January; 60 (2): p. 215-8.
300. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1999 November; 53 (8): p. 1742-8.
301. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Archives of Disease in Childhood*. 1996 Jan; 74 (1): p. 13-8.

302. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *British Medical Journal*. 2001; 323: p. 1111-4.
303. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *Journal of Pediatrics*. 1997 December; 131 (6): p. 922-5.
304. Eskandarifar A, Fatolahpor A, Asadi G, Gaderi I. The Risk Factors in Children with Simple and Complex Febrile Seizures: An Epidemiological Study. *International Journal of Pediatrics*. 2017 June; 5(42).
305. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. In *Swaiman's pediatric neurology*. Philadelphia: Saunders: Ellenbogen RG; 2012. p. 202–31.
306. Romanowska KG, Żaba Z, Panieński P, Steinborn B, Szemień M, Głębocka MŁ, et al. The assessment of risk factors for febrile seizures in children. *Neurology e Neurocirurgia Polska*. 2017 Nov- Dec; 51(6): p. 454-458.
307. Yigit Y; Yilmaz S; Akdogan A; Halhalli HC; Ozbek AE; Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017 Feb; 21(3): p. 554-559.
308. Gourabi H, Bidabadil E, Cheraghalipour F, Aarabi Y, Salamat F. Febrile Seizure: Demographic Features and Causative Factors. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2012; 6(4): p. 33–37.
309. Habib Z; Akram S; Ibrahim S; Hasan B. Febrile seizures: factors affecting risk of recurrence in Pakistani children presenting at the Aga Khan University Hospital. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2003 Jan; 53 (1): p. 11-7.
310. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Risk Factors of the First Febrile Seizures in Iranian Children. *International Journal of Pediatrics - Hindawi Publishing Corporation*. 2010;: p. 1-3.
311. Feng B, Chen Z. Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis. *Neuroscience Bulletin*. 2016 32 (5);: p. 481–492.
312. Al-Eithan M. Todd's Syndrome: An Arabic Single Case of Prolonged Motor Impairment Presentation with Neuropsychological Tests Validation. *Journal of Advanced Neuroscience Research*. 2017; 4 (1): p. 9-13.
313. Vahidnia F, Eskenazi B, Jewell N. Maternal smoking, alcohol drinking and febrile convulsion. *Seizure*. 2008; 17: p. 320-326.

314. Mukherjee R, Hollins S. Fetal alcohol spectrum disorder: an overview. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006 June; 99: p. 298–302.
315. Naafs M. The Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Mini-Review. *Journal of Gynecology and Women's Health*. 2018 January; 11.
316. Spoh H.L; Steinhausen H. Follow-Up Studies of Children with Fetal Alcohol Syndrome. *Neuropediatrics*. 1987 November; 18: p. 13-17.
317. Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, Carlen PL. The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010 June; 34 (6): p. 1084-9.
318. Sun Y, Strandberg-Larsen K, Vestergaard M, Christensen J, Andersen AMN, Gronbæk M, et al. Binge Drinking During Pregnancy and Risk of Seizures in Childhood: A Study Based on the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009 December; 169, No. 3: p. 313–322.
319. Mesquita MdA. Efeitos do álcool no recém-nascido. *Einstein*. 2010; 8(3 Pt 1): p. 368-75.
320. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2001 February; 25(3): p. 175-84.
321. Bertrand J, Floyd LL, Weber MK - Fetal Alcohol Syndrome Prevention Team, Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control Prevention. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005; 54(RR-11): p. 1-14.
322. Vestergaard M, Basso O, Henriksen T, Ostergaard J, Secher N, Olsen J. Pre-eclampsia and febrile convulsions. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88: p. 726–727.
323. Al-sweidi E, Bener A, Uduman S. Risk factor for febrile seizures. *Neuroscience*. 1992; 4: p. 269–274.
324. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK. Pre-and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1991; 80: p. 218–225.
325. Ellatiff A, Garawany H. Risk factors of febrile disease among preschool children in Alexandria. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2002; 77: p. 156-172.
326. Yousifa AB, Hafezb LM, Benkhaila FS. Risk factors for febrile seizures in Benghazi, Libya: a case–control study. *Alexandria Journal of Pediatrics*. 2018 October; 30: p. 68-73.

327. Galic MA, Riazi K, Heida JG, Mouihate A, Fournier NM, Spencer SJ, Kalynchuk LE, Teskey GC, Pittman QJ. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *Journal of Neuroscience*. 2008 July; 28(27): p. 6904-13.
328. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*. 2011 November; 70(5): p. 535-40.
329. Tu YF, Wang LW, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Postnatal Steroids and Febrile Seizure Susceptibility in Preterm Children. *Pediatrics*. 2016 April; 137(4).
330. Joëls M. Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(4): p. 586–597.
331. Esch A van, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Habbema JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Archives of Disease in Childhood*. 1994; 70: p. 395-399.
332. Indriani A, Risan NA, Nurhayati T. Five Years Study of Recurrent Febrile Seizure Risk Factors. *Academy of Management Journal*. 2017 June; 4(2): p. 282–5.
333. Marudur P, Herini E, Satria CD. Predictive factors for recurrent febrile seizures in children. *Paediatrica Indonesiana*. 2012 November; 52(6): p. 317-23.
334. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gokben S, et al. Ratios of Nine Risk Factors in Children With Recurrent Febrile Seizures. *Pediatric Neurology*. 2010 May; 43(3): p. 177-182.
335. Chan K, Cherk SWW, Chan C, Ho JCS. A Retrospective Review of First Febrile Convulsion and Its Risk Factors for Recurrence in Hong Kong Children. *Hong Kong Journal of Paediatrics*. 2007 April; 12: p. 181-187.
336. Chung B, Wat LC, Wong V. Febrile seizures in southern Chinese children: incidence and recurrence. *Pediatrics Neurology*. 2006 February; 34(2): p. 121-126.
337. Kwong KL, Tong KS, So KT. Management of febrile convulsion: scene in a regional hospital. *Hong Kong Medicine Journal*. 2003; 9: p. 319-322.
338. Winkler AS, Tluway A, Schmutzhard E. Febrile Seizures in Rural Tanzania: Hospital-based Incidence and Clinical Characteristics. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013 April; 59(4).
339. Shah G, Parmar R. A study of febrile seizures in children in relation to iron deficiency anemia. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017 September; 4(5): p. 1599-1605.

340. Alencar SPd. Convulsão febril: aspectos clínicos e terapêuticos. Artigo de revisão. Revista de Medicina da UFC. 2015; 55 (1): p. 38-42.
341. Renda R, Yüksel D, Gürer Y. Evaluation of Patients With Febrile Seizure: Risk Factors, Recurrence, Treatment and Prognosis. Pediatric Emergency Care. 2017; 00 (00): p. 1-5.
342. Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. Child's Nervous System. 2013; 29.
343. Camfield P, Camfield C. Are febrile seizures an indication for intermittent benzodiazepine treatment, and if so, in which cases? Epileptic Disorder 2014 Oct 9. 2014 October.
344. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatric Annals. 2013; 42: p. 249-254.

7 - ANEXOS

Anexo 1 – Instrumento de coleta de dados

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB

Instituto de Higiene e Medicina Tropical - IHMT

Universidade Nova de Lisboa - UNL

Mestrado em Saúde Tropical

Instrumento de Coleta de Dados

Idade: _____ Cor/Raça _____

Idade da 1ª crise:	Idades das outras crises:
Quantidade de crises:	Tipo de Crise (típica ou atípica) :
Grau da febre na crise: - Subfebril 37-37,8 () - Baixa 37,8-38,5 () - Moderada 38,5-39,5 () - Alta 39,5-40,5 () - Muito alta > 40,5 ()	A febre surgiu logo após a crise e na hora da crise estava afebril () Houve liberação de esfínteres () Status > 30 min () Menos de 1h de início da febre até a convulsão () Uso de anti-histamínicos () Qual e dose: _____ Paralisia de Todd ()
DNPM normal () ou anormal () Alteração: _____ _____ _____ _____ _____	Exame neurológico normal () ou anormal () Alteração: _____ _____ _____ _____

<p>Causa da Febre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVAS , faringite, amigdalite e Sinusite () - Otite () - GEA () - Vacina () - Pneumonia () -Outro: _____ _____ _____ 	<p>Foi indicado estudo liquórico ()</p> <p>Motivo: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Foi solicitado EEG ()</p> <p>Motivo: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Frequenta creche ()</p>
<p>Antecedentes patológicos importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fumo na gestação () Quantidade de cigarros/dia () - Álcool na gestação () Quantidade copos/semana () <p>Tipo de Bebida (Cerveja, vinho, vodca, rum, conhaque, whisky e absinto)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atopia () Descrição: _____ - Intercorrências neonatais não convulsivas: <p>Descrição: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dias de internação hospitalar neonatal () - Peso ao nascimento: () - Apgar: 1º () e 5º () - Idade gestacional: () - PC do nascimento: () 	

<p>Antecedentes familiares importantes:</p> <p>História de Convulsão febril ()</p> <p>Grau de Parentesco: _____</p> <p>História de Epilepsia ()</p> <p>Grau de Parentesco: _____</p>
<p>Indicado algum tratamento medicamentoso profilático intermitente? Qual? Motivo?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>Indicado algum tratamento medicamentoso profilático contínuo? Qual? Motivo?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>