



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Abordagem das Convulsões na Sala de Reanimação da Urgência Pediátrica – Estudo Retrospetivo

Isabella Noriko Nishimura

Orientado por:

Dra. Erica Monteiro Torres

JULHO'2024

RESUMO

Introdução: As convulsões pediátricas são distúrbios neurológicos que podem ir desde uma convulsão febril benigna até convulsões mais complexas que podem deixar sequelas ou danos permanentes, sobretudo se forem prolongadas no tempo. Deve ser feita uma abordagem sistemática de forma a estabilizar o doente, sendo essencial um tratamento atempado, com os fármacos certos e as doses adequadas.

Objetivos: O objetivo do estudo é caracterizar a abordagem das convulsões na sala de reanimação da urgência pediátrica de um hospital terciário e identificar eventuais fatores que possam levar a uma convulsão mais prolongada.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo com colheita de dados que incluiu todos os episódios de convulsões pediátricas na urgência de pediatria do Hospital de Santa Maria, desde 1 de Janeiro de 2022 a 31 de Dezembro de 2023. Foram excluídos todos os casos que não foram abordados na sala de reanimação da urgência pediátrica.

Resultados: Foram avaliados 538 episódios de convulsões pediátricas, tendo sido incluídos 61 casos abordados na sala de reanimação. Houve cessação espontânea em 21,31% destes casos. Os restantes 78,69% necessitaram de terapêutica. Destes que necessitaram de anticonvulsivantes, em todos foi administrado pelo menos uma dose de benzodiazepinas. As convulsões tiveram um intervalo desde menos de um minuto até 135 minutos. A maioria das convulsões (81,25%) cedeu com benzodiazepinas. Nas convulsões mais prolongadas, o tempo prolongado até a instituição de medicação e a utilização de doses infra terapêuticas foi estatisticamente significativo.

Conclusão: O tempo até o início de tratamento e a dosagem terapêutica correta influenciam a duração das convulsões. Isto reforça a importância do tratamento pré-hospitalar adequado, rigor na identificação do peso e conhecimento dos algoritmos.

Palavras-chave: Convulsões pediátricas; Estado de mal convulsivo; Reanimação

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric seizures are neurological disorders that can range from a benign febrile seizure to more complex seizures that can leave sequelae or permanent damage, especially if they are prolonged over time. A systematic approach must be taken to stabilize the patient, and timely treatment, with the right drugs and appropriate doses, is essential.

Objectives: The objective of the study is to characterize the approach to seizures in the pediatric emergency resuscitation room of a tertiary hospital and identify possible factors that could lead to a more prolonged seizure.

Materials and Methods: A retrospective study was carried out with data collection that included all episodes of pediatric seizures in the pediatric emergency department of Hospital de Santa Maria, from January 1, 2022 to December 31, 2023. All cases that were not treated in the pediatric emergency resuscitation room were excluded.

Results: 538 episodes of pediatric seizures were evaluated, 61 cases treated in the resuscitation room being included. There was spontaneous cessation in 21.31% of these cases. The remaining 78.69% required therapy. Of those who required anticonvulsants, all of them received at least one dose of benzodiazepines. The seizures ranged from less than a minute to 135 minutes. Most seizures (81.25%) resolved with benzodiazepines. In more prolonged seizures, the prolonged time until medication was administered and the use of infra-therapeutic doses was statistically significant.

Conclusions: The time until treatment initiation and the correct therapeutic dosage influence the duration of seizures. This reinforces the importance of adequate pre-hospital treatment, accuracy in weight identification and knowledge of algorithms.

Keywords: Pediatric seizures; Status Epilepticus; Resuscitation

Índice

INTRODUÇÃO.....	6
Objetivo	10
MATERIAIS E MÉTODOS	11
RESULTADOS.....	13
Estabilização do doente na sala de reanimação	15
Abordagem Terapêutica	16
Convulsões com duração igual ou superior a 30 minutos	18
Fatores precipitantes da crise convulsiva.....	19
Destino dos doentes.....	20
DISCUSSÃO	21
Classificação Clínica das Convulsões	22
Abordagem Terapêutica	23
LIMITAÇÕES.....	28
CONCLUSÃO.....	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUÇÃO

As convulsões pediátricas constituem um grupo complexo e diversificado de eventos neurológicos que podem afetar as crianças e adolescentes de diversas formas. Uma convulsão é definida como uma alteração transitória e involuntária da consciência, podendo haver ou não movimentos involuntários e perda de função autonómica. É causada por uma descarga súbita, anormal, excessiva e desorganizada dos neurónios do córtex cerebral. A epilepsia é definida como uma condição em que há suscetibilidade para convulsões recorrentes (Fisher et al., 2005). Normalmente, à maioria das crises segue-se um período pós-crítico de responsividade diminuída com recuperação gradual da consciência, nas quais a duração do período pós-ictal é proporcional à duração da atividade convulsiva (Friedman & Sharieff, 2006).

Segundo a Classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) mais recente, as convulsões podem ser divididas em três principais categorias: focais, generalizadas e de início desconhecido (Fisher et al., 2017).

1. Crises Focais (CF)

As crises focais iniciam-se numa área específica de um hemisfério cerebral.

Podem ser divididas em:

- Crises Focais Simples (FS) (com consciência preservada)
- Crises Focais Complexas (FC) (há perda ou alteração da consciência)
- Crises Focais que Evoluem para Crises Tónico-Clónicas Bilaterais (com início focal e que posteriormente envolvem ambos os hemisférios cerebrais)

2. Crises Generalizadas (CG)

As crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início da convulsão. Podem ser divididas em:

- Crises Tónico-Clónicas Generalizadas (TCG) (movimentos convulsivos bilaterais com rigidez seguida de espasmos de todos os membros com comprometimento da consciência)
- Crises de Ausência (breves períodos sem resposta a estímulos verbais externos e olhar fixo)

- Crises Mioclónicas (contrações musculares repentinas e breves, podendo afetar um ou mais grupos musculares)
- Crises Tónicas (rigidez muscular, aumento súbito e breve do tónus muscular)
- Crises Atónicas (perda repentina do tónus muscular, podendo resultar em quedas ou queda da cabeça)

3. Crises de Início Desconhecido

São crises que não são claramente definidas como focais ou generalizadas devido à falta de informações ou observação inadequada do início da crise. Podem ser reclassificadas se mais dados forem obtidos.

Dentro das crises convulsivas, uma das mais comuns na infância é a convulsão febril – com uma ligeira predominância masculina de 1.6:1. São crises desencadeadas pela rápida subida da temperatura corporal, estando associadas em 80% dos casos a infeções virais. Outras causas também incluem a vacinação e predisposição genética (Xixis et al., 2024).

A prevalência ronda os 3-4% em crianças com idades entre os 18 meses e os 3 anos, sendo mais frequentes entre os 14 e 18 meses. São mais raras antes dos 3 meses e após os 5 anos de idade (Dias & JM, 2022). Normalmente são autolimitadas e, embora possam ser assustadoras para os pais, na maioria dos casos não indicam um problema neurológico subjacente grave (Casanova et al., 2012).

As convulsões febris podem ser divididas em simples e complexas, as últimas tendo uma duração de ≥ 15 minutos, associadas a achados neurológicos focais ou com recorrência dentro de 24 horas (Smith et al., 2019). Medicamentos para baixar a febre, como paracetamol ou ibuprofeno, podem ser administrados para conforto, mas não previnem novas convulsões febris (Dias & JM, 2022).

De acordo com a Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) para a avaliação e tratamento do estado de mal epilético (EME), define-se EME como “a condição resultante da falência dos mecanismos responsáveis pelo término das crises ou do início de novos mecanismos que levam a crises

anormalmente prolongadas (após tempo t1). Uma condição que pode ter consequências a longo prazo (após tempo t2), incluindo morte neuronal, lesão neuronal e alteração das redes neuronais, dependendo do tipo e da duração das crises (Trinka et al., 2015).” O tempo t1 determina o momento em que o tratamento deve ser considerado ou iniciado, enquanto t2 indica o momento em que pode haver consequências a longo prazo (Carvalho et al., 2020). Assim sendo, t1 e t2 variam conforme o tipo de crise (Trinka et al., 2015):

- Crises Tônico-Clônicas Generalizadas: t1 – 5 minutos, t2 – 30 minutos
- Crises Focais: t1 – 10 minutos, t2 - >60 minutos
- Crises de ausência: t1 – 10 a 15 minutos, t2 – desconhecido

A definição clássica de um EME consistia previamente em convulsões com duração superior a 30 minutos, uma vez que seria o tempo considerado para levar a lesão neuronal permanente (Carvalho et al., 2020). Atualmente os protocolos de tratamento têm utilizado uma definição de 5 minutos já que a maior parte das convulsões é breve e quando duram mais do que 5 minutos é provável que seja prolongada. Assim, encurtam o tempo de início do tratamento e também evitam efeitos adversos associados a intervenções que não seriam necessárias em convulsões autolimitadas (Glauser et al., 2016).

O estado de mal epilético pode ser classificado como convulsivo (EMEC) ou não convulsivo (EMENC). Os EMECs são mais comuns, apresentando uma atividade motora intensa e violenta. Por outro lado, os EMENCs podem apresentar alterações do comportamento e consciência, sendo necessário a realização de um eletroencefalograma (EEG) (Teixeira et al., 2022).

O estado de mal convulsivo é uma emergência neurológica que se não for adequada e atempadamente tratada pode ter consequências graves (Carvalho et al., 2020). Anualmente, estima-se que haja cerca de 17-23 episódios por cada 100.000 crianças, havendo uma maior incidência nos primeiros 5 anos de vida. A taxa de mortalidade associada ao estado de mal convulsivo é de até 3% (Becker et al., 2023).

Os cuidados básicos e os princípios terapêuticos de emergência seguindo a abordagem ABCDE são fundamentais. O apoio à ventilação, a manutenção de uma perfusão adequada, a obtenção de um acesso intravenoso e a identificação e tratamento da causa subjacente de uma convulsão são atitudes implementadas rotineiramente em salas de reanimação dos serviços de urgência (Glauser et al., 2016). A monitorização cardiorrespiratória também é aconselhada durante a administração de terapêutica, uma vez que os anticonvulsivantes podem causar perda de reflexos das vias aéreas, depressão respiratória, hipotensão e arritmias (Mckenzie et al., 2021)

Na maioria das diretrizes, os fármacos de primeira linha consistem na administração de benzodiazepinas no caso de convulsões que durem ≥ 5 minutos (Smith et al., 2019). O efeito destes medicamentos pode diminuir drasticamente à medida que o estado convulsivo progride, sendo essencial um tratamento precoce e uma dosagem adequada – podendo o tratamento de primeira linha ser administrado antes mesmo da chegada ao hospital (Mckenzie et al., 2021).

Esta linha terapêutica inclui fármacos como diazepam (DZP), midazolam (MDZ) e lorazepam (LRZ). Atuam modelando alostericamente a atividade do recetor ionotrópico do ácido gama-aminobutírico (GABA)-A no sistema nervoso central, aumentando assim a probabilidade de ligação ao GABA e diminuindo então a excitação neuronal (Kienitz et al., 2022). A sua via de administração depende do local em que ocorrem os primeiros cuidados, uma vez que o acesso intravenoso é dificultado em ambiente pré-hospitalar. Por este motivo, vias como midazolam intrabucal (IB), intranasal (IN) ou intramuscular (IM), lorazepam sublingual (SBL) e o uso de diazepam retal (R) são recomendadas (Carvalho et al., 2020). Após a chegada ao hospital, a intravenosa (IV) é preferencial por uma maior rapidez de resposta.

Se após 5 minutos da primeira administração terapêutica a convulsão não tiver cessado, é necessário administrar uma segunda dose de benzodiazepina, idealmente intravenosa.

Cerca de 40% dos pacientes com EM convulsivo generalizado são refratários ao tratamento com benzodiazepinas e ao chegar a este ponto consideramos estar perante um EM estabelecido (Trinka & Kälviäinen, 2017). Se mesmo após a segunda dose a crise

persistir, uma medicação de segunda linha é recomendada (Mckenzie et al., 2021). Neste caso, antiepiléticos como o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valpróico e o levetiracetam são indicados (Cicccone et al., 2017).

Em 31-43% dos pacientes com EM convulsivo estabelecido o tratamento com antiepiléticos não é suficiente, sendo considerados com EM convulsivo refratário (Trinka & Kälviäinen, 2017). Nesta fase, não há um claro consenso sobre quais os melhores fármacos a serem utilizados. Como opções podemos administrar um outro antiepilético ou utilizar os anestésicos IV, como o tiopental, midazolam ou propofol que são comumente utilizados (Mckenzie et al., 2021).

Objetivo

Pela pertinência do assunto, o presente estudo visa descrever e analisar a forma como as convulsões são abordadas na sala de reanimação da urgência pediátrica de um Hospital terciário (Hospital de Santa Maria). Pretende ainda identificar se existem diferenças significativas na abordagem que possam ter impacto na duração da crise.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para este trabalho foi realizado um estudo retrospectivo no Hospital de Santa Maria (HSM) – Unidade Local de Saúde de Santa Maria (ULSSM).

Foi pedido ao Departamento de Planeamento e Gestão do HSM a lista dos doentes admitidos na urgência de pediatria durante os anos de 2022 e 2023 com diagnósticos de convulsão – incluindo convulsões febris, epilepsia convulsiva generalizada, convulsões, convulsões febris complexas, convulsões febris (simples) não especificadas, crise convulsiva e outras convulsões.

Foram consultados os processos através do *Electronic Patient Record (EPR) system* e do portal ALERT e foram excluídos todos aqueles doentes que não foram abordados na sala de reanimação.

Os dados recolhidos foram fundamentados na análise da literatura existente e em pesquisas relacionadas. Foram recolhidos características demográficas, mês e ano de admissão, diagnóstico prévio de epilepsia, outros antecedentes pessoais relevantes, episódios convulsivos anteriores, proveniência (comunidade/VMER/outro hospital), a classificação clínica da convulsão, presença de febre, fatores precipitantes, tempo até à instituição de tratamento, o peso, os fármacos administrados (via, dose e ordem de administração), local de administração da primeira linha terapêutica (pré-hospitalar ou hospitalar), necessidade de repetição da primeira linha terapêutica, duração total da convulsão, destino (este incluindo Domicílio, Internamento, SO, Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos ou Transferência para outro hospital) e o diagnóstico final.

Adicionalmente, foram colhidos dados relativos à estabilização do doente na Sala de Reanimação: abordagem da via aérea, incluindo o uso de adjuvantes da via aérea e aspiração de secreções, suporte ventilatório (administração de oxigénio ou ventilação com pressão positiva) e a estabilização cardiovascular com administração de bólus de volume ou fármacos inotrópicos/vasoativos.

Foi utilizado o *Microsoft Excel* versão 16.74 para estatística descritiva e o *IBM SPSS Statistics* (testes *Mann-Whitney* e *Qui-quadrado*) para significância estatística. Foi considerado o *p value* <0.05 para uma diferença estatisticamente significativa.

RESULTADOS

Foram avaliados 237 episódios de urgência em 2022 e 301 episódios em 2023. Excluindo todos os casos que não foram abordados na sala de reanimação, identificaram-se 61 episódios para o nosso estudo (27 do ano de 2022 e 34 do ano de 2023). O fluxograma do estudo está apresentado na Figura 1.

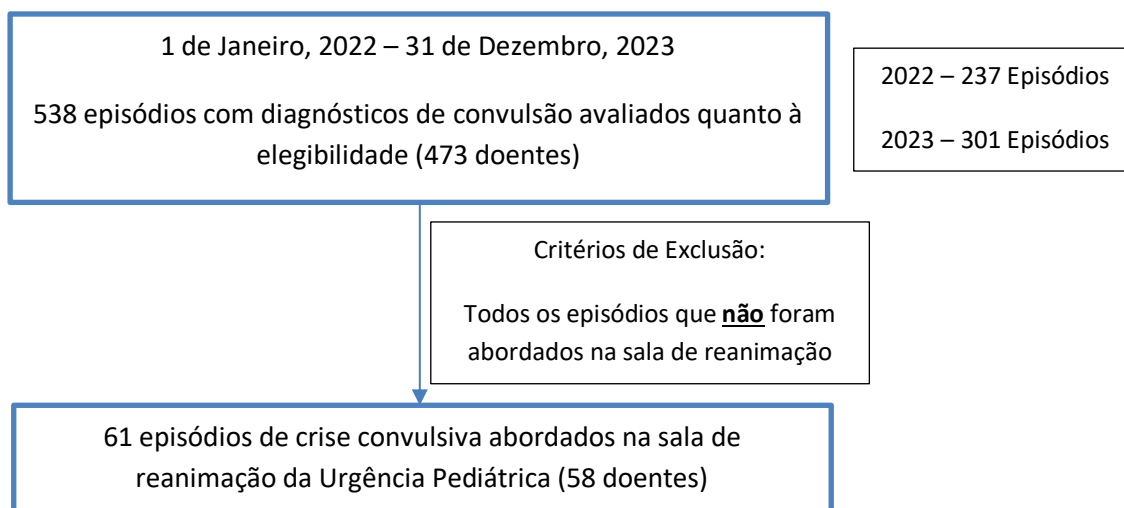


Figura 1 – Fluxograma do estudo

As características demográficas, os antecedentes pessoais e a proveniência dos doentes após a abordagem na sala de reanimação estão representados na tabela 1.

Houve 52,46% doentes do sexo masculino e 47,54% do sexo feminino. As idades estão compreendidas desde os 3 dias de vida e os 17 anos, com a idade média de 47 meses (aproximadamente 4 anos).

Relativamente aos antecedentes pessoais de relevo, considerámos os principais antecedentes neurológicos: 22,95% dos casos tinham um diagnóstico prévio de epilepsia (sendo que nesses casos também se incluíam síndromes epiléticos e mutações genéticas), 57,38% dos casos tinham antecedentes de convulsões prévias e 13,11% dos casos apresentavam complicações perinatais (como prematuridade). Registaram-se ainda casos de quisto aracnoideu, hidrocefalia tetraventricular, meduloblastoma, encefalite de Rasmussen e Síndrome de Coffin-Sirins (1 caso de cada).

Da amostra total, a maioria teve como proveniência a comunidade (59,02%), 34,43% foram trazidos pelo INEM e 6,56% pelos bombeiros. Não tivemos nenhum caso de transferência de outro hospital que tenha sido admitido na sala de reanimação do SU.

	Doentes	%
Sexo		
Masculino	n=32	52,46%
Feminino	n=29	47,54%
Idade		
Média	47 meses	
Desvio Padrão	46,15 meses	
Mediana (Mínimo – Máximo)	33 meses (3 dias – 17 anos)	
Antecedentes Pessoais		
Diagnóstico Prévio de Epilepsia	n=14	22,95%
Antecedentes de Convulsões	n=35	57,38%
Complicações Perinatais	n=8	13,11%
Quisto Aracnoideu	n=1	1,64%
Hidrocefalia Tetraventricular	n=1	1,64%
Meduloblastoma	n=1	1,64%
Encefalite de Rasmussen	n=1	1,64%
Síndrome de Coffin-Sirins	n=1	1,64%
Proveniência		
Comunidade	n=36	59,02%
INEM	n=21	34,43%
Bombeiros	n=4	6,56%

Tabela 1 – Dados demográficos, Antecedentes Pessoais e Proveniência dos doentes

Nos dois anos, Dezembro foi o mês em que houve o maior número de admissões na sala de reanimação por convulsões pediátricas.

A maioria das convulsões, 73,77%, foram classificadas clinicamente como uma convulsão tónico-clónica generalizada. Houve 18,03% convulsões focais, todas classificadas como complexas – havendo perda ou alteração da consciência. 2 dessas convulsões focais evoluíram posteriormente para convulsões tónico-clónicas generalizadas. Verificaram-se ainda 4,92% de crises atónicas e 3,28% de crises mioclónicas (Gráfico 1).

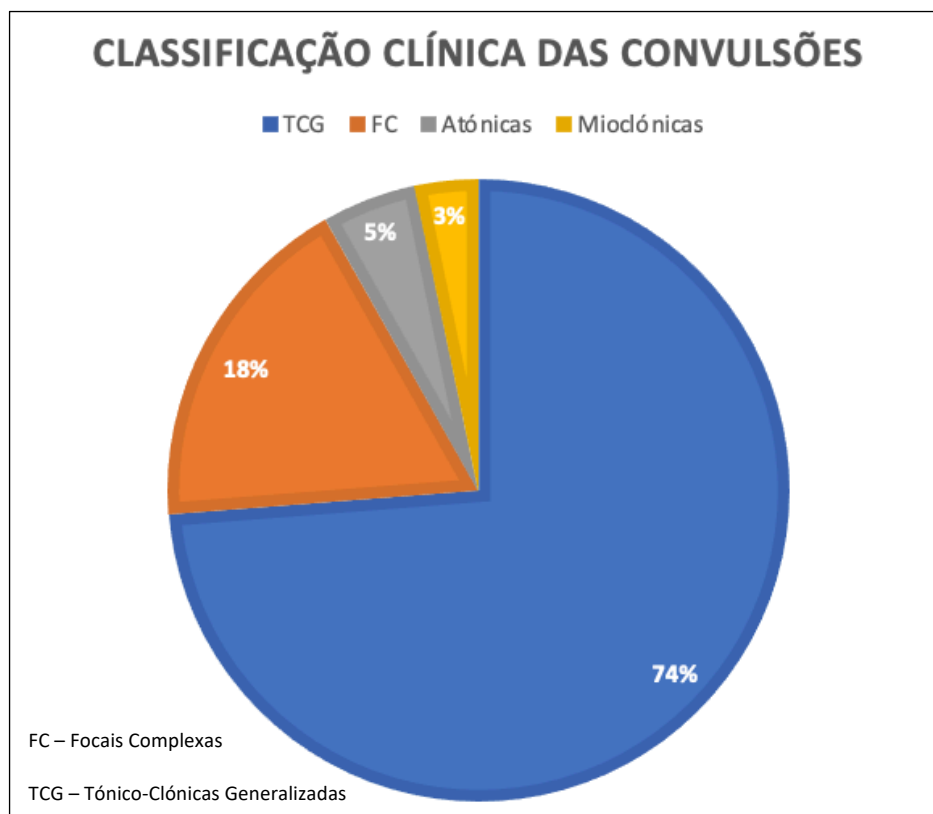


Gráfico 1 – Classificação clínica das convulsões na sala de reanimação em 2022 e 2023

A grande maioria das crises foram convulsões com febre, representando 72,13% dos casos. Os restantes 27,87% dos casos foram convulsões sem febre.

Estabilização do doente na sala de reanimação

Relativamente aos cuidados na sala de reanimação, de forma a estabilizar a via aérea foram aspiradas secreções em 24,59% dos casos, 4 necessitaram de adjuvante da via aérea e 1 doente necessitou de intubação orotraqueal.

Em 52,46% dos casos foi colocada máscara de O₂ de alto débito e em 4,92% foi necessária ventilação com pressão positiva por depressão respiratória.

Um doente necessitou de bólus de volume por hipotensão e 1 doente fez terapêutica hiperosmolar com NaCl 3%.

Abordagem Terapêutica

Da nossa amostra total, 21,31% cessaram espontaneamente sem a necessidade de administração de anticonvulsivantes. Nestes casos a duração da convulsão não foi superior a 10 minutos. Os restantes 48 casos (representando 78,69%) necessitaram de terapêutica (Tabela 2).

	Doentes (%)
Cessação Espontânea	n=13 (21,31%)
Tempo Médio de Convulsão	4,7 minutos
Intervalo	<1 – 10 minutos
Terapêutica Farmacológica Instituída	n=48 (78,69%)
Tempo Médio de Convulsão	30,4 minutos
Intervalo	1 – 135 minutos

Tabela 2 – Necessidade de Instituição Terapêutica

Houve uma grande variabilidade relativamente à duração das convulsões, existindo um intervalo desde menos de um minuto até os 135 minutos. Em 9 casos não se conseguiu apurar o tempo de convulsão por não se ter registado o início da convulsão.

Destes 48 casos que necessitaram de anticonvulsivantes, em todos foi administrado pelo menos uma dose de benzodiazepinas (BZD) – havendo um caso com necessidade de administração de até 4 doses. Houve 11 episódios em que foram administrados antiepiléticos e apenas um caso em que optaram pelo uso de propofol (Tabela 3).

Fármacos		1 Dose	2 Doses	3 Doses	4 Doses
1ª Linha, BZD (n=48)		n=25	n=18	n=4	n=1
DZP R		n=21	n=2	--	--
DZP IV		n=3	n=14	n=2	--
MDZ IV		n=1	n=2	n=2	n=1
2ª Linha, Antiepiléticos (n=10)					
Levetiracetam		n=3			
Ácido Valpróico		n=1			
Fenitoína		n=6			
3ª Linha, Anestésicos (n=1)					
Propofol		n=1			

Tabela 3 – Fármacos Administrados

Em 67% a administração da primeira linha terapêutica foi feita no hospital, tendo os outros 33% feito o primeiro medicamento em ambiente pré-hospitalar (Gráfico 2).

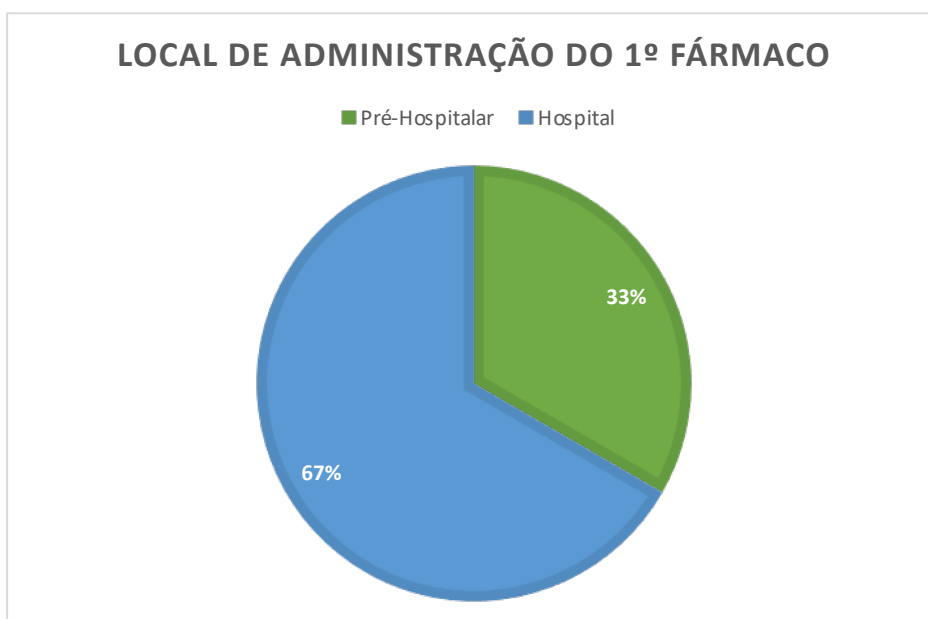


Gráfico 2 – Local de administração do 1º fármaco

Houve apenas um caso que necessitou de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos. Neste doente foi necessário administrar duas benzodiazepinas, seguido de intubação orotraqueal com propofol e posterior administração de fenitoína.

Convulsões com duração igual ou superior a 30 minutos

Procedeu-se ainda à análise de subgrupo dos doentes com crises convulsivas superiores ou inferiores a 30 minutos, com caracterização do tempo da crise, tempo até instituição de terapêutica, fármacos administrados e dose. Os dados encontram-se descritos nas tabelas 4 e 5.

A maioria das convulsões (81,25%) cedeu com fármacos de primeira linha (benzodiazepinas). Encontrou-se uma associação relativa ao tempo até instituição do primeiro fármaco e o tempo da crise ($p < 0.05$), assim como a administração de doses infraterapêuticas de benzodiazepinas e o tempo de crise ≥ 30 min ($p < 0.05$). Considerámos infraterapêutico todas as doses de benzodiazepinas inferiores a 0,20mg/Kg.

	Convulsão <30 min n=33	Convulsão ≥ 30 min n=15
Tempo Médio de Convulsão	8,4 minutos	67,2 minutos
Intervalo	1 – 26 minutos	30 – 135 minutos
Resolução da Convulsão Após 1ª Linha	n=30	n=9
DZP R	n=21	n=2
DZP IV	n=8	n=3
MDZ IV	n=1	n=4
Tempo Médio de Convulsão	8,4 minutos	61,8 minutos
Intervalo	1 – 26 minutos	30 – 100 minutos
Resolução da Convulsão Após 2ª Linha	n=3	n=6
Levetiracetam	n=1	n=1
Fenitoína	n=1	n=5
Ácido Valpróico	n=1	--
Tempo Médio de Convulsão	15 minutos	70,8 minutos
Intervalo	10 – 20 minutos	30 – 135 minutos

Tabela 4 – Convulsões com <30 minutos e com ≥ 30 minutos. Fármacos utilizados.

	Convulsão < 30 minutos n=33	Convulsão ≥ 30 minutos n=15	p-Value
Tempo Até Tratamento			
Tempo Médio	5,8 minutos	38,3 minutos	0.001
Extremos	1 – 21 minutos	5 – 98 minutos	
Dose Infra Terapêutica de BZD n (média)	2 (0,10mg/kg)	5 (0,12mg/Kg)	0.013

Tabela 5 – Comparação entre convulsões <30min e convulsões ≥30 min

Em 12 casos não foi possível quantificar o tempo até à instituição do primeira fármaco por ausência de dados.

Fatores precipitantes da crise convulsiva

As infeções surgiram como o precipitante de maioria das convulsões (65,57%) – estas englobam as otites, amigdalites, pneumonias, gastroenterites, gripe A, SARS-CoV-2 e outras infeções virais e bacterianas. Cerca de 13,11% foram devidas a uma epilepsia pré-existente e 16,39% não tiveram uma causa identificada. Verificaram-se 3 casos precipitados por Encefalite de Rasmussen, hidrocefalia e tumor cerebral (Gráfico 3).

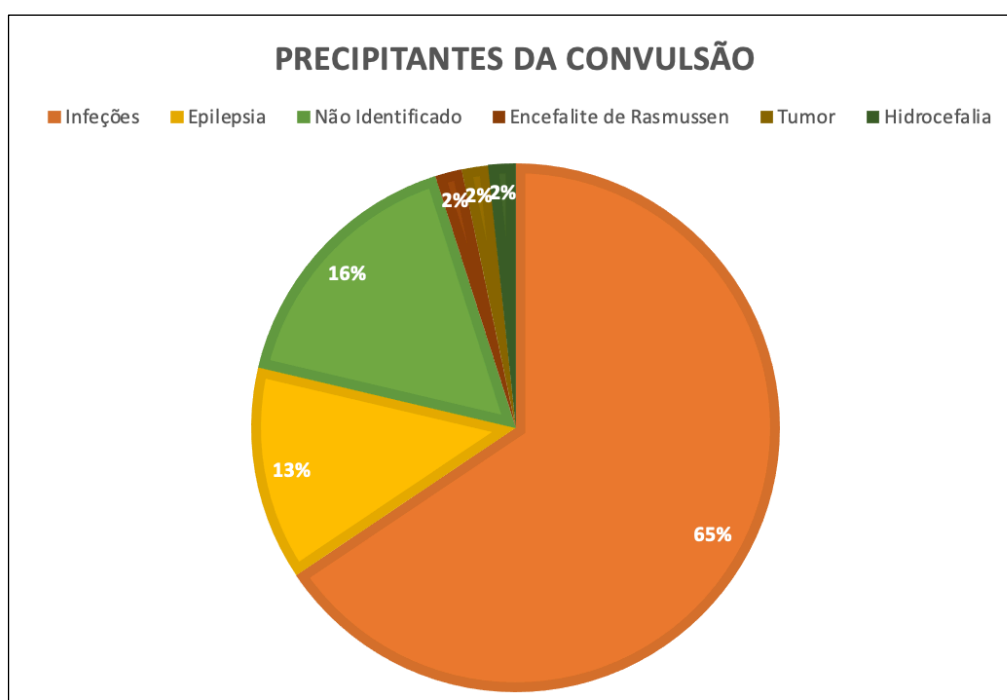


Gráfico 3 – Precipitantes das convulsões abordadas na sala de reanimação em 2022 e 2023

Destino dos doentes

No que concerne ao destino dos doentes após saírem da sala de reanimação, 34,43% tiveram alta para domicílio, 9,84% foram para o internamento, 49,18% foram para o SO Pediátrico, 4,92% foram transferidos para outros hospitais e 1,64% foi para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (Gráfico 4). Não se verificou nenhum óbito.

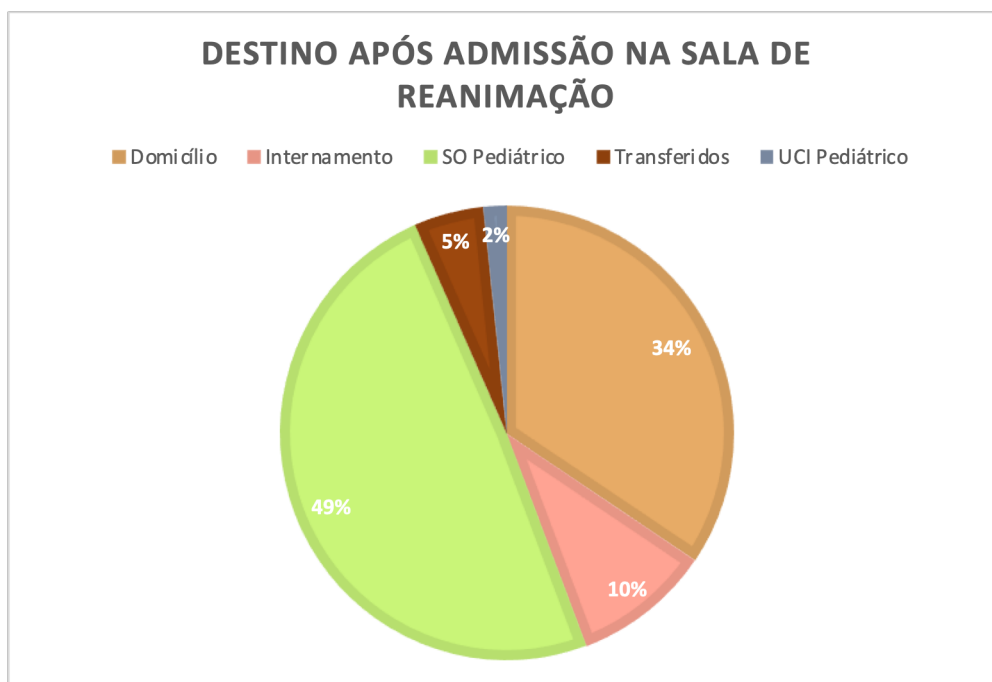


Gráfico 4 – Destino dos doentes após admissão na sala de reanimação

DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu-nos caracterizar melhor a abordagem das convulsões na sala de reanimação de uma Urgência Pediátrica, identificando alguns padrões e divergências.

De realçar que apenas 11% dos casos de convulsões chegam ao hospital ainda em crise e desses, 21% cedem espontaneamente. Ou seja, do total das convulsões admitidas na Urgência, apenas 9% necessitam de terapêutica hospitalar.

Ao contrário do que seria esperado, apenas numa minoria dos casos houve a necessidade de abordagem na sala de reanimação. As convulsões que não foram abordadas na sala de reanimação não necessitaram de terapêutica ou cederam após a medicação de SOS administrada em ambiente pré-hospitalar, chegando às urgências em período pós-ictal.

Destaca-se assim a benignidade das crises em idade pediátrica e a importância do tratamento pré-hospitalar. As convulsões febris são as manifestações convulsivas mais comuns na infância, justificando a sua elevada prevalência no nosso estudo, tendo uma natureza benigna com um excelente prognóstico (Smith et al., 2019).

Alguns antecedentes pessoais estão correlacionados com a probabilidade de ocorrência de convulsões. A epilepsia, incluindo formas específicas e raras como o Síndrome de Dravet, está frequentemente associada a mutações genéticas que levam a uma atividade elétrica cerebral anormal (Fan et al., 2024).

Contudo, o facto de haver uma história prévia de convulsões não significa que haja um diagnóstico de epilepsia. Tal observa-se nos nossos resultados, uma vez que apenas 22,95% dos doentes eram diagnosticados com epilepsia, mas havia mais de metade dos casos que tinham antecedentes de convulsões. A evidência atual diz-nos que outros fatores como a prematuridade e o baixo peso ao nascer aumentam a probabilidade de anomalias no desenvolvimento cerebral e a hipoxia leva a uma vulnerabilidade a longo prazo das redes neuronais (Spagnoli et al., 2018), assim como a história familiar de convulsões febris está relacionada com uma maior prevalência das mesmas.

Alterações estruturais do cérebro também contribuem para o maior risco de convulsões. Os tumores, os quistos aracnoideus e a hidrocefalia podem cursar com hipertensão intracraniana, levando a descargas elétricas anormais. Por sua vez, a encefalite de Rasmussen é uma rara doença neurológica inflamatória crônica, que destrói progressivamente um hemisfério do cérebro, causando défices neurológicos graves e convulsões frequentes (Varadkar et al., 2014).

De acordo com um estudo realizado no Japão em 1984, dois picos de incidência na variação sazonal da primeira convulsão febril foram encontrados entre os meses de Novembro-Janeiro e em Junho-Agosto (Tsuboi & Okada, 1984). Isto vai de encontro com os resultados que obtivemos, sendo Junho, Julho e Dezembro os meses com o maior número de admissões. Tal pode dever-se a extremos de temperatura, descrito por Gulcebi *et al.* que a temperatura influencia a função neuronal e a excitabilidade, sendo que um aumento da temperatura central e cerebral pode precipitar convulsões em pessoas suscetíveis (Gulcebi et al., 2021). Por outro lado, períodos de maior atividade infecciosa viral podem estar correlacionados com a maior incidência de convulsões febris (Carman et al., 2019).

Classificação Clínica das Convulsões

Os resultados que obtivemos mostram que 74% das convulsões foram TCGs. Tal pode ser devido a diversos fatores, como o facto de o nosso estudo apresentar 72% de convulsões febris. As convulsões febris são predominantemente ligeiras e com crises TCGs (Sadleir & Scheffer, 2007).

Adicionalmente, Li *et al.* mostra que as crises TCGs são comuns em muitos síndromes epiléticos pediátricos que se manifestam precocemente na vida, como o Síndrome de Dravet. No seu estudo, mais de metade das crianças com este síndrome também apresentavam convulsões associadas com a febre (Li et al., 2021).

Segundo Berg, as crises TCGs são as que têm maior probabilidade de se apresentarem como uma primeira crise, visto que têm manifestações motoras que são difíceis de ignorar ou confundir (Berg, 2008). Tal pode explicar porque os casos de crises atónicas e mioclónicas foram menores, uma vez que os pais ou cuidadores podem não notar as

crises. Crises de início focal que evoluíram rapidamente para uma crise generalizada podem também não ter sido reconhecidas.

No nosso trabalho, a maioria das convulsões focais foram classificadas como complexas, havendo uma perda ou alteração da consciência. Isto condiz com a literatura que nos informa que o tipo mais comum de uma crise focal é uma crise focal com comprometimento da consciência (Beghi, 2020).

Abordagem Terapêutica

Obtivemos 21% de casos em que as convulsões cessaram espontaneamente com um tempo médio de 4,7 minutos. Em todos estes episódios, nenhum teve uma crise superior a 10 minutos. Como foi previamente referido, mais de metade dos casos no nosso estudo foram convulsões febris. Estas normalmente são crises benignas e autolimitadas (durando menos de 10 minutos) e apenas medidas de proteção são necessárias (Mohammadi, 2010). Os medicamentos anticonvulsivantes podem ter efeitos colaterais como a depressão respiratória, hipotensão e alteração do estado mental (Mckenzie et al., 2021). A administração precoce destes medicamentos, antes de confirmar que a convulsão não cessará espontaneamente, pode expor a criança a estes riscos desnecessariamente.

Os restantes 79% dos casos que necessitaram de terapêutica tiveram uma duração média de 30,4 minutos, com risco aumentado de danos neuronais prolongados e outras complicações (Glauser et al., 2016).

A ampla variação na duração das convulsões no nosso trabalho reflete as diversas etiologias e apresentações clínicas das crises. As convulsões variaram desde menos de um minuto a 135 minutos, englobando desde crises autolimitadas a EM convulsivos refratários.

Em diversos estudos há um consenso de que as benzodiazepinas devem ser administradas como primeira linha (Carvalho et al., 2020; Mckenzie et al., 2021; Smith et al., 2019; Zaccara et al., 2017), evidência posta em prática no Centro estudado, em que foram sempre utilizados diazepam R/IV ou midazolam IV.

A necessidade de terapêutica adicional de benzodiazepinas pode dever-se a uma administração inicial infraterapêutica ou a algumas vias de administração menos eficazes. As vias IN e IV podem ser mais eficazes do que as vias orais e R devido a uma absorção e início de ação ligeiramente mais rápido (Carvalho et al., 2020). Outro fator implicado pode relacionar-se com os casos de epilepsia refratária ou resistente a medicamentos, significando que as suas crises podem não ser facilmente controladas com o tratamento padrão.

Se houver necessidade de administração de um segundo fármaco, a recomendação é de que se repita uma segunda dose de benzodiazepinas (Mckenzie et al., 2021; Shah et al., 2014).

- Como observado nos resultados, 48% dos casos necessitaram de uma segunda dose. Constata-se também que o número de diazepam R utilizados diminuiu, enquanto houve uma maior escolha por diazepam IV. Isto pode ter ocorrido devido à falta de acessos intravenosos numa primeira abordagem terapêutica, uma vez que o diazepam retal é mais fácil de administrar em ambientes não hospitalares.
- Os casos em que utilizaram uma terceira dose de benzodiazepinas foi por não se ter utilizado ainda a via IV.
- No caso em que foi necessária uma quarta dose de benzodiazepinas, as anteriores tinham sido infra terapêuticas.

Aos doentes que não respondem ao tratamento com benzodiazepinas devem ser administrados antiepiléticos como segunda linha terapêutica, tais como o ácido valpróico, fenitoína, levetiracetam e fenobarbital (Carvalho et al., 2020; Glauser et al., 2016; Zaccara et al., 2017).

- Nos casos em que foi administrado fenitoína, ácido valpróico ou levetiracetam, as evidências atuais sugerem que são medicamentos igualmente eficazes para convulsões refratárias a benzodiazepinas (Kapur et al., 2019; Mckenzie et al., 2021). No presente estudo, verificou-se que foram considerados como opção

terapêutica na ausência de resposta às benzodiazepinas, verificando-se cessação da crise em todos os casos.

Relativamente à utilização do propofol, um anestésico geral de curta ação, a sua escolha foi feita para sedação por necessidade de intubação. Posteriormente à sua administração, a criança ainda continuava em crise convulsiva, cessando apenas após a utilização de fenitoína.

Apenas 33% dos casos tiveram o início do tratamento em ambiente pré-hospitalar. Isto pode dever-se ao facto de se tratar de uma primeira crise e os pais não terem medicação de SOS consigo ou não terem sido abordados por uma equipa médica de emergência pré-hospitalar.

Um dos aspetos mais interessantes deste estudo foi comparar a abordagem das convulsões que duraram menos de 30 minutos e as que tiveram uma duração mais prolongada. Relativamente à terapêutica, em ambos os grupos a maioria das convulsões cedeu com fármacos de primeira linha (benzodiazepinas).

No que diz respeito ao tempo até a instituição de tratamento, há uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. O tempo médio de resposta observado no grupo de convulsões com duração inferior a 30 minutos foi de 6 minutos, o que está dentro dos limites recomendados (entre 5-20 minutos) para a instituição de tratamento de primeira linha (Carvalho et al., 2020). No grupo com crises superiores a 30 minutos o tempo médio de instituição de terapêutica foi de 38 minutos e, como seria de esperar, as convulsões que iniciaram o tratamento mais tarde foram as mais prolongadas. À medida que o tempo aumenta, a eficácia do tratamento de primeira linha com benzodiazepinas diminui (Silverman et al., 2017).

O intervalo encontrado de 1 a 98 minutos indica uma variabilidade muito significativa nos tempos de resposta. Isso sugere que diversos fatores podem influenciar a eficiência da resposta em emergências, como as disparidades na acessibilidade e disponibilidade dos serviços de urgência. Famílias que estão localizadas mais próximas a hospitais ou centros de saúde conseguem obter auxílio mais rápido, por exemplo. A falta de recursos,

a dificuldade na identificação da crise e a rapidez com que os pais ou cuidadores procuram ajuda também influenciam o tempo de resposta.

Um estudo realizado na China afirma que a duração prolongada das crises pode levar a um risco notavelmente aumentado de mortalidade e a resultados funcionais desfavoráveis (Pan et al., 2022). Portanto, o tempo máximo que obtivemos de 98 minutos até a instituição de tratamento é particularmente preocupante.

Para reduzir o tempo até a intervenção terapêutica numa crise convulsiva >5 minutos sugere-se que haja um incentivo à formação da comunidade, nomeadamente às famílias dos doentes que já apresentaram crises, acerca dos cuidados pré-hospitalares a ter em caso de convulsões e a administração de medicamentos de emergência. A utilização de diazepam retal ou midazolam intranasal podem ser opções, devido á sua facilidade e conveniência de administração sem agulhas (Silverman et al., 2017).

No que concerne às doses de benzodiazepinas administradas, houve uma diferença estatisticamente relevante entre as doses infraterapêuticas realizadas em cada grupo. Tal sugere uma correlação direta entre a dosagem terapêutica e a capacidade de cessar a crise convulsiva. Estes dados são suportados pela literatura, sendo que quando os níveis terapêuticos dos anticonvulsivantes são alcançados e mantidos, as crises têm menor duração, reforçando a importância de uma dosagem adequada (Chen & Wasterlain, 2006). Os fatores que podem ter contribuído para este facto serão a utilização de pesos incorretos ou o desconhecimento da dose terapêutica adequada, sugerindo-se, para este último, uma constante atualização em Suporte Avançado de Vida Pediátrico e o conhecimento dos algoritmos por parte dos médicos que trabalham em Urgência Pediátrica, tanto no pré como no intra-hospitalar.

Relativamente aos fatores precipitantes das crises convulsivas, verifica-se que são desencadeadas por infeções em 2/3 dos casos. Tal é consistente com a noção de que as infeções sistémicas podem frequentemente provocar distúrbios neurológicos, seja através de febre (convulsões febris), afeção direta do sistema nervoso central, inflamação sistémica ou distúrbios metabólicos (Vezzani et al., 2016).

Aproximadamente 13% das convulsões foram devido a uma epilepsia pré-existente. Para as crianças com epilepsia, as infecções podem atuar como um *stress* ou gatilho adicional, exacerbando a frequência ou gravidade das convulsões (Beghi, 2020).

Em 16% dos casos não se verificou uma causa. Esta categoria idiopática destaca a complexidade dos distúrbios convulsivos e a existência de origens desconhecidas que justificam uma investigação mais aprofundada.

Em relação ao destino dos doentes após a sala de reanimação, quase metade foram transferidos para a Sala de Observação Pediátrica. Isto reflete uma continuidade do atendimento, permitindo uma monitorização prolongada para garantir que a atividade convulsiva cessou totalmente e que não há complicações pós-ictais imediatas. É um ambiente para continuação de cuidados e vigilância, mantendo a criança sob observação atenta até que esteja suficientemente estável para receber alta o até que sejam tomadas decisões adicionais acerca do tratamento.

O fato de 34% dos pacientes pediátricos terem recebido alta para o domicílio indica que uma proporção significativa das crises foi autolimitada ou bem controlada com o tratamento administrado. Esses doentes não apresentaram complicações graves, sendo considerados estáveis. Antes da alta para o domicílio também é fundamental garantir que os pais ou cuidadores estejam bem informados sobre como gerir uma possível recorrência e potenciais *triggers*.

O caso internado na UCI Pediátrica representa um dos casos mais graves, mas também em que terá sido abordado de forma mais interventiva pela VMER, uma vez que se verificou a interrupção da crise com um fármaco de segunda linha.

LIMITAÇÕES

A natureza retrospectiva deste estudo dificultou a recolha de certos dados, como a duração da convulsão, uma vez que apenas tínhamos acesso às informações escritas nos processos clínicos dos doentes. Mesmo no ambiente clínico, determinar o tempo exato da convulsão e a resposta ao tratamento pode ser subjetivo.

A reduzida dimensão da nossa amostra também implica que a análise estatística deve ser interpretada de forma prudente, uma vez que a amostra pode ser menos fidedigna para representar a realidade.

CONCLUSÃO

Em suma, o presente estudo demonstrou que diferentes abordagens de convulsões na sala de reanimação da urgência pediátrica influenciam a duração da crise.

De uma forma geral, este estudo evidenciou que o tempo até a instituição de medicamento e a utilização de doses infraterapêuticas está correlacionado com convulsões mais prolongadas. Constatámos que o tratamento pré-hospitalar é essencial para que haja uma adequada intervenção terapêutica nos casos que sejam necessários. Para além disso, a recolha dos dados dos doentes, como o peso ou a utilização de ferramentas que o estimem corretamente, é essencial para evitar erros de dosagem.

Por fim, um estudo prospetivo multicêntrico, de maior dimensão, seria útil para comparar as práticas de abordagem das convulsões em pediatria.

BIBLIOGRAFIA

- Becker, L. L., Gratopp, A., Prager, C., Elger, C. E., & Kaindl, A. M. (2023). Treatment of pediatric convulsive status epilepticus. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1175370>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. In *Neuroepidemiology* (Vol. 54, Issue 2, pp. 185–191). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Berg, A. T. (2008). Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, *49*(s1), 13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x>
- Carman, K. B., Calik, M., Karal, Y., Isikay, S., Kocak, O., Ozcelik, A., Yazar, A. S., Nuhoglu, C., Sag, C., Kilic, O., Dinleyici, M., Lacinel Gurlevik, S., Yimenicioglu, S., Ekici, A., Perk, P., Tosun, A., Isik, I., Yazar, C., Arslantas, D., & Dinleyici, E. C. (2019). Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, *15*(2), 496–502. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1526588>
- Carvalho, J. N., Martins, M., Pereira, C., Robalo, C., Carrilho, I., & Monteiro, J. P. (2020). Approach to convulsive status epilepticus in children and adolescents. *Sinapse*, *20*(3), 113–120. <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200014/2020>
- Casanova, C. M. R. G., Ferreira, M. M., & Amaro De Sousa, A. P. P. (2012). *INTERVENÇÕES PARENTAIS À CRIANÇA COM FEBRE*.
- Chen, J. W., & Wasterlain, C. G. (2006). Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *The Lancet Neurology*, *5*(3), 246–256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70374-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70374-X)
- Ciccone, O., Mathews, M., & Birbeck, G. L. (2017). Management of acute seizures in children: A review with special consideration of care in resource-limited settings. In *African Journal of Emergency Medicine* (Vol. 7, pp. S3–S9). African Federation for Emergency Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2017.09.003>

- Dias, A. I., & JM, V.-A. (2022). EPILEPSIA E CONVULSÕES. In *Tratado de Clínica Pediátrica* : Vol. II (Issue 3ª Edição, p. Capítulo 194). <https://tratadoclinicapediatrica.pt/ii-volume/parte-xxi-neurologia/epilepsia-e-convulsoes/>
- Fan, H. C., Yang, M. T., Lin, L. C., Chiang, K. L., & Chen, C. M. (2024). Clinical and Genetic Features of Dravet Syndrome: A Prime Example of the Role of Precision Medicine in Genetic Epilepsy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25010031>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In *Epilepsia* (Vol. 46, Issue 4, pp. 470–472). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Friedman, M. J., & Sharieff, G. Q. (2006). Seizures in children. In *Pediatric Clinics of North America* (Vol. 53, Issue 2, pp. 257–277). <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.09.010>
- Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., Bare, M., Bleck, T., Dodson, W. E., Garrity, L., Jagoda, A., Lowenstein, D., Pellock, J., Riviello, J., Sloan, E., & Treiman, D. M. (2016). *Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society* (Vol. 16, Issue 1). <http://www.aan.com/Guidelines/>
- Gulcebi, M. I., Bartolini, E., Lee, O., Lisgaras, C. P., Onat, F., Mifsud, J., Striano, P., Vezzani, A., Hildebrand, M. S., Jimenez-Jimenez, D., Junck, L., Lewis-Smith, D., Scheffer, I. E., Thijs, R. D., Zuberi, S. M., Blenkinsop, S., Fowler, H. J., Foley, A., Sisodiya, S. M., ...

- Zara, F. (2021). Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 116). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107791>
- Kapur, J., Elm, J., Chamberlain, J. M., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Shinnar, S., Conwit, R., Meinzer, C., Cock, H., Fountain, N., Connor, J. T., & Silbergleit, R. (2019). Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *New England Journal of Medicine*, *381*(22), 2103–2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>
- Kienitz, R., Kay, L., Beuchat, I., Gelhard, S., von Brauchitsch, S., Mann, C., Lucaciu, A., Schäfer, J. H., Siebenbrodt, K., Zöllner, J. P., Schubert-Bast, S., Rosenow, F., Strzelczyk, A., & Willems, L. M. (2022). Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. In *CNS Drugs* (Vol. 36, Issue 9, pp. 951–975). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00940-2>
- Li, W., Schneider, A. L., & Scheffer, I. E. (2021). Defining Dravet syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia*, *62*(9), 2205–2217. <https://doi.org/10.1111/epi.17015>
- Mckenzie, K. C., Hahn, C. D., & Friedman, J. N. (2021). Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatrics and Child Health (Canada)*, *26*(1), 50–57. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa127>
- Mohammadi, M. (2010). Febrile Seizures: Four Steps Algorithmic Clinical Approach. In *Iranian Journal of Pediatrics* (Vol. 20, Issue 1).
- Pan, Y., Feng, Y., Peng, W., Cai, Y., Ding, J., & Wang, X. (2022). Timing matters: there are significant differences in short-term outcomes between two time points of status epilepticus. *BMC Neurology*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02868-y>
- Sadleir, L. G., & Scheffer, I. E. (2007). Febrile seizures. *BMJ*, *334*(7588), 307–311. <https://doi.org/10.1136/bmj.39087.691817.AE>

- Shah, M. I., Maclas, C. G., Dayan, P. S., Weik, T. S., Brown, K. M., Fuchs, S. M., Fallat, M. E., Wright, J. L., & Lang, E. S. (2014). An evidence-based guideline for pediatric prehospital seizure management using grade methodology. In *Prehospital Emergency Care* (Vol. 18, Issue SUPPL.1, pp. 15–24). <https://doi.org/10.3109/10903127.2013.844874>
- Silverman, E. C., Sporer, K. A., Lemieux, J. M., Brown, J. F., Koenig, K. L., Gausche-Hill, M., Rudnick, E. M., Salvucci, A. A., & Gilbert, G. H. (2017). Prehospital care for the adult and pediatric seizure patient: Current evidence-based recommendations. *Western Journal of Emergency Medicine*, 18(3), 419–436. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.12.32066>
- Smith, D. K., Sadler, K. P., & Benedum, M. (2019). *Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis*. 99, 445–450. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p445.pdf>
- Spagnoli, C., Falsaperla, R., Deolmi, M., Corsello, G., & Pisani, F. (2018). Symptomatic seizures in preterm newborns: A review on clinical features and prognosis. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0573-y>
- Teixeira, C. G. de B., Nunes, R. G., & Carapinha, M. J. R. (2022). *Desenvolvimento de uma ferramenta para análise de imagens SPECT em pacientes com Descargas Periódicas em Eletroencefalografia*.
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Trinka, E., & Kälviäinen, R. (2017). 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. In *Seizure* (Vol. 44, pp. 65–73). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001>
- Tsuboi, T., & Okada, S. (1984). Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurologica Scandinavica* .

Varadkar, S., Bien, C. G., Kruse, C. A., Jensen, F. E., Bauer, J., Pardo, C. A., Vincent, A., Mathern, G. W., & Cross, J. H. (2014). Rasmussen's encephalitis: Clinical features, pathobiology, and treatment advances. In *The Lancet Neurology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 195–205). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6)

Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I., Sander, J. W., & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 131, Issue 2, pp. 211–234). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>

Xixis, K. L., Samanta, D., Smith, T., & Keenaghan, M. (2024). *Febrile Seizure*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448123/?report=reader#!po=93.7500>

Zaccara, G., Giannasi, G., Oggioni, R., Rosati, E., Tramacere, L., & Palumbo, P. (2017). Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. In *Seizure* (Vol. 47, pp. 17–24). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.015>