

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Mestrado em Ciências da Saúde

Claudia Ambrosio Polloni

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS ÀS CRISES
FEBRIS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

São Paulo

2023

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS ÀS CRISES FEBRIS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro — UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Jane de Eston Armond
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Paula Ribeiro
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Grigolli Cesar

São Paulo

2023

P837a Polloni, Claudia Ambrosio.

Análise do perfil epidemiológico, características clínicas e principais fatores associados às crises febris em hospital pediátrico do município de São Paulo / Claudia Ambrosio Polloni. – São Paulo, 2024.

188 p. : il., color.

Orientadora: Jane de Eston Armond.

Co-orientadores: Ana Paula Ribeiro, Regina Grigolli Cesar.

Dissertação. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Crise Febril. 2. Epilepsia. 3. Fatores de Risco. I. Armond, Jane de Eston, orient. II. Ribeiro, Ana Paula, co-orient. III. Cesar, Regina Grigolli, co-orient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 614

Elaboradora pela Bibliotecária: Milena Braz Martins CRB-8/9974

AGRADECIMENTOS

Realizar um mestrado sempre foi um dos meus maiores sonhos, talvez impulsionado por uma ponta de vaidade, mas, certamente, pelo amor em ensinar e pela necessidade de me capacitar para explorar novos horizontes. Um sonho que temporariamente adiei, mas nunca esqueci. Agora, aqui estou, concretizando-o com alegria, gratidão, e uma profunda sensação de realização e felicidade.

Meu agradecimento à minha família: meus pais, Yara e Reinaldo; minha avó Vilma; meu irmão, Bruno, sua esposa, Carol; e meus sobrinhos, João Pedro e Anna Rita. Agradeço profundamente por me amarem e estarem sempre ao meu lado, especialmente nos momentos em que mais precisei. A minha Tia Yara e minha madrinha que nunca deixaram de pensar em meu bem-estar e perguntar por mim. Meus primos e primas. Um agradecimento especial ao meu marido, Sérgio, que compartilhou de perto o meu sonho, minha ansiedade e, nos últimos meses de conclusão deste mestrado, dividiu comigo as noites em claro. A ele e aos nossos muito amados Bebelu e Bonaparte, nossos companheiros eternamente.

Aos meus amigos da Santa Casa, parceiras e amigas do Sabará, Anglo Latino, e do Grajaú que sempre me apoiaram e tornaram esta jornada mais feliz. Às minhas amigas já “mestres” e “veteranas” neste curso, que estiveram sempre do meu lado. Aos novos amigos que fiz durante o mestrado, pessoas que enriqueceram a experiência e que, certamente com *Alegria*, levo comigo. Agradeço a *Alegria* de ter “*Fernandas*” tão especiais, que não apenas me auxiliaram tecnicamente, mas também foram meus maiores exemplos. A todos os professores do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da UNISA, que se dedicam e ensinam com paixão, minha gratidão. Foi uma honra imensa participar de um programa com uma equipe tão comprometida em um ambiente acolhedor. Deixo o curso ampliada em conhecimentos e amizades e cheia de novos projetos.

Um agradecimento especial à minha orientadora, Dra. Jane de Eston Armond, a quem eu admiro e tenho muito carinho, e às minhas coorientadoras, Dra. Ana Paula Ribeiro e Dra. Regina Grigolli Cesar. À Dra. Marcília Martyn, por embarcar neste projeto comigo, e à Dra. Claudia Regina Cachulo Lopes, a quem devo não só minha participação neste mestrado, mas também por ter aberto uma porta que mudou e enriqueceu minha vida nos últimos sete anos. Ao meu chefe e amigo, Carlos Takeuchi, pelo seu apoio e confiança, especialmente nos momentos decisivos deste trajeto. Orgulho de partilhar a neuropediatria com profissionais como o Carlos e a Denise.

Sem a colaboração da Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Hospital Sabará e do Instituto PENSI, onde atuo com admiração e dedicação não teria sido possível concluir este mestrado e continuar a trilhar minha jornada profissional.

Acredito que o amor, a persistência e a perseverança são essenciais para conquistar nossos objetivos. Mesmo diante do cansaço, do desânimo e dos desafios diários, é a confiança e a admiração de amigos, professores, colegas, residentes e familiares que me fortalecem e encorajam. A todos, o meu sincero obrigada!

RESUMO

Introdução: As Crises Febris representam o distúrbio neurológico mais comum da infância e frequentemente conduzem a consultas em emergências pediátricas. São classificadas em Simples e Complexas. Sua apresentação pode manifestar-se como Estado de Mal Epiléptico Febril. Estas crises despertam ansiedade nos pais, principalmente devido às possíveis implicações futuras. Apesar de haver certo grau de consenso quanto às formas Simples, quanto à benignidade, ótimo prognóstico e ausência de relação com alterações neurológicas, a presença de Crises Complexas tem sido ultimamente associada a um maior risco de lesões intracranianas subjacentes, atraso do desenvolvimento ou subsequente epilepsia, porém, e extremamente difícil prever quando e se sequelas ou ocorrências surgirão, e ainda não há um preditor definitivo para determinar quais pacientes desenvolverão problemas neurológicos. **Objetivos:** Este estudo objetiva descrever as características clínicas e epidemiológicas, além dos principais fatores associados às Crises Febris, sua relação com recorrências e Estado de Mal Epiléptico Febril, e avaliar o manejo clínico dos pacientes internados. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal, retrospectivo e analítico no Hospital Infantil Sabará, abrangendo o período de janeiro de 2017 a janeiro de 2023. Foram incluídas crianças de até 5 anos internadas por Crises Febris, que possuíam prontuários adequadamente preenchidos. Os dados coletados foram: eletroencefalograma, exame de imagem, dosagem de hemoglobina e sódio sérico. **Resultados:** Do total de 322 pacientes, 59% eram do sexo masculino. Em 72%, tratava-se do primeiro evento de Crise Febril. A mediana de idade do primeiro episódio foi de 16 meses. Cerca de 28% já haviam apresentado Crise Febril anteriormente. A etiologia mais comum foi a Infecção de Vias Aéreas, acometendo 240 pacientes. Em 92,9% dos casos, a crise epiléptica surgiu nas primeiras 24 horas. Dos 322, 53,4% eram Crises Febris Simples e 46,6% eram Complexas. Estado de Mal Epiléptico Febril foi identificado em 14,9% dos casos. O exame de imagem do SNC revelou alterações em 2,5% dos casos, enquanto o eletroencefalograma evidenciou alterações em 17,4% das Crises Febris. Não foi evidenciada relação estatisticamente significativa entre a presença de prematuridade, intensidade da febre, história familiar, exame neurológico prévio, cor/etnia, e sexo com a recorrência de Crises Febris. A frequência em escolas e creches, um eletroencefalograma alterado e a presença de uma crise Complexa mostraram relação estatisticamente significativa com recorrências. Nenhuma correlação estatística significativa foi observada entre prematuridade, história familiar, intensidade da febre, pré-existência de alteração no exame neurológico e Estado de Mal Epiléptico. Um eletroencefalograma alterado e a presença de anemia foram estatisticamente mais frequentes nos casos de Estado de Mal Epiléptico Febril. **Conclusão:** Os resultados dos estudos acerca do prognóstico de Crises Febris, considerando recorrências, risco de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e progressão para epilepsia, divergem. Felizmente, a maioria das Crises Febris mostra-se inofensiva e breve. O único desfecho adverso relevante a curto prazo das Crises Febris é a recorrência. A morte causada pela própria crise ou por tratamento é virtualmente inexistente. A função médica primordial é tranquilizar as famílias a respeito do bom prognóstico destas crises.

Palavras-chave: Crise Febril, Epilepsia, Febre, Estado de Mal epiléptico, Fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Febrile seizures represent the most common neurological disorder in childhood and often lead to consultations in pediatric emergencies. They are classified as Simple and Complex. Their presentation can manifest as Febrile Status Epilepticus. These seizures cause anxiety in parents, mainly due to possible future implications. Although there is some consensus regarding Simple seizures, concerning their benignity, excellent prognosis, and lack of relation to neurological changes, the presence of Complex Seizures has recently been associated with a higher risk of underlying intracranial injuries, developmental delay, or subsequent epilepsy. However, it's extremely difficult to predict when and if sequelae or occurrences will arise, and there is still no definitive predictor to determine which patients will develop neurological problems. **Objectives:** This study aims to describe the clinical and epidemiological characteristics, in addition to the main factors associated with Febrile Seizures, their relationship with recurrences and Status Epilepticus, and to evaluate the clinical management of hospitalized patients. **Methods:** A cross-sectional, retrospective, and analytical study was conducted at the Sabará Children's Hospital, covering the period from January 2017 to January 2023. Children up to 5 years old hospitalized for febrile epileptic seizures were included, with a complete medical record, who underwent an electroencephalogram, imaging test, hemoglobin, and serum sodium dosage. **Results:** Out of a total of 322 patients, 59% were male. In 72%, it was their first febrile seizure event. The median age of the first episode was 16 months. About 28% had previously had a febrile seizure. The most common cause was Respiratory Tract Infection, affecting 240 patients. In 92.9% of cases, the epileptic seizure occurred within the first 24 hours. Of the 322, 53.4% were simple febrile seizures, and 46.6% were complex. The Status Epilepticus was identified in 14.9% of cases. Central nervous system imaging revealed abnormalities in 2.5% of cases, while the electroencephalogram showed changes in 17.4% of febrile seizures. No statistically significant relationship was found between the presence of prematurity, fever intensity, family history, previous neurological examination, color/ethnicity, and gender with the recurrence of febrile seizures. Attendance at schools and nurseries, an altered electroencephalogram, and the presence of a complex seizure showed a statistically significant relationship with recurrences. No statistically significant correlation was observed between prematurity, family history, intensity of fever, pre-existing neurological examination changes, and Status Epilepticus. An altered electroencephalogram and the presence of anemia were statistically more frequent in Status Epilepticus cases. **Conclusion:** The results of studies on the prognosis of febrile seizures, considering recurrences, risk of delay in neuropsychomotor development, and progression to epilepsy, diverge. Fortunately, most febrile epileptic seizures are harmless and brief. The only relevant short-term adverse outcome of Febrile seizures is recurrence. Death caused by the seizure itself or by treatment is virtually non-existent. The primary medical function is to reassure families about the good prognosis of these seizures.

Keywords: Febrile seizure, Epilepsy, Fever, Status epilepticus, Risk factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas da amostra.....	113
Tabela 2 A: Distribuição de casos conforme idade e sexo.....	114
Tabela 2 B: Distribuição de casos conforme idade e sexo- comparação.....	114
Tabela 2 C: Distribuição de casos conforme idade e sexo- homogeneidade.....	115
Tabela 3 A: Idade por sexo da primeira crise	115
Tabela 3B e 3C: Idade por sexo da primeira crise -comparação homogeneidade	116
Tabela 4: Tempo de internação.....	118
Tabela 5 A: Tempo de internação conforme tipo de crise.....	119
Tabela 5 B: Tempo de internação conforme tipo de crise- comparação.....	119
Tabela 6 A: Tempo de internação conforme sexo.....	120
Tabela 6 B: Tempo de internação conforme sexo - comparação.....	120
Tabela 7 A: Tempo de internação conforme etiologia.....	122
Tabela 7 B: Tempo de internação conforme etiologia - comparação.....	122
Tabela 7 C: Tempo de internação conforme etiologia – relação.....	122
Tabela 8: Investigação laboratorial.....	126
Tabela 9: Indicação de coleta de líquidocefalorraquidiano.....	127
Tabela 10: Variáveis relacionadas ao Eletroencefalograma alterado	128
Tabela 11: Crianças com imagens alteradas.....	129
Tabela 12: Variáveis relacionadas a menores de 6 meses	130
Tabela 13: variáveis relacionadas ao exame neurológico alterado.....	131
Tabela 14: Tratamento prescrito na alta.....	131
Tabela 15: Tratamento prévio dos casos recorrentes.....	132
Tabela16: Tratamento prescrito na alta- 1ª crise x recorrências	133
Tabela 17: Tratamento prescrito na alta conforme tipo de crise	135
Tabela 18: Tratamento prescrito na alta conforme resultado EEG	136
Tabela 19: Tratamento prescrito conforme idade mínima	137
Tabela 20: Tratamento prescrito conforme exame neurológico	138
Tabela 21: Tratamento prescrito conforme história familiar	139
Tabela 22: Tratamento prescrito na alta nos casos de EME	140
Tabela 23: Fatores relacionados às recorrências	143
Tabela 24: Fatores relacionados ao EME.....	145
Tabela 25: Tipo de crise x Fatores relacionados.....	146

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição de casos conforme idade e sexo- comparação.....	115
Gráfico 2: Idade por sexo da primeira crise - comparação.....	116
Gráfico 3: Tempo de internação conforme tipo de crise- comparação.....	119
Gráfico 4: Tempo de internação conforme sexo - comparação.....	120
Gráfico 5: Tempo de internação conforme etiologia - comparação.....	122
Gráfico 6: Internação em UTI conforme etiologia - comparação.....	123
Gráfico 7: Sazonalidade das CF nos anos do estudo x atendimentos.....	124
Gráfico 8: Distribuição mensal das CF nos anos do estudo.....	124
Gráfico 9: Sazonalidade das CF.....	125
Gráfico 10: Sazonalidade conforme etiologia.....	125
Gráfico 11: Tratamento recorrências – antes x depois	133
Gráfico 12: Tratamento prescrito na alta- 1ª crise x recorrências	134
Gráfico 13: Tratamento prescrito na alta conforme tipo de crise	135
Gráfico 14: Tratamento prescrito na alta conforme resultado EEG	136
Gráfico 15: Tratamento prescrito na conforme idade mínima	137
Gráfico 16: Tratamento prescrito na alta conforme exame neurológico	138
Gráfico 17: Tratamento prescrito na alta conforme história familiar.....	139
Gráfico 18: Tratamento prescrito na alta nos casos de EME	140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo para tratamento Síndrome de Dravet.....	98
Figura 2: Fluxograma de inscrição no estudo.....	112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características clínicas da Síndrome de Dravet.....	97
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazole propiônico
AOCN	<i>Association of Child Neurology</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
CF	Crise Febril
CFs	Crises Febris
CFC	Crise Febril Complexa
CFR	Crise Febril Recorrente
CFS	Crise Febril Simples
CID	Código Internacional de Doenças
COX2	Enzima Ciclooxygenase 2
CZP	Clonazepam
dL	Decilitro
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
DZP	Diazepam
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose Hipocampal
ELT	Epilepsia de lobo temporal
EMEF	Estado de Mal Epilético Febril
EMT	Esclerose Mesial Temporal
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso/a
FIRES	<i>Febrile infection-related epilepsy syndrome</i>
FS+	Crise Febril Plus
GABA	Ácido Gama-Amino-Butirico
GECA	Gastroenterocolite aguda
GEFS+	<i>Generalized epilepsy with febrile seizures plus</i>
Hb	Hemoglobina
HiB	Hemophilus influenzae tipo B
hs	Horas
IC:	Índice de Confiança

IL-1Ra	Antagonista do receptor de Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
ILAE:	<i>International League Against Epilepsy</i>
IM	Intramuscular
ITU	Infecção do Trato Urinário
IVA	Infecção das Vias Aéreas
IVAS	Infecção das Vias Aéreas superiores
Kg	Quilo
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MDZ	Midazolam
Meq/L	Miliequivalente por litro
mg/dl	Miligrama por decilitro
mg	Miligrama
NIH	Instituto Nacional de Saúde
NMDA	N-Methyl-D-aspartic acid
°C	Graus Celcius
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds- Ratio
p	significância estatística
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PCV13	Vacina antipneumocócica 13-valente
PGE2	Prostaglandina E2
QI – QIII	Intervalo Interquartil
QI	Coeficiente de inteligência
RM	Ressonância Magnética
RV5	Rota Teq Vacina
RV1	Vacina Rota
SNC	Sistema Nervoso Central
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
TC	Tomografia de Crânio
TLRs	Receptores Semelhantes a Toll

TNF-2	Fator de Necrose Tumoral 2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
WISC	<i>Wechsler intelligence scales</i>
WRAT	<i>The Wide Range Achievement Test</i>

SUMÁRIO

1 Introdução	12
2 Fundamentação Teórica	14
2.1 Definições e Relevância Clínica	14
2.2 Impacto Psicológico nas Famílias	21
2.3 Fisiopatologia	22
2.4 Fatores de Risco	29
2.4.1 Faixa etária	29
2.4.2 História familiar / fatores genéticos	29
2.4.3 Permanência em escolas e creches	31
2.4.4 Etiologia do processo infeccioso	32
2.4.5 Influência da vacinação	35
2.4.6 Fatores maternos, pré-natais e perinatais	42
2.4.7 Anemia ferropriva e deficiência de micronutrientes	43
2.4.8 Hiponatremia	46
2.4.9 Sexo	46
2.4.10 Condição neurológica prévia	47
2.4.11 Padrões de febre	48
2.5 Investigação Diagnóstica	48
2.5.1 Internação hospitalar	50
2.5.2 Coleta de líquido cefalorraquidiano	52
2.5.3 Realização de eletroencefalograma	55
2.5.4 Avaliação laboratorial	59
2.5.5 Exames de neuroimagem	61

2.6 Prognóstico	63
2.6.1 Risco de epilepsia futura	64
2.6.2 Recorrências	71
2.6.3 Déficit neurológico	74
2.7 Tratamento	79
2.7.1 Tratamento durante a Crise Febril	80
2.7.2 Tratamento profilático	84
2.7.2.1 Tratamento profilático contínuo com fármacos anticrises	86
2.7.2.2 Tratamento profilático intermitente com fármacos anticrise.....	89
2.8 Febre, Crises epilépticas e Encefalopatias	92
2.8.1 Crises Febris Plus (FS+).....	93
2.8.2 Síndrome de Dravet (SD).....	93
2.8.3 Epilepsia genética com Crises Febris plus + (GEFS+).....	99
2.8.4 Síndrome de epilepsia relacionada a febre (FIREs).....	100
2.8.5 PCDH19.....	101
2.8.6 Síndrome de Doose.....	102
3 Objetivos.....	105
3.1 Objetivo Geral	105
3.2 Objetivos Específicos	105
4 Métodos	106
4.1 População e Design do Estudo	106
4.2 Critérios de Inclusão	106
4.3 Critérios de Exclusão	107
4.4 Instrumento de pesquisa / Escolha das Variantes Estudadas	107

4.4.1 Variáveis demográficas	108
4.4.2 Variáveis clínicas	108
4.5 Análise de Dados	110
5 Resultados	111
6 Discussão.....	148
7 Conclusão	168
8 Considerações Finais	169
9 Referências	171

1 Introdução

As Crises Febris (CFs) são motivo frequente de consulta aos serviços de emergência pediátrica e constituem o evento neurológico mais comum da infância;^{1,2,3,4,5,6,7,8,9} São a causa mais comum de crise epiléptica nesta faixa etária e ocorrem em 2 a 5% das crianças com menos de 5 anos de idade.^{4,5,6,8,9} O primeiro episódio de Crise Febril (CF) geralmente ocorre nos primeiros três anos de vida com pico de incidência aos 18 meses.^{4,5,6,8,9} Ocorre frequentemente no contexto de infecção respiratória, gastrointestinal ou urinária.

Entende-se como Crise Febril toda crise epiléptica associada à febre, em lactentes e crianças jovens, desde que esta não tenha infecção intracraniana ou outra desordem neurológica, distúrbios metabólicos definidos e antecedentes de convulsões afebris.^{1,2,3,4,5,6}

As Crises Febris são classificadas em Simples e Complexas. Clinicamente, a apresentação inicial pode ser de Estado de Mal Epiléptico Febril (EMEF)⁵. Crise Febril Simples (CFS) é aquela que se apresenta como uma crise tônico-clônica generalizada com duração inferior a 15 minutos, sem recorrência em 24 horas e a recuperação do quadro neurológico é espontânea e completa após o evento inicial^{2,5,6}. Crise Febril Complexa (CFC) é definida por uma ou mais das seguintes características: crises focais; crises seguidas de alterações neurológicas pós-ictais; duração superior a 15 minutos e, recorrência em menos de 24 horas ou no mesmo evento febril.^{2,5,6}

Apesar de certo grau de consenso em relação às formas Simples, quanto a benignidade e ausência de relação com alterações neurológicas e evolução para quadro epiléptico futuro, a evolução da CFC é mais controversa^{5,6}. A presença de CFC tem sido classicamente associada ao aumento do risco de lesões intracranianas subjacentes e epilepsia subsequente.³ Em alguns casos a Crise Febril pode ser o início de uma epilepsia ou as primeiras manifestações de uma encefalopatia epiléptica do desenvolvimento^{3,5,6}.

A etiologia da CF é considerada multifatorial, associando fatores ambientais e genéticos, determinando suscetibilidade^{2,3,4,5,6}. As infecções virais são bem descritas como os agentes causadores predominantes, sendo detectadas em até 82% das crianças,¹¹ o que pode gerar uma distribuição sazonal, entretanto qualquer doença

febril pode ser causa de CF¹¹. A Crise Febril que ocorre após a vacinação não é diferente da CF secundária a outras causas.

O diagnóstico da Crise Febril é eminentemente clínico². A Temperatura Axilar normal na criança possa variar durante o dia. Considera-se febre Temperatura Axilar acima de 37,2 - 37,3°C¹⁵. Febre e crises epiléticas tem uma relação forte, relacionada a mecanismos neuroimunes e inflamação⁶.

Uma criança com a primeira CFS e que possui exames segmentar e neurológico sem anormalidades não necessita realizar exames complementares complexos, como estudos de eletroencefalograma e neuroimagem². Dessa forma, as investigações devem ser orientadas pela apresentação clínica e direcionadas para a suspeita da infecção de base. Exames de eletroencefalograma e de imagens não estão indicados na maioria dos casos, mesmo nos eventos de CFC².

Na população pediátrica, a crise epilética é uma situação que gera ansiedade e insegurança nos pais, em especial devido ao seu significado e implicações futuras. Apesar de benigna na maioria dos casos, aproximadamente 30 a 40% das crianças que apresentam uma Crise Febril apresentam recorrência do quadro^{4,5,13,14,16,17} e o risco de evolução para epilepsia depois de uma CF é de 6 a 7%, podendo chegar a aproximadamente 50% nos casos de história familiar, Crises Complexas e prolongadas.^{4,5,13,14,16,17}. Entretanto, é extremamente difícil prever se, e quando as sequelas ou recorrência ocorrerão. Ainda não há um preditor definitivo para quais pacientes desenvolverão problemas neurológicos futuros, e estudos multicêntricos^{5,14,16}; incluindo pacientes com mais complicações e com tempo prolongado de acompanhamento são necessários para fornecer uma estimativa mais precisa dos riscos associados às crises.

Este estudo visa descrever as características clínicas e epidemiológicas e os principais fatores associados às Crises Febris, relação com recorrências e Estado de Mal Epilético, para assim promover melhores estratégias na prevenção deste quadro, a fim de identificar critérios de recorrência e evolução para quadros mais persistentes, epilepsia futura e comprometimento do neurodesenvolvimento, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Definições e relevância clínica

As Crises Febris são motivo frequente de consulta aos serviços de emergência pediátrica representando o distúrbio neurológico mais comum da primeira infância^{1,2,3,4,5,6,7,8,9} excluindo -se traumas, e a principal causa de crise epiléptica nesta faixa etária. Crises epilépticas representam 1 a 5% de todas as visitas pediátricas de bebês e crianças a emergências⁴, e cinquenta a oitenta por cento desses pacientes pediátricos com eventos epilépticos são diagnosticados com Crises Febris⁴. O termo convulsão febril foi introduzido por Faeber,^{6,7}1929, para designar uma crise epiléptica desencadeada por febre em crianças jovens. É o principal exemplo de uma condição clínica que cursa com crises epilépticas e que não deve ser classificada como epilepsia⁴. Atualmente, prefere-se a denominação Crise Febril, porque as crises epilépticas podem ser convulsivas ou não convulsivas, quando não apresentam manifestações motoras⁴.

A prevalência estimada de CFs em crianças saudáveis é de 2% a 5%^{4,5,6,8,9} em países da Europa ocidental e nos Estados Unidos (EUA). Pelo menos 3% a 4% de todas as crianças na América do Norte apresentam pelo menos uma Crise Febril antes dos 5 anos de idade e aproximadamente meio milhão de eventos de Crises Febris ocorrem por ano nos EUA^{5,6,8}, no entanto, sua incidência varia em várias partes do mundo. Crianças de todos os grupos étnicos podem apresentar CF. Os sinais clínicos destas crises não são diferentes entre as populações, mas as características clínicas e demográficas não são idênticas⁷, há uma maior prevalência em algumas etnias, especialmente as de origem em países asiáticos⁷, em particular os guameanos (nascidos em Guam, território insular dos Estados Unidos da América localizado ao oeste do Oceano Pacífico) (14%), japoneses (7% a 9%), Coreanos (7 a 8 %)^{18,19} e em crianças indianas (5 a 10%).^{19,20,21}

Na América do Sul um estudo populacional realizado no Chile, apontou uma prevalência de 4%²² e outro no Equador com prevalência de 5,4%. No Brasil os dados ainda são controversos. Um estudo populacional realizado por Dalbem⁷ e colaboradores em Barra dos Bugres, Rio Grande do Sul obteve uma prevalência de Crise Febril de 6,4/1.000 habitantes; Dois outros estudos avaliaram a prevalência de Crises Febris e mostraram uma taxa de 13,9/1.000 em São Paulo/SP²³ e 16/1.000 em

Pelotas/RS⁴. A literatura mostra uma variação de 3,5/1.000-17/1.000.^{22,23,24} Estas diferenças nas taxas de prevalência, conforme discutido por Dalbem e colaboradores⁷ podem ser justificadas por diferentes metodologias usadas para captação dos pacientes, fatores socioeconômicos e particularidades na população de cada região estudada.

As CFs se comportam como um fenômeno relacionado à idade, ocorrendo na sua maioria entre 6 meses e 5 anos de idade, com maior prevalência em crianças entre seis e 36 meses de vida^{9,22}. O pico de incidência de uma primeira Crise Febril é no segundo ano de vida, aos 18 meses (entre 18 e 22 meses) ^{4,8,9,23}, com 90% das crianças experimentando sua primeira Crise Febril até os 3 anos de idade^{18,25}. Crianças de 12 a 30 meses representam 50% de todas as crianças com CF, enquanto a proporção de crianças que têm um primeiro episódio após os quatro anos de idade é baixa (6% a 15%)^{5,20}.

Segundo Mukherjee, em 21% das crianças afetadas, a crise epiléptica desenvolve-se uma hora após o início do quadro febril, em 57% em um intervalo de 1 a 24 horas, e, em 22%, acima de 24 horas.^{2,10} Dessa forma, tem-se que o período de maior risco para ocorrência da CF corresponde às primeiras 24 horas de doença febril.⁴

Os eventos epilépticos nas Crises Febris estão ligados às febres¹⁸, que podem ser causadas por uma variedade de condições. Quadros febris representam cerca de 20% dos atendimentos pediátricos em emergências¹⁵. A etiologia do processo infeccioso não parece ser determinante para a Crise Febril⁶, o aumento da temperatura pode ser devido a doenças comuns da infância. As crises também podem ocorrer após reações febris pós vacinais. A única exigência para o diagnóstico, além da idade é que o processo febril não seja causado por infecção do sistema nervoso central².

Apesar da alta prevalência de Crises Febris, não há ainda consenso sobre sua definição havendo variação em relação a idade de início, se há uma exigência prévia de desenvolvimento típico e menos frequentemente em relação a duração máxima aceita para uma Crise Febril Simples (5,10 ou 15 minutos).⁶

Uma conferência para o desenvolvimento de um consenso sobre Crises Febris com membros nomeados pela Academia Americana de Pediatria, Academia Americana de Neurologia, Academia Americana de Médicos de Família e pela

Sociedade Neurológica Infantil, foi realizada pelo *National Institutes of Health* (NIH) de 19 a 21 de maio de 1980. O conceito de Crise Febril publicado como resultado desta conferência (*NIH Consensus Conference*)²⁶ em 1980 e por Nelson e colaboradores²⁷ um ano após, ainda é muito difundido; nestes a Crise Febril foi definida como "um evento que ocorre na infância, entre três meses e cinco anos de idade, associado à febre, mas sem evidência de infecção intracraniana ou doença neurológica aguda". Estavam excluídas crises na vigência de febre em crianças que já tenham apresentado crise epiléptica afebril. A Crise Febril deveria ser distinguida de epilepsia, que se caracteriza por crises recorrentes afebris, não provocadas⁴.

Entretanto, esta definição foi muito criticada ao longo dos anos,⁴ e foi parcialmente modificada em 1993 por um comitê da *International League Against Epilepsy* (ILAE)^{28,29} e posteriormente revisado³⁰ pela mesma entidade, que estabeleceu a definição atual de Crise Febril, como

Uma crise epiléptica que ocorre após um mês de idade, associada à doença febril, não causada por infecção do SNC, sendo excluídas as crianças que apresentaram crises neonatais ou crises não provocadas, ou ainda as que se encaixam nos critérios de outra crise sintomática aguda.

Em 2011 o subcomitê de Crise Febril da AAP² elaborou um documento com diretrizes para avaliação e investigação de Crises Febris Simples, atualizando diretrizes anteriores de 2006 e 2009. Neste documento as Crises Febris são definidas como

Uma crise acompanhada por febre (temperatura $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$ ou 38°C por qualquer método), sem infecção no sistema nervoso central, que ocorre em lactentes e crianças de 6 a 60 meses de idade em uma criança sem histórico prévio de crises afebris, distúrbio neurológico pré-existente ou distúrbio que predispõe a um risco aumentado de crises.

Esta diretriz não contempla pacientes que tiveram Crises Febris Complexas e não diz respeito a crianças com insultos neurológicos prévios, anormalidades conhecidas do sistema nervoso central ou história de crises afebris previamente.²

Nos últimos anos, a definição mais globalmente aceita é baseada na diretriz prática da Academia Americana de Pediatria, mas o consenso do NIH ainda é preferido em vários serviços⁶.

O limite de idade inferior da definição da ILAE é mais jovem do que o limite proposto anteriormente pelos Institutos Nacionais de Saúde, Academia Americana de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Embora a variação de idade mínima de apresentação possa parecer uma diferença insignificante, um limite inferior

tem implicações em relação à probabilidade de uma epilepsia genética, como a Síndrome de Dravet ou mutação do gene Protocaderina 19 que está localizado no cromossomo X (PCDH19), dado que ambos os distúrbios genéticos estão associados a crises ocorrendo antes dos 6 meses de idade em um contexto febril²¹ e essas crianças têm resultados adversos que em função do distúrbio genético subjacente e, portanto, têm o potencial de confundir estudos de resultados e levar a afirmações incorretas sobre lesões cerebrais causadas por Crises Febris.²¹ De qualquer forma, sabe-se que as Crises Febris raramente ocorrem no lactente novo (antes de 3 a 6 meses) e/ou após os 5 anos de idade²². A persistência de Crise Febril após os 5 anos, associada ou não a crises afebris, provavelmente caracterize uma forma de epilepsia generalizada geneticamente determinada²¹.

Segundo Fisher³¹, crise epiléptica é uma ocorrência transitória de sinais e sintomas (manifestação clínica) decorrentes de uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona no cérebro. As crises podem ter início focal ou generalizado e podem ser convulsivas (quando apresentam manifestações motoras) ou não convulsivas⁴. As crises podem ser sintomáticas ou espontâneas, de causa desconhecida, genéticas ou estrutural-metabólicas, infecciosas ou neuroimunológicas. Podem ser únicas ou recorrentes e em alguns casos caracterizam uma síndrome bem determinada ou uma encefalopatia epiléptica^{4,31}.

Crises Febris não são consideradas uma forma de epilepsia⁴, condição neurológica crônica caracterizada pela recorrência de crises epilépticas ao longo do tempo (mais de 24 h) na ausência de condições tóxico-metabólicas ou febris (fatores desencadeantes), podendo ser decorrentes de uma lesão cerebral ou resultar de propensão individual e representa invariavelmente um comprometimento cerebral estrutural ou funcional^{30,31}.

A febre é um dos sintomas mais frequentemente relatados em contextos pediátricos¹⁵, tanto em consultas ambulatoriais quanto em atendimentos de urgência. Estima-se que entre 20% e 30% das consultas pediátricas tenham a febre como manifestação clínica primordial.¹⁵ A febre é uma elevação da temperatura corporal que ocorre como resposta do centro regulador de temperatura hipotalâmico a determinadas situações. Especula-se que este sintoma seja um mecanismo adaptativo do organismo, para estimular o sistema imune e preservar a integridade da membrana celular frente a ameaças⁶. A febre é conceituada a partir da elevação da

temperatura corporal que supera os patamares reconhecidos como padrão, originada pela ascensão do ponto de termorregulação; contudo, não se pode atribuir um único valor definitivo para sua caracterização¹⁵. O registro da temperatura, dependendo do sítio de aferição, apresenta flutuações: acima de 38 - 38,3°C para a medida retal; entre 37,5 e 37,8°C quando aferida oralmente; 37,2 - 37,3°C para a axilar; e 37,8 - 38°C para a auricular¹⁵. No contexto brasileiro, entende-se por febril o estado quando a temperatura axilar excede 37,3°C.¹⁵ Febre e crises epiléticas têm uma relação forte, conhecida há muitos anos⁶

Diante de uma criança com febre que apresente crise epilética, o médico pode estar diante de pelo menos quatro subgrupos de pacientes: o primeiro, de crianças que apresentam uma Crise Febril; segundo, o de pacientes epiléticos em tratamento cujo quadro febril tenha desencadeado novas crises; terceiro, de pacientes que apresentem uma crise sintomática aguda, ou seja, uma crise como manifestação de alguma alteração metabólica ou doença aguda (em decorrência de infecção do sistema nervoso central ou de uma doença diarreica com desidratação e distúrbio hidroeletrólítico grave, por exemplo). Por fim, no quarto grupo, a febre pode ser uma das manifestações do período pós-ictal de uma crise inicialmente afebril e geralmente prolongada, o que dificulta muito o diagnóstico diferencial com Crise Febril.⁶

Em relação ao desenvolvimento neurológico prévio dos pacientes diagnosticados com CF, embora as definições da AAP e da *ILAE* para Crises Febris sejam semelhantes, não são idênticas. A definição da *American Academy of Pediatrics*² exclui das Crises Febris Simples, explicitamente crianças com distúrbios neurológicos que predisõem a crises posteriores (por exemplo, paralisias cerebrais). Isso não ocorre com a definição da *International League Against Epilepsy*⁴, embora isso possa ser implícito pela exclusão de crises sintomáticas agudas. No entanto, a inclusão de crianças com distúrbios neurológicos pré-existentes significativos pode confundir estudos de resultados se esse subgrupo de crianças não for descrito explicitamente⁶. Atualmente, nenhuma das definições acima exclui explicitamente crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento pré-existentes, como transtornos do espectro do autismo, alguns dos quais podem se manifestar em anos posteriores.⁶

A determinação de uma relação causal entre Crises Febris e consequências adversas subsequentes é uma tarefa complexa. É imprescindível considerar que algumas crianças já possuem distúrbios neurológicos ou comportamentais antes de

manifestarem tais crises. Portanto, ao avaliar estudos sobre o tema, deve-se proceder com cautela, levando em conta essa variável, para evitar interpretações errôneas sobre a causalidade das Crises Febris^{23,24}.

Em 1976, Nelson e Ellenberg, utilizando dados do *National Collaborative Perinatal Project*, definiram as Crises Febris como Simples ou Complexas^{2,14,32}; clinicamente, a apresentação inicial pode também ser de Estado de Mal Epiléptico Febril.⁴

Crises Febris Simples consistem em uma breve crise tônico-clônica, com duração menor que 15 minutos, ocorrendo apenas uma vez durante o processo febril e em um período de 24 horas; não há características focais e a recuperação é espontânea e completa do quadro neurológico após o evento inicial sem alterações pós comicial. Por outro lado, a Crise Febril Complexa é definida por uma ou mais das seguintes características: crises focais; crises seguidas de alterações neurológicas pós-ictais prolongadas; crises com duração superior a 15 minutos; ou, recorrência na mesma doença febril, ou em menos de 24 horas^{2,3,5,6,14,28}. A CF Simples compreende aproximadamente 70% a 80% dos casos, e crianças que apresentam CF Simples não apresentam evidências de risco aumentado de mortalidade, complicações do neurodesenvolvimento e epilepsia subsequente em comparação com a população em geral, enquanto CFC ocorrem em 9 a 35% dos casos, com uma média em estudos de 25% das CF^{3,33}. O Estado de Mal Epiléptico Febril é uma CFC com duração acima de 30 minutos, podendo caracterizar-se por uma única crise prolongada, ou, então, crises subentrantes e correspondem a 5% a 10% de todas as CFs e é a condição mais comum de Estado de Mal Epiléptico na infância^{2,3,4,5,17,22,35}.

Recentemente, alguns autores³⁴ descreveram uma quarta categoria, um subconjunto de CFC chamadas Crises Febris Plus / Mais (FS+). FS+ inclui Crises Febris Simples que ocorreram mais de uma vez em um período de 24 horas, mas esta classificação não é globalmente reconhecida^{4,6}

As expressões "Estado de Mal Epiléptico Febril" e "Crise Febril Complexa" são muitas vezes usadas de forma sinônima na literatura médica, porém esta distinção é atualmente aceita como tendo valor prognóstico³⁵. A definição de Estado de Mal Epiléptico (EME) tradicionalmente era de pelo menos 30 minutos de atividade convulsiva contínua ou 30 minutos de crises recorrentes sem recuperação total da consciência entre elas. No entanto, em 2015³⁵, um grupo de trabalho da *ILAE* redefiniu

os períodos para o EME, como 5 minutos para crises tônico-clônicas generalizadas; 10 minutos para crises focais; e 10 a 15 minutos para crises de ausências. A alteração na definição pode influenciar os resultados observados em relação a Crises Febris e alterações neurológicas. Se o EME de fato provocar lesão cerebral com base na duração da crise, a modificação da definição para abranger crianças com crises de menor duração poderá atenuar tais efeitos, oferecendo uma perspectiva excessivamente positiva do EMEF e das crises Complexas, além de causar alguma confusão diagnóstica entre Crises Febris Simples, Complexas e EMEF, principalmente nos casos de crises tônico clônicas, nas quais crises maiores que 5 minutos e menores que 15 minutos de duração se classificariam como crises Simples porém com EME⁶.

Embora existam definições claras para os diferentes tipos de Crises Febris, na realidade, pode ser difícil determinar em qual categoria uma criança se enquadra²¹. O diagnóstico depende da descrição da crise pela família e pode ser desafiador discernir se o evento foi generalizado ou focal^{6,7}. Também pode ser difícil para as famílias estimarem o tempo de duração de uma crise. Se a criança for levada para cuidados médicos e estiver em crise ativamente, provavelmente receberá um fármaco anticrise para interrompê-la, o que também torna difícil saber quanto tempo esta crise teria durado, porém entende-se ser prolongada. Essas variáveis refletem a ambiguidade dos dados revisados sobre Crises Febris na literatura²¹.

Apesar de certo grau de consenso em relação às formas Simples, quanto a benignidade e ausência de relação com alterações neurológicas e evolução para quadro epiléptico futuro, a evolução da CFC é mais controversa³ e o papel da genética nestas crises está sendo explorado, com vários estudos sugerindo uma possível predisposição genética. A presença de CFC tem sido classicamente associada ao aumento do risco de lesões intracranianas subjacentes³ e epilepsia subsequente. O fenótipo de CFC pode ocorrer em crianças com uma síndrome epiléptica específica, que inicialmente nos primeiros anos de vida apresentam CFC e posteriormente apresentam uma epilepsia generalizada após os 5 anos, muitas vezes com remissão espontânea em torno dos 12 anos³³. Esses pacientes ou familiares têm história de CF. Uma variedade de mutações, incluindo dos genes SCN1A, SCN1B e GABA (*A receptor γ 2 subunit gene GABRG2 Mutations Associated with a spectrum of epilepsy syndromes from Generalized Absence Epilepsy to Dravet syndrome*), foram

demonstradas nessas famílias³³. A síndrome genética proposta é chamada de Epilepsia Generalizada (ou genética) com Crises Febris Plus (GEFS+)^{20,21}, um distúrbio autossômico dominante, e algumas destas mutações de canais iônicos também foram presumidamente associadas a morte súbita inesperada na epilepsia e arritmia cardíaca. Um espectro de fenótipos de epilepsia clínica também está relacionado com o fenótipo mais grave de encefalopatias epiléticas, epilepsia mioclônico-astática, síndrome de Dravet . A CF é comumente a primeira manifestação da mutação do canal de sódio conhecida como Síndrome de Dravet.³³

2.2 Impacto psicológico nas famílias

As CFs são uma realidade frequente e impactante para as crianças e suas famílias, gerando ansiedade e insegurança nos pais, em especial devido ao seu significado e possíveis implicações futuras; aproximadamente 30 a 40% das crianças que apresentam uma Crise Febril apresentam recorrência do quadro e o risco de evolução para epilepsia depois de uma CF é de 6 a 7%, podendo chegar a aproximadamente 50% nos casos de história familiar, crises Complexas e prolongadas^{2,6,21}. Embora sua ocorrência na infância seja bastante comum e geralmente inofensiva para as crianças e consideradas pelos profissionais como essencialmente "benignas", elas podem ser extremamente assustadoras, traumáticas emocionalmente e provocadoras de ansiedade quando presenciadas pelos pais³⁶. As crises são frequentemente percebidas pelos pais como um evento com risco de vida.

Estudos que analisam a reação dos pais às Crises Febris documentaram comportamentos e manifestações fisiológicas que afetam as respostas físicas, psicológicas e comportamentais dos cuidadores, bem como a interrupção na qualidade de vida da família.³⁸ Vários artigos abordaram a reação imediata dos pais a esse evento e um tratou da reação dos pais ao longo do tempo³⁷. Os sintomas físicos comuns experimentados pelos pais após a Crise Febril de seu filho incluem dispepsia, anorexia e perturbação do sono. As reações psicológicas vivenciadas pelos pais incluem medo de recorrência, medo do desenvolvimento subsequente de epilepsia, apreensão e ansiedade excessiva e preocupação com eventos febris. A ocorrência de Crises Febris pode potencialmente perturbar a qualidade de vida familiar. Esses pais também podem perceber que de alguma forma a criança agora está "vulnerável"^{37,38} ou incomumente suscetível a problemas médicos ou de desenvolvimento. O termo

completo para descrever essa percepção é referido como a "Síndrome da Criança Vulnerável", que inclui uma compilação de comportamentos que se pensa desenvolver como resultado dessa ansiedade parental excessiva.³⁸ Esses pais experimentam maior ansiedade e medo sempre que uma criança desenvolve uma febre, podendo ter consequências negativas sérias na vida familiar diária, no comportamento parental e nas interações entre pais e filhos. Em decorrência dessa interpretação de "vulnerabilidade", surge como uma suposição lógica que os responsáveis tenderiam a buscar assistência médica para a criança com maior regularidade. Porém estudos mostram o contrário. No estudo conduzido por Gordon e colaboradores³⁸ observou-se que crianças que já possuíam um histórico familiar reconhecido de Crises Febris, no momento de ingresso na pesquisa, apresentaram uma redução de 24% nas consultas médicas. Por outro lado, aquelas que vivenciaram sua primeira Crise Febril e tinham conhecimento de um familiar com crises afebris e epilepsia registraram um aumento de 45% nas visitas médicas, comparadas àquelas sem históricos familiares similares.³⁸

É claro que apenas um subconjunto de crianças vivencia Crises Febris, embora quase todas as crianças tenham febre significativa durante a primeira infância. Isso sugere que há algo diferente nos cérebros das crianças que vivenciam este tipo de crises.²⁸ A verdadeira natureza da Crise Febril e sua relação com outras formas de epilepsia têm sido motivo de discussão na literatura especializada. A principal interrogação clínica reside em determinar se as Crises Febris resultam em desfechos adversos para o paciente. Embora, em sua essência, a condição seja predominantemente benigna, com tendência à remissão espontânea mesmo sem intervenção médica, ela frequentemente desencadeia um elevado grau de preocupação e ansiedade entre familiares e, por vezes, até mesmo entre profissionais de saúde. Esta tensão, infelizmente, pode levar à adoção de abordagens terapêuticas e diagnósticas que são excessivas e, potencialmente, trazem mais malefícios do que benefícios, entrando no âmbito das intervenções iatrogênicas.³⁸

2.3 Fisiopatologia

A patogênese da Crise Febril é ainda objeto de investigação contínua, particularmente ao nível molecular. No entanto, certos aspectos da interação do indivíduo com o ambiente foram elucidados, os quais são cruciais na determinação da

suscetibilidade a estas crises. Fatores tais como a imaturidade do córtex cerebral, vulnerabilidade a infecções durante a infância, predisposição a episódios de febre elevada e influências genéticas interagem, justificando a prevalência da Crise Febril na primeira infância, fenômeno que tende a diminuir com o avanço da idade²².

Uma característica saliente da Crise Febril é a sua manifestação em uma faixa etária bem delimitada. Apesar da suscetibilidade do cérebro imaturo a crises epiléticas, não se pode atribuir sua ocorrência a este único fator.³⁷ Em um intervalo específico de desenvolvimento, somente uma minoria de crianças manifesta crises epiléticas em resposta a febres ou patologias virais comuns³⁷, levantando questões acerca da variabilidade na suscetibilidade individual. Tais observações sugerem diferenças intrínsecas no cérebro daqueles predispostos às crises.¹²

É importante destacar que a mielinização ocorre rapidamente nos primeiros 5 anos de vida, e o volume total do cérebro de uma criança atinge aproximadamente 90% do volume médio do cérebro adulto aos 6 anos de idade. Portanto, a faixa etária prevalente das Crises Febris coincide com o período rápido de desenvolvimento do sistema nervoso central³⁸. A idade de pico de incidência das primeiras Crises Febris por volta dos 18 meses corresponde ao momento de importantes mudanças na rede neuronal⁴⁰

A inflamação, resposta natural do corpo às infecções tem um papel crucial na patogênese das CFs³⁹. Há uma quantidade satisfatória de evidências que associam crises epiléticas à inflamação e concentrações elevadas de citocinas^{39,40,41}. Esse conceito também pode ser aplicado à geração de crises afebris ou epilepsia acompanhadas por diversos tipos de inflamação com causas não infecciosas, incluindo trauma, lesão tóxica, lesão hipóxica e reações autoimunes.

Em condições normais, as citocinas desempenham um papel vital em vários aspectos^{39,40} da função regular do SNC, incluindo a regulação do sono e o desenvolvimento neuronal, plasticidade sináptica em áreas do cérebro, como o hipocampo, e têm efeitos sinápticos nos neurônios do sistema nervoso, incluindo aqueles envolvidos no controle autonômico central e no controle gastrointestinal.³⁹ Citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-1 beta (IL-1 β), desempenham um papel significativo na indução da febre. Os níveis séricos e no líquido cefalorraquidiano de citocinas inflamatórias e interleucinas (interleucina 1 e 6) e fator de necrose tumoral estão alteradas em pacientes com CF após a crise¹⁰. Níveis

elevados de IL-1 β no SNC perturbam o equilíbrio entre os neurotransmissores levando a um desequilíbrio na transmissão excitatória e inibitória no cérebro.

Em um sistema nervoso central (SNC) ainda em desenvolvimento e em estado de vulnerabilidade, a elevada excitabilidade neuronal é um fator propulsor para as crises epiléticas. Pesquisas recentes estabeleceram uma associação entre as Crises Febris e determinadas mutações no gene responsável por codificar a subunidade $\gamma 2$ do receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA) A.^{39,40,41} Adicionalmente, é relevante destacar que crianças que manifestam Crises Febris exibem uma prevalência aumentada de comorbidades atópicas, incluindo rinite e asma, corroborando a hipótese de uma conexão intrínseca entre as Crises Febris e mecanismos de resposta inflamatória³⁹.

A etiologia do processo febril não parece ser determinante para a Crise Febril. Entretanto, a presença de febre é essencial. Na maioria das vezes, a causa subjacente das Crises Febris em crianças parece ser inofensiva e não impacta significativamente o desfecho a longo prazo^{11,40}.

Fenômeno corporal complexo, a febre, em si, não é uma doença e caracteriza-se como um aumento transitório da temperatura corporal normal, frequentemente associado a uma resposta do organismo a uma variedade de condições patológicas¹⁵. Normalmente, a febre é uma reação fisiológica que desempenha um papel na defesa do corpo contra infecções bacterianas e virais, mas existem várias outras causas que incluem, mas não se limitam a fármacos, doenças autoimunes, neoplasias malignas, e eventos pós-vacinação⁶. Elevar a temperatura cerebral por si só altera muitas funções neuronais, incluindo vários canais iônicos sensíveis à temperatura. Isso deve influenciar o disparo neuronal e a probabilidade de gerar atividade neuronal maciça sincronizada, ou seja, crises³⁸. Notavelmente, a hipertermia provocada por overdose de fármacos ou banhos quentes muitas vezes provoca crises em crianças pequenas indicando que o aumento da temperatura cerebral pode ser suficiente para gerar crises⁴⁰.

Modelos animais têm sido fundamentais para compreender a fisiopatologia das Crises Febris, permitindo simulações em condições controladas⁴⁰. Em humanos, os desafios da pesquisa incluem recrutamento e adesão, além de dilemas éticos. As técnicas empregadas na criação desses modelos animais são diversificadas e abrangem a administração de agentes quimioconvulsivantes, como pentalenotetrazol,

ácido caníxico e pilocarpina, para provocar crises de forma química, bem como a aplicação de estímulos elétricos e a exposição a banhos de água ou fluxos de ar aquecidos.

Os mecanismos moleculares neuroimunológicos subjacentes às Crises Febris são extensos. Uma Crise Febril representa uma anormalidade neurológica provocada por uma perturbação periférica.⁴⁰ Em meio a uma infecção localizada observa-se a expressão de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) no agente patogênico, como é o caso do lipopolissacarídeo (LPS). Elementos capazes de identificar patógenos, conhecidos como receptores do tipo Toll (TLRs), estão presentes em macrófagos e neutrófilos, que detectam esses PAMPs, ativando a resposta imune inata, que consiste na segunda linha de defesa do sistema imunológico, responsável por desencadear uma resposta inflamatória durante o processo infeccioso. Os macrófagos e neutrófilos liberam citocinas na área especificamente afetada pela infecção. Entre as citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos macrófagos estão o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina 1 β (IL-1 β). Estas citocinas pró-inflamatórias são liberadas em conjunto com citocinas anti-inflamatórias, como o antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1Ra). Contudo, caso a resposta inflamatória localizada não seja devidamente controlada, os mediadores pró-inflamatórios acabam por se disseminar pela circulação sanguínea, interagem com as células da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada dessas citocinas no sistema nervoso central.^{40,41}

Em condições normais, por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa, a liberação de citocinas, como a IL1 β , durante a inflamação, desencadeia a sinalização aferente do nervo vago que, por conseguinte, ativa a sinalização colinérgica anti-inflamatória do nervo vago efetor na comunicação cérebro-imunidade, o que resulta na supressão dos níveis locais e séricos de citocinas pró-inflamatórias. Há registros de que a acetilcolina, inibe a liberação de TNF- α , IL-1 β e IL-8 de macrófagos estimulados por LPS. No entanto, a desregulação dessa via pode causar um desequilíbrio de citocinas, resultando em alterações significativas na BHE, tornando-a mais permeável⁴⁰.

O desempenho cerebral ideal depende em grande medida do papel fundamental desempenhado pela barreira hematoencefálica, que tem a responsabilidade principal de manter a homeostase. Esta barreira opera como um

filtro seletivo entre as regiões periféricas e cerebrospinais do corpo, controlando o movimento de substâncias entre estas áreas³⁹.

As citocinas, ao atravessarem a barreira hematoencefálica, desencadeiam a ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2) e da micróglia. A COX-2 catalisa a formação de prostaglandina-E2 (PGE2), que induz a febre no hipotálamo. A micróglia em estado ativado transforma-se morfológicamente e passa a sintetizar e excretar uma gama aumentada de citocinas, abrangendo tanto agentes pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, quanto agentes com capacidade anti-inflamatória, como o antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1Ra)⁴⁰. Este acentuado incremento nas concentrações de citocinas intracerebrais perturba a regulamentação adequada dos circuitos glutamatérgicos e GABAérgicos no Sistema Nervoso Central. Tal desequilíbrio nos referidos circuitos é um fator preponderante para a manifestação de episódios convulsivos.^{39,40}

Isso não ocorre apenas em Crises Febris, mas também no caso de *FIRES* (*Febrile infection-related epilepsy syndrome*; em português Síndrome da Epilepsia Relacionada com a Infecção Febril, listado pela *ILAE*) que é uma condição severa, diferente das CFs, caracterizada por crises epilépticas em crianças saudáveis durante ou após alguns dias de um quadro febril que desenvolvem um padrão refratário e prognóstico reservado, onde ocorrem níveis elevados de citocinas, especialmente IL-1 β , que ativam o endotélio cerebral, por sua vez ativando enzimas para produzir prostaglandinas pró-inflamatórias importantes, incluindo a prostaglandina E2 (PGE2)²⁴.

A prostaglandina-E2 (PGE2) é sintetizada a partir do ácido araquidônico (AA), que é um lipídio derivado da hidrólise de fosfolipídios de membrana, processo este catalisado pela enzima Fosfolipase A2. Após a geração do ácido araquidônico, a interleucina-1 β (IL-1 β) se liga especificamente ao seu receptor, denominado receptor de IL-1. A ligação da IL-1 β a esse receptor promove a ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2). Esta enzima, por sua vez, desempenha um papel crítico na biossíntese das prostaglandinas, facilitando a oxidação do ácido araquidônico, culminando na produção de PGE2.^{24,40}

Posteriormente, a PGE2 se associa aos receptores específicos de prostaglandina EP3. Estes receptores são expressos primariamente por neurônios termorreguladores localizados no núcleo pré-ótico mediano do hipotálamo. A ligação

de PGE2 a esses receptores desencadeia mecanismos neurofisiológicos que resultam na indução da febre, alterando o ponto de ajuste termo regulatório do organismo.⁴¹

Em condições não febris, um mecanismo de feedback negativo é ativado pelo corpo, liberando IL-1Ra anti-inflamatório que bloqueia e se liga à IL-1 β livre, diminuindo assim a produção de PGE2, o que subsequentemente diminui a geração de febre. Durante as Crises Febris, a IL-1 β e a IL-1Ra são liberadas simultaneamente e competem pelo mesmo sítio de ligação, o receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1RI). A ligação favorece a IL-1 β em vez da IL-1Ra, levando a um desequilíbrio entre IL-1 β e IL-1Ra. A IL-1 β atua nos circuitos excitatórios (glutamatérgicos) e inibitórios (GABAérgicos) do cérebro.⁴¹

O glutamato é o neurotransmissor excitatório predominante no Sistema Nervoso Central (SNC). Ele atua por meio de interações com receptores inotrópicos, que incluem os receptores AMPA (receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolopropiônico, os receptores de kainato e o receptor NMDA (receptor N-metil-D-aspartato). As moléculas IL-1 β e IL-1Ra modulam as interações entre o glutamato e o receptor AMPA.⁴⁰ Quando o glutamato se liga ao receptor AMPA, ocorre uma grande entrada de íons sódio e uma menor saída de íons potássio da célula, provocando a despolarização da membrana celular. No canal iônico do receptor NMDA, encontra-se magnésio, que é deslocado para o interior da célula durante essa despolarização. Assim, quando o glutamato se liga aos receptores NMDA e o magnésio é deslocado, os canais iônicos se abrem, permitindo uma entrada significativa de cálcio e sódio na célula. O aumento dos íons de cálcio na célula desencadeia uma cascata de reações e mudanças transcricionais que resultam em crises epiléticas. Como forma de retroalimentação negativa, o ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório, contrabalança a excitabilidade neuronal do glutamato ao se ligar a um de seus dois receptores, GABA A e GABA B.⁴¹

O GABA funciona por meio de dois tipos principais de receptores, denominados GABA A e GABA B.^{40,41} Os receptores GABA A são canais de íons que permitem a passagem de íons cloreto para o interior da célula quando são ativados. Uma vez que o potencial da membrana celular geralmente é mais positivo do que o potencial de equilíbrio para o cloreto, o influxo de íons cloreto hiper polariza a célula, tornando-a menos propensa a disparar um potencial de ação, ou seja, ela diminui a excitabilidade da célula. Isso tem um efeito inibitório rápido, o que significa que o GABA A

desempenha um papel importante na sincronização rápida e precisa da atividade neuronal.

Por outro lado, os receptores GABA B são um tipo de receptor metabotrópico, o que significa que eles funcionam através de vias de sinalização intracelular⁴¹, em vez de simplesmente permitir a passagem de íons através da membrana. A ativação dos receptores GABA B leva a uma diminuição na condutância de certos canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo assim a quantidade de cálcio que pode entrar na célula. Como o cálcio desempenha um papel crucial na liberação de neurotransmissores, isso significa que menos neurotransmissor é liberado, diminuindo a atividade neuronal. Adicionalmente, os receptores GABA B também podem aumentar a condutância dos canais de potássio, o que leva a uma hiperpolarização adicional da célula e, assim, a uma redução adicional na atividade neuronal⁴⁰.

Durante um estado inflamatório agudo no qual altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , estão presentes, a função do GABA pode ser perturbada. Níveis aumentados de IL-1 β foram observados para diminuir as interações entre o GABA e o receptor GABA A, levando a uma redução na corrente mediada por GABA A. Isso pode alterar a atividade inibitória do GABA, perturbando o delicado equilíbrio entre excitação e inibição no cérebro e, potencialmente, levando a crises ou outros distúrbios neurológicos.⁴²

Vários estudos também mostraram que a diminuição das correntes mediadas pelo receptor GABA A pode ser causada por hipertermia decorrente da infecção. Portanto, a desregulação da excitação e inibição, juntamente com a febre gerada durante a inflamação, resulta no início das crises.^{40,41}

Por fim a noção de que a alcalose pode ser um determinante chave das Crises Febris experimentais e humanas foi proposta⁴³. A alcalose no ambiente neuronal promove a excitabilidade por vários mecanismos. A alcalose do cérebro foi mostrada para provocar a excitabilidade neuronal e contribui para a fisiopatologia das crises em modelos onde a latência entre a febre e o início da crise é longa notavelmente, condições humanas associadas à alcalose grave, incluindo choro prolongado e estenose pilórica que não estão associadas à geração de crises.⁴³

2.4 Fatores de Risco

Embora a causa exata do desenvolvimento das primeiras Crises Febris e o momento de início não seja conhecida, elas parecem estar ligadas a certos fatores de risco. A predisposição genética, e fatores ambientais como certas infecções virais e certas vacinas estão mais frequentemente associadas a Crises Febris⁵.

2.4.1 Faixa etária

As Crises Febris são notavelmente uma condição da infância. Os estudos quase universalmente concordam que a faixa etária mais comum para ter Crises Febris é de 6-60 meses, o risco é maior entre 6 meses e 3 anos de idade^{18,25}, com o pico de incidência ocorrendo por volta dos 18 meses^{4,8,9}, Poudel e colaboradores⁴⁴ evidenciaram que a primeira Crise Febril foi mais comum entre 23 e 41 meses de idade. Crianças de 12 a 30 meses representam 50% de todas as crianças com CF, enquanto a proporção de crianças que têm um primeiro episódio após os quatro anos de idade é baixa (6% a 15%)²⁰.

2.4.2 História familiar / fatores genéticos

Os aspectos genéticos já são muito bem definidos na etiopatogenia da Crise Febril. A ocorrência da primeira (inicial) Crise Febril de uma criança tem sido associada a presença de parentes de primeiro ou segundo grau com histórico de Crises Febris e afebris. Estudos mostraram que as Crises Febris têm uma predisposição genética, o padrão de herança genética é variável, e em 25-40% dos casos há história familiar positiva, em que o risco de desenvolvimento de crises em uma criança com um irmão afetado é de aproximadamente 20%, o qual aumenta para 33% se um dos pais foram afetados. Gêmeos monozigóticos parecem ter maior taxa de concordância se comparados a gêmeos dizigóticos,^{4,45,46} particularmente em relação às CFS e o risco é maior se o parente afetado tiver Crises Febris recorrentes ou prolongadas. Foi relatado por Smith⁴⁷ e colaboradores que o histórico familiar de Crises Febris em parentes de primeiro grau é um fator de risco independente para Crises Febris em crianças. Outros fatores de risco relatados incluem história familiar de crise afebril, admissões em cuidados intensivos neonatais, frequência em creche e exposições intrauterinas (tabagismo materno)²².

Até o momento, diversos estudos de famílias indicaram uma heterogeneidade genética nas Crises Febris familiares, denominadas de FEB1 a FEB11^{41,48}, onde um modelo de herança poligênica ou multifatorial é mais provável. Isso implica que uma combinação de múltiplos genes e fatores ambientais pode contribuir para o fenótipo, mesmo que um padrão de herança autossômica dominante de um "traço de suscetibilidade a Crises Febris" tenha sido identificado em algumas famílias. Além disso, mutações no gene que codifica os canais de sódio e no receptor de ácido γ -aminobutírico A podem ter um papel no desenvolvimento de Crises Febris (CF).⁴⁰

Embora vários *loci* para Crises Febris familiares tenham sido confirmados, incluindo FEB1 no cromossomo 8q13-q21, FEB2 no 19p13, FEB3B no 2q24, FEB5 no 6q22-q24, FEB6 no 18p11, FEB7 no 21q22, FEB9 no 3p24.2-p23 e FEB10 no 3q26, os genes associados à doença não foram identificados nesses *loci*.⁴¹ Em contrapartida, mutações genéticas foram identificadas em FEB3A, afetada pelo SCN1A no cromossomo 2q24.3 (#604403); FEB4, afetada pelo ADGRV1 no 5q14.3 (#604352); FEB8, afetada pelo GABRG2 no 5q31(5q34) (#607681); e FEB11, afetada pelo CPA6 no 8q13.2 (#614418).. A epilepsia genética com Crises Febris plus (GEFS+) é exemplar das síndromes de epilepsia genética que inicialmente apresentam um fenótipo de Crises Febris. A GEFS+ é caracterizada pelo início de Crises Febris durante a infância e primeira infância, seguido pelo desenvolvimento subsequente de vários tipos de crises.⁵⁰ A GEFS+ está associada a várias mutações genéticas em canais iônicos, receptores de ligação de ligantes e proteínas envolvidas no transporte sináptico, incluindo SCN1A, GABRG2, GABRD, STX1B e HCN2, além de vários *loci* cromossômicos.^{49,50}

Quanto à ocorrência posterior de epilepsia em crianças que tiveram Crises Febris, já foi identificado genes significativamente associados tanto a Crises Febris quanto a epilepsia, incluindo SCN1A, CHRNA4, GABRG2 e IL-1 β .^{41,42,43,51,52}

A associação entre polimorfismos genéticos de genes que codificam citocinas e Crises Febris também tem sido objeto de estudo. Embora polimorfismos genéticos de IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 e TNF- α tenham sido associados a Crises Febris em alguns estudos, resultados contrários também foram relatados em outros estudos dessas citocinas.⁴²

Enquanto a genética pode proporcionar um certo grau de previsibilidade para o risco de Crises Febris ou epilepsia, é crucial lembrar que a existência de uma mutação

genética não assegura que um indivíduo manifestará qualquer uma dessas condições.⁴³ Por exemplo, embora as mutações no gene SCN1A estejam correlacionadas com um risco elevado de síndrome de Dravet e algumas variantes de Crises Febris, não é garantido que todos os indivíduos portadores dessas mutações manifestarão essas condições⁵⁰. Além disso, outros fatores genéticos e ambientais, alguns dos quais ainda podem ser desconhecidos, provavelmente influenciam na determinação do risco final. Portanto, é fundamental interpretar os resultados de testes genéticos com prudência e sob orientação genética adequada. É importante salientar o potencial de confusão entre Crises Febris e condições mais severas, como a síndrome de Dravet. Essa síndrome é uma forma rara e devastadora de epilepsia que comumente se manifesta com Crises Febris no primeiro ou segundo ano de vida, seguidas por Crises Febris e afebris recorrentes. A síndrome de Dravet é tipicamente causada por mutações *de novo* no gene SCN1A, o qual também está implicado em algumas formas de Crises Febris^{41,42,43}.

A realização de exames genéticos em crianças que exibem CFs não deve ser uma prática comum ou regular; entretanto, é crucial avaliar a necessidade de realizar uma análise genética nas crianças que enfrentam não apenas Crises Febris Complexas, mas também crises que ocorrem na ausência de febre (afebris) em momentos posteriores, assim como naquelas que apresentam deficiências no desenvolvimento neurológico subjacentes. Testes genéticos para a síndrome de Dravet podem ser considerados em crianças com Estado de Mal Epiléptico Febril recorrente, início de crises hemiconvulsivas prolongadas abaixo de um ano de idade. No entanto, a decisão de solicitar investigações genéticas para rastreamento do SCN1A deve ser feita em consulta com um neurologista pediátrico ou geneticista com aconselhamento genético apropriado para entender as implicações desses achados.⁵⁰

2.4.3 Permanência em escolas e creches

Crianças pequenas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de Crises Febris devido a diversos fatores, incluindo seus sistemas imunológico e neurológico imaturos. É fundamental reconhecer a maior vulnerabilidade das crianças pequenas às Crises Febris e outras infecções.¹¹

A relação entre o aumento do risco de infecções e a frequência às creches é um fenômeno bem conhecido pelos pediatras, com registros na literatura médica que

remontam à década de 1940³. As creches são ambientes com características epidemiológicas únicas: reúnem, de maneira concentrada e por períodos prolongados, uma população com características próprias e sob risco específico para a transmissão de doenças infecciosas. Esse risco é intrínseco a qualquer instituição desse tipo, independentemente de ser denominada creche ou escola.³ As crianças pequenas possuem comportamentos que, por natureza, facilitam a transmissão de doenças, como colocar mãos e objetos na boca, manter contato físico próximo, apresentar incontinência fecal e não higienizar as mãos de maneira adequada. Crianças que frequentam essas instituições apresentam um risco maior de recorrências após a primeira Crise Febril, embora isso não esteja relacionado a crises de maior duração^{3,53}. Kumari e colaboradores encontraram que a frequência em creche por mais de um mês foi outro fator de risco significativo para primeira Crise Febril⁵⁴.

2.4.4 Etiologia do processo infeccioso

A etiologia do processo infeccioso não parece ser determinante para a Crise Febril. Entretanto, a presença de febre é essencial. Qualquer doença febril pode causar CF, por exemplo, em regiões endêmicas de malária há um aumento da incidência de CF quando há maior transmissão de malária. As crianças com malária que desenvolvem febre frequentemente têm CF Complexa.^{14,43,55,56,57}

Teoricamente, se patógenos específicos propensos a causar crises epiléticas forem identificados em crianças febris, a CF poderia ser prevenida pela identificação e tratamento precoces de infecções patogênicas específicas.

Nas últimas décadas, as infecções virais foram bem descritas como os agentes causadores predominantes nas Crises Febris, sendo detectadas em até 82%¹¹ das crianças. Em relação ao diagnóstico clínico da causa da febre, a infecção do trato respiratório superior (IVAS) é a causa mais frequente, diagnosticada em 60% a 86% das crianças com CF.⁸ Portanto, os vírus respiratórios devem ser a principal causa de febre em crianças com CF, embora infecções bacterianas e vacinas tenham sido implicadas em alguns casos. Otites, infecções do trato urinário e infecções dentárias são as principais causas de infecções bacterianas relacionadas as Crises Febris⁵⁴.

A sazonalidade das CFs descrita na literatura, apoia sua associação com os picos de incidência de infecções do trato respiratório superior e seus vírus causadores, dadas as tendências sazonais conhecidas na prevalência de muitos vírus comuns da

infância. Um estudo realizado na Itália, que analisou 188 primeiros casos de Crise Febril, descobriu que há um aumento significativo das CFs nos meses de inverno no país, e vários estudos têm apoiado a conclusão de que a CF tem um pico no inverno e no final do verão^{8,54}. No Japão⁵⁸, que possui quatro estações bem definidas, a incidência de CF foi maior no inverno e no verão do que na primavera e no outono, com dois picos de incidência, novembro a janeiro e junho a agosto, representando a prevalência de vários vírus respiratórios, incluindo o vírus influenza no inverno e os enterovírus no verão que correspondem a picos de infecções virais do trato respiratório superior e infecções gastrointestinais, respectivamente.⁵⁴

Culturas virais, testes de detecção de antígenos e testes sorológicos eram no passado usados convencionalmente antes da introdução dos testes de reação em cadeia da polimerase (PCR). Usando esses métodos de teste, os vírus da Influenza e o Herpes Vírus Humano eram os mais frequentemente detectados em crianças^{59,60} com CFs apresentando relação significativa com recorrência dos eventos. Taxas de detecção de vírus respiratórios em crianças com CF aumentaram de 47,2% a 63,0% utilizando métodos de teste convencionais para 71,3% a 82,7%⁶¹ utilizando testes de PCR. Com o advento dos testes de PCR multiplex foi observado que outros vírus como o vírus da Varicela, Adenovírus, Parainfluenza, Enterovírus, Rotavírus e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) são mais frequentemente identificados do que Vírus Influenza em crianças com CF.⁶² Nos últimos anos, o Rinovírus se tornou um importante vírus causador em crianças com CF, além dos vírus Influenza, Adenovírus, Enterovírus e Parainfluenza previamente conhecidos⁶¹, sendo estes os causadores mais frequentemente detectados de febre, porém suas frequências diferem entre os estudos.⁴¹ Após a identificação do Herpes Vírus Humano-6 (HHV-6) como causa do exantema súbito em crianças, o HHV-6 foi considerado a causa mais comum de CF em países ocidentais⁵⁹. No entanto, seu papel na ocorrência de CF foi menos proeminente em países asiáticos em comparação com países ocidentais¹¹.

As alterações sazonais podem conduzir a variações nas taxas de vírus respiratórios em regiões temperadas, devido às oscilações sazonais associadas a cada vírus. Embora as mudanças sazonais dos vírus respiratórios dominantes na comunidade não sejam tão acentuadas em regiões tropicais em comparação com as regiões temperadas, a atividade do vírus influenza durante o inverno pode ser

balanceada pela presença de outros vírus comuns durante as estações da primavera, verão e outono em regiões temperadas.⁵³

Diferentes respostas imunológicas e perfis de citocinas têm sido observados entre os diferentes vírus respiratórios e subtipos, mesmo entre os mesmos tipos de vírus. Essas diferenças nas respostas imunológicas podem levar a diferentes gravidades clínicas e potenciais para o desenvolvimento de febre e CF de acordo com os tipos e subtipos virais.⁴¹

Em crianças com CF, múltiplos vírus respiratórios foram detectados simultaneamente em 20,9% a 65,5%.⁶² No entanto, atualmente é impossível determinar qual dos vírus respiratórios detectados é a verdadeira causa da febre e da CF concomitante. Portanto, entre os vírus co-detectados por meio de testes multiplex de PCR, é razoável considerar que o vírus prevalente na comunidade quando a CF se desenvolve é a causa primária da CF⁴¹.

Diferenças nas características das crises e nos resultados devido a diferentes vírus respiratórios raramente foram relatadas em crianças com CF. O potencial significativo de crises e os resultados graves das crises de vírus respiratórios específicos ainda não estão claros. Em regiões temperadas, os esforços para identificar o vírus causador de febre em crianças com CF não devem ser economicamente viáveis, especialmente se considerarmos a natureza geralmente benigna da CF, a prevalência semelhante de vírus respiratórios à dos vírus circulantes na comunidade e a falta de tratamento antiviral específico, exceto para o vírus da influenza⁴¹.

Em conclusão, a patogênese das Crises Febris é multifatorial e heterogênea. É impossível prever e prevenir crises em crianças febris infectadas por um vírus respiratório específico. Além disso, os resultados são geralmente bons e não estão associados ao vírus infectante em crianças com Crises Febris. Portanto, buscas intensivas pelo vírus de maneira vigorosa não são necessárias nem úteis para os pacientes afetados. ⁴¹

Após o primeiro relato da doença coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em dezembro de 2019 na China, a pandemia mundial de COVID-19 continua. A COVID-19 é principalmente uma infecção do trato respiratório; portanto, espera-se que ocorram Crises Febris em crianças infectadas pelo SARS-CoV-2, assim como ocorre

com outros vírus respiratórios. Uma meta-análise⁶³ recente relatou que fadiga ou mialgia (18%) eram as manifestações neurológicas mais comuns em crianças e adolescentes com COVID-19, seguidas por perda do olfato ou paladar (13%), dor de cabeça (10%) e crises (4%). Crises Febris ocorreram em 1,1% a 2,3% das crianças com COVID-19, uma taxa que não foi mais alta do que a de crianças coreanas infectadas pelo vírus da influenza (5,0%) ou pelo vírus sincicial respiratório (2,3%). O SARS-CoV-2 é considerado neurotrópico, assim como outros coronavírus, e neurônios e células gliais expressam a enzima conversora de angiotensina 2, o receptor hospedeiro para o SARS-CoV-2. Portanto, a invasão direta do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central pode causar manifestações neurológicas. Além disso, danos indiretos ao sistema nervoso central desencadeados por respostas inflamatórias pós-infecciosas, como em outras infecções virais respiratórias, também podem gerar manifestações neurológicas, incluindo Crises Febris.⁴¹ Recentemente, na Coreia, o número de crianças com COVID-19, especialmente bebês e crianças pequenas que são vulneráveis a Crises Febris, aumentou com a introdução da variante Ômicron; portanto, espera-se um aumento no número de crianças com Crises Febris acompanhadas de COVID-19⁴¹. Considerando que 13,6% das crianças hospitalizadas com COVID-19 apresentaram Crises Febris na África do Sul durante o surto da variante Ômicron, as manifestações neurológicas, incluindo Crises Febris, devem ser cuidadosamente monitoradas em crianças com COVID-19⁴¹

2.4.5 A influência da vacinação

As imunizações são uma intervenção profilática de saúde pública muito eficaz, constituindo uma ferramenta importante na prevenção de várias doenças infecciosas. As vacinas infantis reduziram a morbidade e a mortalidade relacionadas a muitas doenças infecciosas em todo o mundo e são recomendadas pela Academia Americana de Pediatria para membros da faixa etária mais jovem em risco de desenvolver a doença para a qual a eficácia e a segurança foram demonstradas. Embora as vacinas ocasionalmente possam causar efeitos colaterais leves, como febre, é importante entender seu perfil de segurança geral e sua influência nas Crises Febris. A vacinação foi identificada como a segunda causa mais comum de CFs.^{64,65} A Organização Mundial da Saúde (OMS), a Academia Americana de Pediatria e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças consideram as vacinas seguras, e

ênfatizam que o risco das doenças que estas vacinas previnem é muito maior do que o risco relacionado a elas.

As CFs induzidas por vacina são definidas como crises que ocorrem dentro de 72 horas após a vacinação^{64,65,66}. Os efeitos colaterais pós vacinais comuns incluem febre leve, calafrios, fadiga, dor de cabeça, dor muscular e nas articulações. A febre é um efeito colateral reconhecido da vacinação e frequentemente associado a crises. Em geral, a CF que ocorre após a vacinação não é diferente da CF de outras causas⁶⁴. A CF induzida pela vacina carrega relativamente as mesmas consequências das demais, não estando frequentemente associadas a complicações subsequentes ou doenças neurológicas graves⁶⁶, portanto os benefícios da vacinação ainda superam em muitos seus efeitos colaterais.

Preocupações com os efeitos colaterais da vacinação resultaram em taxas mais baixas de imunização e, conseqüentemente, maior risco de infecções potencialmente pandêmicas.⁶⁴

A relação entre vacinação e desenvolvimento de epilepsia durante a infância tem sido controversa por muito tempo. Muitos estudos já se concentraram em eventos adversos relacionados a vacinas e nos últimos anos surgiram preocupações sobre o risco de encefalopatia e epilepsia induzidas por vacinas infantis.⁴¹

No entanto, não é possível estabelecer uma relação causal entre vacinação e lesão neurológica permanente. vários estudos refutaram esta relação causal e outros sugeriram vários fatores associados ao aumento do risco de CF após a vacinação, incluindo a idade, herança genética, tipo de vacina, momento da vacinação e interações entre diferentes vacinas^{67,68}.

Nem todas as vacinas estão associadas ao aumento do risco de Crises Febris. As vacinas sarampo (MMR), vacina combinada de coqueluche com células inteiras, difteria e tétano, algumas formulações de vacinas inativadas contra influenza e a vacina conjugada pneumocócica 13-valente (PCV13) têm uma associação estabelecida com CF, mas vacinas menos reatogênicas, como contra difteria, tétano e coqueluche acelular (DTaP) não aumentam o risco de CF. A vacina viral contra a caxumba e rubéola aumenta o risco de CF, especialmente nas duas semanas seguintes à vacinação^{69,70}

A vacina DTP, que protege contra coqueluche, difteria e tétano, foi associada a um maior risco de CF. A vacina de células inteiras DTP está associada a uma maior

frequência de reações adversas, como febre e CF, em comparação com a vacina acelular. Crianças imunizadas com DTP têm um risco maior de CF, embora o mecanismo exato não tenha sido explicado. Estudos mostraram que as CF são três vezes mais frequentes nos três dias seguintes à vacinação com DTP.⁷¹

As vacinas contra influenza também foram investigadas quanto ao risco de CF, apresentando tenha um bom histórico de segurança, houve um caso documentado de CF após a administração de 69.359 doses da vacina inativada contra influenza em crianças menores de 2 anos. No entanto, uma vacina específica produzida em 2010 mostrou um risco aumentado de CF em crianças pequenas.⁷²

O pneumococo é uma causa comum de infecção bacteriana invasiva, muitas vezes leve, mas que pode causar sintomas graves, incapacidade ao longo da vida ou morte. Crianças menores de 2 anos têm um risco maior dessa doença. A melhor maneira de se proteger contra a doença pneumocócica é através da administração da vacina pneumocócica. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente que protege contra doenças pneumocócicas, também foi associada a um risco aumentado de CF.⁷³ Estudos mostraram que houve um número significativo de casos de CF após sua administração. Durante o período de 2010 a 2011, um estudo⁷³ com 497.979 vacinas PCV13 foi administrado em crianças de 6 a 59 meses de idade. Este estudo mostrou que 78 casos foram confirmados como CF devido, potencialmente, à exposição à PCV13. As estimativas de risco atribuível para a vacina PCV13 foram de 1,22 por 100.000 doses em 260 semanas e 9,23 por 100.000 doses em 72 semanas. Provavelmente, encontrar uma nova vacina pneumocócica com um menor risco de CF fornecerá uma solução para esse problema.

Pelo menos três grandes estudos epidemiológicos descobriram que a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) aumenta o risco de crises em geral ou CF especificamente^{69,71,74} Dois estudos foram baseados principalmente ou exclusivamente⁷¹ em casos hospitalizados, e ambos descobriram que a vacinação com MMR resultou em 3-4 casos adicionais de crise ou CF por 10.000 doses de vacina. Estudos de Barlow e associados⁷⁴ encontraram um aumento de 4 vezes no risco de Crises Febris dentro de 1-3 dias após a recepção da vacina DTP e em relação à vacinação MMR, o risco de Crises Febris aumentou de 1,5 a 3,0 vezes, com o pico ocorrendo de 1 a 2 semanas após a vacinação. O risco de CF aumentou após vacinas combinadas anti coqueluche de células inteiras (DTP) e vacinas contendo o vírus do

sarampo. A taxa de CF foi de aproximadamente 1 a cada 20.000 doses em lactentes, enquanto esse número aumentou para 6-9 e 25-34 por 100.000 crianças após as vacinações DTP e MMR, respectivamente⁷⁴.

É importante destacar que a vacinação contra rotavírus pode reduzir o risco de crises.^{75,76} A vacinação infantil contra o rotavírus, implementada universalmente com a introdução das vacinas RotaTeq (RV5) e Rotarix (RV1), representou um avanço significativo na saúde pública, diminuindo drasticamente as taxas de hospitalizações, visitas de emergência e consultas médicas relacionadas a gastroenterites⁷⁶. Estudos recentes vêm indicando benefícios adicionais da vacinação, incluindo uma associação com a redução no risco de convulsões que requerem hospitalização ou cuidados de emergência em crianças. Esta descoberta, emergindo de análises de bancos de dados robustos como o Vaccine Safety Datalink⁷⁵. O mecanismo exato pelo qual a vacinação contra o rotavírus pode reduzir as crises não é completamente entendido, mas existem algumas teorias plausíveis baseadas na fisiopatologia da doença e na resposta imunológica à vacina.⁷⁶ Aqui estão algumas possíveis explicações: 1.Prevenção da Infecção Primária: A vacina contra o rotavírus previne a gastroenterite aguda causada pelo vírus. Durante episódios severos de gastroenterite, podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação, que são fatores de risco conhecidos para convulsões. 2.Redução da Inflamação Sistêmica: A infecção por rotavírus pode provocar uma resposta inflamatória sistêmica que pode afetar o cérebro, potencialmente levando a convulsões. A vacinação reduz a incidência da infecção e, conseqüentemente, a resposta inflamatória sistêmica associada. 3.Efeito Direto no Sistema Nervoso Central: Já foi documentado que o rotavírus pode ser detectado no líquido cefalorraquidiano de crianças infectadas, sugerindo que o vírus pode invadir o sistema nervoso central. Isso pode contribuir diretamente para a encefalopatia e convulsões, mesmo afebris. 4.Menos Episódios Febris: Convulsões febris são comuns em crianças e podem ser desencadeadas por infecções como a gastroenterite por rotavírus. 5.Efeito Indireto Através da Imuno modulação: A vacina pode exercer efeitos benéficos modulando o sistema imunológico de maneira mais ampla, possivelmente afetando a suscetibilidade às convulsões por mecanismos ainda desconhecidos^{75,76}.

Vários fatores foram associados ao aumento do risco de CF após a vacinação, incluindo idade, herança genética, tipo de vacina, momento da vacinação e interações entre diferentes vacinas.⁴⁸ A idade da criança no momento da vacinação pode afetar

o risco de CF. Uma coorte de 323.247 crianças nos EUA analisou a associação entre o momento da vacinação na infância e a primeira ocorrência de crises nos primeiros 2 anos de vida. Não houve associação entre o momento da vacinação infantil e as crises pós-vacinação em bebês. No segundo ano de vida, atrasar a vacinação MMR além dos 15 meses de idade aumentou o risco de crises.⁷⁷ Esses achados sugerem que a vacinação em tempo adequado é tão segura quanto a vacinação atrasada no primeiro ano de vida e que a vacinação atrasada no segundo ano de vida está associada a mais crises pós-vacinação do que a vacinação em tempo adequado.^{78,79} Esses estudos enfatizaram a importância da imunização oportuna das crianças e sugeriram que o risco de CF pós-imunização poderia ser reduzido por meio de vacinação oportuna⁷⁹.

Diferentes tipos de vacinas são frequentemente administrados no mesmo dia e podem ser administrados em uma formulação combinada. A razão para isso é melhorar as taxas de cobertura vacinal e reduzir os custos. No entanto, os efeitos adversos ocorrem com mais frequência após a administração de uma combinação de antígenos, quando comparados à administração deles separadamente⁷⁹. Por exemplo, a vacinação MMRV foi associada a um aumento duas vezes maior no risco de CF 7 a 10 dias após a imunização, quando comparada à administração separada das vacinas MMR e varicela⁷⁰. Em outro estudo de Jacoben e colaboradores citado por Xin Li⁸⁰ incluiu 31.298 crianças imunizadas com uma nova vacina combinada MMRV na faixa etária de 1 a 5 anos, com acompanhamento de 30 dias após a administração para avaliar o risco de CF. Esse estudo confirmou os resultados do estudo anterior. Em uma pesquisa adicional de Zanwill e colaboradores, também citada por Xin Li⁸⁰, comparou 61.004 lactentes vacinados com uma combinação de Dtap-HepB-IPV com 58.251 lactentes imunizados apenas com Dtap de 2002 a 2005. Apesar do aumento do risco de CF após a vacinação combinada, ela apresenta muitas vantagens. Os formuladores de políticas precisam equilibrar esses achados com os benefícios potenciais da administração da vacina combinada ou talvez deixar a escolha do momento da vacinação para os clínicos. Os clínicos devem explicar aos pais os riscos e benefícios da combinação de vacinas.

Embora os episódios de CF não estejam normalmente associados a doenças neurológicas graves as CF induzidas por vacinas podem ser um problema, especialmente em crianças geneticamente predispostas⁶⁴. Observações recentes e

dados sobre as relações entre a vacinação e as encefalopatias epiléticas do desenvolvimento trazem nova luz a uma controvérsia que envolve não apenas a comunidade médica, mas também o interesse público e a legislação em vários países. Esta controvérsia em torno dos efeitos potencialmente devastadores da vacinação tem sido intensa há muitos anos desde o surgimento de um transtorno chamado "encefalopatia vacinal", onde um bebê anteriormente saudável apresentava início repentino de crises e encefalopatia logo após a vacinação. A entidade "encefalopatia vacinal" é mal definida⁴¹. Nenhuma característica eletroclínica específica foi delineada e o tempo de início da vacinação não foi claramente especificado, e estudos epidemiológicos em larga escala não conseguiram confirmar uma associação entre a vacinação e a encefalopatia epilética⁴¹.

Algumas crianças apresentam uma primeira CF após a vacinação e desenvolvem posteriormente encefalopatia e crises recorrentes, mas sabe-se que esse subgrupo tem uma mutação genética no canal de sódio que causa suscetibilidade a crises graves e formas de encefalopatia epilética⁸⁰. As crises têm uma tendência familiar, sugerindo que elementos genéticos podem contribuir para sua ocorrência. A vacinação pode precipitar eventos adversos em crianças com encefalopatias epiléticas do desenvolvimento⁴¹. As vacinas podem desencadear o aparecimento de crises em um terço dos pacientes com síndrome de Dravet. O estudo crucial do grupo do Dra. Scheffer⁸¹ descreveu 96 pacientes com encefalopatias epiléticas começando principalmente no primeiro ano de vida, 14 com início relacionado à vacina. A fenotipagem cuidadosa de 14 casos de suposta "encefalopatia vacinal" revelou semelhanças marcantes com a Síndrome de Dravet em 12 casos, e foram identificadas mutações do gene SCN1A em 11. O fenótipo era consistente com a forma clássica da síndrome de Dravet em oito indivíduos (todos com mutações SCN1A) e forma limítrofe da síndrome de Dravet em quatro casos; os dois casos restantes tinham a síndrome de Lennox-Gastaut. Mais de 70% dos pacientes com a síndrome de Dravet,⁶¹ uma encefalopatia epilética do desenvolvimento grave, que frequentemente começa com *Status Epilepticus* Febril, tem mutações do gene que codifica a subunidade alfa-1 do canal de sódio neuronal, SCN1A. Portanto, esses pacientes estavam destinados a ter a Síndrome de Dravet e a vacinação foi apenas o primeiro gatilho em uma idade em que as crises normalmente começariam na vida do paciente. As CF são comumente a primeira manifestação da síndrome de Dravet.⁶¹

Consequentemente, qualquer doença febril poderia ter produzido a primeira crise nos indivíduos geneticamente suscetíveis⁶¹, e a resposta febril à imunização, embora comumente encontrada, não teria produzido uma encefalopatia epiléptica em um indivíduo sem uma mutação conferindo suscetibilidade genética. Curiosamente, as famílias dos pacientes argumentaram que a vacinação foi a causa, pois não havia histórico familiar de distúrbios convulsivos ou crises prévias. A vacinação desencadeia o aparecimento de crises em um terço dos pacientes com Síndrome de Dravet⁶¹.

Em um banco de dados médico com 990 crianças com crises após a vacinação, doze crianças desenvolveram encefalopatia epiléptica, oito tinham epilepsia considerada benigna e três tinham encefalopatia antes do início das crises. Causas subjacentes foram identificadas em 15 crianças (65%) e incluíam Síndrome de Dravet relacionada ao gene SCN1A ou síndrome de epilepsia genética com Crises Febris (n = 8 e n = 1, respectivamente), uma mutação do Protocaderina 19, distúrbios de migração neuronal (n = 2) e outras epilepsias familiares monogênicas (n = 2)⁸². Em outro estudo, uma coorte de 77 crianças com síndrome de Dravet e mutações no gene SCN1A demonstrou que as crianças com início de crises associadas à vacinação eram significativamente mais jovens no primeiro episódio de crise do que aquelas sem início de crise associada à vacina.⁸⁰

Em um estudo retrospectivo conduzido por Deng e colaboradores⁸⁴, em 119 crianças que apresentaram com uma primeira crise epiléptica em um momento pós vacinal, a chance de mais crises com revacinação foi incomum. Crianças que tiveram múltiplas crises não proximais à vacina após primeira crise vacinal inicial tiveram maior probabilidade de ter uma recorrência com vacinação

A CF associada à vacinação pode diminuir a confiança dos pais e do profissional na segurança da vacina e impactar a vacinação futura da criança e de outros membros da família, porém embora algumas vacinas tenham um risco associado conhecido de CF⁸⁴, a gravidade clínica e os resultados desses não são diferentes de um Crise Febril de outra causa, sendo geralmente únicas, benignas e limitadas.

É necessário selecionar vacinas que apresentem menor risco de CF nessas crianças que são especialmente propensas a desenvolver CF. Os *loci* gênicos de risco geral estão associados a um maior risco de crises nesses pacientes que experimentaram especificamente crises associadas à vacina⁸³. A CF não causará uma

encefalopatia epiléptica em uma criança sem uma mutação que confira suscetibilidade genética⁸⁰.

Em casos de febre após vacinação, antipiréticos e anticonvulsivantes podem ser administrados em casa. O tratamento agudo de CF Simples e Complexas após vacinação é sintomático e diretamente relacionado ao evento causal de febre usando antipiréticos e fármacos apropriados. O tratamento oral, retal ou intranasal de benzodiazepínicos pode ser usado diretamente pelos pais em casa antes de visitar o hospital, conforme geralmente recomendado.⁸¹

Nem a AAP nem a OMS recomendam interromper ou alterar o esquema de imunização após um CF, mesmo em crianças com mutações genéticas subjacentes⁶.

2.4.6 Fatores maternos, perinatais e pré-natais

Fatores ambientais e genéticos adversos durante a gravidez podem ser importantes no desenvolvimento de CF^{16,17,20}. Vários fatores associados às condições maternas, à gravidez e ao período perinatal foram identificados como fatores de risco para Crises Febris¹⁴. Estudos mostram que o atraso no crescimento fetal está correlacionado com um risco elevado de CF². Elementos ambientais e genéticos desfavoráveis durante a gestação podem desempenhar um papel crucial no surgimento de CF. Coortes de nascimentos dinamarqueses⁶² (*Aarhus Birth Cohort*, *Aalborg-Odense cohort* e *Danish National Birth Cohort*) indicaram que o baixo peso ao nascer (inferior a 2500 gramas) e a prematuridade (nascimento antes de 37 semanas de gestação) são fatores de risco consideráveis para CF talvez por causa de sua maior suscetibilidade a infecções e episódios de febre. Tarhan e colaboradores citado por Pavone⁴² encontraram 5,19% das crianças eram prematuras. Em outros estudos citados por Kumari⁵⁴ estes valores variaram de 1,3 a 4,5% e o número de bebês com febre e crises nascidos por cesariana foi ligeiramente maior do que por parto normal (52% vs. 48%).

O risco elevado de Crise Febril vinculado ao baixo peso ao nascer e à idade gestacional reduzida no momento do nascimento foi observado tanto em crianças que nasceram com peso adequado para a idade gestacional quanto naquelas que nasceram com peso baixo para a idade gestacional. O risco específico por idade de ser internado com a primeira Crise Febril surge em torno dos 18 meses de idade, mas foi relatado que o nascimento prematuro está associado a uma idade mais avançada

no início das Crises Febris⁵⁴. Isso sugere que o risco específico por idade de Crises Febris pode estar relacionado ao estágio de desenvolvimento cerebral. Portanto, tanto para crianças pré-termo quanto pós-termo, a idade de pico da primeira CF ocorrerá na mesma idade corrigida que em crianças nascidas a termo.⁵⁴ Crianças nascidas prematuramente possuem um sistema nervoso imaturo e podem ser mais suscetíveis a Crises Febris.

Outras situações exógenas identificadas como indicadores de um risco aumentado de início de Crises Febris incluem complicações durante o parto, como falta de oxigênio, internações em unidades de terapia intensiva neonatais e fatores maternos, como tabagismo, consumo de álcool, asfixia neonatal, enrolamento do cordão umbilical, posição pélvica ou parto por cesariana.^{54,55}

2.4.7 Anemia ferropriva e deficiência de micronutrientes

A deficiência de ferro é relatada como um fator de risco para Crises Febris em muitos estudos. Kwak e colaboradores⁸⁵ em uma revisão sistemática com metanálise mostraram uma associação significativa entre anemia ferropriva e Crises Febris.

No estudo de caso-controle realizado por Rajwanti e colaboradores⁸⁶ foi constatado que a média de ferritina sérica foi significativamente baixa em crianças com Crises Febris em comparação com os controles. A deficiência de ferro também foi identificada como um fator de risco independente para Crises Febris Simples. Em outro estudo, Ipek e colaboradores⁸⁷ encontraram relação entre baixos níveis de ferro sérico e a ocorrência de CF, e encontrou uma alta incidência de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro no grupo de pacientes, mas não encontrou relação significativa entre a deficiência de ferro ou anemia por deficiência de ferro e os subtipos de CF.

O ferro é essencial para o metabolismo energético do cérebro, mielinização (formação da bainha de mielina nos neurônios) e metabolismo dos neurotransmissores^{85,87}. Portanto, uma criança com deficiência de ferro pode estar mais propensa a desenvolver crises induzidas pela febre⁵⁵. Durante um quadro febril infeccioso a criança pode ter uma queda da concentração da hemoglobina. O principal mecanismo de defesa indireto advém das mudanças no metabolismo do ferro: há redução na absorção intestinal de ferro e aumento de sua retenção pelo fígado, diminuindo o ferro sérico e a hemoglobina. Esse micronutriente é vital para a

reprodução bacteriana; sua escassez durante infecções impede o crescimento bacteriano. Inflamações acarretam queda no ferro sérico, que por vezes é confundido com anemia. Em crianças escolares, essa "anemia" pode atingir uma diminuição de até 3 g/dl durante infecções bacterianas, normalizando após 2 a 4 semanas⁸⁵.

Kumari e colaboradores⁵⁴ mostraram uma associação significativa entre deficiência de ferro e o primeiro episódio de Crises Febris Simples, tanto na análise uni variada quanto na multivariada . A razão de chances ajustada para deficiência de ferro e Crise Febril Simples foi de 5,78 (IC 95%: 3,56-9,38), indicando um maior risco de Crises Febris Simples em crianças com deficiência de ferro. Outros fatores de risco independentes significativos obtidos neste estudo foram: presença de história familiar de Crises Febris e epilepsia em parentes de primeiro grau, frequência em creche e prematuridade. Sharvat e colaboradores citado por Kumari⁵⁴ encontraram que a deficiência de ferro, histórico familiar de Crises Febris e epilepsia em parentes de primeiro grau, frequência em creche e prematuridade foram identificados como fatores de risco independentes.

Ao longo dos últimos anos, tem sido sugerido que a deficiência de zinco, desempenha um papel na patogênese de crises. Há muitos estudos comparando o nível sérico de zinco em Crise Febril. Suspeitava-se que o zinco desempenhasse um papel nas Crises Febris porque os níveis de zinco no sangue e no líquido cefalorraquidiano são significativamente mais baixos ⁸⁸em crianças que tiveram uma Crise Febril em comparação com uma crise afebril. Uma metanálise⁸⁸ avaliou sistematicamente artigos relevantes comparando o nível sérico de zinco em pacientes febris com ou sem crises até janeiro de 2019. O nível sérico de zinco foi relatado em 31 estudos. Ao todo, 3642 crianças febris com ou sem crises foram incluídas como grupo de CF e grupo febril sem crise. No grupo de CF, havia 1803 pacientes e no grupo febril sem crise, havia 1839 pacientes. Um nível sérico significativamente menor de zinco em Crise Febril versus crianças febris sem crise foi relatado em 27 estudos indicando uma associação significativa entre deficiência de zinco e crises em crianças febris.

O zinco é um dos oligoelementos essenciais do corpo humano, sendo especialmente necessário em níveis elevados no cérebro humano. Está envolvido em muitas atividades biológicas, no metabolismo e na diferenciação celular. Também é eficaz no funcionamento normal e no desenvolvimento das células cerebrais e

desempenha um papel importante nas Crises Febris, embora seu mecanismo exato ainda não esteja totalmente esclarecido, sabemos que o zinco participa da regulação da neurotransmissão⁸⁸ atuando como cofator em muitas enzimas e processos metabólicos, incluindo a síntese e a liberação de neurotransmissores. O pirofosfato de piridoxal (PP) é um cofator essencial para a biossíntese de neurotransmissores em neurônios cerebrais, e o zinco é essencial para a síntese de PP.⁴⁷ O desequilíbrio de zinco leva a distúrbios neurodegenerativos, estresse oxidativo etc. Além disso, a função de algumas proteínas envolvidas em crises é afetada pelo desequilíbrio de zinco. Acredita-se que o zinco esteja envolvido na regulação da função dos receptores de neurotransmissores, como o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e o receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA), que desempenham um papel importante nas crises epiléticas.⁸⁸ Alguns mecanismos excitatórios podem ser suprimidos pelo zinco. O zinco é um regulador de uma enzima, a glutamato descarboxilase, na síntese do ácido gama-aminobutírico, e sua diminuição leva à ativação dos receptores de ácido N-Metil-D-Aspartato (NMDA), inibição do GABA e mudanças na função dos canais de cálcio. O nível de GABA no cérebro é reduzido devido ao baixo nível sérico de zinco, resultando na redução do limiar de ocorrência de crises.⁸⁸ Dois outros mecanismos foram elencados na relação entre o Zinco e CFs. O zinco possui propriedades antioxidantes e desempenha um papel na proteção contra o estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode contribuir para a ocorrência de crises epiléticas, e a deficiência de zinco pode aumentar a vulnerabilidade a esse estresse oxidativo; além disto, o Zinco tem influência na resposta imunológica: Durante uma infecção febril, a resposta imunológica do organismo é ativada. Estudos sugerem que citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), podem reduzir os níveis de zinco no organismo. A diminuição dos níveis de zinco durante uma infecção febril pode contribuir para a ocorrência de crises epiléticas e em casos com nível sérico de zinco limítrofe, as infecções podem desencadear hipozincemia.⁸⁸

Embora haja evidências de uma associação entre deficiência de zinco e Crises Febris, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente seu papel específico nas Crises Febris⁸⁹. A suplementação de zinco pode ser considerada em casos de deficiência comprovada, não havendo indicação de terapia em todos os casos. Apesar da ingestão dietética e da suplementação reduzirem as deficiências de micronutrientes e nutrientes, isso continua sendo um

problema comum em países em desenvolvimento e a suplementação preventiva de zinco poderia superar quaisquer efeitos adversos potenciais em áreas onde o risco de deficiência de zinco é alto. No entanto, uma revisão da Cochrane não encontrou benefício da suplementação contínua de sulfato de zinco para prevenir Crises Febris⁸⁹.

2.4.8 Hiponatremia

Foi relatado que 14-28% dos pacientes têm múltiplas crises em um mesmo episódio⁹⁰, e existe consenso sobre o papel da deficiência de sódio sérico como um fator de alto risco para recorrência de crises. Vários estudos mostraram que a hiponatremia relativa pode ser um preditor de Crises Febris recorrentes (CFR) durante doença febril. No entanto, outros estudos demonstraram que os níveis de sódio sérico não preveem CFR durante o mesmo episódio febril.^{90,91}

Poudel e colaboradores⁹² em um estudo com 100 pacientes com Crises Febris, obtiveram a prevalência de hiponatremia geral de 36 (36%). Desses 36 pacientes, 18 (50%) tiveram Crises Febris Simples e 18 (50%) tiveram Crises Febris recorrentes dentro de 24 horas. Entre 64 (64%) crianças com nível de sódio sérico ≥ 135 meq/l, 13 (20,3%) desenvolveram recorrência dentro de 24 horas.

Uma meta-análise⁹³ avaliou a relação entre hiponatremia e CFR durante o mesmo episódio. Foram analisados 11 estudos observacionais relatando níveis de sódio sérico em 1853 pacientes com CF, descobrindo que a hiponatremia está significativamente associada ao CFR durante o mesmo episódio, porém embora o nível de sódio sérico seja menor em pacientes com CFR não foi possível a relação de causa e efeito.

2.4.9 Sexo

A incidência de Crises Febris é relatada como sendo maior em meninos; no entanto, diferentes estudos têm mostrado variações nesses números. Há estudos que concluem maior incidência de CF no sexo masculino e outros não mostraram diferença significativa com base no sexo⁷. A causa exata não é conhecida e foi declarado que isso pode ser explicado pelo fato de que os meninos são mais suscetíveis a infecções⁶.

Sharvat e colaboradores⁹⁴ relataram que o sexo masculino está significativamente associado ao risco de Crises Febris, embora outros estudos não tenham encontrado uma associação significativa entre o sexo da criança e as primeiras Crises Febris. Kumari⁵⁴ não encontrou associação estatisticamente significativa entre a variável de resultado e o sexo da criança, status socioeconômico, admissões hospitalares neonatais, status de imunização e desnutrição e a primeira Crise Febril Simples. Em Poudel e colaboradores⁹² a predominância do sexo masculino foi bem documentada. Em Civan e colaboradores¹⁷ a idade média na primeira Crise Febril foi de $21,39 \pm 12,12$ meses e a razão entre meninos e meninas foi de 1,26. Tarhani e colaboradores⁹⁵ obtiveram 21,95% de meninos em sua amostra.

Embora o segundo ano de vida seja a idade mais comum para uma primeira crise em ambos os sexos, há também evidências que sugerem que, nas meninas, a incidência máxima de Crises Febris ocorre em uma idade mais jovem do que nos meninos.⁷

2.4.10 Condições neurológicas prévias

A presença de condições neurológicas preexistentes, como paralisia cerebral ou atraso no desenvolvimento, também pode elevar o risco de Crises Febris. Crianças que apresentam atrasos no desenvolvimento ou anomalias neurológicas têm maior probabilidade de experienciar Crises Febris em comparação àquelas que não possuem tais condições². Crises Complexas, recorrência e evolução para epilepsia também são mais frequentes em pacientes com atraso do neurodesenvolvimento^{90,92}.

Canpolat e colaboradores⁹⁶, relataram que os fatores de risco mais importantes para a primeira Crise Febril foram históricos familiares de Crises Febris (57,1%) e epilepsia (5,9%), atraso no neurodesenvolvimento (5,3%) e frequência à creche (3,9%). Berg e colaboradores⁹⁹ relataram que fatores de risco para Crises Febris incluem atraso no desenvolvimento, alta de uma unidade neonatal após 28 dias, frequência à creche, infecções virais, histórico familiar de Crises Febris, certas vacinas e possivelmente deficiências de ferro e zinco.

Existe uma questão conceitual discutível em relação as crianças com alterações prévias no desenvolvimento, uma vez que muitos autores consideram que crises que ocorrem nas crianças com lesões cerebrais prévias são crises

desencadeadas por febre ou sintomáticas agudas e não Crises Febris, com maior risco de recorrência e necessidade de tratamento farmacológico.^{6,16}

2.4.11 Padrões de febre

Alguns estudos evidenciam relação direta com a alta temperatura corporal e as crises,^{49,50} outros relatam que mudanças rápidas de temperatura: aumentos ou quedas rápidas na temperatura corporal, em vez da temperatura absoluta em si, são considerados gatilhos importantes para as Crises Febris. Acredita-se que a rápida mudança de temperatura possa afetar os mecanismos termo regulatórios do cérebro e precipitar a atividade epiléptica^{22,41} A rápida elevação da temperatura corporal durante uma doença é considerada um gatilho para as Crises Febris. Febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ou um aumento rápido na temperatura em um curto período estão associados a um maior risco de Crises Febris. Em relação à duração da febre, quanto menor o tempo entre o início da febre e crise, maior o risco de recorrência em outros eventos febris. A curta duração da febre geralmente está associada à baixa temperatura, denotando o menor limiar convulsígeno²².

Tarhani⁹⁵ encontrou temperatura retal média de febre de $38,4^{\circ}\text{C}$. Nos estudos de Koppad e colaboradores⁹⁷, 2016 e Aliabad 2019⁹⁸, a temperatura média retal foi relatada como $38,6^{\circ}\text{C}$ e $38,3^{\circ}\text{C}$, respectivamente.

As Crises Febris podem ocorrer antes ou logo após o início da febre, com a probabilidade de crise aumentando com a temperatura da criança e não com a taxa de aumento da temperatura.

As crises são geralmente observadas dentro de uma a duas horas após o aumento da febre. Okumura e colaboradores¹⁰ 2024 descobriram que 21% de sua amostra teve Crises Febris na primeira hora, 57% entre 1-24 horas após o início da febre e 22% após 24 horas do início da febre. Em Civan e colaboradores¹⁷ a 1ª crise foi observada quando a febre era $<39^{\circ}\text{C}$ e 1 hora após o início da febre em cerca da metade dos pacientes.

2.5 Investigação Diagnóstica

As Crises Febris são motivo frequente de consultas aos serviços de emergência pediátrica e inúmeras diretrizes internacionais já foram emitidas para tentar unificar e otimizar sua condução. Em 2011, a Academia Americana de Pediatria², atualizando

documentos anteriores de 1996 e 2008, desenvolveu uma diretriz de prática clínica para o manejo a longo prazo e a avaliação diagnóstica da criança com uma primeira Crise Febril Simples (CFS) com o objetivo de auxiliar o clínico na tomada de decisão, otimizar a avaliação, reduzir custos com visitas em emergências, internações e realização de exames desnecessários, e educar a comunidade médica. Neste consenso os autores reforçam após revisão abrangente da literatura baseada em evidências que as CFSs são benignas, de excelente prognóstico, reafirmando a informação de 1980 do consenso da NIH, sem necessidade de internação e realização de exames complementares diagnósticos sistematicamente. Entretanto, conforme publicado na diretriz, ela “não se destina a pacientes que tiveram Crises Febris Complexas, crianças com insultos neurológicos anteriores, anormalidades conhecidas do sistema nervoso central ou história de crises afebris”².

Não existem recomendações claras sobre a avaliação, manejo ou aconselhamento de pacientes com Crises Febris Complexas. Além disto, é notável que ainda existe muita diversidade no manejo de todos os tipos de CF, além de terem sido publicados estudos nos EUA evidenciando que diretrizes da AAP acima não estão sendo rigorosamente seguidas.³

Crises epilépticas de qualquer tipo são geralmente uma manifestação de uma série de condições patológicas subjacentes. O diagnóstico de Crise Febril é essencialmente clínico, realizado por meio do exame físico e neurológico minucioso e anamnese completa². Os pais devem ser questionados sobre histórico familiar de Crises Febris ou epilepsia, imunizações, uso recente de antibióticos, duração da crise, uma fase pós-ictal prolongada e quaisquer sintomas focais, devem também ser orientados a descrever a crise em detalhes a fim de identificar o possível tipo de CF e a presença ou não de sinais de meningoencefalite ou outro comprometimento de sistema nervoso central. A possibilidade de um outro diagnóstico (epilepsia focal ou crise sintomática aguda, por exemplo) deve ser sempre considerada, embora não seja tão comum^{21,22}.

Quase qualquer infecção viral ou bacteriana pode causar uma CF. Embora a febre e as crises epilépticas possam ocorrer em infecções do sistema nervoso central, como meningite bacteriana e meningoencefalite viral, por definição, essas não são consideradas Crises Febris, e por este motivo é imperativo que as infecções do SNC sejam consideradas em qualquer criança que apresente febre e crise.² Uma em cada

4 crianças com meningite bacteriana ou meningoencefalite viral apresentará uma crise epiléptica, portanto, as investigações mais importantes diante de uma criança com CF estão relacionadas à identificação da doença subjacente e como a doença pode ter precipitado a crise ou influenciado o tipo de crise.²

No caso das Crises Febris Simples, investigar a causa da etiologia do quadro febril é a única conduta orientada nas diretrizes. Fatores secundários que podem diminuir o limiar convulsivo da criança, como desequilíbrios eletrolíticos concomitantes, também são importantes a considerar.^{2,55}

O diagnóstico diferencial é de suma importância para descartar outros possíveis diagnósticos e auxiliar na tomada correta de decisão frente a uma criança com crises epiléticas em vigência de febre. Os diagnósticos diferenciais de CF incluem calafrios, delírio febril, síncope febril, episódios de apneia, crises reflexas, síndromes epiléticas em desenvolvimento e infecções do sistema nervoso central. A mioclonia febril deve ser distinguida das Crises Febris: a faixa etária para este distúrbio é semelhante¹⁰¹. Durante a febre, estas crianças apresentam espasmos mioclônicos proeminentes, principalmente envolvendo as extremidades superiores. A síncope com febre também deve ser distinguida. Neste caso, a criança febril de repente se torna flácida, inanimada e pálida. Esse cenário às vezes é identificado como uma Crise Febril "atônica", mas suspeitamos que a grande maioria tenha síncope como etiologia. O prognóstico é igualmente bom. Por último, há crianças que têm crises associadas à doença (particularmente gastroenterite), mas não têm febre no momento da apresentação. Seu prognóstico também é bom, mas podem ter um risco ligeiramente maior de epilepsia subsequente do que aqueles com Crises Febris^{101,102}.

2.5.1 Internação hospitalar

Uma criança com uma CF Simples não precisa ser hospitalizada se estiver em bom estado clínico e se a fonte da infecção estiver clara. A criança pode receber alta após um período de observação no pronto Atendimento, preferencialmente seis horas após o episódio.³

Apesar de certo grau de consenso em relação às formas Simples, quanto a não necessidade de internação, a CFC é mais controversa. As taxas publicadas de internação hospitalar por CFC variam de 47% a 57%.³ O manejo agudo das CFC depende do status da crise e do nível de consciência do paciente na admissão

hospitalar¹⁰⁰. A presença de CFC tem sido classicamente associada ao aumento do risco de lesões intracranianas subjacentes e epilepsia subsequente, levando a alguns serviços a admitir para avaliação todos os pacientes com CFC. Pacientes com CFC muitas vezes têm crises prolongadas e/ou consciência prejudicada ou têm uma infecção séria acompanhante ou infecção cuja etiologia não pode ser rapidamente determinada. Portanto, a hospitalização é recomendada por alguns autores para observação.¹⁰⁰ De fato, várias diretrizes internacionais também recomendam admissão rotineira para observação de todos os pacientes que apresentam CFC^{101,102,103}. No entanto, estudos recentes questionaram essa associação e o valor dos testes diagnósticos de emergência em pacientes sem sinais neurológicos focais após uma Crise Febril, inclusive as Complexas^{2,101}. A admissão sistemática para observação e avaliação parece não se justificar em pacientes sem lesões orgânicas subjacentes; em vez disso, deve ser considerado apenas em casos selecionados, com base no histórico médico do paciente e nos resultados de exames complementares.

Rivas Garcia e colaboradores,³ avaliaram Crises Febris Simples e Complexas e suas características sociodemográficas e complicações e concluíram que não se justificam a realização de exames complementares sistemáticos ou internação hospitalar para todos os pacientes com CFC;

A hospitalização, segundo Machado⁵ deve ser considerada no caso de lactentes, estado de mal epiléptico febril, quadro de febre de etiologia indeterminada, incerteza do acompanhamento nas horas seguintes e para aquelas famílias muito ansiosas.

Yusuke Okubo e colaboradores em 2017¹⁰³ avaliaram a tendência de internações por CF nos Estados Unidos de 2003 a 2012 e evidenciaram uma tendência linear decrescente com redução anual de internações, de 59 por 100.000 crianças em 2003 para 40,8 por 100.000 em 2012. O tempo médio de internação também reduziu de 2,26 dias em 2003 para 2,01 dias em 2012. Fatores sociais, acesso a serviços médicos e preferências institucionais também podem afetar a decisão de internação do paciente. Pacientes com condições socioeconômicas mais precárias tendem a ser hospitalizados com mais frequência¹⁰³.

Não há literatura específica sobre quando consultar um neurologista. Questões relacionadas à avaliação diagnóstica, tratamento ou internação podem ser motivos para consultar um especialista em neurologia. A consulta com um neurologista

pediátrico pode ser considerada em pacientes com déficits neurológicos persistentes após uma Crise Febril Complexa, Crises Febris recorrentes, anormalidades na avaliação ou eventos possíveis que não sejam claramente crises relacionadas à febre, mas eventos paroxísticos com febre. Rivas Garcia e colaboradores³ recomendam o acompanhamento pelo serviço de neurologia pediátrica devido ao risco aumentado de epilepsia, principalmente em pacientes com história de Crises Febris, menores de 6 meses ou maiores de 6 anos e aqueles com crises Complexas (mais de uma crise durante mesmo episódio de febre).

2.5.2 Coleta de líquido cefalorraquidiano

Em qualquer paciente que apresente febre e crise epiléptica, uma infecção do sistema nervoso central deve ser considerada. O paciente deve ser examinado e a situação vacinal investigada². A punção lombar pode ajudar a diagnosticar meningite ou meningoencefalite nessas situações. O líquido cefalorraquidiano (LCR) é examinado quanto à cor, contagem de células sanguíneas, níveis de proteínas e glicose, que, se estiverem anormais, podem sugerir uma infecção. O líquido também pode ser cultivado para detecção de bactérias e/ou testado para identificar vírus específicos. Esse procedimento normalmente é feito com o uso de anestesia local ou tópica para minimizar a dor. No entanto, as punções lombares são conhecidas por serem desconfortáveis, especialmente para crianças, além de descrição de quadros de cefaleia pós punção, infecção, sangramento na medula espinhal, danos à coluna vertebral ou raízes nervosas e, em circunstâncias raras, herniação cerebral².

A Academia Americana de Pediatria² recomenda a punção lombar nas seguintes condições: 1. Todas as crianças que apresentarem sinais e sintomas meníngeos ou qualquer criança cuja história ou exame sugira a presença de meningite ou infecção intracraniana; 2. Qualquer criança menor que 12 meses com Crise Febril Simples em situação vacinal inadequada considerada deficiente para *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, ou quando o estado vacinal não puder ser avaliado ou for duvidoso; 3. Opcionalmente em crianças com crises em vigência de febre pré - tratadas com antibióticos sistêmicos, uma vez que se questiona que alguns antibióticos poderiam mascarar os sintomas de meningite sem combatê-la. Em pacientes com mais de 12 meses, a decisão de realizar a punção lombar, segundo a AAP deve ser baseada nos sintomas de meningite e no julgamento clínico. Essas

recomendações se aplicam especificamente a Crises Febris Simples. Não existem diretrizes para o uso de punção lombar em Crises Febris Complexas².

A Liga Internacional Contra Epilepsia orienta a coleta ocasionalmente em crianças de 6 a 12 anos, não vacinadas, com sinais clínicos de meningoencefalite ou em uso de antibioticoterapia.³⁰ E a Associação de Neurologia Infantil Indiana⁵⁵ orienta que a punção lombar deve ser considerada em crianças com menos de 12 meses de idade com o primeiro episódio de CF, especialmente se não receberam imunização contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), realizada em CF em qualquer faixa etária se houver características clínicas de meningite, e deve ser considerada entre crianças com mais de 12 meses que foram pré-tratadas com antibióticos e não é necessária entre crianças de 12-18 meses que não receberam um curso completo de vacinação Hib e pneumocócica e não apresentam características clínicas de meningite. Além disto, a punção lombar não é necessária para todas as crianças com Crise Febril Complexa, mas todas as crianças com estado epiléptico febril como primeira apresentação de CF devem ser submetidas à análise do LCR⁵⁵. De acordo com este grupo indiano, a punção lombar também não é indicada entre crianças levadas aos serviços de emergência em estado sedado após receber benzodiazepínicos e deve ser preferencialmente precedida por neuroimagem em crianças com déficits neurológicos focais, sintomas clínicos e sinais de aumento da pressão intracraniana. O painel viral ou bacteriano rotineiro do LCR não é indicado para todos os pacientes com Crises Febris; é indicado apenas se a análise rotineira do LCR for indicativa de meningite⁵⁵.

Tradicionalmente, CFCs têm sido citadas como um fator de risco para meningite bacteriana. Em revisões atuais^{104,105}, a punção está sendo considerada para crianças entre 12 e 18 meses, uma vez que os sinais clínicos de meningite não são confiáveis em crianças abaixo de 18 meses de idade e antibioticoterapia deve ser iniciada se houver contraindicação à punção lombar e hipótese diagnóstica de meningite. Entretanto, é extremamente incomum que crianças apresentem meningite na ausência de achados clínicos sugestivos, como petéquias, rigidez de nuca, alteração do nível de consciência e coma.

Harry Whelan¹⁰⁴ e colaboradores em 2017 em uma revisão sistemática concluíram que

“não há evidências claras que sugiram a favor ou contra a realização de uma punção lombar em pacientes com CFCs. Em geral, a literatura sugere que, embora o risco de meningite bacteriana aguda com Crises Febris seja baixo, os dados são heterogêneos e podem estar enviesados em relação a Crises Febris Simples, dada a incidência relativa das Crises Febris Simples em relação às Complexas. Diante disso, o médico deve considerar a realização de uma punção lombar no contexto de cada paciente individualmente. Estudos futuros são necessários para esclarecer ainda mais a necessidade de uma punção lombar “

Um recente estudo¹⁰⁶ amplo sobre padrões de prática médica ao avaliar crianças com CFCs descobriu que aproximadamente um quarto dos pacientes foi submetido à punção lombar e os autores também observaram que a proporção de pacientes avaliados com punção lombar diminuiu de 31,4% para 17,8% ao longo do estudo de 8 anos. Estudos mostraram que entre 38% e 64% dos pacientes com CFCs foram submetidos à avaliação por punção lombar.

Atualmente é sabido que a incidência muito baixa de meningite bacteriana em crianças que parecem saudáveis com uma CF Complexa na ausência de sinais e sintomas clínicos de meningite¹⁰⁴. Uma revisão da literatura dos últimos 25 anos, incluindo artigos de países em desenvolvimento e tropicais, mostrou uma incidência de 4,21% (de um total de 522 pacientes) de meningite bacteriana aguda associada a CF.¹⁰⁴ No entanto, vale ressaltar que estudos mais recentes relataram um risco significativamente menor de meningite bacteriana em comparação aos estudos mais antigos (risco de 0 a 0,9%)¹⁰⁴. Essas diferenças provavelmente refletem o avanço e a disseminação das imunizações. A introdução das vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae* levou a uma redução dramática na meningite bacteriana infantil. Assim, os estudos mais recentes sugerem uma probabilidade muito baixa de meningite bacteriana em pacientes com CFs¹⁰⁴.

Outros estudos semelhantes foram realizados. Fetveit de 2008 e Guedj 2018, citados por Whelan¹⁰⁴ avaliaram a punção lombar em crianças com CFs. Fetveit avaliou uma população de 455 crianças admitidas com febre e crise, em 30% destes pacientes foi realizada cultura de líquido com um índice de positividade para bactérias patogênicas igual a zero, enquanto Guedj e colaboradores estudaram 839 crianças com CFC no serviço de emergência, a punção foi realizada em 260 crianças que apresentaram indicação no momento da avaliação, nas quais 5 (0,7%) mostraram culturas positivas, todas em menores de 12 meses de idade. Dentre os pacientes em

que não foi realizada a punção lombar, nenhum apresentou quadro clínico de meningite bacteriana posteriormente.

Whelan¹⁰⁴ concluiu em seu artigo que não há evidências claras que sugiram a favor ou contra a realização de uma punção lombar em pacientes com crises CFCs. Diante disso, o médico deve considerar a realização de uma punção lombar no contexto de cada paciente individualmente. No entanto, a meningite bacteriana ainda deve ser uma consideração importante em áreas sem acesso a imunizações adequadas e em países em desenvolvimento.

Machado em colaboradores⁵ em publicação oficial da Sociedade Brasileira de pediatria recomendam que a punção lombar deve ser considerada em crianças com menos de 18 meses de idade, uma primeira Crise Febril Complexa, pós-ictal prolongado, história recente de antibioticoterapia e/ou estado geral comprometido. Duas diretrizes publicadas na era pós-vacina citadas em Whelan¹⁰⁴ sugerem realizar uma punção lombar em crianças com Crise Febril Complexa apenas se tiverem menos de 12 meses de idade. Outra, também citada no artigo de Whelan recentemente publicada, sugere realizar uma punção lombar após uma CF Complexa apenas se o exame clínico da criança for sugestivo de meningite.

Crianças com EMEF têm maior risco de meningite em comparação com aquelas com Crises Febris Simples e Complexas. Estudos documentaram taxas de meningite bacteriana de 12% e 17% com EME. Duas diretrizes recentemente publicadas recomendam realizar uma punção lombar em todas as crianças com EMEF.^{107,108}

2.5.3 Realização de eletroencefalograma

Eletroencefalogramas (EEG) e os estudos de neuroimagem devem ser realizados conforme determinado pela suspeita clínica, pois a solicitação rotineira mostrou ter valor limitado. Após uma CFS em uma criança saudável com uma fonte clara de infecção, um EEG não é recomendado.²

A eletroencefalografia (EEG) é um método de monitoramento eletrofisiológico usado para registrar a atividade elétrica do córtex. É um teste não invasivo realizado por meio de eletrodos posicionados no couro cabeludo. O EEG mede as flutuações de voltagem resultantes da corrente iônica dentro dos neurônios do cérebro. O EEG

identifica alterações que sugerem distúrbios como epilepsia, distúrbios do sono, coma, encefalopatias e morte cerebral.

A Academia Americana de Pediatria² recomenda que um EEG não seja realizado na avaliação de crianças neurologicamente saudáveis com Crises Febris Simples, uma vez que EEGs são exames caros e de difícil realização em crianças pequenas, e não há evidências que alterações em exames realizados imediatamente após crises ou até 1 mês após sejam preditivos de risco de recorrência ou evolução para epilepsia nos próximos dois anos, e condutas clínicas baseadas no resultado, não alteram a evolução para possível quadro epiléptico futuro em crianças predispostas². Segundo a AAP: “O EEG realizado até 7 dias após a crise pode mostrar sinais de sofrimento cerebral ou atividade epiléptica, porém, este achado não implica em maior risco de desenvolvimento de epilepsia”². A presença de anormalidades epileptiformes no EEG carece de valor preditivo e gera ansiedade desnecessária nos pais, podendo resultar em maior probabilidade de essas crianças receberem tratamento farmacológico, mesmo no subgrupo com Crise Febril Complexa². A diretriz da AAP cita e descreve que há um único estudo de Kuturec que estudou se o EEG alterado poderia ser um preditor de epilepsia e descobriu que um EEG paroxístico alterado foi associado a uma maior taxa de crises afebris, mas que não há evidências de que intervenções baseadas nesse teste alterem o desfecho. EEGs e estudos de neuroimagem devem ser realizados conforme determinado pela suspeita clínica, pois a solicitação rotineira de estudos de neuroimagem e EEGs mostrou ter valor limitado e anormalidades no EEG não predizem a ocorrência de crises futuras. Assim, as indicações de EEG em qualquer tipo de Crise Febril ficam restritas à suspeita de doença cerebral subjacente, presença de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e de déficit neurológico.²

Porém, as diretrizes acima descritas da AAP são constantemente questionadas, e o valor preditivo do EEG para a recorrência de Crise Febril ou o desenvolvimento subsequente de crises não febris é controverso^{47,107}. Essas conclusões contradizem declarações anteriores que afirmavam que o valor da eletroencefalografia na avaliação prognóstica de Crises Febris estava estabelecido.

A diretriz resultante do consenso Indiano⁵⁵ determinou que o EEG rotineiro não é indicado em crianças com Crise Febril Simples, mas pode ser considerado em crianças com Crises Febris Complexas; porém reforçando que significância

prognóstica das anormalidades para prever a epilepsia futura é incerta. Além disso, o EEG pode ser considerado entre aquelas crianças com achados focais na neuroimagem. A diretriz orienta que quando indicado, deve ser realizado dentro de uma semana da CF e o protocolo do EEG deve incluir um registro mínimo de 30 minutos e deve incluir tanto o estado de sono quanto o estado desperto.

Apesar do pensamento de que o EEG não tinha relevância para o prognóstico das Crises Febris, Hwang e colaboradores¹⁰⁹ relataram que achados anormais no EEG aumentaram o risco de desenvolver epilepsia em 5,95 vezes e Civan e colaboradores¹⁷ descobriram que um EEG anormal aumentou o risco de desenvolver epilepsia em 73,88 vezes. Isso sugere que o EEG pode ser relevante para o prognóstico das Crises Febris.

O EEG pode ser útil para avaliar pacientes com características Complexas ou para crianças com outros fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia.^{110,111} Muitos estudos de EEG realizados após CFCs revelaram achados como lentificação pós-ictal, lentificação assimétrica e descargas epileptiformes, sugerindo sofrimento cortical. O EEG pode ser muito útil em situações de urgência para CFCs com semiologia focal ou exame neurológico anormal. O EEG pode sugerir patologia cerebral estrutural subjacente, como tumores, malformações vasculares congênitas, acidente vascular cerebral etc., e pode identificar crises eletrográficas em pacientes com alterações do estado de consciência e comportamento^{108,110}.

Vale ressaltar que o EEG tem a capacidade de detectar crises eletrográficas em andamento e possíveis focos de crises, no entanto, um EEG normal não exclui a possibilidade de ocorrência de crises anteriores ou futuras¹¹¹.

Uma revisão da Cochrane¹¹⁰ concluiu que atualmente não há evidência randomizada de alta qualidade para solicitar sobre um EEG e seu momento após CFCs em crianças menores de cinco anos de idade. Alguns estudos não randomizados publicados até o momento incluídos e citados nesta revisão¹¹⁰ examinaram especificamente Crises Febris Complexas e o papel do EEG em sua avaliação: Em uma revisão retrospectiva de 33 crianças neurologicamente normais com EEGs realizados dentro de uma semana após Crises Febris Complexas, Maytal e colegas não encontraram crianças com anormalidades, mas Yucel e colegas, relataram anormalidades em 71 de 159 crianças com Crises Febris Complexas analisadas retrospectivamente ao longo de sete anos. Em Yucel, citado por Shah¹⁰⁷,

16 crianças apresentaram registros anormais de EEG na primeira semana. Das 71 crianças com registros de EEG anormais, 51 foram diagnosticadas com epilepsia no acompanhamento. Outro estudo citado por Shah¹¹⁰ de Joshi e colegas mostrou que crianças com CFCs têm aproximadamente 3,5 vezes mais probabilidade de apresentar um EEG anormal nos sete dias após o ictus em comparação com crianças com CFCs em que o EEG foi realizado após o período de sete dias após o *ictus*. Portanto, relatórios conflitantes descrevem a utilidade do EEG e seu momento após CFCs em crianças.

Essa controvérsia sobre o papel do EEG pode ser atribuída à falta de estudos duplo-cego controlados conduzidos por pediatras experientes em eletroencefalografia e/ou à variedade de critérios de recrutamento e definições utilizadas em diferentes estudos^{107, 110}

A avaliação da taxa real de anormalidades no EEG pós-ictal em crianças com CF é difícil, uma análise da literatura disponível indica que uma porcentagem que varia de 2% a 86%^{110,111} dos EEG revela resultados anormais após episódios de Crises Febris. Frantzen e colaboradores¹¹¹ estudaram os EEG de 200 crianças que tiveram a primeira Crise Febril Complexa dentro de uma semana após a ocorrência e relataram uma taxa de 1,4% de descargas epiléticas. Tal variação substancial pode ser atribuída aos critérios de inclusão e exclusão adotados nos estudos, como variação em seus métodos de recrutamento, calendário dos exames e critérios de interpretação deles. É provável que existem vários fatores que influenciam a ocorrência de anormalidades no EEG, como a idade do paciente, o momento do EEG e síndromes genéticas. Foi relatado que predominantemente um terço dos pacientes com CF apresentam anormalidades posteriores no traçado da atividade de base no EEG, geralmente dentro da primeira semana após a crise, e que essas anormalidades são mais bem apreciadas durante o sono e raramente estão presentes no EEG acordado. Contudo, não existe um consenso definido sobre o período ideal para a realização deste exame¹¹⁰. Determinados estudos propõem que a realização do EEG dentro de um intervalo de 7 dias pós *ictus* pode elevar a chance de identificar tais anormalidades e nos casos em que um EEG é realizado, o EEG deveria ser feito pelo menos 48 horas após a CF para evitar confundir atividades elétricas pós-ictais com atividades elétricas anormais. Assim, anormalidades precoces no EEG após uma primeira CF Complexa são improváveis de identificar pacientes em risco de

epilepsia¹¹⁰. No entanto, permanece incerto o grau de correlação entre o período de detecção dessas anormalidades e capacidade em antever futuros episódios epiléticos. Até o momento, não existem evidências concretas que apontem para padrões específicos no EEG que indiquem um risco elevado de episódios subsequentes de epilepsia. Todavia, é importante destacar que a persistência de resultados anormais no EEG pode ter uma relevância preditiva significativa.^{110,111}

Harry Whelan¹⁰⁴e colaboradores concluíram que O EEG de rotina deve ser considerado após uma Crise Febril Complexa e se houver dúvida de que o evento foi uma crise epilética. Neste último caso o exame deve ser realizado o mais tardar no dia seguinte do evento.

Possivelmente o EEG pós-ictal precoce tem um papel importante em casos em que há suspeita clínica de patologia cerebral subjacente aguda ou remota, especialmente se a criança apresentar atraso no desenvolvimento ou outras evidências de deficiência neurológica antes das crises, ou se a criança tiver Crises Febris Complexas caracterizadas por crises focais prolongadas seguidas de sinais neurológicos residuais. Em outros casos, o EEG pós-ictal precoce não é necessário.¹¹⁰ A repetição deste teste não é necessária em crianças que apresentam episódios recorrentes de CF Simples e têm uma fonte clara de infecção, mesmo que anteriormente alterados. O seguimento com EEG deve ser considerado em todas as crianças com CFCs que recorrem com crises não febris ou em crianças que recorrem com Crises Febris e apresentam atrasos no desenvolvimento ou achados neurológicos anormais.^{110,111}

2.5.4 Avaliação laboratorial

Em relação a realização de exames bioquímicos de rotina (medição de eletrólitos séricos, cálcio, fósforo, magnésio ou glicemia ou contagem completa de células sanguíneas), a AAP orienta que os mesmos não devem ser realizados rotineiramente com o único propósito de identificar a causa de uma Crise Febril Simples².

Embora algumas crianças com Crises Febris tenham concentrações relativamente baixas de sódio e hemoglobina séricos sua condição deve ser identificável por meio da obtenção de histórias apropriadas e da realização de exames físicos cuidadosos.²

Distúrbios eletrolíticos e metabólicos graves possuem a capacidade de desencadear crises epiléticas. Entre esses distúrbios, a hiponatremia severa, a hipoglicemia, a hipocalcemia e a uremia são exemplos notáveis. No entanto, é importante enfatizar que esses distúrbios são sintomáticos e se manifestam clinicamente através de uma série de sintomas, não se restringindo apenas à crise.² Por exemplo, na hipocalcemia, podem ocorrer tetania e arritmia cardíaca; na hipoglicemia, sintomas como sonolência e sudorese são comuns. Esses distúrbios não surgem espontaneamente, mas são frequentemente resultantes de uma causa primária². Uma avaliação médica completa, que englobe um exame físico detalhado e uma coleta adequada de história clínica, pode elucidar as origens desses distúrbios. Uma situação exemplar é a de um paciente que apresente quadros de diarreia acompanhados de perdas volêmicas e inapetência, que podem levar a desequilíbrios eletrolíticos e metabólicos. Portanto, é essencial uma abordagem clínica holística para identificar e tratar a raiz do problema². A hipoglicemia é um achado raro no pré-hospitalar ou no ambiente do pronto atendimento em crianças com CF e a testagem dos níveis de glicose no sangue nessa população tem um benefício baixo e importância clínica mínima. Tais testes devem ser realizados em um paciente em crise ativa após a primeira dose de benzodiazepínicos ou em uma criança com estado mental persistentemente alterado.⁵⁵

Considerando a diferença em etnia, demografia e epidemiologia das convulsões febris em crianças indianas, a Associação de Neurologia Infantil (AOCN) propôs desenvolver uma declaração de consenso para avaliação e gestão de Crises Febris em crianças indianas. Este consenso⁵⁵ determina que exames de rotina de glicose no sangue, eletrólitos séricos (sódio e potássio) e teste de cálcio sérico não são necessários em crianças com CFS, mas podem ser considerados entre aqueles que chegam convulsionando à sala de emergência, incluindo aqueles com EMEF; A coleta de níveis de magnésio no soro não está indicada em crianças com Crises Febris Simples ou Complexas. Nem todas as crianças com CFs precisam ser rastreadas para deficiência de ferro, mas pode ser considerado entre aqueles com palidez clínica ao exame; A avaliação rotineira de fósforo sérico, fosfatase alcalina e vitamina D não é necessária, mas esses testes podem ser realizados se a criança apresentar características clínicas de raquitismo ou se a criança tiver hipocalcemia.⁵⁵

Não há evidências que sugiram que estudos sanguíneos de rotina sejam benéficos na avaliação da criança com uma Crise Febril Simples e, a decisão sobre a necessidade de testes laboratoriais deve ser direcionada para identificar a origem da febre e não como parte da avaliação rotineira da crise em si.² Os exames laboratoriais podem ser invasivos e dispendiosos e não proporcionar nenhum benefício real e embora os pais possam querer a realização de exames de sangue para explicar a crise, eles devem ser tranquilizados de que os exames de sangue devem ser direcionados para identificar a origem da febre de seus filhos.

2.5.5 Exames de neuroimagem

A diretriz de prática clínica da APP recomenda que a neuroimagem não deve ser realizada na avaliação rotineira da criança com uma Crise Febril Simples.² Apesar de poder proporcionar a detecção mais precoce de lesões estruturais fixas, como displasia ou, muito raramente, abscesso ou tumor, os exames de neuroimagem são caros, a tomografia computadorizada (TC) expõe as crianças à radiação e a Ressonância Magnética (RM) pode exigir sedação. Estima-se que cerca de 0,4% dos casos de câncer nos Estados Unidos sejam devido a TCs realizadas no passado.² Não há consenso sobre o nível de danos causados pela radiação em níveis baixos. Embora os pais possam querer que a neuroimagem seja realizada para explicar a crise epiléptica, eles devem ser tranquilizados de que os testes trazem riscos e não alterarão o prognóstico para seus filhos.²

O consenso da Associação de Neurologia Infantil da Índia⁵⁵, pais com altas taxas de Crises Febris, determina que em crianças com Crises Febris Simples, a neuroimagem não é indicada. Em crianças com o primeiro episódio de Crise Febril Complexa com características prolongadas ou focais, deve-se considerar uma ressonância magnética do cérebro dentro de 72 horas e que uma imagem de acompanhamento rotineira não é necessária para aquelas crianças cuja neuroimagem inicial não sugeriu um diagnóstico alternativo.

Após revisar a literatura, estudos^{113,114} não mostraram evidências da utilidade rotineira ou emergencial de TCs de crânio na avaliação inicial de pacientes com CFCs, a menos que o exame clínico ou outros sintomas anormais, como alteração do estado mental. Sinais focais ou cefaleia, estejam presentes. As TCs de crânio na sala de emergência geralmente são feitas para descartar lesões estruturais, como

hemorragias, tumores ou malformações vasculares. Estas causas primárias de crises epiléticas se apresentam com sinais neurológicos focais, não sendo o evento de CF isoladamente a apresentação esperada. A extrapolação dos dados da literatura sobre o uso da TC em crianças neurologicamente saudáveis com epilepsia generalizada mostrou que anormalidades estruturais intracranianas clinicamente importantes nessa população de pacientes são incomuns¹¹²

A RM utiliza um poderoso campo magnético, ondas de rádio e um computador para produzir imagens detalhadas do cérebro que são mais úteis e detalhadas do que outros sistemas de imagem. É um teste não invasivo que fornece uma imagem clara de todo o cérebro, incluindo quaisquer anormalidades estruturais. Embora a maioria das Crises Febris seja inofensiva e não resulte em complicações a longo prazo, Crises Febris Complexas às vezes podem levar a algumas anormalidades identificadas em ressonâncias magnéticas (RM) do cérebro. No entanto, é importante observar que a ocorrência de anormalidades na RM após Crises Febris Complexas é relativamente rara¹⁰⁴ e as evidências são heterogêneas e estudos sugerem que o uso rotineiro de RM em crianças com CFCs sem sinais focais neurológicos pós-ictais não é recomendado. Além disso, a RM emergencial na sala de emergência também não é recomendada¹⁰⁴.

A RM cerebral ambulatorial não urgente é recomendada para pacientes com Crises Febris Complexas focais, especialmente quando há déficit neurológico pós-ictal. A presença de Crises Febris Complexas focais pode estar associada a anormalidades cerebrais estruturais subjacentes, que podem causar atrofia e esclerose hipocampal em exames de acompanhamento. Pacientes com Crise Febril Complexa (CFC) podem demonstrar uma ampla variedade de anormalidades estruturais do cérebro. As anormalidades mais comumente relatadas na RM incluem: Anormalidades no hipocampo, como esclerose ou atrofia hipocampal, que foram observadas em uma pequena porcentagem de crianças após Crises Febris Complexas e podem estar associadas a um maior risco de desenvolver epilepsia mais tarde na vida; anormalidades corticais focais como displasias; e alterações sutis na substância branca em diferentes regiões do cérebro.^{113,114}

Rakesh Das ¹¹³destacou a associação das alterações cerebrais na RM em CFC e encontrou lesões no sistema nervoso central em 30,56% dos pacientes. Neste estudo, 68,4% dos casos de anormalidades cerebrais na RM são hiper intensidade

cortical focal e hiper intensidade focal subcortical. Da mesma forma, hiper intensidade focal subcortical, sinais anormais na substância branca e displasia cortical focal foram os achados mais comuns do SNC nos casos de CFC, conforme descrito por Hesdorffer e colaboradores ¹¹⁴. Esses resultados destacam a possibilidade de uma lesão pré-existente que predispõe a crises duradouras. Uma revisão recente sobre Crise Febril sugere que as anormalidades no cérebro podem diminuir o limiar de crise em crianças febris, colocando-as em risco de desenvolver CFC.

É importante entender que a presença de anormalidades na RM não necessariamente indica consequências clínicas imediatas ou déficits neurológicos a longo prazo. ¹¹³Muitas crianças com Crises Febris Complexas e anormalidades na RM têm um desenvolvimento neurológico normal. A decisão de realizar uma ressonância magnética geralmente é baseada no julgamento clínico e nas circunstâncias individuais, como a gravidade e a duração da crise, a presença de sintomas neurológicos e o histórico médico da criança.

2.6 Prognóstico

Os médicos têm um papel fundamental em tranquilizar as famílias sobre o bom prognóstico após uma Crise Febril. As principais preocupações a serem abordadas incluem os riscos de morbidade neurológica (incluindo epilepsia), mortalidade e recorrência de crises epiléticas. Os resultados dos estudos sobre o prognóstico de Crises Febris, levando em conta recorrências, risco de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e progressão para epilepsia, são divergentes⁶. Essa variação é principalmente devida à heterogeneidade das populações analisadas e à curta duração do acompanhamento desses pacientes, uma vez que poucos estudos prospectivos de longa duração foram realizados.¹² Além disso, a própria definição deste evento ainda é motivo de debate, levando a análises de grupos distintos⁶. Alguns estudos consideram pacientes com histórico de atraso no DNPM, enquanto outros focam em lactentes com menos de três meses de idade, duas populações que possivelmente apresentam um maior risco de comprometimento futuro.²² Felizmente a maioria das Crises Febris são inofensivas e breves, com uma duração média de 4 a 7 minutos, com apenas 10% a 15% delas durando mais de 10 minutos. ^{115,116,117} muitas vezes não indicam um problema de saúde grave e o prognóstico em crianças com crises curtas são geralmente favoráveis, e as crianças que a apresentam não

diferem significativamente em inteligência, crescimento de perímetro cefálico ou comportamento em comparação com as crianças que nunca tiveram crise levando à visão amplamente aceita de que CFs são benignas. Essa visão se tornou bastante controversa diante de evidências recentes que sugerem que um pequeno subgrupo de crianças que apresentam crises epiléticas e febre podem ter crises recorrentes ou desenvolver epilepsia.³ Estudos recentes também identificaram relações entre Crises Febris e doenças psiquiátricas¹¹⁸ e morte súbita inexplicada na infância.¹¹⁹ Além disso, argumenta-se que crises epiléticas prolongadas podem levar a lesões cerebrais e consequentes resultados adversos.¹²⁰

2.6.1 Risco de epilepsia futura

Crises Febris não são considerada uma forma de epilepsia, condição neurológica crônica caracterizada pela recorrência de crises epiléticas ao longo do tempo (mais de 24 h) na ausência de condições toxico-metabólicas ou febris (fatores desencadeantes), podendo ser decorrentes de uma lesão cerebral ou resultar de propensão individual e representa invariavelmente um comprometimento cerebral estrutural ou funcional.³¹ A febre pode ser o fator desencadeante de alguns episódios, e por isto alguns pacientes com epilepsia e algumas encefalopatias epiléticas podem ser inicialmente diagnosticados como acometidos por CFs; Em estudos prospectivos em humanos, Crises Febris curtas ou Simples não parecem ter consequências significativas na função neuronal (medida por testes cognitivos) ou na probabilidade de desenvolvimento de epilepsia, embora, em crianças muito jovens, possam ocorrer déficits sutis nas funções de aprendizagem dependentes do hipocampo. No entanto, o potencial epileptogênico de Crises Febris prolongadas e/ou focais permanece incerto. Alguns estudos de coorte populacional indicaram que crianças com histórico de Crises Febris têm uma taxa aumentada, mas ainda baixa, de epilepsia^{2,3,4,5,7}. A verdadeira natureza da Crise Febril e sua relação com outras formas de epilepsia têm sido motivo de discussão na literatura especializada, assim como o tratamento dessas crianças, havendo muitos pontos polêmicos e poucas tendências que possam ser consensuais entre os diversos especialistas^{6,14}.

A presença de anormalidade neurológica prévia, história familiar de epilepsia e de Crise Febril Complexa são os principais fatores de risco relatados mais aceitos na literatura para epilepsia^{2,3,4,7,12,41}. O risco de diagnóstico de epilepsia futura está mais

relacionado à predisposição genética e ao tipo de crise do que à história de Crise Febril⁶. Embora seja aceito que um único evento de CF Simples breve seja benigno sem consequências clínicas, o risco de desenvolver epilepsia pode chegar a 57% em crianças com CF focal, prolongada e recorrente⁶. A relação entre as características da Crise Febril, bem como tipo de epilepsia subsequente, no entanto, ainda é uma questão de debate.

Estudos demográficos mostraram a associação de epilepsia futura em crianças que apresentaram uma CF é de 2 a 7%, maior que na população em geral. Cerca de 13% (10-15%) dos pacientes com diagnóstico de epilepsia têm histórico de CF^{13,17}. A incidência de epilepsia na idade adulta em pacientes com história de uma única Crise Febril Simples é por volta de 1% (taxas encontradas em literatura de 1% a 4%), semelhante à população geral. Este risco aumenta em crianças com Crises Febris Complexas. O desenvolvimento de epilepsia é de 4% a 15% após Crises Febris Complexas¹⁰⁸, e varia dependendo do número de características Complexas²². Para as crianças que tiveram as três características Complexas (crise focal, prolongada e recorrente em 24 horas), o risco foi de 49%.²² Outras alterações como anormalidades subjacentes do exame neurológico, história familiar de epilepsia e descargas epileptiformes no eletroencefalograma são fatores de risco. A questão central reside em determinar se crianças que manifestam crises Febris Complexas, focais e recorrentes e posteriormente recebem um diagnóstico de epilepsia, podem efetivamente ser categorizadas como portadoras de Crise Febril. Alternativamente, questiona-se se estas já possuem uma predisposição genética à epilepsia e, conseqüentemente, a episódios epilépticos em vigência de febre de maior complexidade e gravidade. A suposição é ainda mais corroborada pela evidência de que crianças com atraso no desenvolvimento tendem a apresentar crises mais frequentes, comumente de natureza focal e de duração prolongada.^{129,131}

Geralmente o número de Crises Febris Simples não altera o risco de epilepsia subsequente¹⁰⁸, enquanto a quantidade de recorrências de CFC está relacionada à epilepsia futura.²² O estudo Rochester descrito por Knudsen¹⁴ demonstra a influência de Crises Febris Complexas no desenvolvimento de epilepsia, sendo que, para crianças com uma crise Complexa, o risco é de 6,8%, para duas crises é de 17 a 22%, e, para três, de 49% respectivamente. Vale ressaltar, no entanto, que o risco de epilepsia não difere entre o grupo tratado e o grupo não tratado nas CFCs.

Segundo Civan e colaboradores¹⁷, histórico de nascimento prematuro, idade precoce na primeira crise (menos de 1 ano), febre no momento da crise com temperatura inferior a 39°C, crises epilépticas prolongadas e recorrência durante o mesmo período da doença febril aumentam o risco de desenvolvimento de epilepsia a partir de CFs. Um estudo de coorte dinamarquês⁶² de 1,54 milhão de pessoas descobriu que o risco de epilepsia a longo prazo é 5,43 vezes maior após Crises Febris encontraram que fatores de risco incluíram histórico familiar de epilepsia, paralisia cerebral e escore de Apgar menor que 7 aos cinco minutos², mas não fez distinção entre Crises Febris Simples e Complexas. Para Shinnar e colaboradores¹²¹ os fatores de risco para o desenvolvimento futuro de epilepsia são Crise Febril Complexa, histórico familiar de epilepsia duração da febre antes de 1 hora do início da crise e anormalidade no desenvolvimento neurológico (por exemplo, paralisia cerebral, hidrocefalia);

Em um estudo com 244 pacientes citado por Civan¹⁷ com CFs, o início das crises epilépticas após os 3 anos de idade, histórico familiar de epilepsia, achados anormais no EEG e temperatura inferior a 39°C no momento da crise foram relatados como fatores de risco para epilepsia. Berg e colaboradores⁹⁰ descrevem que uma baixa proporção (2-4%) de crianças que experimentam pelo menos um evento de Crise Febril passam a desenvolver crises epilépticas afebris recorrentes (epilepsia). Em um estudo em grande escala, Pavlidou e colaboradores,¹²² relataram que 5,4% dos pacientes estudados com CFs, apresentaram quadro de epilepsia nos anos subsequentes, e que uma duração curta de febre, quatro ou mais CFs e crises epilépticas focais aumentaram o risco de associação com epilepsia futura. E por fim concluíram que probabilidade de pacientes com CFC se associarem com um quadro futuro de epilepsia é 3,6 vezes maior do que as CFS, e isso causa um grande ônus para indivíduos, famílias e sociedade.

Em um estudo de Civan e colaboradores¹⁷, 7% dos pacientes desenvolveram epilepsia. Sexo, tipo de parto, semana de nascimento, peso ao nascer, consanguinidade entre os pais, história familiar de Crises Febris recorrência de Crises Febris em até 24 horas não aumentaram o risco de desenvolver epilepsia. Febre inferior a 39°C durante a crise, duração da crise inferior a 15 minutos, crise nas primeiras horas após o início da febre, idade na primeira crise inferior a 12 meses, atraso no neurodesenvolvimento, múltiplas Crises Febris e primeira Crise Febril sendo

Complexa aumentaram o risco de epilepsia. Idade inferior a 12 meses na primeira crise aumentou o risco de desenvolver epilepsia em 17,15 vezes, e uma duração da crise inferior a 15 minutos aumentou o risco em 9,37 vezes. Apesar do pensamento de que o EEG não tinha relevância para o prognóstico das Crises Febris um EEG anormal se associou o risco de desenvolver epilepsia em 73,88 vezes. No mesmo estudo encontraram que a taxa de epilepsia foi maior entre os pacientes em uso de anticrises de longa duração (22% da amostra estava usando, e cerca de um terço desses pacientes desenvolveu epilepsia). Isso sugere que o EEG pode ser relevante para o prognóstico das Crises Febris e que o tratamento profilático contínuo não reduz a taxa de epilepsia¹⁷

Em um estudo de acompanhamento de 9 anos citado por Mewasingh²¹, a incidência de epilepsia após o EMEF foi de 14% (IC 95% 6-29), sendo que o diagnóstico de epilepsia frequentemente foi feito dentro de 2 anos após o EMEF.

A questão particular da esclerose temporal mesial (EMT)após uma Crise Febril prolongada requer uma discussão separada. Diversos estudos tentam demonstrar a relação entre Crise Febril e epilepsia do lobo temporal associada à esclerose mesial temporal. Estudos prospectivos^{123,124} encontram um pequeno, mas significativo, aumento do risco de epilepsia e uma história de Crises Febris longas em indivíduos que já têm epilepsia do lobo temporal é comum (aproximadamente 30-70%). Não há dúvida de que um pequeno número de crianças terá uma Crise Febril muito prolongada, geralmente focal, seguida eventualmente por epilepsia incontrolável do lobo temporal. O risco parece ser de cerca de 1 em 75.000 crianças⁵⁰. As CFC recorrentes e prolongadas, especialmente o EMEF poderiam induzir alterações nos circuitos neuronais do hipocampo e predispor a epilepsia do lobo temporal (ELT) e a esclerose hipocampal (EH). Alguns desses pacientes têm patologia dupla, por exemplo, esclerose temporal mesial em conjunto com uma displasia cortical localizada. Quando são analisadas as séries de epilepsia de lobo temporal (ELT), por outro lado, a história prévia de CF é frequente e, inclusive, pode ser um fator de bom prognóstico cirúrgico²². A EMT é a causa mais frequente de ELT em adultos e, discute-se na literatura, se a EMT é causa ou consequência de CF.²²Essa correlação é reconhecida, porém, controversa¹³ existem grandes lacunas sobre as relações causais. A conclusão é de que essa associação é rara. A etiologia da MTS é mais Complexa do que apenas um efeito das Crises Febris¹²⁴. Existem pessoas com EMT

que nunca tiveram uma Crise Febril e algumas sem crises epiléticas. Isso significa que a relação de causa e efeito entre Crises Febris prolongadas e EMT é Complexa. Além disso, parece haver uma associação entre um polimorfismo do gene SCN1A e a combinação de Crises Febris com MTS e epilepsia temporal que não está associada a outros tipos de epilepsia após Crises Febris.^{49,50}

Dois grupos separados abordaram essa questão, o FEBSTAT nos EUA¹²⁴ e o grupo de estado epilético de Londres.¹²⁵ Ambos os grupos identificaram anormalidades quantitativas de ressonância magnética (RM) sugestivas de edema agudo do hipocampo dentro de 5 dias do EMEF. A RM de acompanhamento em 4 a 8 meses no grupo de Londres mostrou recuperação do edema hipocampal, mas nenhuma evidência de esclerose mesial temporal (EMT). Um ano após Crise Febril Complexa, o grupo de Londres não encontrou crianças que tiveram EMEF com EMT. No acompanhamento de 1 ano, entre as crianças do FEBSTAT, nove (4,5%, IC 95% 2-8%) apresentaram evidências de esclerose do hipocampo não aparente em suas RM agudas. No entanto, é importante destacar que apenas quatro crianças no FEBSTAT que desenvolveram EMT tinham RM normal de outra forma e nenhuma evidência de atraso no desenvolvimento no momento do EMEF. A inclusão apenas dessas crianças resulta em uma incidência semelhante de EMT à identificada no estudo de Londres no acompanhamento de 1 ano. É possível que um período mais longo além de 1 ano seja necessário para o desenvolvimento de EMT após EMEF. Há três possibilidades que podem explicar a EMT: os pacientes nascem com cérebros normais e as CFs causam esclerose hipocampal; os pacientes nascem com EMT e, por isso, apresentam suscetibilidade aumentada a crises epiléticas, inclusive CFs; os pacientes nascem com anormalidades hipocampais que são agravadas pelas CFs prolongadas. Atualmente têm tentado elucidar essa discussão e, atualmente, há evidência de que patologia hipocampal pré-existente seja responsável por CFs focais e prolongadas, além de tornar o cérebro mais suscetível ao dano induzido pela própria crise.

Ainda não se compreende completamente o mecanismo pelo qual o *Status epilepticus* febril ou Crises Febris prolongadas podem influenciar no surgimento da epilepsia do lobo temporal. Estudos utilizando modelos animais¹⁴² podem ser esclarecedores nesse sentido. Observou-se que Crises Febris prolongadas em experimentos causaram danos temporários nos neurônios. Estes neurônios afetados

estavam na mesma região onde, em humanos, se observa a perda de células e gliose associadas à esclerose temporal mesial (ETM). No entanto, apesar dos danos, os neurônios não foram completamente destruídos, conforme indicado por contagens neuronais, e não houve observação de apoptose aguda mesmo após uma hora de crises epiléticas¹⁴². Além disso, não houve evidência de neuro gênese após as crises epiléticas, e o crescimento de fibras musgosas foi mínimo, indicando que isso provavelmente não está relacionado ao processo de desenvolvimento da epilepsia. Estudos humanos são correlativos e não podem distinguir entre um efeito causal das Crises Febris longas na epilepsia versus a possibilidade de que fatores pré-existent¹⁴² (genéticos ou adquiridos) possam incitar Crises Febris e epilepsia independentemente ou influenciar a probabilidade de que essas crises epiléticas levem à epilepsia límbica. Estudos em ratos submetidos a Crises Febris prolongadas experimentais no estágio de desenvolvimento do hipocampo que corresponde ao de bebês humanos, seguidos por monitoramento crônico de vídeo-EEG, demonstraram que uma minoria desses animais desenvolveu epilepsia límbica¹²⁶ entretanto epilepsia ou EEG anormal estavam ausentes nos controles e em ratos que experimentaram hipertermia na infância sem crises epiléticas, apoiando a noção de que a epilepsia era uma consequência direta das Crises Febris incitantes. Assim, pelo menos em modelos animais, crises epiléticas 'febris' prolongadas podem evocar epilepsia, fornecendo uma ferramenta para elucidar os mecanismos responsáveis, para descobrir biomarcadores para a epileptogênese e para definir janelas de oportunidade para intervenções terapêuticas e/ou preventivas. Claramente, se os processos epileptogênico que ocorrem no cérebro imaturo de roedores são diretamente análogos aos que ocorrem em crianças, permanece em grande parte desconhecido¹³⁶.

Após as Crises Febris prolongadas experimentais, ocorreram diversas alterações moleculares e funcionais que podem estar relacionadas à hiperexcitabilidade do hipocampo induzida por crises epiléticas.¹⁴² Já foi observada uma mudança persistente na expressão de genes específicos, como os canais iônicos e os receptores endocanabinoides. Essas Crises Febris prolongadas alteraram rapidamente a sinalização de cálcio nos neurônios do hipocampo, através da formação de canais AMPA permeáveis ao cálcio que não possuem a subunidade GluR2. Isso leva a uma série de cascatas intracelulares, resultando em alterações na expressão gênica. A mudança na expressão dos canais iônicos que regulam uma

corrente catiônica ativada por hiperpolarização que é essencial para a manutenção do potencial de membrana neuronal, oscilações subliminares e integração dendrítica. Essa alteração resulta em uma despolarização de rebote dependente da frequência em resposta a estímulos hiperpolarizantes. Outra alteração causada por Crises Febris experimentais prolongadas que resulta em hiperexcitabilidade é a modificação da sinalização endocanabinoide. Basicamente, as crises epiléticas aumentam o número de receptores canabinoides tipo 1 pré-sinápticos, o que aumentam a inibição retrógrada da liberação de GABA, promovendo a hiperexcitabilidade. É possível que muitas outras alterações persistentes na expressão gênica sejam identificadas após Crises Febris experimentais e, talvez, após Crises Febris prolongadas em humanos. É provável que mecanismos regulatórios comuns sejam responsáveis por essas mudanças, e que a alteração resultante na excitabilidade intrínseca dos neurônios e na resposta dos neurônios aos estímulos da rede contribuam para o desenvolvimento de um estado de hiperexcitabilidade associado a crises epiléticas espontâneas.

Scheffer e colaboradores¹²⁷ descreveram várias famílias australianas com um transtorno que inicialmente chamaram de "epilepsia generalizada com Crises Febris mais (GEFS+)" Epilepsia generalizada com Crises Febris Plus. Desordem genética com fenótipos clínicos heterogêneos. O nome foi alterado para "Epilepsia Genética com Crises Febris mais" (ainda GEFS+) porque a epilepsia associada pode ser focal⁵⁰.

Esse distúrbio é tipicamente herdado com dominância autossômica e penetração variável. Cerca de um terço dos membros da família afetados têm apenas Crises Febris, embora tendam a recorrer bem depois dos 5-6 anos de idade, até mesmo na adolescência⁵⁰. Cerca de um terço desenvolve algumas crises epiléticas tônico-clônicas afebris generalizadas na infância com remissão na adolescência, por volta dos 12 anos. O terço restante pode ter uma variedade de epilepsias generalizadas, incluindo ausência na infância e epilepsia mioclônico-astática. Além disso, algumas famílias incluem pacientes com epilepsia focal, particularmente epilepsia do lobo temporal, de gravidade variável, raramente podem desenvolver síndrome de Dravet, embora a maioria dos pacientes com Dravet tenha mutações *de novo* no SCN1A e não sejam membros de famílias GEFS⁵⁰

Estudos genéticos de famílias GEFS+ descobriram que muitas, mas não todas, têm uma mutação no SCN1A. Claramente, essas mutações são herdadas com dominância autossômica e cerca de 80% daqueles com uma mutação terão algum

tipo de distúrbio de crise, conforme descrito acima. Permanece incerto o porquê os membros afetados podem ter uma variedade tão grande de distúrbios de crise⁵⁰. Algumas famílias com GEFS+ foram relatadas como tendo mutações nos genes do canal de sódio neuronal voltagem-dependente SCN2A e SCN1B. Alguns outros foram demonstrados a ter mutações nos genes da subunidade do receptor GABA(A) (GABRG2 e GABRD). Portanto, a síndrome GEFS+ pode surgir de uma variedade de mutações diferentes, embora as mutações no SCN1A predominem e a etiologia genética para muitas famílias permaneça desconhecida atualmente. A proporção exata de famílias com GEFS+ sem uma mutação conhecida não é facilmente estudada, particularmente porque o diagnóstico de GEFS+ em famílias pequenas pode ser difícil⁵⁰.

A tendência atual na compreensão da epilepsia sugere que não existe uma relação direta de causa e efeito entre as Crises Febris, especialmente as Complexas, e o desenvolvimento subsequente de epilepsia^{132,136}. Entende-se que a epilepsia não é consequência de Crises Febris prolongadas e frequentes. Ao contrário, acredita-se que tais crises mais frequentes e Complexas ocorram em pacientes que já possuem uma predisposição anterior, muitas vezes de origem genética, devido a mutações epileptogênicas. Estes pacientes, conseqüentemente, desenvolverão epilepsia ao longo dos anos¹²⁷.

2.6.2 Recorrências

Embora as Crises Febris geralmente ocorram como eventos únicos e isolados, aproximadamente 30 a 40% das crianças que apresentam uma Crise Febril fazem recorrência do quadro^{3,4,7,12,22,17}. a taxa de recorrência aumenta para 50% se a Crise Febril inicial ocorre em uma criança com menos de um ano de idade, sendo mais comum entre seis meses e três anos de idade. Em um estudo de 1994 com um total de 2.496 crianças⁸⁹ com 1.410 episódios de crises recorrentes neste estudo, 32% tinham pelo menos um, 15% tiveram pelo menos dois e 7% tinham três ou mais crises recorrentes após uma primeira Crise Febril. O risco de crises recorrentes foi maior entre as idades de 12 e 24 meses. A recorrência é mais comum nos primeiros 6 a 12 meses após o primeiro episódio de Crise Febril^{6,17,22}. As recorrências tendem a ficar menos frequente com o aumento da idade. Segundo Nelson e Ellenberg, 50% das crianças apresentam a segunda Crise Febril até seis meses após a primeira, 75% em

um ano e 90% em dois anos⁶. Daqueles que experimentam uma segunda Crise Febril, o risco de recorrência aumenta 2 vezes. As chances de recorrência aumentam de 30% para 50% quando o primeiro episódio ocorre antes de a criança completar um de idade.

Inúmeros autores estudaram os fatores preditivos para recorrência de CF. Os preditores de Crises Febris recorrentes descritos incluem: história de crises focais, prolongadas e múltiplas, infecção viral da Influenza A, duração da febre menor do que uma hora antes da primeira CF, história familiar de Crises Febris e epilepsia, idade de início precoce da Crise Febril, temperatura mais baixa no início momento da crise e história de Crises Febris iniciais Complexas e tempo curto entre o início do pico febril e a crise. Quanto à idade, todos concordam que CF no primeiro ano de vida correlaciona-se com grande risco de recorrência. Alguns autores, todavia, acreditam que o período de maior risco não se restringe aos primeiros 12 meses e que o prazo deve ser estendido para 15 ou 18 meses²². Quanto à história familiar, há aqueles que consideram como fator preditivo de recorrência a história familiar de CF em parentes próximos, enquanto outros levam em consideração qualquer história familiar de crise, tanto CF quanto epilepsia. Em relação à duração da febre, quanto menor o tempo, maior o risco de recorrência. A curta duração da febre geralmente está associada à baixa temperatura, denotando o menor limiar convulsígeno²².

Crianças não tratadas e sem fatores de risco apresentam baixo risco de desenvolver episódio recorrente (10%). Crianças não tratadas, com um ou dois fatores de risco apresentam taxa de recorrência de 25 a 50%, enquanto três ou mais fatores de risco presentes aumentam essa taxa para 50 a 100%. Crianças de alto risco para recorrência, tratadas com diazepam profilático, que apresentam um ou mais fatores de risco, são beneficiadas, com redução do risco de recorrência de 75 a 100% para 10 a 15%⁵.

No estudo de Leung e colaboradores¹⁰⁸, o risco de recorrência foi de 15% a 70% após 2 anos da Crise Febril inicial e recorrência foi maior para pacientes com menos de 18 meses, aqueles com febre baixa, curta duração da febre prévia ao início da crise ou com histórico familiar de episódios de febre alta. A idade jovem no início, histórico familiar de Crise Febril em parente de primeiro grau, baixa temperatura no início da crise e curto intervalo entre o início da febre e a crise inicial foram fortes preditores independentes de Crises Febris recorrentes. A definição da Crise Febril

como Simples ou Complexa não foi identificada como um risco de recorrência, mas Crises Febris Complexas aumentaram o risco de desenvolver epilepsia.¹⁰⁸

Em estudos prospectivos de coorte de classe III¹³, 428 crianças foram estudadas e acompanhadas por cerca de 2 anos. Um total de 136 crianças (31,8%) teve Crises Febris recorrentes. A idade jovem no início, histórico familiar de Crise Febril em parente de primeiro grau, baixa temperatura no início da crise e curto intervalo entre o início da febre e a crise inicial foram fortes preditores independentes de Crises Febris recorrentes. Em outro estudo¹²⁸ descritivo transversal de classe III, 259 crianças foram estudadas, e 33 (12,7%) foram diagnosticadas com C Complexas. Dessas 259 crianças, as crises epiléticas recorreram em 140 crianças (54%). A natureza da crise inicial, seja focal ou prolongada, não aumentou o risco de desenvolver Crises Febris recorrentes no futuro. Outro estudo de coorte prospectivo de classe III¹²⁹ destacou a importância do histórico familiar detalhado para avaliar o risco de recorrência de Crises Febris. estudo, 142 crianças com Crise Febril inicial entre 6 meses e 6 anos foram incluídas e acompanhadas por cerca de 2 anos. Destes, 31% tiveram uma recorrência e 16% tiveram duas recorrências. O histórico familiar de Crise Febril em parente de primeiro grau aumentou significativamente o risco de recorrência de 27% para 52% em 2 anos de acompanhamento. Em outro estudo prospectivo de coorte de classe III,¹³⁰ 236 crianças com a primeira Crise Febril foram acompanhadas por mais de 1 ano para identificar fatores de risco. O sexo masculino e agrupamentos de crises epiléticas na apresentação inicial foram estatisticamente significantes para aumentar a recorrência de Crises Febris. Em outro estudo prospectivo de Berg e colaboradores³³ a associação entre as características de Crises Febris Complexas na primeira e recorrente Crises Febris e fatores para prever o resultado foi estudada em um total de 668 crianças, sendo 428 com a primeira Crise Febril Complexa e 240 crianças com Crises Febris recorrentes. Foi encontrada uma forte correlação entre recorrência e foco ou duração prolongada para Crises Febris. No entanto, a Crise Febril Complexa inicial não foi associada à probabilidade de que a Crise Febril recorrente fosse Complexa. No entanto, em crianças com Crises Febris recorrentes, as características Complexas tendiam a recorrer. Civan e colaboradores¹⁷ encontraram a apresentação das Crises Febris como uma única com uma taxa de 60% a 70%. Apenas 10% dos pacientes têm três ou mais crises epiléticas. No estudo, o seguimento médio dos pacientes após a primeira crise foi de

29,74 ± 3,52 meses. A recorrência foi observada em 40% da amostra e em 62,5% dos pacientes cuja idade na primeira crise era <12 meses. Os autores concluíram que a primeira crise antes dos 12 meses e o tempo entre o início da febre e a crise inferior a 1 hora aumentaram o risco de recorrência ter crises epiléticas nas primeiras horas após o início da febre aumentou o risco de recorrência de crises em 6,65 vezes, e uma crise com duração menor que 15 minutos aumentou o risco de recorrência em 2,47 vezes.

2.6.3 Déficit neurológico

Raramente as Crises Febris causam danos cerebrais¹¹⁸ e, com exceção dos países em desenvolvimento, não há casos documentados de mortes relacionadas à Crise Febril em registro¹¹⁹.

Historicamente, as CFs foram estudadas por meio de grandes estudos epidemiológicos. Os estudos iniciais não excluíram crises epiléticas associadas a distúrbio neurológico subjacente e o prognóstico foi pessimista devido aos critérios de inclusão.

Atualmente é amplamente aceito que Crises Febris curtas não estão associadas a um aumento do risco de comprometimento neurológico ou cognitivo e apresentam saúde e desenvolvimento normais após o evento, apresentando mesmas habilidades cognitivas que seus irmãos não afetados ou controles baseados na população, embora haja um pequeno aumento do risco de desenvolver crises epiléticas afebris. Isto é mais controverso para crianças com crises prolongadas, recorrentes e EMEF³. Em relatos de casos de danos cerebrais permanentes ou graves após uma Crise Febril, o diagnóstico foi complicado por encefalite ou encefalopatia subjacente que provavelmente foi a verdadeira causa da deficiência neurológica. Raramente¹⁴⁰, Crises Febris de gravidade e duração incomuns, associadas a febres extremamente altas, podem resultar em sequelas neurológicas; O risco de problemas neurológicos duradouros também é mínimo com Crises Febris Complexas, no entanto, deve-se considerar os possíveis fatores subjacentes que causaram as características Complexas da crise¹⁴⁰. O estado de mal epilético febril, como qualquer crise prolongada, pode resultar em danos cerebrais, especialmente se as terapias anticonvulsivantes foram administradas muito tarde ou em quantidades inadequadas³⁰.

Um estudo realizado pela National Collaborative Perinatal Project (NCP) ^{32,132} e outro estudo britânico ¹³³ relatam não haver evidência de que CFS possa levar a prejuízo do desempenho acadêmico, inteligência ou comportamento, entretanto outro estudo de coorte prospectivo realizado com crianças que apresentavam a primeira CF observou que o atraso no desenvolvimento está associado à CF prolongada. Há maiores frequências de atrasos no alcance de marcos motores do desenvolvimento em crianças com CF longa versus curta. ³²

O estudo NCP ¹³² recrutou 55.000 mães antes de darem à luz e acompanhou as crianças até os 7 anos de idade. Havia 431 pares de irmãos, discordantes para Crises Febris. Aos 7 anos, suas pontuações no Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) (uma medida geral de inteligência) e no Wechsler Adult Intelligence Scale (WRAT) (uma medida de desempenho escolar) eram idênticas, a menos que fossem conhecidas por serem neurologicamente anormais antes da Crise Febril. Os testes WISC são instrumentos psicológicos utilizados para avaliar a inteligência de crianças e adultos, respectivamente. A Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, projetada para crianças e adolescentes entre 6 e 16 anos. Esta escala mede diferentes aspectos da inteligência e fornece um Quociente de Inteligência (QI) geral, bem como pontuações em áreas específicas, como compreensão verbal, raciocínio perceptivo (anteriormente conhecido como organização perceptiva), memória de trabalho e velocidade de processamento ¹³². A Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, destinada a pessoas a partir dos 16 anos. Assim como o WISC, o WAIS avalia várias facetas da inteligência e fornece um QI total, além de pontuações em áreas como compreensão verbal, raciocínio perceptivo, memória de trabalho e velocidade de processamento ¹³².

O estudo britânico acompanhou uma coorte de 14.676 crianças no Reino Unido que nasceram todas durante a mesma semana. Durante o acompanhamento aos 10 anos de idade, aqueles com Crises Febris tiveram pontuações idênticas em testes intelectuais e comportamentais padronizados àqueles sem Crises Febris. Uma coorte de 900 recém-nascidos na Finlândia citado por Mewasingh ²¹ foi acompanhada até os 18 anos e, novamente, aqueles com Crises Febris não diferiram dos controles em desfecho intelectual.

No estudo de Londres, dentro de 6 semanas e ainda persistindo em 1 ano após o EMEF, as crianças apresentaram resultados semelhantes de cognição, habilidades

motoras e linguagem em comparação com as médias normativas da população de controle nas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, mas com pontuações mais baixas do que os controles em desenvolvimento típico¹³⁴. O estudo FEBSTAT descobriu que as pontuações das subescalas de Bayley eram semelhantes após 6 semanas entre crianças com EMEF quando comparadas com crianças com Crises Febris Simples. No entanto, no acompanhamento de 1 ano, as pontuações foram mais baixas no grupo com EMEF¹³⁵. No estudo de Londres, dentro de 6 semanas e ainda presente em 1 ano após o EMEF, também foi constatado que as crianças tinham memória de reconhecimento prejudicada. Avaliados exames de imagem dos pacientes com EMEF desta coorte e foi sugerido que há alterações agudas na substância branca após o EMEF com 'normalização' observada em 1 ano, seguida por mudanças na microestrutura da substância branca e aumentos aparentes da estrutura restante 9 anos após a EMEF. Uma possível especulação sobre essas descobertas é uma mudança adaptativa para maximizar a organização eficiente após a interrupção da maturação normal da substância branca. O fato de os resultados funcionais cognitivos e de memória 9 anos após a EMEF estarem dentro da faixa média das normas populacionais dá algum apoio a esta especulação²¹

Em um estudo de coorte de base populacional em Roterdã, CFs recorrentes foram significativamente associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de vocabulário atrasado. Outros estudos mostraram relação de crises frequentes e prolongadas com transtorno autista, alteração da coordenação e deficiência intelectual¹⁰⁸.

Estudos relacionando Crises Febris com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade mostraram resultados contraditórios. Assim, crianças com CF prolongado são mais propensas a serem neurologicamente anormais do que crianças com CF única, curta e não focal.

O estudo de Ipek e colaboradores em 2021¹³⁶ com 203 crianças com Crise Febril analisou a relação entre as CFs na infância e comprometimento cognitivo e encontrou uma relação negativa entre a idade da primeira crise e a pontuação no subteste de linguagem do Denver Developmental Screening Test II (DDST II). Kolfel, citado em Ipek¹³⁶ observou uma diminuição na inteligência não verbal de pacientes com CF prolongada em comparação com FCs Simples e um grupo controle. O estudo de Tsai, também citado por Ipek¹³⁶ também destacou que crianças com FC

complicada tinham escores de inteligência mais baixos que um grupo controle saudável. Outro estudo muito importante sobre as consequências das Crises Febris prolongadas é o de um estudo epidemiológico e clínico baseado na população de crianças de uma área geográfica no norte de Londres, Inglaterra. O Estado de Mal Epiléptico Febril foi documentado como a causa mais comum de *status epilepticus* em crianças pequenas. Os achados de ressonância magnética incluíram alterações reversíveis na substância branca. A perda de volume do hipocampo foi documentada ao longo do tempo em 80 crianças, em 20-30% das crianças com Estado de Mal Epiléptico, independentemente da etiologia¹³⁷. Testes neuropsicológicos de um subgrupo de pacientes com EMEF mostraram uma diminuição significativa, possivelmente permanente, na memória de reconhecimento em comparação com os controles quando os testes foram realizados logo após o EMEF e um ano depois. A perda de memória estava relacionada à perda de volume do hipocampo.¹³⁴

Num estudo retrospectivo de base populacional, investigadores dinamarqueses descobriram recentemente o risco de doença mental foi de 30% naqueles com Crises Febris, em comparação com 17% nos indivíduos não afetados¹³⁸. Este valor (17%) foi obtido pelos autores analisando internações por transtornos psiquiátricos durante esse período. É notável que há um aumento gradual no risco de epilepsia e de doença psiquiátrica com cada Crise Febril adicional³⁷. Crianças com uma única Crise Febril tiveram um risco sete vezes maior de diagnóstico de epilepsia antes dos 5 anos de idade (taxa de risco 7,11), enquanto três ou mais Crises Febris aumentaram esse risco em 42 vezes (taxa de risco 42,06). Existem pelo menos duas possíveis interpretações desses dados²¹. A primeira é que cada Crise Febril está causando lesão cerebral e que essa lesão é cumulativa. Se isso for verdadeiro, isso implicaria que a prevenção de Crises Febris seria fundamental para minimizar esses desfechos adversos. As únicas estratégias comprovadas para prevenir efetivamente Crises Febris são o uso regular de fármacos anticonvulsivantes, uma vez que o manejo precoce e agressivo da febre tem mostrado efeito limitado. Dado que o primeiro está associado a efeitos colaterais que podem prejudicar a qualidade de vida, esses aspectos precisam ser considerados ao serem considerados como uma opção terapêutica. A segunda interpretação dos achados do estudo poderia ser devido à suscetibilidade genética a Crises Febris. A priori, é possível que uma suscetibilidade genética a Crises Febris também seja uma suscetibilidade genética a transtornos psiquiátricos.²¹ Nesse

contexto, a prevenção de Crises Febris provavelmente não teria um impacto significativo nos desfechos psiquiátricos. Além disso, não está claro, devido à natureza retrospectiva desse estudo, se todas as crianças estavam com desenvolvimento neurológico e neurológico típicos no momento das Crises Febris. Essa questão de definição pode ser relevante como um preditor de desfechos³⁷. A inter-relação entre atraso do desenvolvimento, estado de mal epiléptico, crises focais e recorrentes possivelmente não se configura como uma relação direta de causa e efeito. Em vez disso, sugere-se que essa associação seja consequência de uma predisposição geneticamente determinada. Pacientes que possuem causas genéticas para algum tipo de atraso no desenvolvimento podem, de fato, apresentar mutações mais epileptogênicas. Tais mutações podem alterar o equilíbrio dos neurotransmissores, facilitando a ocorrência de crises³⁷.

CFs também podem aumentar o risco de síndrome de Tourette subsequente e em contraste com a crença anterior de que não existe associação entre CF e morte súbita, estudos recentes mostram o contrário.

A mortalidade por Crises Febris é muito rara²¹ - tão rara que é difícil citado por avaliar com precisão. Um grande estudo de coorte⁶² na Dinamarca Mewasingh²¹ examinou as taxas de mortalidade em 1,6 milhão de crianças. Houve um ligeiro aumento na mortalidade (razão de taxa de mortalidade ajustada de 1,99) durante os dois anos após uma Crise Febril Complexa, embora isso fosse pelo menos parcialmente secundário a anormalidades neurológicas e epilepsia subsequente, mas nenhum aumento significativo entre aqueles com Crises Febris

Um estudo retrospectivo recente citado por Mewasingh²¹ avaliou o papel potencial da Crise Febril na síndrome da morte súbita devido à crise (SUDEP).⁴ Os autores revisaram 622 casos consecutivos de morte infantil de 2001 a 2017, com idades entre 1 e 17 anos, de 18 países, incluindo o Brasil. Os achados foram de uma prevalência significativamente maior de Crises Febris de 28,8% (IC 95% 23,3-34,2%) entre os casos de SUDEP e em morte súbita explicada na infância de 22,1% (IC 95% 14,8-29,3%), em contraste com uma prevalência geral na população de Crises Febris de 2% a 5%. No entanto, as Crises Febris neste estudo foram definidas de forma ampla e provavelmente incluíram crianças com outros distúrbios neurológicos significativos. Irmãos de casos de morte súbita sem causa definida não morreram prematuramente durante um acompanhamento sugerindo uma maior vulnerabilidade

à morte súbita em crianças com Crises Febris. É improvável que a Crise Febril em si seja responsável por esse desfecho, dada a natureza benigna da Crise Febril em todos os outros domínios avaliados. No entanto, é possível que haja uma predisposição genética subjacente tanto para Crises Febris quanto para SUDEP.⁴² Embora seja possível, isso não explica por que a Crise Febril predisporia a taxas mais altas de morte súbita explicada na infância. Dada a implicação dos resultados, é essencial que esses achados sejam corroborados por estudos adicionais que definam a epidemiologia e o espectro de fatores de risco.

Embora as Crises Febris geralmente não causem déficits neurológicos, há um risco de ter Crises Febris recorrentes e potencialmente um risco de desenvolver crises afebris recorrentes após uma Crise Febril inicial. Isso levantou a questão de se as Crises Febris, principalmente as Complexas, focais e recorrentes, são uma forma distinta de epilepsia. A literatura sempre foi e continua a ser dividida. No entanto, por definição, um diagnóstico de "epilepsia" em uma criança com Crises Febris só deve ser aplicado se as crises afebris se desenvolverem e se tornarem recorrentes⁴. Os estudos mostraram que a probabilidade de isso ocorrer varia de acordo com vários fatores, incluindo as características da crise inicial e a história familiar/genética.

2.7 Tratamento

Na população infantil, as crises costumam causar ansiedade e incerteza nos pais e profissionais de saúde, principalmente por causa de suas implicações e significados futuros. Portanto, é essencial orientar os pais sobre como agir durante a crise, sobre a evolução benigna da condição e sobre a possibilidade de tratamento preventivo para minimizar o risco de recorrências. O tratamento da Crise Febril engloba fase aguda, profilaxia e orientação aos familiares⁶. As consequências de crises longas e recorrentes que teoricamente, poderiam ser alteradas com terapêutica eficaz seriam: 1- declínio do QI; 2- o aumento do risco de epilepsia; 3- risco de Crises Febris recorrentes; e 4- morte. Nenhuma dessas consequências foi observada em crianças que tiveram Crise Febril Simples, exceto naquelas crianças que tinham anormalidades neurológicas antes de sua primeira²²

2.7.1 Tratamento durante a Crise Febril:

A maior parte das crises termina antes dos pacientes chegarem ao pronto-atendimento e o médico na maioria das vezes avalia a criança já no período pós-ictal⁶. O manejo inicial de uma Crise Febril envolve garantir a segurança da criança durante a crise e fornecer cuidados de suporte. É importante reconhecer os sinais de alerta, que são úteis para decidir se é necessário um manejo adicional e identificar os sinais e sintomas que predizem o risco de uma doença grave. O aconselhamento parental é uma parte crucial do tratamento, pois as Crises Febris são, em grande parte, benignas. Muitos pais temem que seus filhos possam morrer quando presenciam o primeiro episódio de Crise Febril. Devemos alertar quanto à benignidade do quadro, à possibilidade de recorrência e ao risco levemente aumentado de desenvolver epilepsia no futuro, mas sempre com o objetivo de que a criança leve uma vida normal. Durante a ocorrência da crise, algumas das medidas a serem orientadas aos pais são que eles devem tentar manter a calma, proteger contra traumas durante o período ictal, impedir que se coloque algum objeto na boca da criança, posicionar lateralmente o paciente para prevenir aspiração de saliva e monitorar o tempo de crise. Por fim, os pais devem ser alertados quanto à relação entre vacinação e Crises Febris, mas encorajados a vaciná-las. Recomenda-se observação clínica por 48 horas após vacina tríplice e sete a dez dias após vacinação contra sarampo⁶.

As Crises Febris ocorrerão em 4% das crianças sem fatores de risco, mas em 50% a 100% nas crianças com fatores de risco. É importante conhecer os fatores de risco para a recorrência de CF para aconselhar os pais ou cuidadores da criança e administrar anticrises de resgate em domicílio a crianças com um forte risco de recorrência. O pediatra deve educar a família que a fármaco deve ser considerada quando a Crise Febril dura mais de 3-5 minutos, pois o estudo FEBSTAT¹¹⁶ mostrou que as Crises Febris prolongadas são improváveis de parar espontaneamente. As Crises Febris geralmente são de curta duração e param por si próprias. A maioria tem duração limitada e não ultrapassa 5 minutos, portanto, nenhuma intervenção farmacológica deve ser realizada nesse primeiro momento.

Caso ultrapasse 5 minutos, o tratamento pode ser iniciado no próprio domicílio com o uso de fármacos benzodiazepínicos.^{5,6,22,139,140} O midazolam intranasal (0,2-0,5 mg/kg) foi considerado o fármaco de escolha para o manejo domiciliar pelos especialistas. Diazepam solução por via retal também pode ser administrado pelos

próprios pais, na dose de 0,5 mg/kg, podendo ser repetido, se necessário, após 5 minutos. midazolam bucal (0,5 mg/kg) é outra possível opção terapêutica. O midazolam demonstrou, através de ensaios clínicos randomizados, ser mais eficaz que o diazepam. Se a crise persistir em 10 minutos, a criança deve ser levada ao hospital e uma ambulância deve ser chamada. Nos Estados Unidos, o diazepam retal é o fármaco mais comumente usados para o tratamento fora do hospital de crises pediátricas.¹⁴⁰

Nos últimos anos, foram propostos diversos regimes e combinações de fármacos para tratar Crises Febris. Uma revisão da Cochrane de 2017⁸⁹ constatou que o tratamento contínuo com fenobarbital e o tratamento intermitente com diazepam, de forma profilática, foram eficazes na redução da recorrência de Crises Febris. No entanto, houve efeitos adversos em até 30% dos casos, levando os autores desaconselharem o uso desses fármacos. Da mesma forma, a Academia Americana de Pediatria² desaconselha o uso de fármacos anticonvulsivantes profiláticos contínuos e intermitentes para Crises Febris.

Na fase aguda, o tratamento é direcionado para identificar a causa subjacente da febre e seu manejo sintomático. O objetivo principal do tratamento é ajudar a criança a se sentir confortável, identificar e gerenciar altas temperaturas corporais e descartar causas mais graves de crises. É importante manter a criança com febre confortável e bem hidratada. Fármacos antipiréticos em doses adequadas e recomendadas podem ser usados para diminuir a febre das crianças. Sendo a febre a causa das Crises Febris, pareceria intuitivo que os agentes antipiréticos seriam valiosos na prevenção da recorrência, entretanto, a utilização intensa e rotineira de agentes antipiréticos preventivamente não se mostra eficaz na redução da incidência de Crises Febris recorrentes que o uso intermitente dos antipiréticos, quando um episódio febril é percebido². Nenhum estudo mostrou uma redução nas Crises Febris Simples recorrentes quando os antipiréticos são administrados no início da febre^{140,141}. Não é recomendado o uso de paracetamol e ibuprofeno juntos porque o benefício clínico de usá-los juntos é pequeno, aumenta o risco de erros de administração e overdose de fármacos, e transmite uma mensagem incorreta aos pais².

Vários ensaios demonstraram que os fármacos antipiréticos não tratam a crise em si e não reduzem o risco de recorrência de CF, tanto o paracetamol quanto os anti-inflamatórios não esteroidais já foram testados em estudos randomizados,

controlados, duplo cego, sem benefícios e revisão da Cochrane⁸⁹ não encontrou benefício dos antipiréticos para diminuir o risco de Crises Febris. A AAP² concluiu que "embora os antipiréticos possam melhorar o conforto da criança, eles não irão prevenir Crises Febris", portanto os pais e cuidadores devem estar cientes de que a administração de fármacos antipiréticos tem como objetivo aliviar o desconforto causado pela febre e infecção, melhorar o estado geral do paciente ao diminuir a temperatura. No entanto, um recente ensaio randomizado não cego japonês¹⁴¹ com 423 crianças com Crise Febril descobriu que o acetaminofeno retal administrado a cada seis horas por 24 horas reduziu significativamente a probabilidade de recorrência de curto prazo em comparação com nenhum antipirético (9,1% vs. 23,5%; $P < .001$; número necessário para tratar = 7).

Utilizamos⁶ a dipirona 10 a 25 mg/kg/dose em até quatro doses (máximo de 100mg/kg/dia), paracetamol 10 a 15 mg/kg/ dose em até quatro doses (máximo de 2,6 gramas por dia) e, em crianças maiores de seis meses, ibuprofeno 5 a 10 mg/kg/ dose de três a quatro vezes ao dia (dose máxima de 40 mg/kg em menores de 30 kg e 1200 mg acima deste peso). Os efeitos colaterais são raros e consistem em hepatotoxicidade (superdosagem paracetamol), acidose metabólica, insuficiência renal e coma (superdosagem ibuprofeno) e agranulocitose (uso de dipirona).⁶

A maioria das Crises Febris se resolve espontaneamente antes da apresentação ao departamento de emergência⁶. Para aquelas que não se resolveram, o consenso internacional é que um fármaco anticonvulsivante deve ser administrado para qualquer crise tônico-clônica que esteja ocorrendo há mais de 5 minutos. A criança em crise precisa de estabilização de emergência usando a abordagem ABCDE⁶ (Vias Aéreas, respiração, circulação, incapacidade e exposição/exame), e a crise deve ser interrompida com fármacos anticrises o mais rápido possível. Após a estabilização, os sinais vitais devem ser registrados: temperatura, frequência cardíaca e respiratória, tempo de enchimento capilar e glicemia. O manejo de episódios individuais de Crises Febris e EMEF deve seguir os protocolos padrão para o manejo de crises agudas e Estado de Mal não Febril, exceto para aqueles já diagnosticados com GEFS+ e DRAVET (atenção aos LOF, maioria dos casos), onde os bloqueadores dos canais de sódio, como a fenitoína, podem ser evitados²².

A classe de fármacos de primeira linha consiste nos benzodiazepínicos^{138,139}, como o lorazepam 0,1 mg/kg endovenoso (EV)- dose máxima 4 mg; diazepam (0,2 a

0,4 mg/kg/dose)- dose máxima 10 mg, via endovenosa (EV) e o midazolam (0,2 a 0,7 mg/kg, via endovenosa. No ambiente agudo, o lorazepam intravenoso em uma dose de 0,1 mg por kg é o tratamento de escolha para crises tônico-clônicas pediátricas agudas, entretanto não temos este fármaco disponível no Brasil até a presente data. Uma revisão⁸⁹ constatou que o lorazepam tão eficaz quanto o diazepam, com menos efeitos adversos e menos necessidade de agentes anticrises adicionais. Na ausência de acesso intravenoso, o midazolam, administrado por via bucal, intranasal ou intramuscular (midazolam 0,3-0,5 mg/kg via bucal, ou 0,2 mg/kg intranasal, ou 0,1-0,2 mg/kg IM), ou diazepam (Diazepam 0,5 mg/kg via bucal, ou 0,2 mg/kg intranasal, ou 0,5 mg/kg retal Dose máxima 20 mg), administrado por via bucal, intranasal ou retal , são alternativas razoáveis²².

A absorção retal do (Diazepam) DZP líquido é muito rápida, atinge o cérebro em minutos, tem quase a eficácia da administração endovenosa (EV) e é fácil de usar em casa pelos pais e no hospital^{138,139}. Concentrações plasmáticas anticrise são obtidas dentro de 2-4 minutos e muitos estudos não controlados documentaram um controle eficaz de crises agudas em Crises Febris e Afebris em casa e em ambiente hospitalar .Uma nova formulação de gel retal de DZP está agora disponível nos Estados Unidos, e sua eficácia profilática foi documentada em dois ensaios clínicos em crianças e adultos com epilepsia .Uma desvantagem do DZP é sua curta duração de ação. Lorazepam (LZP) retal, oral ou EV, clonazepam (CZP) retal, midazolam (MDZ) nasal) também são utilizados, mas em menor grau. Comparando DZP e LZP no tratamento de crises de curto prazo em crianças com crises afebris. Ambos os fármacos agem rapidamente, mas o LZP é ainda mais eficaz que o DZP por ter uma duração de ação mais prolongada .

MDZ é um BZD solúvel em água, que pode ser administrado como líquido pela via nasal. Em pH fisiológico, o fármaco torna-se lipossolúvel e é rapidamente absorvido. Administrado por via nasal demonstra controle eficaz de crises de curto prazo em crianças com epilepsia e Crises Febris. O midazolam bucal parece ser tão eficaz quanto o diazepam na redução do tempo de crise. Num estudo¹⁴², o midazolam intranasal foi mais eficaz que o diazepam retal em encerrar o estado epiléptico em crianças. No grupo diazepam, a crise de 60% dos pacientes parou aos 10 minutos, enquanto, 87% das crises pararam no grupo do midazolam intranasal em 10 minutos.

O Estado de Mal Epiléptico Febril raramente para espontaneamente e muitas

vezes requer mais de um fármaco anticrise. Doses repetidas de benzodiazepínicos podem ser administradas após 5 minutos. Fármacos anticonvulsivantes de segunda linha, como levetiracetam, fosfenitoína, valproato ou fenobarbital, podem ser necessários. Levetiracetam 60 mg/kg EV. Dose máxima 4500 mg; Fenobarbital 20 mg/kg EV. Dose máxima 1 grama; fenitoína 15 a 20 mg/kg; Fosfenitoína 20 mg de equivalentes de fenitoína EV. Dose máxima 1500 mg. Valproato 20-40 mg/kg EV¹³⁹.

Não há evidências disponíveis sobre a eficácia dos fármacos anticrises mais recentes, como gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina ou vigabatrina, no manejo de CFs¹³⁸.

A hospitalização para observação é necessária quando uma criança apresenta sinais e sintomas de alerta, a crise é prolongada, ocorre uma CF Complexa, há achados neurológicos residuais (como paresia de Todd), há suspeita de infecção grave, a fonte da infecção não está claramente determinada, a idade da criança é inferior a 18 meses, há risco de recorrência de crises e os pais ou cuidadores não são capazes de fornecer monitoramento regular logo após a CF e para famílias muito ansiosas^{2,5,3,22,138,139}.

2.7.2 Tratamento profilático

A evolução da CF é benigna, assim, o tratamento profilático em longo prazo é indicado somente em situações específicas. Muitos estudiosos são da opinião que não é essencial considerar a terapia preventiva para Crises Febris (CF) sob o argumento de que o quadro é benigno, o tratamento não alteraria o prognóstico e as crianças podem apresentar os efeitos colaterais do fármaco, mesmo usada de forma intermitente. Notamos, entretanto, que essa postura é praticamente impossível de ser adotada no nosso meio⁶, sobretudo pelos problemas familiares e psicológicos relacionados à crise epiléptica. Outro argumento favorável ao tratamento é o de que as crises epiléticas podem gerar traumas pelo início abrupto e podem eventualmente evoluir para EMEF. Portanto, para aqueles que acreditam que somente as crianças com um risco maior de recorrência deveriam ser tratadas, há uma incerteza sobre qual seria a abordagem terapêutica mais adequada: a prevenção contínua ou a prevenção intermitente com benzodiazepínicos⁶.

Crises Febris Simples são benignas e autolimitadas, sem evidência de evolução para epilepsia nem comprometimento do neurodesenvolvimento, e existe

consenso sobre a não indicação de tratamento farmacológico profilático para prevenção de recorrência destas crises, uma vez que o risco do uso de medicações é superior ao risco de um evento crítico. Apenas orientações e antitérmicos são indicados.^{2,3} De acordo com a ILAE em 2010 e orientação da Academia Americana de Pediatria de 2008: “A potencial toxicidade dos fármacos anticrises supera os pequenos riscos de uma Crise Febril Simples”^{2,3,4}

O tratamento farmacológico das crises Complexas é muito questionado na literatura, sem haver um consenso entre especialistas, podendo ser contínuo ou intermitente^{6,22}. A questão que se coloca na prática clínica é quem são as crianças que poderão ter várias CFs. Isto é importante, pois tratamento das Crises Febris é para este grupo que o tratamento profilático poderá ser considerado²² O tratamento é indicado em situações específicas geralmente é reservado para crianças que têm um alto risco de desenvolver epilepsia²², casos em que há 2 ou mais fatores de risco para recorrência; como, crises prolongadas maiores que 15 minutos; na presença de 2 ou mais crises anteriores; crises com curto intervalo de tempo (2 crises em 12 horas, 3 ou mais crises em 6 meses, ou 4 ou mais crises em 1 ano). Nesses casos, a recorrência diminui em 1/3 com o tratamento⁵.

Diante de tantas variáveis, precisamos fazer opções de quais fatores considerar como preditivos de recorrência, e conforme descrição de Guerreiro²² e colaboradores optamos pelos seguintes: idade inferior a 18 meses, história familiar de CF e duração da febre menor do que uma hora antes da primeira CF. Acreditamos que esses são os dados mais consistentes e de consenso, discutidos na literatura. Se a criança apresentar um ou mais desses fatores, a profilaxia pode ser considerada.

Um estudo encontrou um total de cinco fatores de risco para Crises Febris recorrentes quando não foi dada profilaxia¹⁴². Em ordem de poder preditivo, incluía idade jovem no início (4-5 meses), epilepsia em parentes de primeiro grau, Crises Febris em parentes de primeiro grau, muitos episódios febris subsequentes (creche) e uma primeira Crise Febril Complexa. Quanto maior o número de fatores de risco, maior a taxa de recorrência e vice-versa. Os itens tinham valores preditivos independentes, e cada fator contribuía separadamente para a taxa de recorrência. Crianças não tratadas sem fatores de risco apresentavam uma taxa de recorrência muito baixa (10%) dentro de 18 meses; crianças com um a dois fatores de risco apresentavam risco intermediário (25-50%), e aquelas com três ou mais fatores

apresentavam risco de recorrência muito alto (50-100%)⁵. Em um grupo semelhante de crianças com Crises Febris, dado diazepam intermitente profilático em momentos de febre, todos os grupos de risco apresentaram uma taxa de recorrência muito baixa (12%). Assim, a profilaxia intermitente reduziu o risco de recorrência daqueles com um ou mais fatores de risco. Quanto maior o risco de recorrência, melhor o controle das crises durante a profilaxia⁵.

Uma questão crítica é se o tipo de tratamento aplicado na infância tem algum impacto no resultado a longo prazo. Um estudo de acompanhamento de 12 anos baseado em hospital avaliou as funções intelectuais, cognitivas, escolares e motoras em 289 crianças randomizadas na infância para profilaxia intermitente (DZP na febre) ou sem profilaxia (DZP nas crises). No acompanhamento, ambos os grupos tinham QI verbal, QI de desempenho e QI total quase idênticos, habilidades cognitivas, desempenho escolar e função motora¹⁴³. Assim, o tipo de tratamento dado na infância não influenciou o prognóstico a longo prazo, e a prevenção de novas Crises Febris não pareceu melhor do que abreviá-las. Crianças com Crises Febris Simples e Complexas tiveram o mesmo prognóstico benigno a longo prazo. Quatro das cinco crianças com a maior duração de crises na série (60-100 min) tinham QI total normal (105,106,115,121) (uma criança não foi testada) e desempenho acadêmico normal.¹⁴³ Resta saber se o tratamento anticonvulsivante eficaz a curto prazo é melhor do que nenhum tratamento a longo prazo.

2.7.2.1 Tratamento profilático contínuo com fármacos anticrises

O tratamento contínuo é efetivo para a diminuição da recorrência, porém também não atua na prevenção da ocorrência de epilepsias^{5,6,22,145}. Atualmente desaconselhado pela ILAE e sociedades médicas pediátricas. Há quase um consenso universal de que a profilaxia a longo prazo com agentes anticrises, por causa dos efeitos colaterais, é justificada apenas em casos altamente selecionados, se for o caso, é indicado em situações muito restritas: Atualmente, há apenas uma condição clara para se indicar a profilaxia contínua. Isso ocorre quando a elevação da temperatura é tão rápida que a mãe ou cuidador não conseguem notar o surgimento da febre, e esta é detectada após a ocorrência da crise²². Outras indicações em que há suporte na literatura para seu uso são: falha na profilaxia intermitente e nas situações em que a primeira crise seja um Estado de Mal Epiléptico Febril. Todos

estes casos, felizmente, são raros e a profilaxia contínua é cada vez menos utilizada^{6,45,99}. Apesar de rara, quando houver a indicação da profilaxia contínua, a opção do fármaco deve ser feita com base no conhecimento dos possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer mais provavelmente em cada faixa etária²². Após a avaliação das características dos fármacos anticrises, os benefícios desses fármacos podem superar os riscos e ter um efeito certo na melhora do prognóstico. Isso é especialmente verdadeiro nos casos em que os pais estão profundamente preocupados com a recorrência das crises e ponderaram cuidadosamente os riscos dos fármacos anticrises.

Por muitos anos foi usado o fenobarbital (3 a 5 mg/kg/dia), que foi considerado eficaz em alguns estudos na prevenção de novas Crises Febris, no entanto para esse efeito seus níveis séricos precisam estar em concentrações terapêuticas, o que foi atribuído a uma série de efeitos colaterais inconvenientes, que podem ser graves o suficiente para suspensão do tratamento. Sintomas como hiperatividade, irritabilidade, hipersensibilidade e distúrbio do sono são comuns. Deve ser analisado ainda o aparente risco de decréscimo do quociente de inteligência (QI)²². O ácido valpróico (15 a 60mg/kg/dia) pareceu ser pelo menos tão eficaz na prevenção de Crises Febris Simples recorrentes quanto fenobarbital e significativamente mais eficaz que placebo. O ácido valpróico também é efetivo em uso contínuo, mas os efeitos colaterais devem ser considerados ao ser utilizado em crianças menores de 2 anos, apresenta risco de hepatite fulminante, efeito colateral raro, mas que limita o seu uso para uma entidade tão benigna como a Crise Febril. Além disso, outros efeitos adversos com o uso que limitam o seu uso são intolerância gástrica, ganho de peso e toxicidade renal. A aplicação clínica do ácido valpróico para prevenir a recorrência de Crises Febris complicadas e o desenvolvimento de epilepsia tem mais de 20 anos de história. Uma metanálise de Rantala e colaboradores¹⁴⁰ incluiu 9 estudos clínicos para avaliar a eficácia dos fármacos anticrises na prevenção da recorrência de Crises Febris. Os resultados mostraram que, em comparação com o grupo placebo, as crianças que tomaram valproato de sódio [odds ratio (OR) = 0,090, intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,010-0,780; P = 0,011] tiveram uma taxa de recorrência significativamente menor de Crises Febris.

Outros fármacos também foram testados, mas ou não preveniram a recorrência das crises. A carbamazepina e a fenitoína não são efetivas para prevenir recorrência de CF.

Li¹⁴⁴ e colaboradores descrevem que embora as Crises Febris complicadas tenham um bom prognóstico, elas podem causar graus variados de dano cerebral, alterações histopatológicas relacionadas e afetar negativamente a aprendizagem e a memória a longo prazo, e o manejo das Crises Febris complicadas e suas potenciais consequências a longo prazo envolve considerar a necessidade de tratamento anticrise porém nem todas as crianças com Crises Febris precisam de fármaco a longo prazo, mas certos fatores de risco podem indicar a necessidade de tratamento. Esses fatores de risco incluiriam a presença de características focais durante a crise, história familiar de epilepsia, exame neurológico anormal ou achados de imagem sugerindo lesão hipocampal. Nestes casos, fármacos anticrises podem ser prescritos para prevenir crises recorrentes e reduzir o risco de desenvolvimento de epilepsia, uma vez que a probabilidade de Crises Febris complicadas se transformarem em epilepsia é 3,6 vezes maior do que as Crises Febris Simples, e isso causa um grande ônus para indivíduos, famílias e sociedade¹⁴⁴.

O tratamento contínuo em crianças abaixo de 2 anos pode ser feito com o uso de fenobarbital na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, dividindo a dose diária em duas tomadas. A dose do valproato é de 15 a 60 mg/kg/dia, preferencialmente entre 20 e 50 mg/kg/dia. O tratamento é mantido por um período mínimo de 12 meses, podendo estender-se até os 5 anos de idade. A retirada do fármaco deverá ser lenta e gradual, realizada num período de 3 a 6 meses²². Em relação à CFC, uma revisão sistemática de 2017* mostrou eficácia do uso do fenobarbital e ácido valpróico, de forma contínua, na diminuição do risco de recidiva. Por outro lado, a carbamazepina aumentou esse risco não sendo indicada nos casos de CFs.^{5, 89}

Nos últimos anos, experimentos em animais e estudos clínicos sobre o uso preventivo de levetiracetam em Crises Febris complicadas confirmaram que o levetiracetam foi altamente eficaz na prevenção da recorrência de CFS e apresentou menos reações adversas que os fármacos anteriormente usados. Atualmente, o levetiracetam e o ácido valpróico são usados para promover a eficácia do tratamento preventivo de Crises Febris complicadas, melhorar o EEG anormal e como terapia pós-fármaco. Poucos estudos abordaram a situação comparativa. Nos resultados dos

ensaios clínicos do estudo de Li e colaboradores,¹⁴⁴ taxa livre de recorrência do grupo de ácido valpróico foi significativamente maior do que a do grupo de observação, mas a taxa livre de recorrência do grupo de levetiracetam não foi significativamente diferente da do grupo de observação. As proporções constituintes do número de pessoas com condições agravadas nos grupos de ácido valpróico e levetiracetam foram significativamente menores do que as do grupo de observação, sugerindo que o ácido valpróico e o levetiracetam podem prevenir as Crises Febris complicadas em certo grau. O ácido valpróico é mais eficaz do que o levetiracetam; a análise das taxas de melhora do EEG em cada grupo mostrou uma melhora significativa no grupo de ácido valpróico após um mês de tratamento. A taxa de melhora das lesões hipocâmpais após meio ano de tratamento com ácido valpróico foi significativamente maior do que a do grupo de observação, confirmando ainda mais a eficácia do ácido valpróico. A comparação da incidência de reações adversas nos grupos de ácido valpróico e levetiracetam mostrou que o ácido valpróico teve menos reações adversas do que o levetiracetam, o que sugere que o ácido valpróico é a opção mais segura.¹⁴

2.7.2.2 Tratamento profilático intermitente com fármacos anticrises

Como forma de minimizar os efeitos colaterais desses fármacos em profilaxia contínua, a proposta mais aceita atualmente quando se opta pelo tratamento profilático, é a de profilaxia intermitente com anticonvulsivantes, sendo os mais estudados os benzodiazepínicos. Eles apresentam boa tolerabilidade, sendo que 20% a 30% dos pacientes apresentam efeitos colaterais de leve a moderada intensidade, como sedação e aumento de secreção de Vias Aéreas, que são transitórios e não impossibilitam o uso do fármaco. Estas medicações apresentam baixo custo, boa adesão e ótimos resultados na prevenção das crises⁶ O tratamento tem sido usado extensivamente em muitas partes da Europa e no Japão por cerca de 20 anos. Na Dinamarca, cerca de 30.000 crianças foram tratadas com 150.000 doses de DZP imediatamente ou profilaticamente durante esse período. Apenas dois casos com problemas respiratórios benignos e nenhum caso de sequelas a longo prazo ou fatalidade foram relatados às autoridades.¹⁴⁵

No entanto, existem dados conflitantes sobre se o tratamento é eficaz. Revisando a literatura Offringa⁸⁹ encontrou diversos estudos evidenciam a eficácia dos benzodiazepínicos na profilaxia da recorrência da CF. Há, inclusive, trabalhos

comparando a profilaxia contínua com a intermitente, e esta se mostrou semelhante ou superior ao uso crônico do fenobarbital. Pelo menos 12 estudos documentam que a profilaxia intermitente com DZP reduz efetivamente a taxa de recorrência. Existem três estudos duplo-cegos, e seus resultados são conflitantes. Dois ensaios não mostraram eficácia da profilaxia intermitente com DZP, e um encontrou o tratamento eficaz. Porém a conclusão da metanálise recente baseada nesses três estudos concluiu que a profilaxia intermitente é ineficaz⁸⁹. No entanto, a conclusão é passível de debate. Os dois estudos inclusos e citados por Offringa que não mostraram efeito têm problemas metodológicos. O estudo de Autret e colaboradores é prejudicado por grave não adesão. Apenas uma das 15 crianças com recorrência recebeu DZP conforme prescrito antes da crise. Portanto, a falta de eficácia pode ter sido devida à má adesão ao protocolo, uma possibilidade não considerada se os dados forem analisados com base na intenção de tratar. O estudo de Uhari e colaboradores¹⁴¹ usou doses baixas e provavelmente ineficazes de DZP. A taxa de recorrência no grupo controle foi muito baixa, sugerindo que o grupo de estudo era um grupo de muito baixo risco, no qual a profilaxia com DZP mostrou ser ineficaz. Além disso, os dados de adesão não foram fornecidos. O estudo de Rosman¹³⁹ e colaboradores mostrou que a profilaxia intermitente com DZP foi eficaz em crianças com alta taxa de recorrência e ineficaz em crianças de baixo risco, também encontrado por Knudsen¹⁴³. Apesar das evidências conflitantes, é justificado concluir que a profilaxia intermitente com DZP parece ser eficaz na redução da taxa de recorrência, desde que doses suficientes sejam administradas, problemas de adesão sejam minimizados e crianças de muito baixo risco não sejam tratada⁸⁹.

Nas CFCs, a revisão sistemática concluiu que o uso intermitente de diazepam retal e clobazam via oral foi eficaz na profilaxia de recorrência de crises, mas não há evidências de que a prevenção da CF impeça o desenvolvimento de epilepsia⁵.

Em nosso meio, sugerimos, entretanto, que seu uso seja restrito aos casos com algum fator de risco para recorrência, e que a família seja orientada para que a profilaxia seja iniciada a qualquer sinal de adoecimento da criança; com um máximo de quatro doses consecutivas para evitar acúmulo do fármaco. O fármaco deverá ser suspensa aproximadamente 24 horas após o último pico febril. Foi estudada a eficácia do clobazam oral em dose aproximada de 1mg/kg/dia dividido em duas tomadas, com excelentes resultados. Pode-se utilizar as seguintes dosagens: 5 mg/dia em crianças

até 5 kg; 10 mg/dia em crianças com peso entre 5 e 10 kg; 15 mg/dia, de 11 a 15 kg; e 20 mg/dia se o peso ultrapassar 15kg 24. O uso do diazepam via oral na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, dividindo-se a dose em duas tomadas também foi estudado no nosso meio administrado por via oral, retal em solução ou em gel, ou por supositório. Embora a literatura internacional cite frequentemente o uso de diazepam retal, a via oral mostrou-se eficaz para prevenir recorrência de Crise Febril, é bem tolerada e de fácil manuseio^{6,22}.

O uso do fenobarbital na época da febre foi provado ser ineficaz, provavelmente por causa do atraso na obtenção de níveis séricos e teciduais apropriados.

Por fim, suspeitava-se que o zinco desempenhasse um papel nas Crises Febris porque os níveis de zinco no sangue e no líquido cefalorraquidiano são significativamente mais baixos em crianças que tiveram uma Crise Febril em comparação com uma crise afebril. No entanto, a revisão da Cochrane⁸⁹ não encontrou benefício da suplementação contínua de sulfato de zinco para prevenir Crises Febris.

Em conclusão, não existem fortes recomendações para fazer uso de profilaxia farmacológica na Crise Febril ou com fármacos antiepilépticas contínuas ou intermitentes, por causa da heterogeneidade dos estudos existentes, mas há uma evidência de benefício potencial com o tratamento com ambos os esquemas, embora não seja possível a concluir qual a melhor terapia¹⁴. O uso de fármacos anticonvulsivantes na prevenção da recorrência das CFCs não está bem estabelecido. A evidência que apoia o uso é limitada. A maioria dos estudos sobre esse tema, que mostraram a eficácia do tratamento intermitente com BDZ e com fármacos anticrises contínuas foi conduzido em Crises Febris Simples, com dados limitados disponíveis especificamente para Crises Febris Complexas. Os estudos não se concentraram especificamente em CFCs.⁸⁹

Deve-se adotar uma abordagem individualizada de risco-benefício, considerando as características específicas de cada paciente e as evidências disponíveis. ⁸⁹Embora um benzodiazepínico intermitente ou um anticrise contínuo tenham benefícios clinicamente dada a natureza benigna das Crises Febris, o uso rotineiro desses fármacos não é recomendado para reduzir a recorrência de Crises Febris.

Estudos prospectivos adicionais focados especificamente em Crises Febris Complexas e seus subtipos são necessários para entender melhor os benefícios potenciais dos fármacos anticrises profiláticos na prevenção da recorrência.

As CF são o tipo mais frequente de crises em pacientes pediátricos. A maioria das crianças tem um excelente prognóstico, e poucas desenvolvem problemas de saúde a longo prazo. O diagnóstico de CF é clínico, e é importante excluir infecções intracranianas, especialmente após uma CF Complexa. O tratamento consiste no controle dos sintomas e no tratamento da causa da febre. Pais e cuidadores frequentemente ficam angustiados e assustados após uma CF ocorrer e precisam ser devidamente informados sobre o prognóstico geralmente favorável, bem como orientados por profissionais de saúde sobre o manejo da febre da criança e da fase aguda da CF. Para evitar o abuso de testes diagnósticos e tratamentos, os pediatras e neurologistas devem estar adequadamente informados sobre o manejo de CF.

2.8 Febre, crises epilépticas e encefalopatias

“Crises Febris” são uma entidade bem descrita, são associadas à febre e são comuns em crianças. A maioria das crianças que as experimenta não desenvolve epilepsia. No entanto, algumas síndromes epilépticas podem iniciar com Crises Febris ou apresentar características similares a elas, e muitas vezes não diferenciáveis nos primeiros anos de vida. Há vários distúrbios que se caracterizam pela coexistência de febre e crises epilépticas⁴². Entre eles, infecções do sistema nervoso central, como meningite, encefalite e abscessos cerebrais. Deng e colaboradores¹⁴⁶ introduziram o termo "*FEVER-ASSOCIATED SEIZURES OR EPILEPSY*" (*FASE*) traduzido por “crises ou epilepsia associadas à febre”, para descrever condições clínicas marcadas por crises epilépticas ou epilepsia, frequentemente relacionadas à febre. Isto inclui as Crises Febris e seus diagnósticos diferenciais. Segundo Deng, a *FASE* abrange: CFs em suas variantes Simples, Complexas e o EMEF; Crises Febris Plus (FS+); a Epilepsia Mioclônica Severa Infantil (também conhecida como Síndrome de Dravet); a Epilepsia Genética com Crises Febris Plus (GEFS+); e a Síndrome de epilepsia ligada à infecção febril (*FIRE*S). Recentemente, estudos têm relacionado essas condições a mutações genéticas específicas⁴². Em crianças com *FASE*, febre e crises são as características principais. No entanto, avaliações clínicas, tratamentos e prognósticos variam consideravelmente para cada um desses distúrbios. Eles podem

variar desde CFs Simples e benignas até encefalopatias epiléticas do desenvolvimento ou crises prolongadas, como EMEF, que podem ter graves implicações neurológicas. Um histórico familiar de epilepsia, aquisição de marcos normais de desenvolvimento, breve duração das crises e rápida recuperação da consciência são indicativos de um prognóstico favorável.⁴² Crianças com supostas Crises Febris, mas que apresentam alterações no neurodesenvolvimento, Crises Febris Complexas e prolongadas ou crises recorrentes, EMEF pós vacinais, devem ser avaliadas para descartar uma condição de epilepsia precipitada por febre como diagnóstico diferencial de CFs. Um diagnóstico correto leva a um tratamento apropriado, prevenindo possíveis complicações graves.

2.8.1 Crises Febris plus

O termo Crise Febril Plus (FS+) foi inicialmente usado para descrever a síndrome com múltiplas Crises Febris) persistindo após os 6 anos de idade e apresentando crises tônico-clônicas generalizadas febris ou afebris.⁵² Mais recentemente, a designação de FS+ foi aplicada a indivíduos com início de Crises Febris antes de 3 meses ou após 6 anos de idade e ocorrência de ambas as crises tônico-clônicas generalizadas febris e afebris, limitadas à idade usual para CF (3 meses a 6 anos) ou ocorrendo fora desse período⁵². O termo não é globalmente aceito⁶ e os limites de idade para início de uma CF não encontram unanimidade na literatura.

2.8.2 Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epilética do desenvolvimento de início precoce. (MIM # 607208). Foi descrita pela primeira vez como Epilepsia Mioclônica Grave da Infância por Charlotte Dravet em 1978 e foi posteriormente renomeada como Síndrome de Dravet em 1989¹⁴⁷. Se manifesta como epilepsia intratável e atrasos no neurodesenvolvimento. SD foi incluída como parte das encefalopatias epiléticas do desenvolvimento, conforme relatado pelo grupo de trabalho da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE)¹⁴⁷. O termo 'encefalopatia epilética do desenvolvimento' é um fenômeno descrito como deterioração comportamental ou regressão juntamente com declínio cognitivo devido à atividade epileptogênica durante o período de maturação cerebral.¹⁴⁸ Esse termo indica a ideia de que a atividade epilética em si pode contribuir diretamente para

comprometimentos cognitivos e comportamentais adicionais além daqueles esperados apenas pela etiologia subjacente, e que a supressão da atividade epiléptica pode minimizar esse comprometimento adicional. A síndrome é incomum, com uma incidência relatada de 1 em 15.700 a 14 em 40.900^{147,148}. A base genética da SD foi descoberta em 2001 como uma mutação no canal de sódio dependente de voltagem, subunidade alfa-1 (SCN1A) no cromossomo 2q24.3¹⁴⁷. Outros genes associados ao SD incluem SCN2A (DEE 11, #613721, 2q24.3), SCN8A, SCN9A, SCN1B, PCDH19, GABRA1, GABRG2 (GEFS+ ou FS, familiar 8, #607681), STXBP1 (DEE 4, #612164), HCN1 (DEE 24, #615871), CHD2 (DEE94, #615369) e KCNA2. O gene SCN1A codifica nove subunidades alfa de canais de sódio voltagem-dependentes de mamíferos, e suas mutações são uma das causas mais comuns de crises relatadas em 70-80% dos pacientes com SD. Mais de 90% dessas mutações são novas, enquanto mutações familiares foram encontradas em apenas 5%-10%. As mutações SCN1A podem resultar em inibição de interneurônios inibitórios GABAérgicos, levando a uma excitação neuronal excessiva. De acordo com esta hipótese, a haploinsuficiência SCN1A que resulta em um canal de proteína codificado defeituoso NAV1.1 afeta várias partes do cérebro, incluindo o córtex, cerebelo, gânglios basais e hipotálamo, causando sinais clínicos, como crises epiléticas, ataxia, disfunção neuronal e distúrbios do sono¹⁴⁸.

O diagnóstico de SD é, predominantemente, clínico e a apresentação varia conforme a idade. Geralmente se manifesta inicialmente no primeiro ano de vida em uma criança normal com Crises Febris e afebris, focais (geralmente hemiclônicas) e tônico-clônicas generalizadas recorrentes, frequentemente prolongadas com EME. Outros tipos de crises, incluindo crises mioclônicas e ausências atípicas, aparecem entre 1 e 4 anos de idade. As crises geralmente são intratáveis e, a partir do segundo ano de vida, as crianças demonstram comprometimentos cognitivos e comportamentais. As crises desencadeadas por hipertermia; e desenvolvimento e exame neurológico normais no início com EEG e RM cerebrais normais com alterações progressivas. Evolutivamente, há desorganização e alentecimento da atividade de base e, em metade dos casos, surgimento de ritmo teta síncrono, com frequência de 4 a 5 Hz, nas regiões central e parietal. Descargas de espícula, espícula-onda, poliespícula e poliespículas-onda são registradas ora em projeção generalizadora ora com padrão multifocal.^{147,148}

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), as seguintes nove características clínicas podem ser determinadas ao longo do tempo(1) Histórico familiar de epilepsia ou Crises Febris;(2) Desenvolvimento normal antes do início das crises;(3) Crise antes de um ano de idade;(4) EEG com espículas e poliespícula generalizadas;(5) Epilepsia pleomorfa (mioclônica, focal, clônica, ausência e crises generalizadas);(6) Anormalidades focais ou foto sensibilidade precoce;(7) Retardo psicomotor após 24 meses;(8) Exacerbação das crises com aumento da temperatura corporal;(9) Aparecimento subsequente de ataxia, sinais piramidais ou mioclonia interictal após o início do retardo psicomotor.

A progressão da doença pode ser descrita em três fases distintas: 1. Fase Febril (Primeiro Ano de Vida): A doença começa com o início de uma CF antes da idade de 12 a 15 meses de vida em uma criança com crescimento e desenvolvimento normal. A maioria dos pacientes não apresenta crises até os cinco meses de idade, com a primeira crise geralmente ocorrendo entre cinco e oito meses.¹⁴⁸ Uma pequena minoria dos casos tem início no segundo ano de vida. A primeira crise está associada a febre em cerca de 60% dos casos. As crises associadas à febre podem ser generalizadas ou focais. Nesta etapa inicial, as crianças geralmente apresentam Crises Febris prolongadas. Estas crises podem ser clônicas, tônico-clônicas, generalizadas ou focais. Hemicrises clônicas prolongadas são frequentes. Ambos os sexos são afetados.^{147,148} A imunização pode ser um gatilho não específico para a primeira crise, levando a um início mais precoce, mas os casos que têm início com uma crise próxima à vacinação têm o mesmo desfecho que outras crianças com síndrome de Dravet. A vacinação desencadeia o aparecimento de crises em um terço dos pacientes.⁶¹ A sensibilidade das crises à febre pode persistir ao longo da vida. A ressonância magnética cerebral e o EEG inicialmente não apresentam anormalidades.

2. Fase de Agravamento (Até os 5 anos de idade): À medida que a criança cresce, a doença tende a se agravar, surgem diferentes tipos de crises, como ausências atípicas e mioclonia e crises focais. Além das crises, as crianças começam a mostrar sinais de atraso no desenvolvimento psicomotor, com desaceleração progressiva das habilidades do desenvolvimento intelectual e comportamental e progridem para uma grave incapacidade neurológica.

3. Fase de Estabilização (Após os 5 anos de idade): A partir dos 5 anos, as crises começam a se estabilizar, tornando-se menos frequentes. As crises que ocorrem são, em sua maioria, tônico-clônicas generalizadas

que acontecem principalmente à noite. Em alguns casos, podem ocorrer crises tônicas durante o sono. No entanto, nesse período, o atraso no desenvolvimento psicomotor torna-se ainda mais evidente¹⁴⁷. Com o passar dos anos, é comum a manifestação de distúrbios de personalidade, ataxia e disartria. Na idade adulta, a SD manifesta-se como persistente disfunção motora e cognitiva. A disfunção do sistema motor manifesta-se de forma progressiva como ataxia, tremores, disartria, sinais piramidais e extrapiramidais. A maioria dos pacientes desenvolve comprometimento cognitivo, integração motor-visual, percepção visual e disfunções executivas, juntamente com comprometimento da linguagem. Em termos comportamentais, as perturbações mais comuns na SD são autismo, TDAH, agressividade, irritabilidade, e dificuldades relacionais. Os pacientes manifestam distúrbios psiquiátricos, como agressividade, agitação, obsessividade, preservação e comportamento de acumulação. O comprometimento cognitivo e motor também influencia nas alterações comportamentais¹⁴⁸. Essas características afetam significativamente a vida social e o comportamento adaptativo do indivíduo podendo resultar em uma alta dependência durante a fase adulta. A doença está também associada a riscos elevados de mortalidade. Estes riscos podem surgir de complicações severas, como estados de mal epilético ou devido à morte súbita e inesperada associada à epilepsia (SUDEP). Pacientes com SD têm uma taxa de mortalidade aumentada, 10 a 15% morrem durante a infância¹⁴⁷.

A Síndrome de Dravet é uma condição complexa e multifacetada, exigindo uma abordagem abrangente no cuidado e no tratamento dos pacientes afetados. Em 2022 médicos especialistas e cuidadores de todos os continentes elaboraram o primeiro Consenso Internacional de SD¹⁴⁸. Nos últimos 10 anos, o SD tem sido diagnosticado em idades mais jovens, devido à maior conscientização dos neurologistas pediátricos e ao acesso aumentado aos testes genéticos, que estão se tornando parte da rotina clínica em muitas regiões. Um diagnóstico rápido é essencial para evitar terapias contraindicadas que podem exacerbar crises e impactar negativamente o desenvolvimento. Houve consenso entre o time de especialistas sobre apresentações clínicas que devem exigir teste genético para SD¹⁴⁸, incluindo bebês de 2 a 15 meses com a primeira crise hemiclônicas prolongada ou *status epilepticus* focal/generalizado de etiologia desconhecida no contexto de vacinação ou febre de causa desconhecida; não excluindo testes em outras situações, pois o SD pode se apresentar até os 19

meses de idade, com crises afebris breves e no contexto de atraso no desenvolvimento.

Quadro1. Características Clínicas da Síndrome de Dravet

Características da Síndrome de Dravet
A Síndrome de Dravet tem início típico entre 1 e 18 meses de idade. A apresentação clínica inicial em uma criança pequena é bastante característica:
<ul style="list-style-type: none"> - Crises generalizadas tônico-clônicas ou Hemicrises - hemiclônicas recorrentes são obrigatórias para o diagnóstico. Estas são muitas vezes prolongadas. - As crises mioclônicas são tipicamente vistas aos 2 anos de idade; - O estado de obtundação, as crises focais disperceptivas e as ausências atípicas são também típicas, mas geralmente ocorrem após os 2 anos de idade; ausências típicas e espasmos epiléticos são atípicos; - A hipertermia desencadeia crises na maioria dos pacientes; outros gatilhos podem incluir luzes piscando, banho, alimentação e esforço excessivo; - Desenvolvimento e exame neurológico normais no início - Ressonância magnética (RNM) de crânio normal e achados de eletroencefalograma (EEG) não específicos no início.
Em crianças mais velhas ou adultos não diagnosticados previamente e nos quais a história da primeira infância não é disponibilizada, o diagnóstico pode ser mais desafiador. Nestes pacientes, a síndrome de Dravet pode apresentar as seguintes características:
<ul style="list-style-type: none"> - Crises persistentes (focais e/ou generalizadas); - Estado recorrente epilético e estado de obnubilação menos frequentes com o tempo, podendo não ser observados na adolescência e na idade adulta jovem; - A hipertermia não é mais um gatilho para crises convulsivas na adolescência e na idade adulta; - Exacerbação da crise com o uso de fármacos que atuem nos canais de sódio; - Deficiência intelectual (tipicamente evidente na idade entre 18-60 meses); - Anormalidades no exame neurológico: tipicamente evidentes aos 3-4 anos de idade e incluem marcha do tipo Crouch (agachada), hipotonia e incoordenação, por perda de volume global de substâncias cinzenta e branca e atrofia ou esclerose de hipocampo; - A RNM de crânio é tipicamente normal, mas pode mostrar uma leve atrofia generalizada e/ou esclerose de hipocampo; - O EEG mostra desaceleração / lentificação difusa da atividade de base, muitas vezes, com descargas interictais multifocais e/ou generalizadas. Resposta foto paroxística pode ser vista.

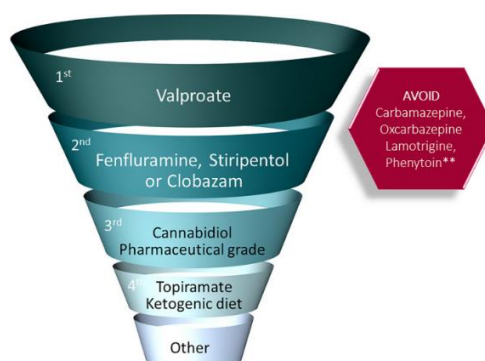
Em relação as comorbidades os especialistas¹⁴⁸ concordaram que estas evoluem com o tempo, incluindo deficiência intelectual, alterações de linguagem problemas de atenção, anormalidades na marcha, distúrbios psiquiátricos e problemas de sono. Porém o acordo sobre seu gerenciamento ideal foi limitado

Em relação ao tratamento das crises, novas medicações antiepiléticas específicas foram aprovadas (canabidiol, stiripentol e fenfluramina). A eficácia demonstrada desses fármacos "específicos para SD"¹⁴⁸apoia fortemente seu uso, porém a maioria das crianças pequenas com SD suspeito ou geneticamente comprovado ainda começa com um fármaco mais convencional (valproato e clobazam) em vez de um desses fármacos "específicos para SD". Em muitos aspectos, isso é justificado e prático devido à falta de acesso e ao custo dessas terapias. Pacientes com SD muitas vezes têm alguma resposta benéfica a um fármaco convencional; a decisão de adicionar ou mudar a terapia deve ser baseada no objetivo geral de minimizar crises e efeitos colaterais, reconhecendo que, para a maioria dos pacientes, a liberdade completa de crises permanece irrealista. Ácido valpróico,

clobazam, stiripentol e fenfluramina podem ser considerados como terapias de manutenção de primeira ou segunda linha para crises. Associação de valproato de sódio, stiripentol e clobazam parece ser efetiva em uma parcela significativa destes pacientes. Carbamazepina, fenitoína e lamotrigina devem ser evitados, devido a relatos de agravamento das crises. Figura 1 - Uma ressalva: *gain of function variants were associated with a reduction in seizures in response to sodium channel blocker treatment (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, lamotrigine or lacosamide)*

Um plano de resgate para emergências de crises continua sendo uma parte importante de um plano de tratamento abrangente. Embora houvesse consenso generalizado sobre o uso precoce de benzodiazepínicos para crises convulsivas, os agentes e formulações específicos devem ser adaptados a cada paciente. Isso deve incluir um plano de resgate em casa seguido por um plano de departamento de emergência, e para este último, apesar do principal mecanismo de ação da fenitoína ser um bloqueador do canal de sódio e em geral, fármacos bloqueadores do canal de sódio serem contraindicados, podendo piorar as crises e o desenvolvimento a longo prazo, houve consenso¹⁴⁸ de que fenitoína/fosfenitoína não é contraindicada como tratamento para Estado de Mal Epiléptico. Embora o foco do tratamento para SD seja frequentemente a redução das crises, é consenso entre clínicos e cuidadores que comorbidades não relacionadas a crises também devem ser tratadas. Ensaios recentes de terapias específicas para SD mostraram melhorias em funções como a cognitiva. Uma pesquisa indicou que a fenfluramina pode reduzir o risco de SUDEP, mas são necessárias mais investigações. Fármacos específicos modificadores da doença que tratam além das crises, estão em desenvolvimento.¹⁴⁸

Figura 1: Algoritmo para terapias na síndrome de Dravet. Houve consenso para o uso de ácido valpróico como terapia de primeira linha e para o uso de clobazam, fenfluramina ou stiripentol como terapia de primeira ou segunda linha. Também houve consenso quanto a fármacos contraindicados. A fenitoína pode ser útil para o *status epilepticus*. "Outros" inclui estimulação do nervo vago, levetiracetam, zonisamida, brometos, clonazepam e etossuximida (para ausências).



Fonte: International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome¹⁴⁸

A terapia dietética deve ser considerada após a falha de três ou quatro fármacos anticrises. A dieta cetogênica clássica foi recomendada para crianças de 6 anos ou menos e a dieta de Atkins modificada para adolescentes e adultos¹⁴⁸. Embora a estimulação do nervo vago tenha sido considerada uma opção terapêutica, o ácido valpróico, clobazam, stiripentol e dieta cetogênica, devem ser testados antes de tal terapia. A estimulação do nervo vago normalmente resulta em uma redução de <50% nas crises. A calosotomia e a lobectomia não tem papel terapêutico. A transição de cuidados de pediatria para adultos é crucial, pois pacientes SD adultos enfrentam desafios médicos que pediatras não estão aptos a tratar. Há barreiras notáveis nessa transição, e há uma demanda por especialistas para adultos com SD. Um guia de transição foi recentemente publicado para ajudar neste processo¹⁴⁸.

2.8.3 Epilepsia Genética com Crises Febris Plus +

A epilepsia genética com Crises Febris plus (GEFS+) é definida como uma síndrome epiléptica familiar em que os indivíduos afetados apresentam uma variedade de fenótipos epilépticos, variando de Crises Febris Simples e Complexas, com um curso geralmente benigno a SF+ e vários tipos de crises epilépticas, como crises de ausência, crises mioclônicas, crises atônicas, epilepsia mioclônica-astática e, raramente, encefalopatia epiléptica grave.⁴²O padrão de herança é principalmente autossômico dominante; entretanto, casos familiares de prováveis mutações novas e herança autossômica recessiva também foram relatados. A GEFS+ está associada a mutações nos genes SCN1A (DEE 6B não SD, #619317, SD #607208, FS, familiar 3^a, #604403 e GEFS+ tipo 2, 604403) e SCN1B (DEE52, #617350 e GEFS+ tipo 1, #604233), que são genes envolvidos no canal de sódio neuronal voltagem-dependente, e GABRG2 (DEE 74, #618396, FS, familiar 8 #607681 e GEFS+ tipo 3, #607681), da família de genes do receptor GABA-A. Uma análise clínica e genética de famílias com GEFS+ foi realizada em 409 pacientes por Zhang e colaboradores citados por Pavone.⁴² Estes autores obtiveram o as seguintes resultados, ampliando o fenótipo clássico: crises focais sem Crises Febris precedente em 16/409 (4%), epilepsias genéticas generalizadas clássicas 22/409 (5%) e CTCG afebris 9/409 (2%). CF foi o sinal clínico mais frequente em 178/409 (44%) pacientes, seguido por Crise Febril Plus 111/409 (27%). Um terço, 50/163 (31%), das famílias tinha uma variante

patogênica em um gene GEFS+ conhecido. Além disso, os autores propuseram adotar o termo "epilepsia genética com Crises Febris plus" ao invés de epilepsia generalizada com Crises Febris plus. Recentemente uma outra variante, CHRNA4 foi relatada como possível causa de discinesia paroxística cinésica e GEFS+⁴². Entre nove famílias com epilepsia generalizada com Crise Febril Plus, Singh e colaboradores, citados por Pavone⁴² encontraram 91 indivíduos com histórico de crises e 63 com crises consistentes com o diagnóstico de síndrome GEFS+. O fenótipo epiléptico era do tipo Crise Febril em 31, Crise Febril Plus em 15, CF com outros tipos de crise, como atônicas, mioclônicas, ausências ou parciais Complexas em oito, e epilepsia mioclônica-astática em nove indivíduos. Em famílias GEFS+, a característica Crise Febril Plus é relatada em cerca de 20% dos casos. O prognóstico tanto para capacidade cognitiva quanto para crises é benigno e crises tônico-clônicas generalizadas tendem a persistir após a idade de 6 anos com ou sem febre como gatilho.

2.8.4 Síndrome de epilepsia relacionada à Crise Febril (FIRES)

FIRES (Febrile infection-related epilepsy syndrome), é uma condição única que se manifesta por meio de febre e convulsões. Suas propriedades clínicas e genéticas a distinguem dos demais transtornos associados ao grupo FASE^{43,48}. Caracteriza-se por uma encefalopatia epiléptica grave. As crianças afetadas na fase aguda manifestam-se com Crises Febris recorrentes e *status epilepticus* febril, seguidos por um curso grave com crises intratáveis e deficiência intelectual residual. O distúrbio foi previamente nomeado como encefalopatia epiléptica refratária induzida por febre em crianças em idade escolar ou síndrome de epilepsia de resposta inflamatória fulminante^{43,48}. FIRES é definido como um distúrbio que requer uma infecção febril anterior iniciada entre 2 semanas e 24 horas antes do início do *status epilepticus* refratário, com ou sem febre no início do *status epilepticus*^{42,43,48}. O curso clínico geralmente ocorre em três fases: em uma criança normal, há um início súbito de aumento da temperatura, seguido por um início agudo de crises recorrentes e *status epilepticus* refratário na ausência de febre com evidência de tipo de convulsão típico, e por epilepsia grave resistente a fármacos e envolvimento neuropsiquiátrico. O distúrbio é raro, estimado em uma incidência de um em 1.000.000 e uma prevalência de um em 100.000. A febre é inicialmente alta com uma duração de alguns dias. Crises

são inicialmente focais, breves e escassas, com rápida evolução em algumas horas ou dias para *status epilepticus*. O EEG mostra um ritmo lento difuso na primeira fase, tornando-se multifocal, muitas vezes envolvendo regiões temporais e frontais.

A etiologia do FARES é desconhecida, embora haja evidências de um possível papel patogênico neuro infeccioso ou neuro inflamatório com aumento já detectado de citocinas inflamatórias no LCR. FARES é considerada uma subcategoria do "Estado de Mal Epilético Refratário de Início Novo" (*New Onset Refractory Status Epilepticus*) (NORSE)^{43,48}. NORSE é definido como uma apresentação clínica caracterizada por status epilepticus refratário de início novo em um paciente sem epilepsia ativa e sem distúrbios neurológicos relevantes pré-existentes. Dentro do grupo FASE, FARES é um distúrbio raro; no entanto, é extremamente grave, com danos cerebrais geralmente irreversíveis. Existem diversas propostas de tratamento, mas fármacos anticonvulsivantes, em particular, demonstraram limitada eficácia^{43,48}

8.4.4 Síndrome PCDH19

Também conhecida como epilepsia associada ao gene PCDH19 ou epilepsia de início precoce em meninas com retardo mental é uma forma rara encefalopatia epilética do desenvolvimento¹⁴⁹. Apesar de não pertencer ao grupo descrito originalmente como FASE, esta síndrome também é caracterizada por crises epiléticas e febre no período da infância.

O gene PCDH19, localizado no cromossomo Xq22.3, codifica a Protocaderina 19. Essa proteína de 1.148 aminoácidos, altamente expressa durante o desenvolvimento cerebral, pode desempenhar papéis significativos na migração neuronal ou no estabelecimento de conexões sinápticas. O PCDH19 é composto por seis éxons, sendo que o grande primeiro éxon codifica todo o domínio extracelular da proteína. O padrão de herança é um pouco incomum: apesar do gene estar no cromossomo X, não se manifesta da mesma maneira que outras doenças ligadas ao X. Manifesta-se principalmente em mulheres heterozigotas devido à inativação aleatória do cromossomo X. homens hemizigotos são assintomáticos¹⁴⁹.

As primeiras crises geralmente começam na infância, em meninas, com início principalmente antes dos três anos de idade. São geralmente convulsões generalizadas ou focais altamente sensíveis à febre (desencadeadas por febre ou infecções) e crises breves que ocorrem em clusters, repetindo-se por vários dias. Com

o tempo, os tipos e a frequência das crises podem mudar. A encefalopatia é acompanhada de comprometimento cognitivo, e anormalidades comportamentais e psiquiátricas. Atualmente, o PCDH19 tornou-se o segundo gene mais relevante em epilepsia, ficando atrás apenas do SCN1A. Mutações do PCDH19 também foi identificada em mulheres epiléticas sem comprometimento cognitivo.¹⁴⁹

A recente descoberta de uma deficiência de allopregnanolona em pacientes com epilepsia relacionada à PCDH19 abriu novas oportunidades para terapias de precisão. O galaxolone, modulador alostérico positivo dos receptores GABA_A, devido ao seu mecanismo de ação, tem terapêutico neste quadro, além de uma variedade de outras condições neurológicas e psiquiátricas¹⁴⁹.

8.4.5 Síndrome de Doose

A síndrome de Doose, também tradicionalmente conhecida como epilepsia mioclônica-astática, foi descrita pela primeira vez como uma síndrome epilética única pelo Dr. Hermann Doose em 1970¹⁵⁰. Evidências recentes sugeriram possíveis ligações genéticas com a família GEFS+. É uma encefalopatia epilética relativamente comum, com uma incidência de cerca de 1 em 10.000 crianças, constituindo aproximadamente 1 a 2% das epilepsias de início na infância. É mais comum em meninos, exceto quando o início ocorre no primeiro ano de vida, quando a incidência é igual em ambos os sexos¹⁵⁰. Em 94% dos casos, o início ocorre dentro dos primeiros 5 anos de vida, geralmente entre 3 e 4 anos de idade, mas 24% das crianças experimentam sua primeira crise no primeiro ano de vida, podendo ocorrer em vigência de febre⁴⁵. No entanto, outras crises podem não ocorrer por algum tempo, o que pode atrasar o diagnóstico da epilepsia mioclônica-astática. Em indivíduos em que a primeira crise ocorre após os 4 anos de idade, a manifestação inicial é mais provável que sejam crises de ausência. O diagnóstico diferencial com a Síndrome de Lennox Gastaut pode ser feito observando que na síndrome de Doose as crianças são neurologicamente saudáveis antes do início das crises e há intenso predomínio de crises mioclônicas¹⁵⁰. A história familiar é frequentemente positiva para epilepsia (15% a 37%) ou Crises Febris (50%). A síndrome de Doose está associada a vários tipos diferentes de crises. Crises mioclônicas consistem em movimentos rápidos e bruscos que podem ocorrer no tronco ou axialmente. Se ocorrerem no tronco, podem constituir uma queda mioclônica em que o indivíduo parece ser forçosamente jogado

ao chão. Movimentos menores podem ser percebidos apenas subjetivamente pela criança ou podem consistir em vocalizações sutis. Crises astáticas ou atônicas podem ocorrer, fazendo com que o indivíduo perca o tom brevemente, levando à aparência de acenos de cabeça; tipicamente, no entanto, a criança recuperará rapidamente o equilíbrio e não cairá completamente. Crises astáticas são frequentemente precedidas por mioclonia. Crises tônicas axiais e crises vibratórias tônicas também podem ocorrer mais tarde no curso da doença. Com o tempo, as crises ocorrem mais frequentemente nas primeiras horas da manhã durante o sono do que durante o dia. Todos os tipos de crises podem resultar em status epilepticus, incluindo status epilepticus não convulsivo, bem como status epilepticus mioclônicos e de ausência.¹⁵⁰ O EEG é inicialmente normal, mas precocemente surge alentecimento e desorganização da atividade de base e descargas polimórficas generalizadas com acentuações focais. Surtos de descargas de espícula-onda lenta com frequência de 2 a 2,5 Hz e complexos poliespícula-onda podem ser registrados no período interictal. Em parte dos pacientes, é possível identificar o “ritmo do Doose”, constituído por atividade teta, monomórfica, de média amplitude e com projeção nas regiões parietais bilateralmente. Esse fundo anormal e atividade espícula-onda podem permanecer mesmo após a remissão clínica ter ocorrido. No entanto, o que é bastante notável é o ritmo geral de base posterior geralmente normal e a arquitetura do sono das crianças. Isso pode ajudar a distinguir crianças com síndrome de Doose daquelas com Lennox - Gastaut, nas quais o EEG é muito mais anormal. A atividade occipital de 4Hz também pode ser vista e pode ser atenuada pela abertura dos olhos. Foto sensibilidade com complexos de espícula-onda de 4-7Hz também pode ser vista, bem como espícula-ondas de 3Hz, que podem ser característicos da epilepsia de ausência típica da infância⁴⁵.

A herança multifatorial é provável nessa condição. Indivíduos com síndrome de Doose foram alguns dos primeiros a serem diagnosticados com mutações no subtipo alfa 1 do canal de sódio neuronal (SCN1A) dentro do distúrbio de epilepsia generalizada com convulsões febris mais (GEFS+). Também encontramos mutações no subtipo beta-1 do canal de sódio (SCN1B) e no subtipo gamma-2 do receptor de ácido gama-aminobutírico (GABRG2). Uma nova mutação pontual no exon 20 do SCN1A foi descoberta em uma família em que um irmão tem epilepsia mioclônica grave e um tem síndrome de Doose, provavelmente herdada de um pai que teve uma

convulsão febril e algumas convulsões tônico-clônicas generalizadas ao longo de sua vida¹⁵⁰.

Estratégias de tratamento como corticosteroides, etossuximida e valproato foram descritas como apenas parcialmente eficazes, mas anticonvulsivantes mais recentes, como levetiracetam e zonisamida, podem proporcionar controle adicional de crises. O tratamento mais eficaz relatado até o momento parece ser a dieta cetogênica. O etossuximida é relatado como um dos anticonvulsivantes padrões mais eficazes, especialmente quando as crises de ausência são o principal tipo de crise. O ácido valpróico e a lamotrigina também foram descritos como benéficos e, juntos, sinérgicos no tratamento. No entanto, provavelmente a lamotrigina não deve ser usada em indivíduos cujas crises mioclônicas são o tipo de crise mais proeminente, pois pode causar um agravamento paradoxal¹⁵⁰. O levetiracetam e o zonisamida têm sido usados anedoticamente e podem ser úteis. De grande importância, a carbamazepina, a fenitoína e o vigabatrina têm sido relatados como potenciadores das crises na Síndrome de Doose. Vários autores alertaram especificamente contra o uso destes anticonvulsivantes e um agravamento dramático das crises¹⁵⁰. A dieta cetogênica é talvez a terapia mais amplamente relatada e pode de fato ser a mais eficaz, mesmo após múltiplas outras terapias terem sido tentadas e falhado devendo ser considerada terapia de primeira linha na Síndrome de Doose, em vez de um último recurso. O estimulador do nervo vago foi testado em um único caso relatado sem benefício¹⁵⁰.

FASE representa um conjunto distintivo de condições em que a febre e as convulsões são características predominantes. Estas condições são unificadas⁴³ por caminhos clínicos, imunológicos e genéticos subjacentes. Embora a origem desses distúrbios possa ser complexa e multifacetada, sua manifestação clínica varia enormemente, desde convulsões febris Simples e benignas até progressões preocupantes, como observado no FIRES. Existem tratamentos para algumas destas condições, mas nem todos mostraram resultados definitivos⁴³. Com os avanços atuais em diagnóstico e entendimento, é essencial investir mais em pesquisa para encontrar terapias mais eficazes. Encerrando este capítulo, a FASE reforça a necessidade de aprofundar nosso conhecimento e tratamento das convulsões relacionadas à febre.⁴³

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo analisar as características clínicas epidemiológicas, principais fatores associados as Crises Febris e a potenciais desfechos graves que podem ter relação com epilepsia futura: Crise Complexa, recorrência e Estado de Mal Epiléptico, e manejo dos eventos epiléticos Febris em crianças atendidas e internadas em serviço de emergência pediátrica.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar as variáveis clínicas;
- Identificar principais fatores associados a potenciais desfechos graves;
- Identificar recorrência das crises;
- Identificar gravidade de apresentação das crises: Tipo de crise e presença de estado de mal;
- Avaliar necessidade de suporte e desfechos clínicos: necessidade de fármaco anticrises em ambiente hospitalar, necessidade de terapia intensiva, tempo de internação e óbito;
- Associar as variáveis clínicas e os fatores de possível repercussão neurológica, recorrência e evolução para epilepsia na infância;
- Relacionar eventos de Crise Febril com as principais causas de patologias infectocontagiosas na infância;
- Investigar a presença de sazonalidade (padrões de incidência de Crises Febris em diferentes estações) nas CFs e relação com doenças virais;
- Avaliar prescrição de tratamento preventivo nas crises recorrentes e o manejo terapêutico para os casos avaliados;
- Avaliar a relação riscos x benefícios de exames de investigação laboratorial e de imagem durante um evento de Crise Febril.

4 Métodos

4.1 População e *Design* do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo e analítico, tipo levantamento de prontuários, do período de 01 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2022, realizado no Hospital Infantil Sabará¹⁵¹ – Fundação José Luiz Egydio Setúbal. Hospital pediátrico da Cidade de São Paulo. O hospital está situado na região central da cidade de São Paulo. Hospital terciário privado, com 166 leitos, registra cerca de 100.000 consultas urgentes e mais de 6.000 admissões anuais, abrangendo desde casos de pronto atendimento até os de alta complexidade. Aproximadamente 70% da população atendida é do município de São Paulo e 30% é proveniente de outras cidades de todo o território nacional¹⁵¹. Vale ressaltar que a instituição atende pacientes particulares e saúde suplementar, não sendo vinculado ao atendimento público do Sistema único de Saúde (SUS).

O presente estudo seguiu todas as orientações da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial e foi submetido na Plataforma Brasil com apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro e do Hospital Infantil Sabará/Instituto PENSI de Ensino e Pesquisa – Fundação José Luiz Egydio Setúbal

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob números 5.943.586 e 6.006.315 respectivamente.

Após aprovação nos conselhos de ética, foi realizado junto ao arquivo da instituição a seleção dos prontuários para a pesquisa, por meio de dados obtidos nos prontuários eletrônico do sistema MV SOUL usado na instituição.

Foram identificados e incluídos todos os prontuários com CID (código internacional de doença) correspondente a crise epiléptica no período citado. Os prontuários foram avaliados e desidentificados.

Os CIDs inicialmente contemplados foram: R56; R56,8; G40, G40.0; G40,1; G40,2; G40,3, G40,4; G40,5; G40,8; G40,9.

4.2 Critérios de Inclusão

Incluídos todos os prontuários com os CIDs elencados na pesquisa. Incluídas todas as crianças de 1 mês de vida até 5 anos completos, atendidas no pronto atendimento e internadas por crises epilépticas em vigência de quadro febril no

período elencado da pesquisa; que realizaram investigação complementar com exames de imagem (Tomografia, Ultrassonografia ou Ressonância Magnética de crânio), Hemograma, dosagem de sódio sérico e Eletroencefalograma, e com preenchimento adequado do prontuário contendo informações completas com relação a: presença de prematuridade, história familiar de crise epiléptica em parente de primeiro grau, exame neurológico, frequência em creches e escolas, antecedentes patológicos, e manejo terapêutico.

Incluímos sistematicamente todos os pacientes com os critérios elencados que visitaram o pronto-socorro pediátrico e foram internados devido a crises no contexto de febre, independentemente de a crise ter ocorrido durante a hospitalização ou pré-hospitalar. Os relatos das crises foram obtidos pelos acompanhantes responsáveis ou cuidadores do serviço de transporte de emergência.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os prontuários de pacientes com menos de 30 dias de vida e maiores que 5 anos de idade (60 meses), crises afebris, crises sintomáticas (relacionadas a eventos agudos metabólicos, estruturais, isquêmicos), crises relacionadas a trauma, história de epilepsia prévia ou crise afebril previamente e pacientes com outros CID incompatíveis com o agravo em estudo.

Excluídos Pacientes que não realizaram a investigação laboratorial proposta e prontuários sem as informações necessárias e/ou preenchimento inadequado.

Pacientes com crises em vigência de febre que após coleta de líquido cefalorraquidiano foram diagnosticados como meningite ou meningoencefalite foram avaliados e posteriormente excluídos das análises estatísticas. Pacientes com hiponatremia grave (sódio inferior a 130mg/dl), foram também excluídos.

4.4 Instrumento De Pesquisa – Definição Das Variáveis Estudadas

As seguintes variáveis foram estudadas:

4.4.1 Variáveis demográficas

- Data: Avaliado o mês do ano da admissão hospitalar
- Idade: Apresentada em meses de vida
- Etnia/Cor: Pacientes foram divididos entre Branco, Negro, Amarelo(conforme se auto identificaram na ficha de admissão hospitalar)
- Sexo: masculino , feminino
- Prematuridade: foram considerados prematuros os pacientes que nasceram com idade gestacional inferior a 37 semanas. (OMS / NIH)
- História familiar: considerado positiva se parente de primeiro grau (pais ou irmãos) com epilepsia ou Crise Febril
- Baixo peso ao nascimento: considerado peso menor que 2500g ao nascimento, independentemente da idade gestacional
- Permanência em escolas e instituições
- Comorbidade: Avaliado presença de condição crônica não neurológica (cardíaca, respiratória, metabólica, alteração de Vias Aéreas, distúrbios crônicos do trato gastrointestinal, hematológicos ou presença de patologia oncológica sabida).
- Estado neurológico: Considerado o exame neurológico relatado pelo médico na internação.
- Medicações: Para os pacientes com crises prévias avaliado o uso de algum tratamento farmacológico com finalidade preventiva sendo considerado a prescrição de orientação familiar, antitérmico intermitente, benzodiazepínico intermitente ou fármaco anticrise contínua).

4.4.2 Variáveis clínicas

- Febre: De acordo com Academia Americana de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pediatria, foi considerado: Febrícula: temperatura axilar de 37,2° C até 37,8°C; Febre moderada: temperatura axilar de 37,8 - inclusive, a 38,5° C; e Febre alta: Temperatura axilar acima 38,6, inclusive. Foi considerada a temperatura mais elevada observada antes de medicar (pré-hospitalar ou na admissão), registrada ou informada pelos acompanhantes na admissão

- Tempo desde o início do quadro febril até a crise epiléptica: Casos foram divididos entre: Crise na primeira hora da doença febril; Entre a 1ª hora e 24hs da febre e após 24hs da presença da febre.

- Tipo de crise (apresentação clínica): As crises foram divididas entre Crise Febril Simples: Quando Tônico-clônicas generalizadas, únicas, com duração inferior a 15 min, sem recorrência no mesmo evento febril e com recuperação completa sem clínica neurológica pós comicial; e Crise Febril Complexa, quando um dos achados estiver presente: Crise focal, crises prolongadas, crises recorrentes no mesmo evento febril, pacientes com quadro neurológico pós comicial, alteração neurológica mantida ou sinais focais.

- Primeira crise x Recorrência (dados coletados com acompanhantes quanto a presença de crises anteriores a internação)

- EME: Presença de estado de mal epiléptico durante o evento epiléptico atual. Considerado EME crises maiores que 30 minutos, independente da apresentação clínica

- Suporte clínico: Avaliado se paciente deu entrada na emergência em crise epiléptica ativa ; avaliado necessidade de fármaco abortivo de crises no pronto socorro (Subdivididos entre uso apenas de BDZ, BDZ associado a um segundo fármaco anticrise – fenobarbital ou fenitoína, e o uso de mais de dois fármacos anticrises.

- Exames de imagem: Considerado Ressonância Magnética ou Tomografia de crânio

- Eletroencefalograma: considerado qualquer alteração na atividade de base, atividade epileptiforme Inter crítica ou crise eletrográfica descrita nos resultados dos exames solicitados

- Presença de anemia: Considerado anemia, conforme Organização Mundial de Saúde Hemoglobina no exame de entrada inferior a 11 mg/ dl (Hb < 11 / OMS menores 6 anos)

- Hiponatremia: considerado natremia normal entre 135 e 145 meq/ ml e considerado hiponatremia grave dosagem inferior a 130 meq/ ml

- Etiologia: avaliado causa do processo febril, subdivididos em: Infecção de Vias Aéreas onde foram agrupados todos os quadros respiratórios de Vias

Aéreas superiores e inferiores (IVA), Infecção urinária(ITU), Gastroenterite aguda (GECA) e Casos sem etiologia definida durante a internação.

- Coleta de líquido cefalorraquidiano: Avaliado se houve a coleta e relacionado com a idade, recorrência do evento e tipo de apresentação de crise
- Internação: Avaliado tempo de internação em dias e necessidade de terapia intensiva. Dos pacientes em UTI avaliado necessidade de suporte ventilatório.
- Manejo clínico farmacológico na alta: considerado a prescrição de orientação familiar, Antitérmico intermitente, Benzodiazepínico intermitente ou fármaco anticrise contínuo profilático).
- Desfecho: alta ou óbito

4.5 Análise Dos Dados

Para análise estatística foram utilizados:

- As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens.
- A compatibilidade das variáveis quantitativas em relação à distribuição normal foi verificada usando o teste de Shapiro-Wilk. Como todas as variáveis apresentaram comportamento não paramétrico, elas foram representadas pela sua quantidade absoluta, porcentagens e por suas medianas e intervalos interquartis.
- Os testes Qui-quadrado de Pearson, Qui-quadrado exato de Fisher (Siegel¹⁹) foram usados para as comparações intergrupos (confrontar as variáveis do estudo e analisar possíveis associações entre duas variáveis qualitativas nominais)
- Para as avaliações intergrupos de variáveis quantitativas ordinais foram utilizados os Teste de Mann-Whitney (Siegel¹⁹) Kruskal-Wallis.
- Os resultados foram apresentados na forma de tabelas de distribuição de frequência e gráficos
- Risco α : Para todas as análises o valor de p foi fixado em 0,05 ou 5% quanto ao nível de significância estatística ($p \leq 0,05$).

5 Resultados

Durante o período de estudo foram registrados 758 casos de episódios epiléticos em crianças de 1 mês a 5 anos completos, internados no serviço. Destes 611 ocorreram em vigência de febre.

Foram descartados 147 casos correspondentes a crises afebris, pacientes com crises sintomáticas relacionadas a traumas e patologias de sistema nervoso central, pacientes previamente epiléticos ou com histórico de crise afebril previamente. Excluimos 5 (0,82%) pacientes após coleta de líquido cefalorraquidiano com diagnóstico de meningite ou meningoencefalite. Destes 1(0,16%) apenas era um quadro bacteriano e 4(0,66%)meningoencefalites virais. Dois dos 4 pacientes com meningoencefalite viral (0,33%) deram entrada no serviço em crise ativa caracterizando Estado de Mal Epilético. Excluimos também 1 paciente com hiponatremia severa (0,16% dos pacientes com crise em vigência de febre).

Obtivemos 605 casos diagnosticados e internados como Crise Febril nos 6 anos do estudo (100,8 pacientes / ano). Avaliamos toda esta população e excluimos da análise final 230 pacientes por dados incompletos em prontuário e falta de variáveis estudadas descritas (30,3% da população inicial) e 53 que não realizaram a investigação de imagem e laboratorial proposta. Destes, 32 pacientes realizaram apenas o eletroencefalograma (24 Crises Simples e 8 Complexas), 12 realizaram apenas exames de imagem (8 Crises Simples e 4 Complexas) e 9 não realizaram nenhum exame para avaliação de sistema nervoso central (7 Crises Simples e 2 Complexas). Todos os pacientes avaliados realizaram hemograma e dosagem de sódio sérico).

Os 322 pacientes restantes foram incluídos e correspondem a amostra deste estudo. A figura 2 mostra o fluxograma de inscrição no estudo.

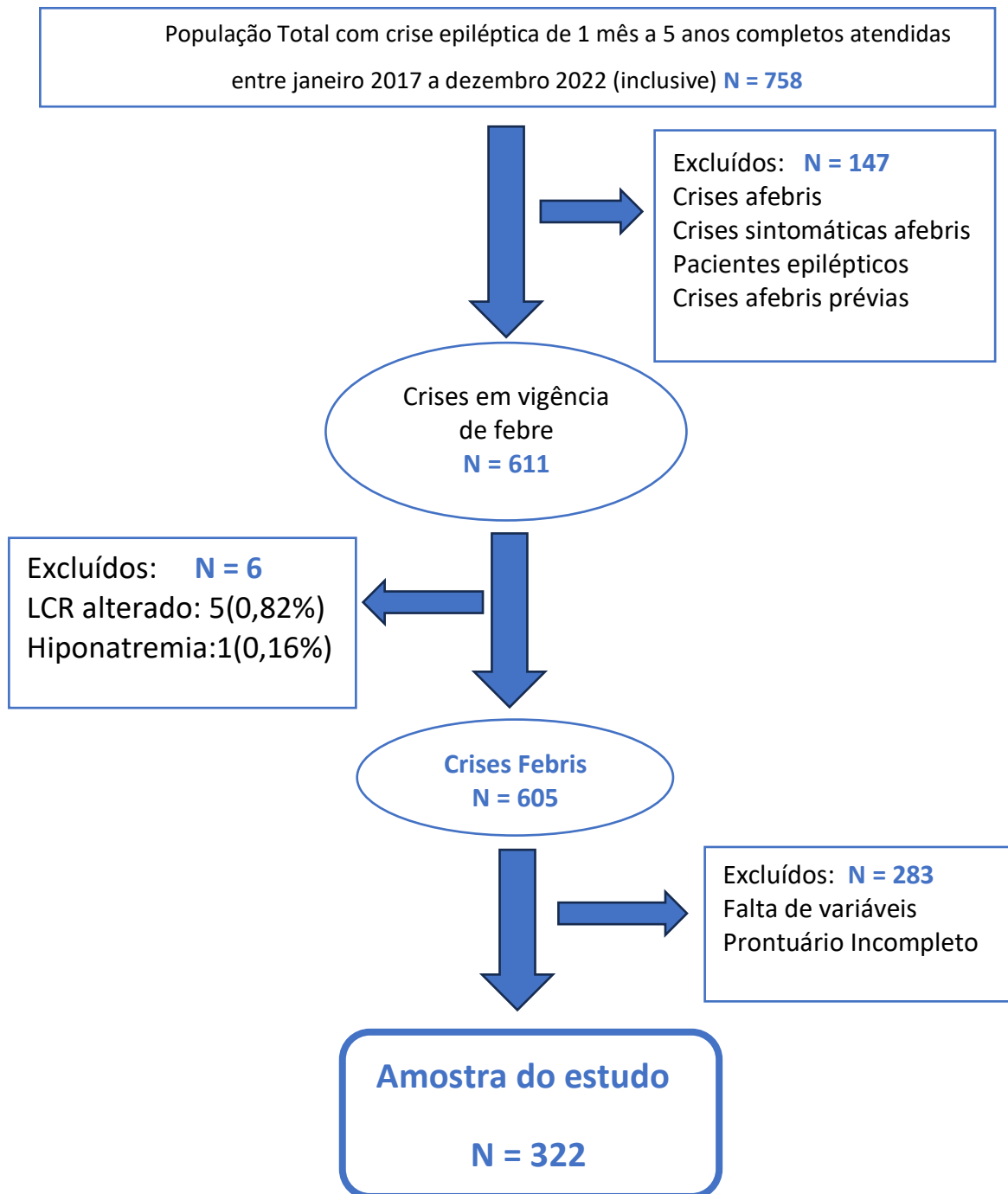


Figura 2. Fluxograma de inscrição no estudo. Processo de seleção dos pacientes incluídos para a análise.

As características clínicas e sociodemográficas da amostra estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes da amostra, com as principais variáveis estudadas dos pacientes internados por Crise Febril de janeiro de 2017 a dezembro de 2022 (inclusive). (n=322). Dados apresentados em números absolutos e porcentagens.

	Contagem (N)	Porcentagem (%)
SEXO		
Feminino	132	41
Masculino	190	59
COR / ETNIA		
Branços	259	80,4
Amarelos	51	15,8
Negros e pardos	12	3,7
PREMATURIDADE		
Sim	37	11,5
Não	285	88,5
RN BAIXO PESO (<2500g)		
Sim	14	4,3
Não	307	95,7
FREQUÊNCIA EM ESCOLAS E CRECHES		
Sim	263	81,7
Não	59	18,3
HISTÓRIA FAMILIAR		
Sim	142	44,1
Não	180	55,9
PATOLOGIA CRÔNICA		
Sim	4	1,2
Não	318	98,8
EXAME NEUROLÓGICO PRÉVIO		
Normal	307	95,3
Alterado	15	4,7
TIPO DE CRISE		
Simplex	172	53,4
Complexa	150	46,6
FREQUENCIA DE CRISES		
Primeira Crise	232	72
Recorrência	90	28
MOMENTO DE INÍCIO		
Até 1 h do quadro febril	120	37,3
De 1 a 24Hs	179	55,6
Após 24 hs	23	7,1
TEMPERATURA Mediana= 38,2º C (Intervalo Interquartil 37,9ºC-39º C)		
Febrícula	68	21,1
Moderada	148	46
Alta	106	32,9
EME		
Sim	48	14,9
Não	274	85,1
NECESSIDADE DE UTI		
Sim	25	7,8
Não	297	92,2
ETIOLOGIA DO QUADRO FEBRIL		
IVAS	240	74,5
GECA	25	7,8
ITU	10	3,1
PÓS VACINAL	13	4,0
NÃO ESCLARECIDO	34	10,6
NECESSIDADE DE FÁRMACO DE RESGATE NO PS		
Sim	28	8,7
Não	294	91,3
FÁRMACO RESGATE ADMINISTRADA		
Benzodiazepínicos isolados (BZD)	23	7,2
Fármacos anticrises + BZD		
Fenobarbital	2	0,6
Fenitoína	2	0,6
BZD +Fenitoína + Fenobarbital	1	0,3
DESFECHEO		
Altas	32	100
Óbitos	0	

Um total de 322 pacientes foram incluídos no presente estudo. Destes 190 (59%) eram do sexo masculino, enquanto 132 (41%) feminino, com uma relação Masculino/ Feminino de 1,18/1. Dos 322 eventos de crise estudados, 232 (72%) se tratava do primeiro evento de Crise Febril do paciente e 90 casos eram recorrências e pacientes que já haviam apresentado pelo menos uma crise em evento febril anterior caracterizada com Crise Febril (taxa de recorrência encontrada de 28%). Dos 322 pacientes, 8 apresentavam idade menor que 6 meses (2,5%) e nenhum paciente (0%) apresentava menos que 3 meses de vida. A distribuição de idade da amostra, descritas nas tabelas 2 A, 2 B e 2 C não evidenciou uma distribuição normal estatisticamente, sendo a mediana de idade da amostra total (N=322) de 16 meses. Nas meninas a mediana de idade encontrada foi 16 meses com moda de 10 meses (mínimo de 4, máximo de 60 meses), e mediana de 17 meses em meninos, moda de 10 meses (mínimo de 3, máximo de 60 meses).A idade não mostrou diferença estatística em relação aos sexos conforme mostra o Gráfico 1.

Tabelas 2A , 2B e 2C. Distribuição de idade (em meses) de casos de Crise Febril conforme sexo. (n=322)

Tabelas 2 A

	Gênero	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Shapiro-Wilk		Percentis		
						W	p	25th	50th	75th
IDADE (Meses)	F	132	16.0	4	60	0.881	< .001	10.0	16.0	26.0
	M	190	17.0	3	60	0.850	< .001	10.0	17.0	24.8

Nota. Um p-value pequeno sugere a violação do pressuposto da normalidade. $P < 0.05$

Tabelas 2 B

		Estatística	p
Idade (Meses)	U de Mann-Whitney	12360	0.826

Nota. $H_a \mu_F \neq \mu_M$ $P < 0.05$

Tabelas 2 C

	F	gl	gl2	p
Idade (Meses)	0.0926	1	320	0.761

Nota. Um p-value pequeno sugere a violação do pressuposto da homogeneidade de variâncias. Teste à Homogeneidade de Variâncias (Levene). $P < 0.05$

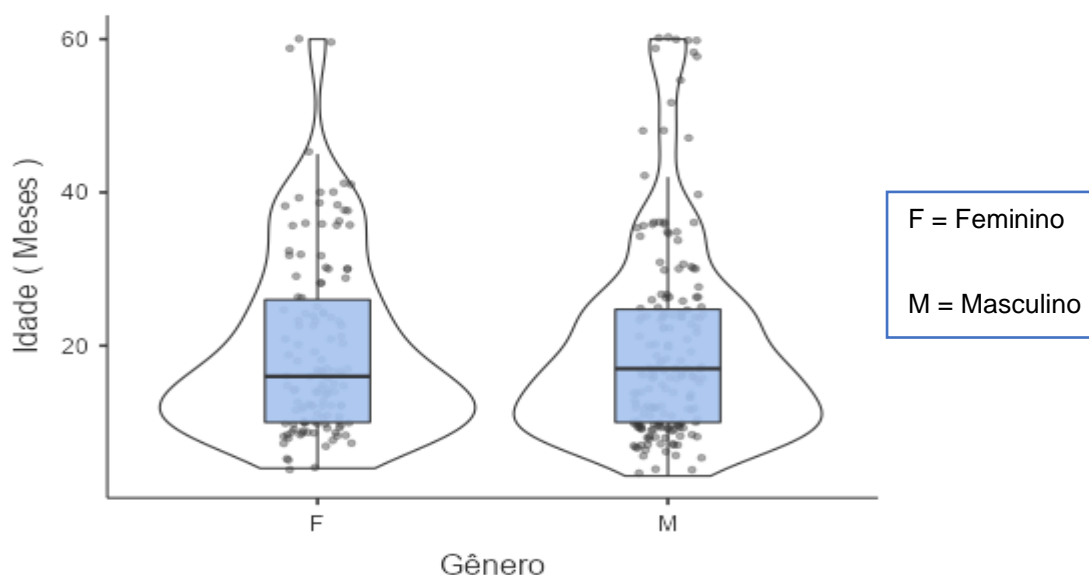


Gráfico 1. Distribuição idade (em meses) de casos de Crise Febril conforme Sexo (n= 322). Idade apresentada em meses.

Quando avaliamos apenas os primeiros episódios de Crise Febril (N=232), conforme Tabela 3 A, 3 B e 3 C e o Gráfico 2, a mediana de idade de início para toda a amostra foi de 16 meses (QI=10 - QIII=23,3). A idade de início deste quadro mostrou uma mediana de 15,5 meses no sexo feminino (N=100) (QI=10 - QIII=23,3) e mediana de 16 meses no sexo masculino (N=132), (QI=9,75 - QIII=23,3).

Tabela 3 A , 3 B e 3 C . Distribuição de idade de casos de Primeira Crise Febril conforme Sexo. (n= 232). Variação da idade em meses do início das crises.

Tabela 3 A

	GENERO	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Shapiro-Wilk		Percentis		
						W	p	25th	50th	75th
IDADE (MESES)	F	100	15.5	4	60	0.875	<.001	10.00	15.5	23.3
	M	132	16.0	3	60	0.829	<.001	9.75	16.0	23.3

Nota. Um p-value pequeno sugere a violação do pressuposto da normalidade. $P < 0.05$

Tabelas 3 B

		Estadística	p
IDADE (MESES)	U de Mann Whitney	6243	0.480

Nota. $H_a \mu_F \neq \mu_M$ $P < 0.05$

Tabelas 3 C

	F	gl	gl2	p
IDADE (MESES)	0.00281	1	230	0.958

Teste à Homogeneidade de Variâncias (Levene) Nota. Um p-value pequeno sugere a violação do pressuposto da homogeneidade de variâncias. $P < 0.05$

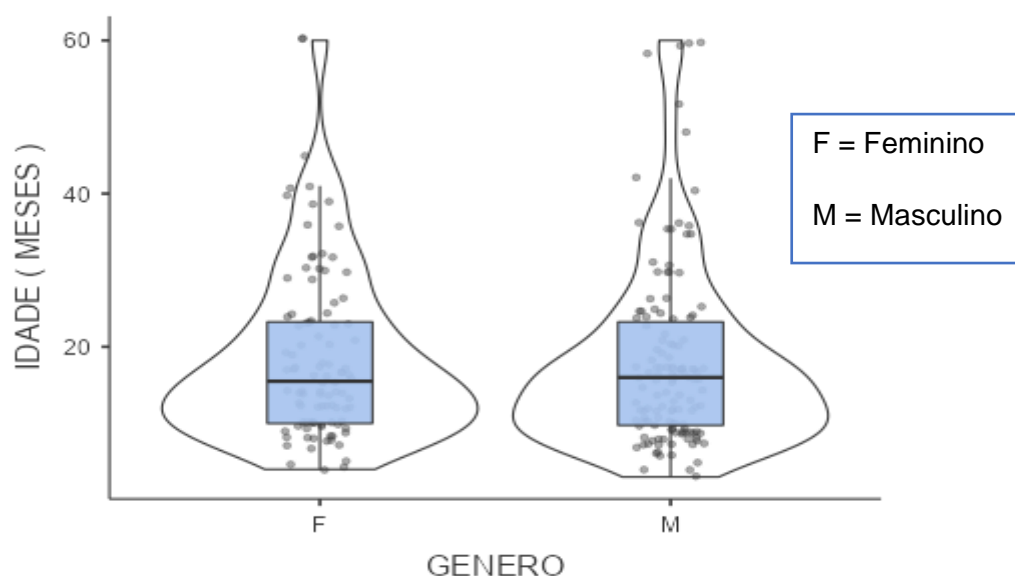


Gráfico 2. Distribuição de idade de casos de primeira Crise Febril conforme Sexo. (n= 232). Idade apresentada em meses.

Prematuridade foi relatada em 37(11,5%) pacientes sendo 17(5,3 %) feminino e 20 (6,2%) masculinos e 14 (4,3%) pacientes da amostra nasceram com peso menor que 2500g, independentemente da idade gestacional. Não houve diferença estatística entre os sexos em relação a prematuridade (Teste Qui-quadrado $X^2=0,424$ e $p=0.515$), nem entre sexos e baixo peso ao nascimento (Teste Qui-quadrado $X^2=0,021$ e $p=0.885$). A presença de crise epiléptica em parente de primeiro grau foi relatada em 142(44,1%) casos da amostra, sendo 51 feminino e 91 masculino, não encontrado diferença estatística entre sexos e história familiar (Teste Qui-quadrado $X^2=2,71$ e $p=0.100$).

Quanto a etnia/ cor, 259 (80,4%) crianças eram brancas, 15,8% (51 pacientes) amarelos e 12 (3,7%) negros. Dos 322 pacientes, 263(81,7%) frequentavam creche ou escola, e em relação ao estado de saúde prévio, 4(1,2%) crianças possuíam patologia não neurológica crônica preexistente, sendo 98,8% consideradas saudáveis. O exame neurológico prévio ao evento foi considerado anormal em 15(4,7%) pacientes da amostra.

A etiologia mais comum do processo febril que levou as crises foi a Infecção de Vias Aéreas em 240 pacientes (74,5% da amostra). Gastroenterite aguda foi causa em 25 casos (7,3% da amostra) e infecção do trato Urinário em 10 casos (3,1%). Crise Febril pós vacinais foi encontrada em 13 casos (4% da amostra). Em 34(10,6%) crianças a etiologia do processo febril não foi identificada na internação.

Em 92,9% dos pacientes a crise epiléptica ocorreu nas primeiras 24h do quadro febril, destes 179 (22,6%) apresentaram a crise de 1 a 24h do início da doença febril e 120 (37,3%) apresentaram crise na primeira hora da doença. Em 7,2% dos eventos a crise epiléptica ocorreu após 24h da doença febril. A mediana de temperatura encontrada foi 38,2° C com Intervalo interquartil de 37,9°C – 39°C, sendo a mesma quando estudado isoladamente Crises Simples e Complexas, casos de primeiro evento ou nas recorrências e entre a população branca, negra ou amarela. Em relação ao sexo a mediana de temperatura nos meninos foi de 38,2° C e nas meninas 38,4° C (Teste U Mann Whitney 10767 p 0.030), e não encontramos diferença entre a temperatura nos casos de Estado de Mal Epiléptico (38,1° C) ou crises mais curtas (38,2°C).(Teste U Mann Whitney 6005 p 0.339.). Em relação as etiologias dos quadros febris as medianas de temperaturas encontradas foram: Infecções de Vias Aéreas 38,2° C, Infecção urinária 38,3° C, Gastroenterite 38,4°C, pós vacinal 38,2°C e em casos sem etiologia definida a temperatura foi de 38,2°C.

Dos 322 episódios investigados de Crise Febril, 172 (53,4%) eram Crises Febris Simples e 150 (46,6%) Crises Febris Complexas. Entre as Crises Complexas 60 ocorreram em meninas e 90 em meninos. Não observamos diferença estatística entre os sexos (Teste Qui-quadrado $X^2=0,115$ e $p=0,735$) nem em relação a etiologia do quadro febril entre as Crises Simples e Crises Febris Complexas (Teste Exato de Fisher $p= 0.613$).

O estado de mal epiléptico (EME) ocorreu em 48(14,9%) pacientes sendo que 28(8,7%) destes deram entrada no serviço em vigência de crise e necessitaram de

fármacos anticrise de resgate no pronto socorro. Foi administrado um fármaco benzodiazepínico endovenoso ou intramuscular isoladamente em 23 casos, 4 receberam além de benzodiazepínicos um segundo fármaco anticrise endovenoso (em 2 pacientes foi administrado fenobarbital e em outros 2 fenitoína), e um paciente necessitou da associação de fenobarbital e fenitoína endovenosos caracterizando quadro de Estado de Mal Epiléptico Refratário (resistência da crise após duas doses de benzodiazepínicos e um fármaco anticrise).

O tempo mediano de internação, mostrado na tabela 4 foi de 2 dias (QI=2 - QIII=3).

Tabela 4. Análise descritiva do tempo de internação de todos os casos de Crise Febril da amostra expressos em dias. (n = 322)

	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Shapiro-Wilk		Percentis		
					W	p	25th	50th	75th
TEMPO	322	2.00	1	11	0.608	< .001	2.00	2.00	3.00

Shapiro-Wilk: Nível de significância de $p < 0,05$: Rejeita H0 de que dados são de uma população normalmente distribuída

Não houve diferença estatística entre o tempo de internação e os sexos e entre o tempo de internação e as crises Simples ou Complexas; nas crises Complexas o tempo médio de internação foi de 2,89 dias (IC 95% 2,66 - 3,12) com mediana de 2 dias; e nas crises Simples a média foi de 2,68 dias com mediana de 2 dias. Tabelas 5 A e 5 B, 6 A e 6 B, Gráficos 3 e 4.

Tabelas 5 A e 5 B. Análise descritiva e comparação do tempo de internação entre os tipos de Crise Febril da amostra, expressos em dias. (n = 322)

		TIPO CRISE	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentis		
							25th	50th	75th
TEMPO	COMPLEXA	150	2.00	1	10	2.00	2.00	3.00	
	SIMPLES	172	2.00	1	11	2.00	2.00	3.00	

5B		Estatística	p
TEMPO	U de Mann-Whitney	11508	0.063

Teste de Mann – Whitney ($p < 0,05$)
 Nota. $H_a \mu F \neq \mu M$
 Teste t para amostras independentes

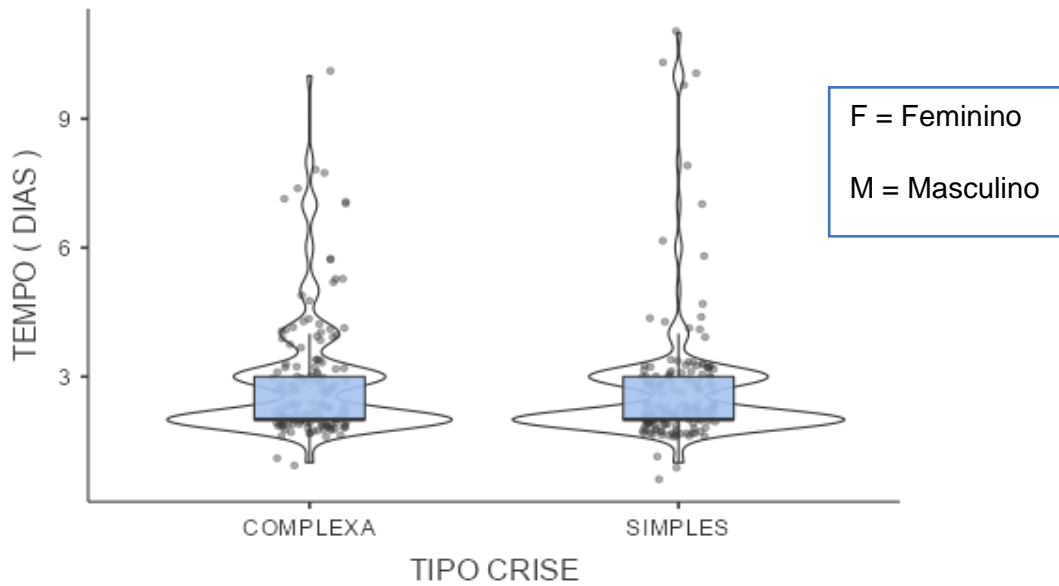


Gráfico 3. Análise comparativa do tempo de internação entre os tipos de Crise Febril da amostra, expressos em dias. (n = 322)

Tabelas 6 A e 6 B. Análise descritiva e comparação do tempo de internação entre os sexos na amostra, expressos em dias. (n = 322). Considerado significativo $p < 0,05$

6A

	GÊNERO	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Shapiro-Wilk		Percentis	
						W	P	25th	75th
TEMPO	F	132	2.00	1	11	0.569	< .001	2.00	3.00
	M	190	2.00	1	10	0.650	< .001	2.00	3.00

6B

		Estatística	P
TEMPO	U de Mann-Whitney	12205	0.650

Teste de Mann – Whitney ($p < 0,05$)

Nota. $H_a \mu F \neq \mu M$

Teste t para amostras independentes

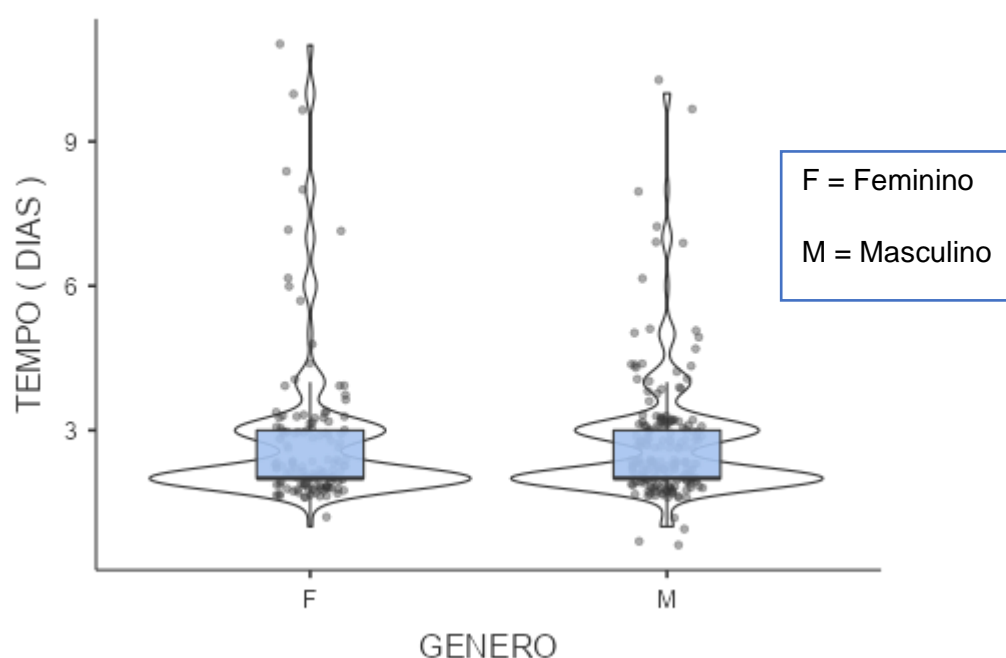


Gráfico 4. Análise comparativa do tempo de internação entre os sexos na amostra, expressos em dias. (n = 322)

O tempo de internação variou em decorrência da etiologia do processo febril. Tabelas 7 A, B e C e Gráfico 5. Os quadros de infecção do trato urinário (ITU) apresentaram maior tempo de internação em relação as outras etiologias, média de 6,9 dias com mediana de 6,5 dias. Houve necessidade de internação em terapia

intensiva em 25(7,8%) casos da amostra, todos decorrentes de Crises Febris Complexas, houve necessidade de suporte ventilatório com intubação orotraqueal em 1 caso. Dos casos com necessidade de internação em terapia intensiva (N=25), 2 (8%) eram por gastroenterite aguda (GECA), 17 (68%) por infecção de Vias Aéreas (IVA) e 6 (24%) não tiveram diagnóstico etiológico confirmado na internação. Não observamos diferença estatística em relação a etiologia do quadro febril e a necessidade de terapia intensiva (Teste Exato de Fisher $p=0.225$) conforme observado no Gráfico 6. Também não observamos associação entre a etiologia do processo febril e a presença de Estado de Mal Epiléptico . (Teste Exato de Fisher $p=0.292$). Não constatamos nenhum caso de óbito na amostra e nenhuma perda de dados de desfecho por evasão ou transferência de serviço.

Tabelas 7 A 7B e 7C. Análise descritiva e comparação do tempo de internação entre as etiologias do processo febril na amostra, expressos em dias. (n = 322). Considerado significativo p < 0.05

7 A

	ETIOLOGIA	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentis		
						25th	50th	75th
TEMPO (DIAS)	GECA	25	2	2	3	2.00	2.00	2.00
	ITU	10	6.50	3	11	6.00	6.50	7.75
	IVA	240	2.00	1	10	2.00	2.00	3.00
	NÃO	34	2.00	2	7	2.00	2.00	4.00
	VACINA	13	3	2	3	2.00	3.00	3.00

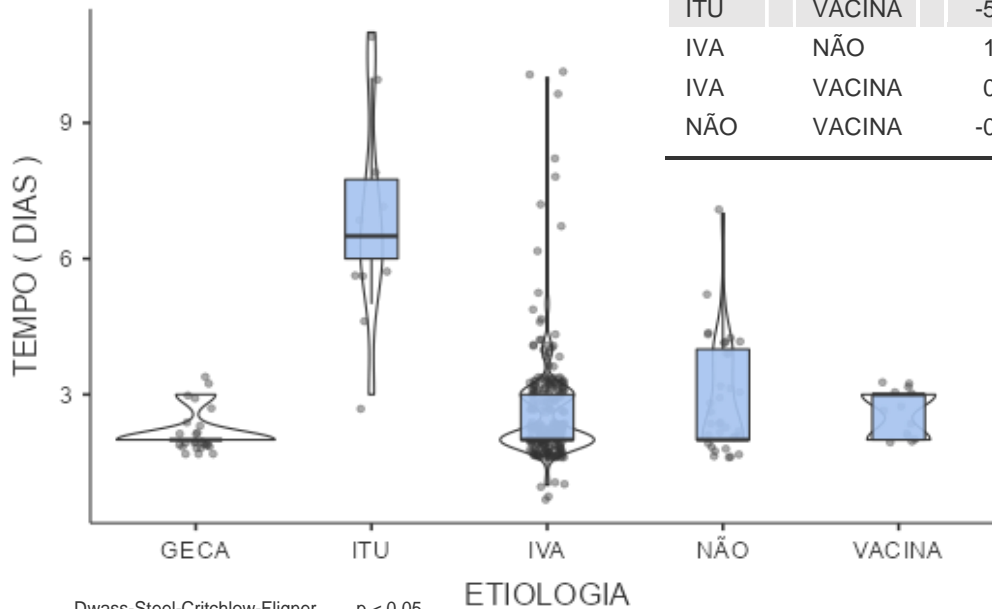
7 B	χ^2	Gl	p
TEMPO (DIAS)	36.4	4	< .001

7 C: Comparações múltiplas - TEMPO (DIAS)

		W	p
GECA	ITU	7.037	< .001
GECA	IVA	3.032	0.202
GECA	NÃO	3.569	0.085
GECA	VACINA	2.972	0.219
ITU	IVA	-7.570	< .001
ITU	NÃO	-6.252	< .001
ITU	VACINA	-5.567	< .001
IVA	NÃO	1.804	0.706
IVA	VACINA	0.622	0.992
NÃO	VACINA	-0.733	0.986

ANOVA a um fator (não-paramétrica) Kruskal-Wallis p < 0,05

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner p < 0,05
 ITU = Infecção do trato urinário
 GECA= Gastroenterite cólica aguda
 IVA= Infecção vias aéreas
 NÃO= Sem diagnóstico definido



Dwass-Steel-Critchlow-Fligner p < 0,05
 ITU = Infecção do trato urinário
 GECA= Gastroenterite cólica aguda
 IVA= Infecção vias aéreas
 NÃO= Sem diagnóstico definido

Gráfico 5. Análise comparativa do tempo de internação entre as etiologias do quadro de febre que gerou as Crises Febris da amostra, expressos em dias. (n = 322).

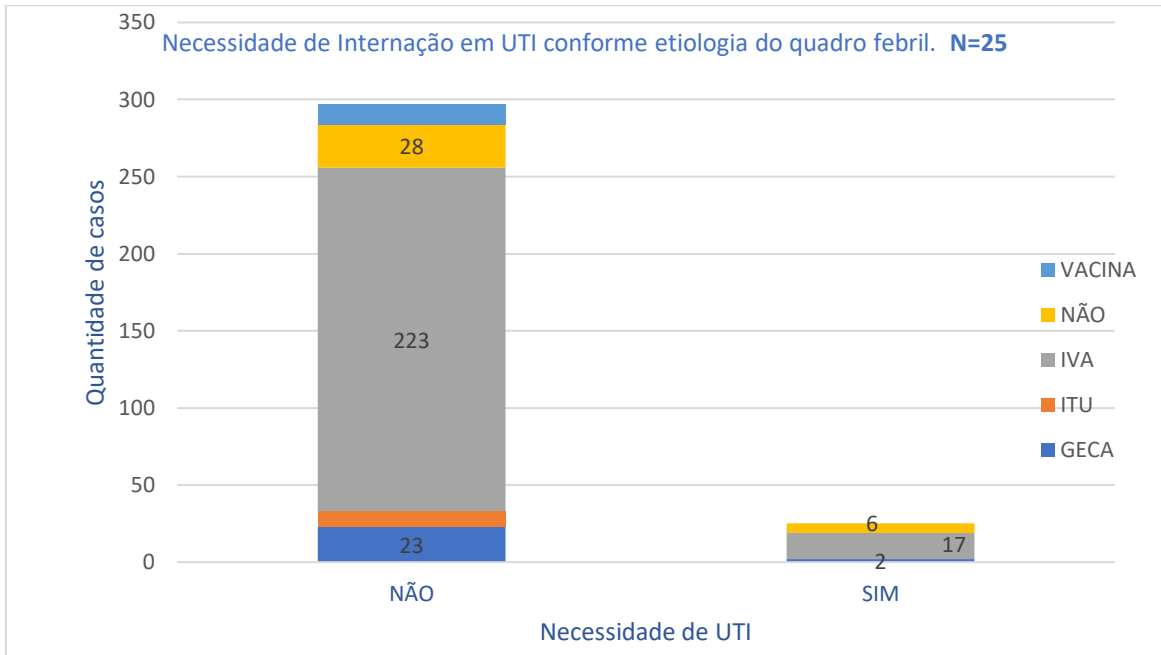


Gráfico 6. Análise comparativa da necessidade de internação em UTI entre as etiologias do quadro de febre que gerou as Crises Febris da amostra. Valores em contagens absolutas (n = 25). ITU = Infecção urinária; GECA = Gastroenterite aguda; IVA = Infecções de Vias Aéreas; NÃO= Etiologia não elucidada.

Avaliamos a sazonalidade das CFs. A pesquisa avaliou os anos de 2017 a 2022, inclusive. A prevalência de crises nestes anos foram de 42 em 2017, 52 em 2018 e 2019, 36 em 2020, 54 em 2021 e 86 em 2022. Nestes mesmos anos, a quantidade de pacientes atendidos no Hospital Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal foram os seguintes : Em 2017: 105000, 2018: 102000, 2019: 130000, 2020: 72000, 2021: 75360 e 2022: 65000. O Gráfico 7 mostra a comparação entre a quantidade de Crises Febris e os atendimentos pediátricos.

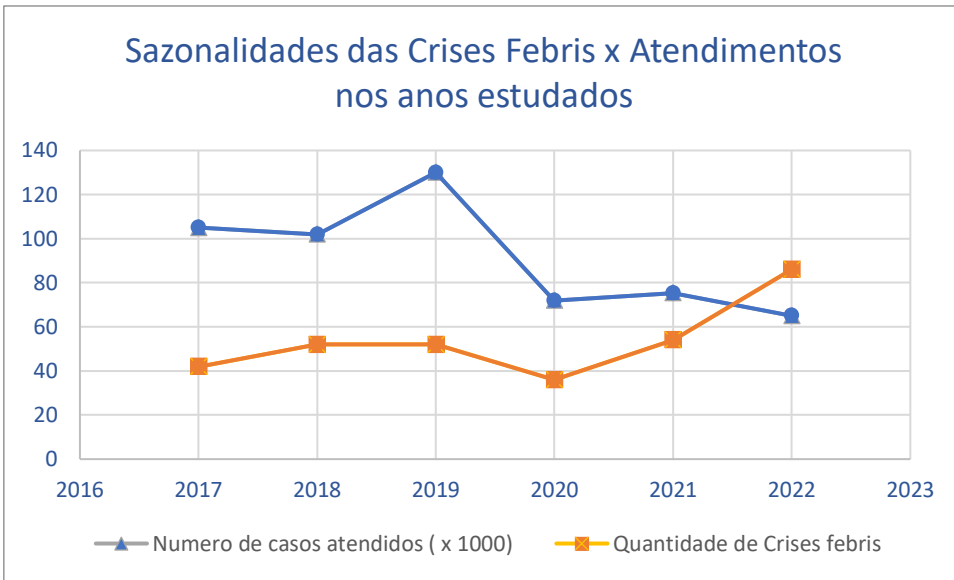


Gráfico 7. Ocorrência de Crises Febris durante os anos do estudo. Gráfico expressa a quantidade de Crises Febris avaliadas em cada ano estudado na amostra, e a tendência destas em relação aos anos, expressos em valores absolutos. (n = 322) em comparação com o número de pacientes atendidos nos anos estudados (x 1000). Dados Obtidos: Fundação José Luiz Egydio Setúbal. [Instituto Pensi - Fundação José Luiz Egydio Setúbal \(fundacaoojles.org.br\)](http://InstitutoPensi-FundaçãoJoséLuizEgydioSetúbal(fundacaoojles.org.br))

Em relação aos meses, conforme evidenciado no Gráfico 8, notamos uma elevada prevalência de casos em janeiro com queda posterior, uma elevação progressiva no número de casos dos meses de março a junho, uma queda nova em julho e nova elevação em agosto, mantendo certa estabilidade de casos no segundo semestre e nova queda em dezembro.

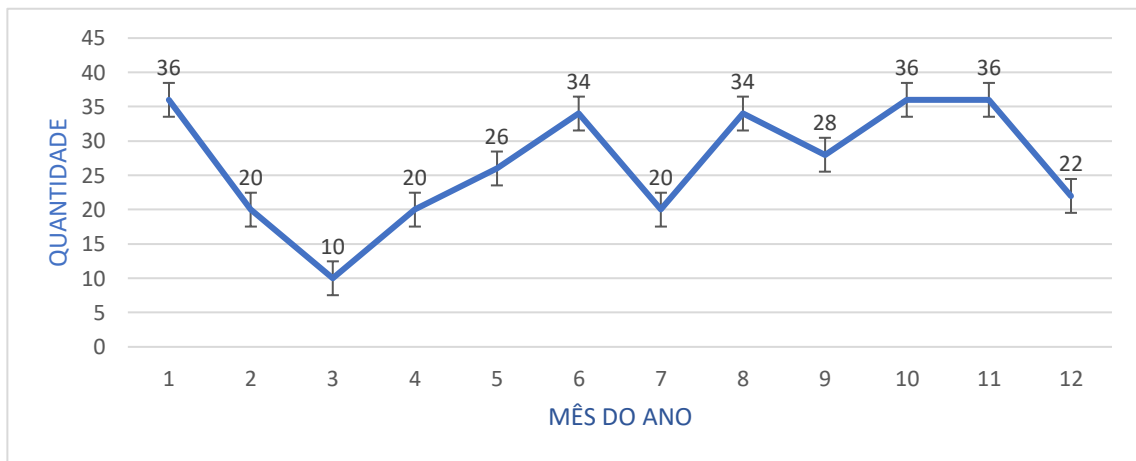


Gráfico 8. Sazonalidade das Crises Febris em relação aos meses do ano. Gráfico expressa a quantidade de Crises Febris divididas pelos meses do ano e a tendência mensal, expressos em valores absolutos. (n = 322).

Quando avaliado mensalmente todo o período do estudo notamos grande variação entre os meses e evidência de uma queda do número de casos entre junho de 2020 a agosto de 2021. Gráfico 9.

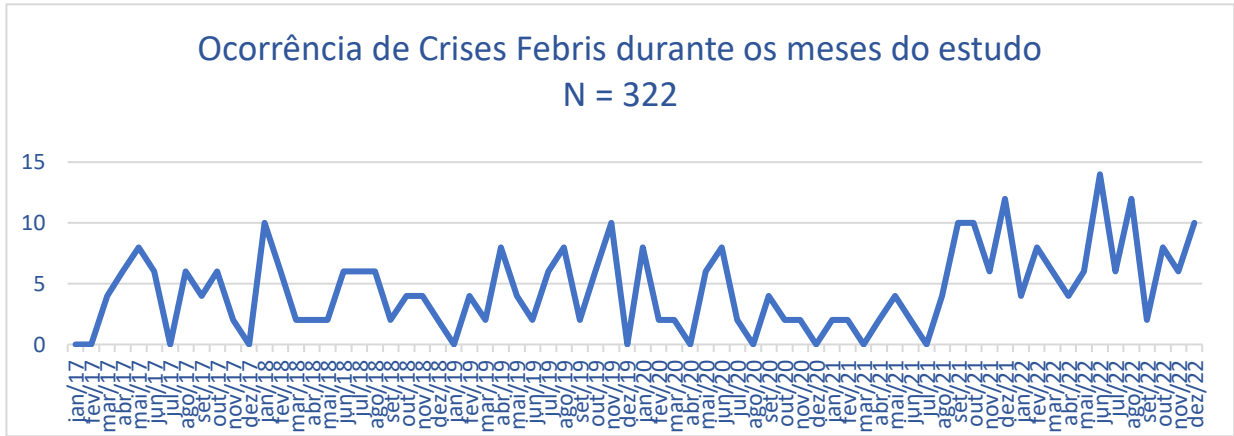


Gráfico 9. Sazonalidade das Crises Febris em relação aos meses do estudo. Gráfico expressa a quantidade de Crises Febris divididas pelos meses do ano e a tendência mensal, expressos em valores absolutos. (n = 322).

Analisamos também a distribuição de casos segundo a etiologia do processo febril nos meses do ano conforme Gráfico 10. Notamos predomínio constante de Infecções de Vias Aéreas em todos os meses do ano e notamos que a distribuição de casos gerais varia proporcionalmente aos casos de IVA. Quanto aos casos de gastroenterite aguda notamos algum aumento no mês de novembro em relação aos demais sem influenciar a curva de prevalência das crises.

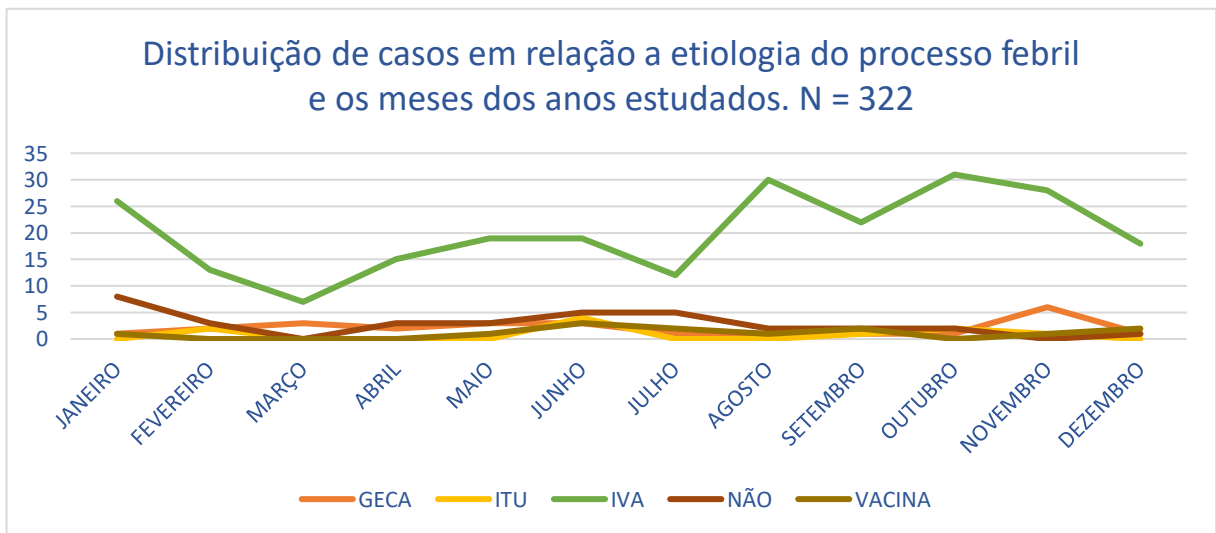


Gráfico 10. Sazonalidade das Crises Febris, divididas entre os meses dos anos em estudo em relação as etiologias dos quadros febris. Gráfico expressa a quantidade de Crises Febris expressa em valores absolutos. (n = 322).

A Tabela 8 resume os resultados da investigação laboratorial e exames de imagem realizados (N = 322). A avaliação do SNC com exames de imagem se mostrou alterada em 8 dos 322 (2,5%) casos; identificamos a presença de anemia em 11,8% (28 casos da amostra), com resultados de hemoglobina entre 10 g/dl e 16 g/dl, mediana de 12,2 g/dl (QI=11,8 - QIII=12,8). Comparamos as medianas de hemoglobina em situações pareadas. Não obtivemos diferença estatística de mediana do valor da hemoglobina entre Crise Simples (mediana de 12,2 g/dl) e Complexas, com mediana de 12,2 g/dl (Teste U de Mann Whitney 12879 p =0.980); Entre primeira crise (mediana de 12,2 g/dl) e recorrências (12,3 g/dl) (Teste U de Mann Whitney 9691 p =0.317; Nem entre pacientes com história de prematuridade e pacientes não prematuros, ambos com mediana de HB de 12,2 g/dl. (Teste U de Mann Whitney 5115 p =0.768).

O líquido cefalorraquidiano foi coletado em 143 casos, sendo 127(89%) no primeiro evento e 16 coletas em casos de recorrência (correspondendo a 17,8% das recorrências). Dos pacientes submetidos a coleta, 74 (51,8%) apresentaram Crises Febris Complexas e 69 (48,2%) Crises Simples, que corresponde a 49,3% das CFCs e 40,1% das CFSs. A idade média de coleta foi de 18,1 meses, mediana de 14 meses e moda de 12 meses (QI=10 - QIII=23). A Tabela 9 analisa os critérios de realização de coleta de líquido cefalorraquidiano na amostra (N=143).

Tabela 8. Resultados da investigação laboratorial e exames de imagem realizados em todos os casos da amostra (N = 322), Expressos em quantidade absoluta e percentages.

	CONTAGENS	Porcentagen
COLETA DE LCR		
Sim	143	44,4
Não	179	55,6
ELETROENCEFALOGRAMA		
Normal	266	82,6
Alterado	56	17,4
EXAME DE IMAGEM		
Normal	314	97,5
Alterado	8	2,5
ANEMIA		
Hb: Min 10, Max 16	Mediana 12,2	
Sim	38	11,8
Não	284	88,2
HIPONATREMIA		
Hb: Min 136 Max 146	Mediana 139	
Sim	0	0
Não	322	100

Tabela 9. Análise das indicações de coleta de líquido cefalorraquidiano para os pacientes da amostra. (N = 143)

Variáveis		Avaliação da coleta de LCR				p Valor
		Sim		Não		
		N	%	N	%	
Tipo de Crise	Simplex	69	51,7	103	59,9	$\chi^2 = 2,76$
	Complexa	74	49,3	76	40,1	$p < 0,097$
EME	Com EME	26	18,2	22	12,3	$\chi^2 = 2,18$
	Sem EME	117	81,8	157	87,7	$p = 0,140$
Exame Neurológico	Normal	140	97,9	167	93,3	$\chi^2 = 3,80$
	Alterado	3	2,1	12	6,7	$p < 0,051$
Recorrência	Primeira	126	88,1	106	59,2	$\chi^2 = 33$
	Recorrente	17	11,9	73	40,8	$p < 0,001$

Teste Qui-quadrado (χ^2 e $p < 0,05$) / EME = Estado de Mal Epiléptico.

O eletroencefalograma evidenciou alterações em 56(17,4%) das Crises Febris. Analisamos as associações de um exame de eletroencefalograma alterado e outras variáveis do estudo na Tabela 10. Não encontramos associação entre um eletroencefalograma alterado e o sexo do paciente, presença de patologia prévia, etiologia da febre, presença de anemia, intensidade da febre, nem em relação a presença de história familiar, porém evidenciamos uma relação de associação (mais frequência) significativa de um eletroencefalograma alterado com história de prematuridade (Teste Qui-quadrado $\chi^2=6,58$ e $p=0,010$), Crises Complexas (Teste Qui-quadrado $\chi^2=27,9$ e $p < 0,001$), recorrências (Teste Qui-quadrado $\chi^2=7,48$ e $p=0,006$), presença de Estado de Mal Epiléptico (Teste Qui-quadrado $\chi^2=5,44$ e $p=0,020$),baixo peso ao nascimento(Teste Exato de Fisher $p=0,022$),pacientes internados em UTI (Teste Qui-quadrado $\chi^2=13,4$ e $p < 0,001$), exames de imagem alterado (Teste exato de Fisher $p=0,033$) e pacientes com exame neurológico previamente alterados, dos quais 7 dos 15 pacientes tiveram um exame de eletroencefalograma alterado (Teste Exato de Fisher $p=0,007$).

Tabela 10. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados com exames de Eletroencefalogramas alterados. Expressos em quantidade absoluta e percentagens

		Eletroencefalograma				p Valor
		N	Normal %	N	Alterado %	
Tipo de Crise	Simplex	160	93	12	7	X ² =27,9 p<0.001
	Complexa	106	70,7	44	29,3	
EME	Sim	34	70,8	14	29,2	X ² =5,44 p=0.020
	Não	232	84,7	42	15,3	
Baixo peso ao nascimento	Sim	11	78,6	3	21,4	Fisher p=0.022
	Não	255	82,8	53	17,2	
Recorrência	Sim	66	73,3	24	26,7	X ² =7,48 p=0.006
	Não	200	86,2	32	13,8	
Prematuridade	Sim	25	67,6	12	32,4	X ² =6,58 p=0,010
	Não	241	84,6	44	15,4	
Sexo	Feminino	109	82,6	23	17,4	X ² =1,69 p=0.990
	Masculino	157	82,6	33	17,4	
História Familiar	Sim	119	83,8	23	16,2	X ² =0,252 p=0.616
	Não	147	81,7	33	18,3	
Exame Neurológico	Normal	258	84	49	16	Fisher p=0.007
	Alterado	8	53,5	7	46,7	
Patologia prévia	Sim	4	100	0	0	Fisher p=1.000
	Não	262	82,4	56	17,6	
Anemia	Sim	30	78,9	8	21,1	X ² =0,402 p=0.526
	Não	236	83,1	48	16,9	
Etiologia	IVA	196	81,7	44	18,3	Fisher p=0.098
	GECA	23	92	2	8	
	ITU	6	60	4	40	
	NÃO	28	82,4	6	17,6	
	VACINA	13	100	0	0	
Intensidade da febre	Febrícula	56	82,4	12	11,8	X ² =1,28 p=0.528
	Moderada	119	80,4	29	19,6	
	Alta	91	85,8	15	14,2	
Imagem	Normal	262	83,4	52	16,6	Fisher p=0.033
	Alterado	4	50	4	50	

Teste Qui-quadrado (X² e p <0.05) ou Teste exato de Fisher (p <0.05). EME= Estado de Mal Epiléptico/ EEG= Eletroencefalograma

A dosagem de sódio sérico variou de 136mg/dl a 146 mg/dl com mediana de 139 mg/dl, moda 136 mg/dl (QI=136 - QIII=142).

Avaliamos oito pacientes que exibiram anormalidades nos exames de imagem e encontramos uma correlação significativa entre a alteração da imagem com alterações do exame neurológico e do eletroencefalograma. (Tabela 11). As alterações nos exames de imagem observadas consistiram em assimetria ventricular leve, ventriculomegalia não associada a hipertensão intracraniana, cistos aracnoides localizados na região temporal e na base do crânio sem sinais de hipertensão, e dilatação dos espaços perivasculares de Virchow-Robin. Duas crianças apresentaram alterações inespecíficas do sinal da substância branca bilateral, possivelmente indicativas de gliose ou de rarefação mielínica. Outras duas crianças, ambas com histórico de Estado de Mal Epiléptico, mostraram achados de imagem compatíveis com edema cerebral, hiper sinal meníngeo e/ ou hiper intensidade na região temporal, interpretados como potenciais consequências de uma crise epiléptica prolongada.

Tabela 11. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados as 8 crianças com Exames de imagens alterados .Expressos em quantidade absoluta e percentagens. (N = 8)

		Imagem				p Valor
		Normal		Alterado		
		N	%	N	%	
Tipo de Crise	Simple	168	53,5	4	50	Fisher p=1.000
	Complexa	146	46,5	4	50	
EME	Sim	46	14,6	2	25	Fisher p=0.340
	Não	268	85,4	6	75	
EEG	Normal	262	83,4	4	50	Fisher p=0.033
	Alterado	52	16,6	4	50	
Recorrência	Sim	88	28	2	25	Fisher p=1.000
	Não	226	72	6	75	
Prematuridade	Sim	36	11,5	1	12,5	Fisher p=1.000
	Não	278	88,5	7	87,5	
Sexo	Feminino	128	40,8	4	50	Fisher p=0.721
	Masculino	186	59,2	4	50	
História Familiar	Sim	139	44,3	3	37,5	Fisher p=1.000
	Não	175	55,7	5	62,5	
Exame Neurológico	Normal	301	95,9	6	75	Fisher p=0.048
	Alterado	13	4,1	2	25	

Teste Qui-quadrado (X^2 e $p < 0.05$) ou Teste exato de Fisher ($p < 0.05$). EME= Estado de Mal Epiléptico/ EEG= Eletroencefalograma

Analisamos na Tabela 12, as características clínicas e sociodemográficas e as variáveis relacionadas a subpopulação da amostra que apresentou Crise Febril com idade inferior a 6 meses de idade. (N =8), que correspondem a 2,5% da amostra total. Não encontramos relação estatística com histórico de prematuridade, história familiar, baixo peso ao nascimento. Também não observamos associação entre necessidade de terapia intensiva, tipo de crise nem presença de Estado de Mal com lactentes menores de 6 meses. Nenhum dos lactentes menores que 6 meses apresentou estado de Mal Epiléptico Febril. Encontramos associação entre crises em menores de 6 meses com a presença de anemia, exame neurológico alterado, Eletroencefalograma e exames de imagem alterados.

Tabela 12. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados aos lactentes jovens com idade inferior a 6 meses. Expressos em quantidade absoluta e percentagens. (N = 8)

Variáveis		Idade mínima dos pacientes				p Valor
		6 meses ou mais		< 6 meses		
		N	%	N	%	
Tipo de Crise	Simplex	168	53,5	4	50,0	Fisher p=1.000
	Complexa	146	46,5	4	50,0	
EME	Com EME	48	15,3	0	0,0	Fisher
	Sem EME	266	84,7	8	100,0	p=0.611
Exame Neurológico	Normal	301	95,9	6	75,0	Fisher
	Alterado	13	4,1	2	25,0	p=0.048
Recorrência	Primeira	224	71,3	8	100,0	Fisher
	Recorrente	90	28,7	0	0,0	p=0.112
Prematuridade	Sim	36	88,5	1	12,5	Fisher
	Não	278	11,5	7	87,5	p=1.000
História Familiar	Sim	137	43,6	5	62,5	Fisher
	Não	177	56,4	3	37,5	p=0.308
EEG	Normal	262	83,4	4	50,0	Fisher
	Alterado	52	16,6	4	50,0	p=0.033
Terapia Intensiva	Sim	24	7,6	1	12,5	Fisher
	Não	290	92,4	7	87,5	p=0.480
Anemia	Sim	34	10,8	4	50,0	Fisher
	Não	280	89,2	4	50,0	p=0.008
Baixo peso	Sim	14	4,5	0	0,0	Fisher
	Não	300	95,5	8	100,0	p=1.000
Imagem	Normal	308	98,1	6	75,0	Fisher
	Alterada	6	1,9	2	25,0	p=0.014

Teste Qui-quadrado (χ^2 e $p < 0.05$) ou Teste exato de Fisher ($p < 0.05$). EME= Estado de Mal Epiléptico/ EEG= Eletroencefalograma

Na subpopulação de crianças com exame neurológico alterado (n=15), procedeu-se à análise da correlação com outras variáveis do estudo conforme apresentado na Tabela 13. Observou-se que 60% dessas crianças eram prematuras e 25% tinham menos de 6 meses de idade. Achados anormais em exames de imagem do sistema nervoso e alterações no eletroencefalograma foram significativamente mais prevalentes neste grupo. Adicionalmente, verificou-se uma associação com histórico de crises epilépticas em parentes de primeiro grau.

Tabela 13. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados as crianças com exame neurológico alterado. Expressos em quantidade absoluta e percentagens. (n=15)

		Exame Neurológico				p Valor
		Normal		Alterado		
		N	%	N	%	
Tipo de Crise	Simplex	166	54,1	6	40	$\chi^2 = 1,14$ p=0.286
	Complexa	141	45,9	9	60	
EME	Sim	48	15,6	0	0	Fisher p=0.140
	Não	259	84,4	15	100	
EEG	Normal	258	84	8	53,3	Fisher p=0.007
	Alterado	49	16	7	46,7	
Imagem	Normal	301	98	13	97,5	Fisher p=0.048
	Alterada	6	2	2	2,5	
Recorrência	Sim	83	27	7	46,7	Fisher p=0.137
	Não	224	73	8	53,3	
Prematuridade	Sim	28	9,1	9	60	$\chi^2 = 36,4$ p<0.001
	Não	279	90,9	6	40	
Sexo	Feminino	127	41,4	5	33,3	$\chi^2 = 0,382$ p=0.537
	Masculino	180	58,6	10	66,7	
História Familiar	Sim	140	45,6	2	13,3	$\chi^2 = 6,04$ p=0.014
	Não	167	54,4	13	86,7	

Teste Qui-quadrado (χ^2 e $p < 0.05$) ou Teste exato de Fisher ($p < 0.05$). EME= Estado de Mal Epiléptico/ EEG= Eletroencefalograma

Em relação ao manejo farmacológico de todos os casos de Crise Febril desta amostra (N = 322) observamos que 132 (41%) receberam alta com orientação do uso de antitérmico intermitente durante os eventos febris, 109 (33,9%) apenas orientações em relação às crises, para 46 (14,3%) foi prescrito a administração de benzodiazepínico intermitente, vias nasal, oral ou retal durante os eventos febris e para 35 (10,9%) foi prescrito uso de fármaco anticrise via oral contínuo, sendo em 10 casos prescrito carbamazepina, em 7 casos valproato de sódio, 7 fenobarbital e em 11 casos prescrito levetiracetam. Tabela 14.

Tabela 14. Tratamento prescrito no momento da alta para os pacientes da amostra. (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens

TRATAMENTO ALTA	Contagens	% do Total
ANTITÉRMICO INTERMITENTE	132	41
BENZODIAZEPÍNICO INTERMITENTE	46	14,3
FÁRMACO ANTICRISE ORAL CONTÍNUO	35	10,9
CARBAMAZEPINA		10
VALPROATO DE SÓDIO		7
FENOBARBITAL		7
LEVETIRACETAM		11
	322	100

Analisamos mais detalhadamente a prescrição de fármacos em relação ao tipo de crise, presença de recorrência e resultados de exames laboratoriais e realizamos

análise estatística comparativa : Entre os casos de primeiro evento de Crise Febril (N=232), 206 (88,8%) receberam alta com orientações sobre as crises ou uso de antitérmico intermitente durante período febril e 26 (11,2%) receberam alta com prescrição e fármaco anticrise, sendo que para 18 (7,8%) foi prescrito benzodiazepínico intermitente e 8 (3,4%) receberam alta com prescrição de fármaco anticrise contínua.

Conforme mostrado na tabela 15 e no Gráfico 11, dos 90 pacientes que tiveram recorrência da Crise Febril, 72 (80%) não faziam nenhum tratamento farmacológico anticrise profilático previamente, 4 (4,40%) usavam benzodiazepínicos intermitentes durante os quadros febris e 14 (15,6%) faziam uso de fármaco anticrise continuamente. Na alta 35 (38,9%) destes pacientes receberam a orientação de manter apenas antitérmicos e orientações frente à crise, 28(31,1%) receberam prescrição de benzodiazepínicos intermitentes (31,1%) e para 27 (30% dos 90) foi prescrito fármaco anticrise continuamente. Analisamos que uma nova crise, foi motivo para um aumento em mais de 200% da prescrição de algum fármaco anticrise.

Tabela 15. Comparação entre tratamento prévio e na alta recebido pelos pacientes da amostra que já haviam tido Crises Febris previamente (n = 90). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = Fármaco anticrise contínuo

TRATAMENTO PRÉVIO	Antes da Internação		No momento da Alta	
	Contagens	% do Total	Contagens	% do Total
BDZI	4	4,40	28	38,9
FC	14	15,60	27	31,1
Nenhum tratamento	72	80,00	35	30
	90	100	90	100

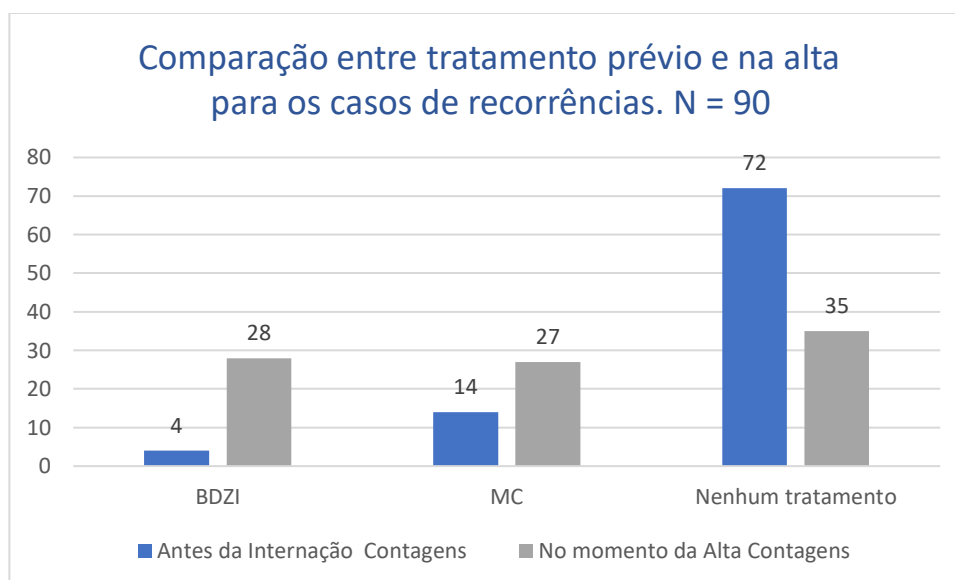


Gráfico 11. Comparação entre tratamento prévio e na alta recebido pelos pacientes da amostra que já haviam tido Crises Febris previamente (n = 90). Expressos em quantidade absoluta. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; MC = fármaco anticrise contínuo.

Comparamos as indicações de tratamento com fármacos anticrise intermitentes ou contínuos na alta entre os eventos de primeira crise (N=232) e as recorrências (N=90) no Gráfico 12 e Tabela 16. A condição de crise recorrente foi estatisticamente relevante para prescrição de tratamento farmacológico. (Teste Qui-Quadrado X^2 92,3 $p < 0.001$).

Tabela 16. Comparação entre primeira Crise Febril ou recorrência e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; MC = fármaco anticrise contínuo

Recorrência		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	FC	ORIENTAÇÃO	
NÃO (Primeira Crise)	Observado	106	18	8	100	232
	%	45.7 %	7.8 %	3.4 %	43.1 %	100.0 %
SIM	Observado	26	28	27	9	90
	%	28.9 %	31.1 %	30.0 %	10.0 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	%	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

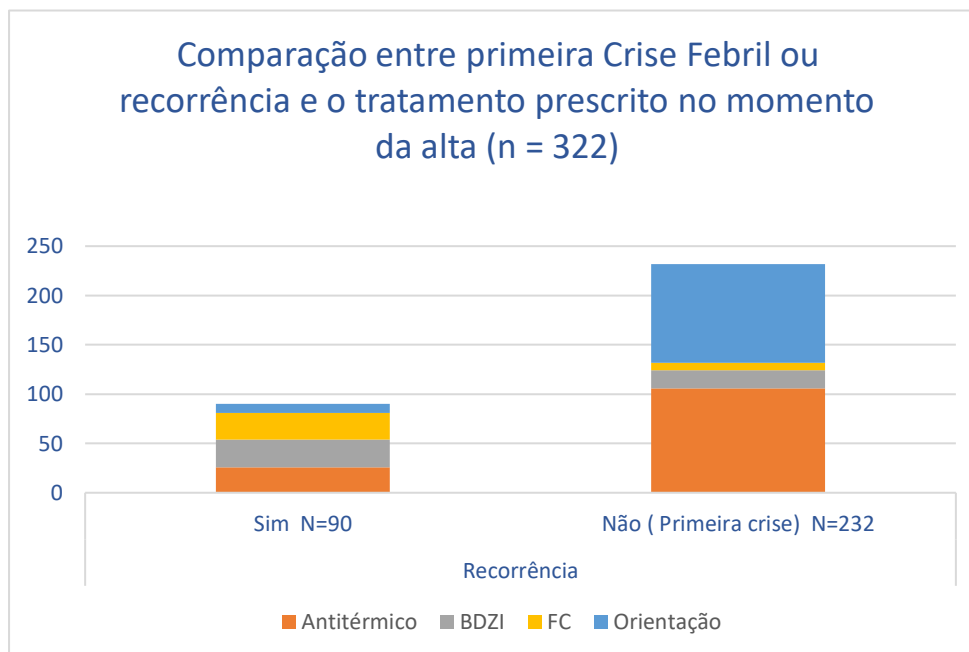


Gráfico 12. Comparação entre primeira Crise Febril ou recorrência e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Eixo Y: Casos expressos em quantidade absoluta. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

Em relação ao tipo de crise: observamos que após os eventos de Crises Simples N = 172, orientações e uso de antitérmicos foi conduta de alta em 143 casos (83,1%), enquanto 29 pacientes receberam prescrição de algum fármaco anticrise, sendo 20 (11,6%) benzodiazepínicos intermitentes e 9 (5,3%) anticrises de uso contínuo. Já após eventos de Crises Complexas N = 150, 98 (65,4) pacientes receberam orientações e antitérmicos, enquanto 52 pacientes (34,6%) receberam prescrição de algum fármaco anticrise, sendo 26 (17,3%) benzodiazepínicos intermitentes e 26 (17,3%) anticrises de uso contínuo. Comparamos a prescrição de alta em relação aos tipos de crise (Gráfico 13 e Tabela 17) e observamos que uma Crise Complexa foi estatisticamente relevante para prescrição de tratamento farmacológico. (Teste Qui-Quadrado X^2 16,8 $p < 0.001$).

Tabela 17. Comparação entre os tipos de crise febris e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

Tipo de crise		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	FC	ORIENTAÇÃO	
COMPLEXA	Observado	57	26	26	41	150
	%	38.0 %	17.3 %	17.3 %	27.3 %	100.0 %
SIMPLES	Observado	75	20	9	68	172
	%	43.6 %	11.6 %	5.2 %	39.5 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	%	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

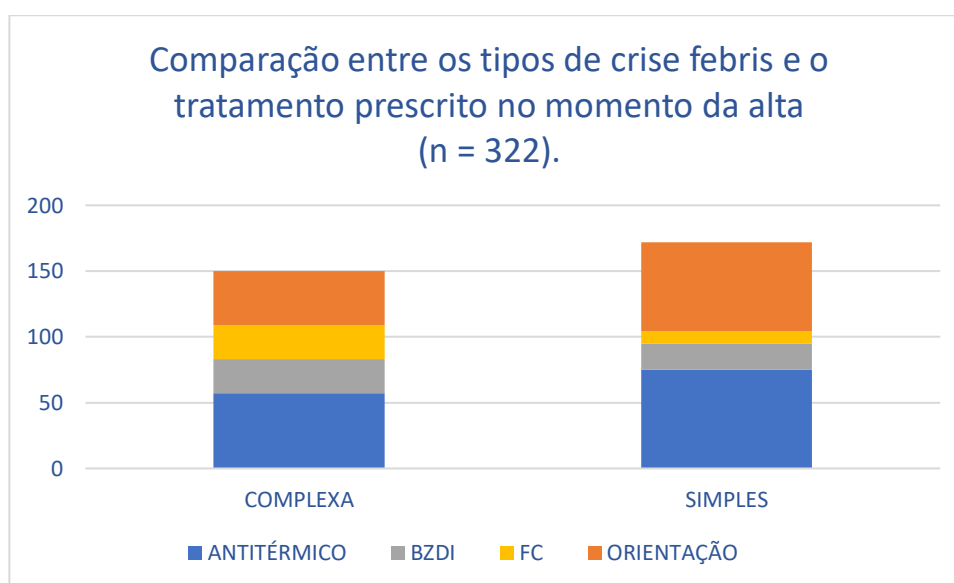


Gráfico 13. Comparação entre os tipos de crise febris e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

O resultado do eletroencefalograma também foi avaliado em relação à conduta farmacológica na alta na Tabela 18 e Gráfico 14. Nos casos com eletroencefalograma normal (N = 266), receberam alta com prescrição de orientações e antitérmicos 211(79,3%) pacientes, enquanto 55 pacientes (20,7%) receberam prescrição de alguma fármaco anticrise, sendo 40 (15,0%) benzodiazepínicos intermitentes e 15 (5,7%) anticrises de uso contínuo; e nos casos em que o exame de eletroencefalograma evidenciou alguma alteração, N=56, 26 pacientes receberam prescrição de algum tratamento anticrise (45%), sendo benzodiazepínicos para 6

pacientes da amostra (10,7%) e fármaco anticrise de uso contínuo prescritas para 20 pacientes (35,7%). Apenas orientações e o uso de antitérmicos de forma intermitente foi a conduta em 30 casos com eletroencefalograma alterado (53,5 %). Comparamos a prescrição de fármacos anticrise em relação ao resultado do EEG e observamos que um resultado de exame alterado se associa a prescrição de Fármaco anticrises. (Teste Qui-Quadrado X^2 46,8 $p < 0.001$).

Tabela 18. Comparação entre o resultado do eletroencefalograma (EEG) e o tratamento prescrito na alta (n = 322). BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínua. Expressos em quantidade absoluta e porcentagens.

EEG		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	FC	ORIENTAÇÃO	
ALTERADO	Observado	22	6	20	8	56
	%	39.3 %	10.7 %	35.7 %	14.3 %	100.0 %
NORMAL	Observado	110	40	15	101	266
	%	41.4 %	15.0 %	5.6 %	38.0 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	%	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

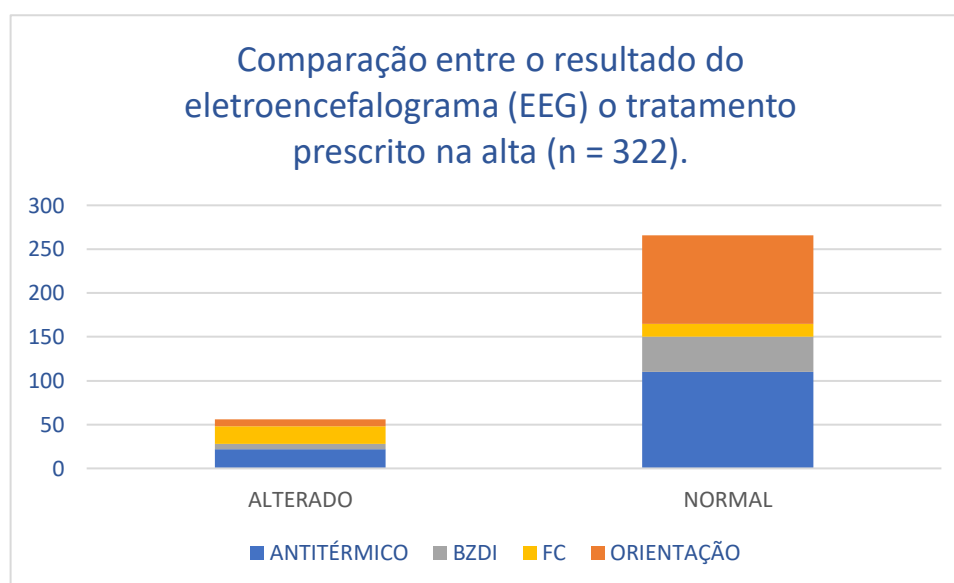


Gráfico 14. Comparação entre o resultado do eletroencefalograma (EEG) o tratamento prescrito na alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínua

Em relação a idade mínima dos pacientes: Enquanto 176 (24,5%) pacientes com 6 meses ou mais receberam prescrição de algum fármaco anticrises, 4 lactentes menores que 6 (50%) receberam alta com prescrição de algum fármaco específico anticrises de uso contínuo. (Teste Exato de Fisher $p < 0.020$). Tabela 19 e Gráfico 15.

Tabela 19. Comparação entre a idade mínima dos pacientes com Crises Febris e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

Idade mínima		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	MC	ORIENTAÇÃO	
>6meses	Observado	130	46	31	107	314
	% em	41.4 %	14.6 %	9.9 %	34.1 %	100.0 %
>3meses	Observado	2	0	4	2	8
	% em	25.0 %	0.0 %	50.0 %	25.0 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	% em	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

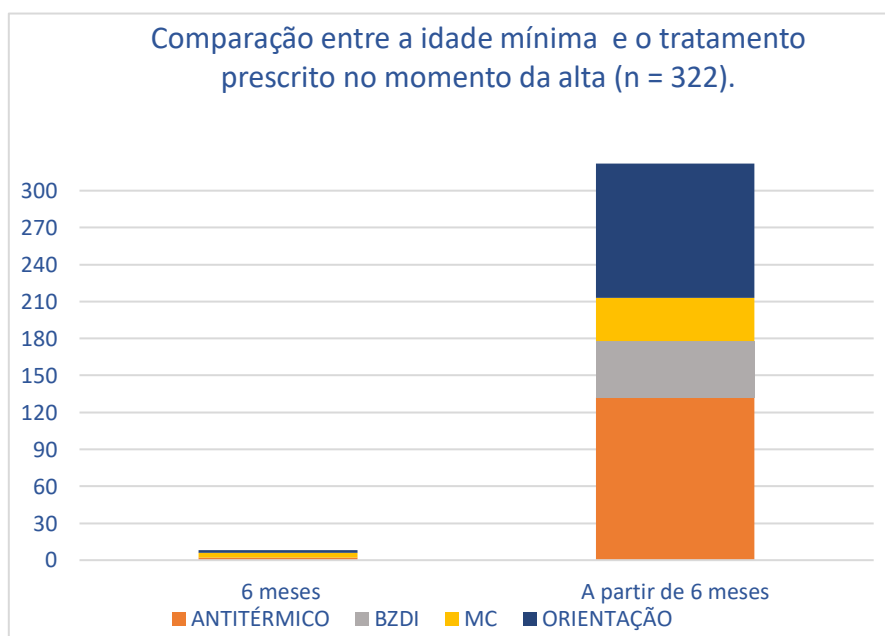


Gráfico 15. Comparação entre a idade mínima dos pacientes com Crises Febris e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo.

Na Tabela 20 e Gráfico 16 mostramos a análise da comparação do tratamento prescrito na alta com o status do exame neurológico. Dos 15 pacientes que apresentavam exame neurológico alterado

Tabela 20. Comparação entre a idade o exame neurológico na admissão e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo.

Exame		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	MC	ORIENTAÇÃO	
ALTERADO	Observado	5	2	7	1	15
	% em	33.3 %	13.3 %	46.7 %	6.7 %	100.0 %
NORMAL	Observado	127	44	28	108	307
	% em	41.4 %	14.3 %	9.1 %	35.2 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	% em	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

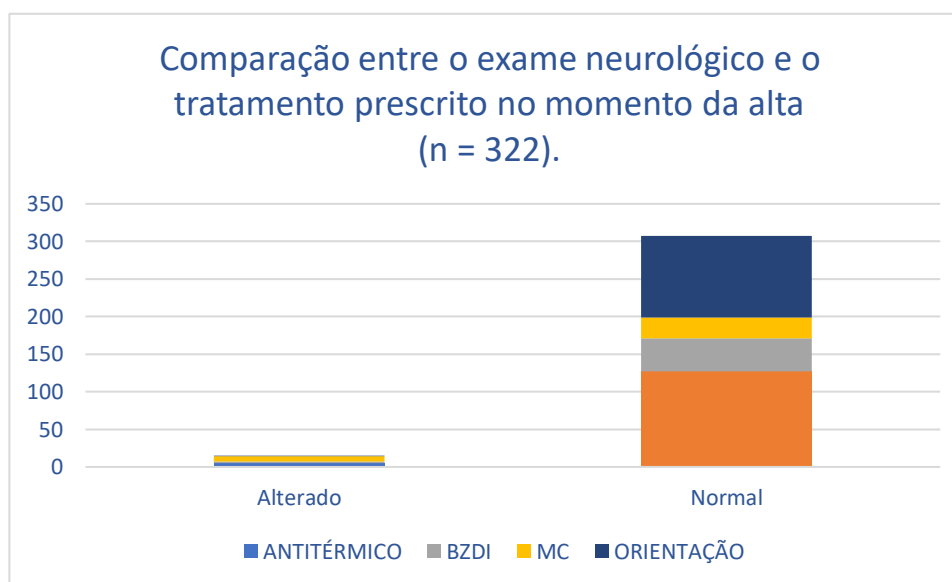


Gráfico 16. Comparação entre a idade o exame neurológico na admissão e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

Dos 15 pacientes da amostra com exame neurológico alterado na admissão, 5 (33,3%) receberam alta com prescrição de antitérmico contínuo, 2 (13,3%) benzodiazepínicos intermitentes e 7(46,7%) algum fármaco anticrise de uso contínuo, enquanto entre as 307 crianças com neurodesenvolvimento normal, 44 (14,3%) foram orientadas para o uso de benzodiazepínicos no momento da febre e 28(9,1%) receberam alta com a prescrição de algum fármaco anticrise de uso contínuo.

Observamos que apresentar um exame neurológico alterado foi critério associado a prescrição de fármacos específicos anticrise. (Teste Exato de Fisher $p < 0.01$).

Analisamos também a presença de história familiar como preditor para a prescrição de fármacos anticrise e não encontramos associação estatisticamente significativa, conforme analisado na Tabela 21 e no Gráfico 17. (Teste Qui-Quadrado $X^2 = 2,66$ $p = 0.447$).

Tabela 21. Comparação entre a presença de história familiar e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

História Familiar		Tratamento alta			
		ANTITÉRMICO	BZDI	MC	ORIENTAÇÃO
NÃO	Observado	75	21	19	65
	% em	41.7 %	11.7 %	10.6 %	36.1 %
SIM	Observado	57	25	16	44
	% em	40.1 %	17.6 %	11.3 %	31.0 %
Total	Observado	132	46	35	109
	% em	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %

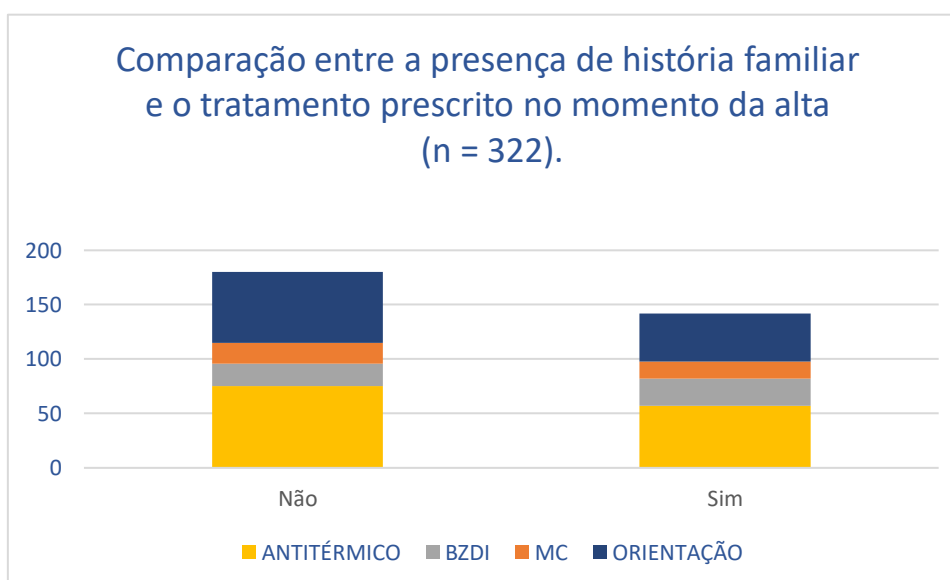


Gráfico 17. Comparação entre a presença de história familiar e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínuo

Por fim, avaliamos a prescrição de tratamento farmacológico na alta em relação a presença de estado de mal epilético na Tabela 22 e Gráfico 18: Dos 48 pacientes que apresentaram estado de mal epilético, 40 (83,3%) receberam orientações e antitérmicos na alta, para 2 (4,2%) foi prescrito benzodiazepínico intermitentes, e fármaco contínuo foi prescrito para 6 casos (12,5%). Nos casos em que as crises não caracterizaram Estado de Mal (N=274), 201 (73,4%) receberam orientações e antitérmicos, enquanto 73 pacientes (26,6%) receberam prescrição de algum fármaco anticrise, sendo 44 (16%) benzodiazepínicos intermitentes e 29 (10,6%) anticrises de uso contínuo.

Tabela 22. Comparação entre ter ou não ocorrido um estado de mal epilético e o tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens. Expressos em quantidade absoluta. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínua

EME		Tratamento alta				Total
		ANTITÉRMICO	BZDI	FC	ORIENTAÇÃO	
NÃO	Observado	101	44	29	100	274
	%	36.9 %	16.1 %	10.6 %	36.5 %	100.0 %
SIM	Observado	31	2	6	9	48
	%	64.6 %	4.2 %	12.5 %	18.8 %	100.0 %
Total	Observado	132	46	35	109	322
	%	41.0 %	14.3 %	10.9 %	33.9 %	100.0 %

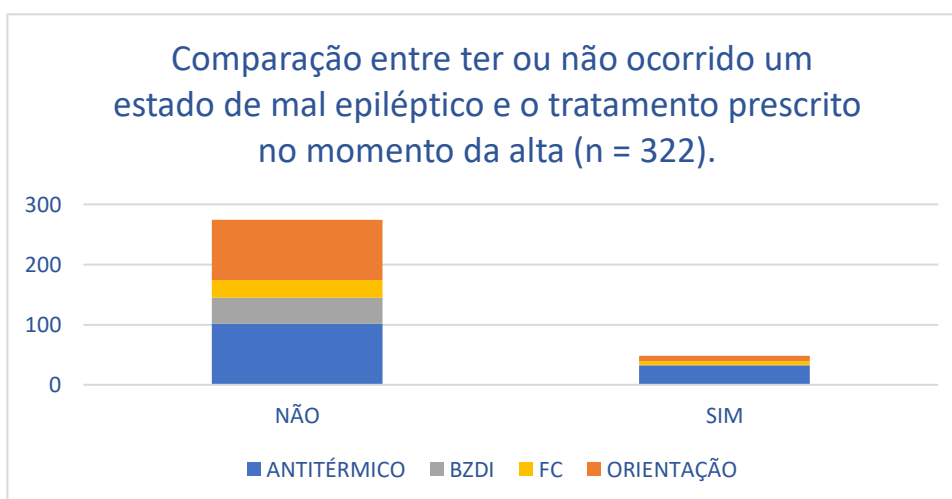


Gráfico 18. Comparação entre ter ocorrido ou não um estado de mal epilético e tratamento prescrito no momento da alta (n = 322). Eixo Y: Casos expressos em quantidade absoluta. BZDI = Benzodiazepínico intermitente; FC = fármaco anticrise contínua

Observamos diferença estatisticamente significativa em relação a prescrição de fármacos anticrise de acordo com a presença ou não de Estado de Mal Epiléptico. (Teste Qui-Quadrado X^2 15,6 $p < 0.001$)

Devido a relevância e necessidade de melhor avaliação da prescrição de fármacos anticrises para os casos de Crise Febril, avaliamos esta prescrição também em relação as fármacos usados: a prescrição de benzodiazepínico intermitente durante os eventos febris foi realizada em 46 casos, destes 6(13%) tinham EEG alterado e 40 normais, 2 (4,3%) casos tiveram apresentação com EME e 44 não, 26 (56,5%) dos eventos eram de crises Complexas e 20 crises Simples, 2 (4,3%) pacientes tinham alterações neurológicas previamente. Já a prescrição de fármaco anticrise continuamente ocorreu em 35 casos em que 15 (42,9 %) apresentaram EEG alterado, 26 (74,3%) crises Complexas com 6 (17,1%) EME e 7 (20%) pacientes tinham previamente alterações neurológicas.

Estudamos mais detalhadamente os principais fatores associados às Crises Febris recorrentes e suas correlações na Tabela 23. Os resultados estão descritos na Tabela 22. Dos 322 casos de CF da amostra estudada, 90 não eram a primeira Crise Febril do paciente, destes 72 ocorreram em crianças brancas (80%), 12 em amarelas (13,3%) e 6 em negros (6,7%), em comparação, os primeiros eventos se manifestaram em 187 crianças brancas (80,6%), 39 amarelas (16,8%) e 6 negras (2,6%). Dos pacientes que apresentaram primeiro evento de Crise Febril, (n=232),132 (56,9%) eram do sexo masculino e 100 (43,1%) femininos enquanto as crises recorrentes ocorreram em 58 (64,6%) meninos e 32 (35,6 %) meninas. Não evidenciamos relação estatisticamente significativa entre cor/ etnia e sexo e recorrência de Crises Febris. Negros apresentaram prevalência menor do que brancos e amarelos em relação a primeira crise ($p = 0.0004$).

Prematuridade foi observada em 9 (10%) casos recorrentes e 21(12,1%) casos de primeiro evento convulsivo. A presença de história familiar de crise epiléptica foi evidenciada em 42 (46,7%) casos de crises recorrentes e 100 (43,1%) crises únicas. Dos pacientes da amostra, 15 apresentaram exame neurológico alterado, destes 7 apresentaram crises recorrentes (7,8% das recorrências) e 8 (3,4% dos primeiros eventos) eram primeira crise. Não observamos associação relevante em relação a

presença de prematuridade, história familiar e exame neurológico prévio e recorrência de crises. Todas as crianças com idade inferior a 6 meses estavam apresentando a primeira Crise Febril.

Foi observado que 263 dos 322 pacientes frequentavam creche ou escola, destes 183 tiveram o primeiro evento de Crise Febril, o que corresponde a 78,9% dos eventos de primeira crise (N = 232), e 80 já haviam apresentado um evento previamente, correspondendo a 88,9% das recorrências (N = 90). Evidenciamos que frequentar creche ou escola foi estatisticamente relevante ($p = 0.03$) para a recorrência dos eventos de Crise Febril.

Enquanto 32 (13,8%) eletroencefalogramas de pacientes que apresentaram uma única crise evidenciaram alterações, 24 (26,7) das recorrências apresentaram alguma alteração neste exame. Houve uma associação estatisticamente significativa na relação de eletroencefalograma anormal e recorrência de Crises Febris ($p = 0.06$)

Febre alta foi evidenciada em 76 crianças com a primeira crise e 30 recorrentes, febre moderada em 101 primeiros eventos e 40 recorrentes e febre baixa ocorreu em 68 casos sendo 20 recorrências. Não observamos relação significativa entre intensidade da febre e recorrência. Avaliamos também o período entre o início da febre e o início da crise e a presença de recorrência e não encontramos associação estatisticamente significativa. (Teste Qui-Quadrado $X^2=0,404$ $p=0.817$)

A primeira Crise Febril foi Simples em 134 casos (57,8%) e Complexa em 98 (42,2 %), já as recorrências se apresentaram 38 vezes (42,2%) como Crises Simples e 57,8% (52 casos) como Crises Febris Complexas. Estatisticamente encontramos associação entre o tipo de crises e recorrência. ($p= 0.012$).

O exame imagem apresentou alterações em 8 casos, sendo 6(75%) em primeiros eventos e 2 (25%) em recorrências. A presença de anemia ($n= 38$) ocorreu em 29(76,3%) primeiros eventos e 9(23,7%) recorrências e, mediana da Hemoglobina dos primeiros eventos de Crises Febris encontrada foi 12,2g/dl e nas recorrências 12,3g/dl, não sendo observado nenhuma correlação estatística entre anemia e alteração de imagem e recorrência de Crise Febril.

Tabela 23. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados as Crises Febris recorrentes (n = 90). Expressos em quantidade absoluta e percentagens

Variáveis		Recorrência				p valor
		Sim		Não		
		N = 90		N = 232		
		N	%	N	%	
Gênero/ Sexo	Feminino	32	35,6	100	43,1	X ² =1.53 p 0.217
	Masculino	58	64,4	132	56,9	
Prematuridade	Sim	9	10	28	12,1	X ² =0.273 p 0.601
	Não	81	90	204	87,9	
História Familiar	Sim	42	46,7	100	43,1	X ² =0.334 p 0.563
	Não	48	53,3	132	56,9	
Baixo peso ao nascer	Sim	3	3,3	11	4,7	X ² =0.309 p 0.578
	Não	87	96,7	221	95,3	
Exame neurológico prévio	Normal	83	92,2	224	96,6	Fisher p 0.137
	Alterado	7	7,8	8	3,4	
Doença não neurológica	Sim	0	0	4	1,7	Fisher p 0,579
	Não	90	100	228	98,3	
Frequentar creches e escolas	Sim	10	11,1	49	21,1	X ² =4.34 p 0.037
	Não	80	88,9	183	78,9	
Anemia	Sim	9	10	29	12,5	X ² =0.389 p 0.533
	Não	81	90	203	87,5	
Eletroencefalograma	Normal	66	73,3	200	86,2	X ² =7.48 p 0,006
	Alterado	24	26,7	32	13,8	
Exames de imagem	Normal	88	87,8	226	97,4	Fisher p 1.000
	Alterado	2	2,2	6	2,6	
Intensidade da febre	Febrícula	20	22,3	48	20,7	X ² =0.141 p 0.932
	Moderada	40	44,4	108	46,6	
	Alta	30	33,3	76	32,8	
Cor / etnia	Branca	72	80	187	80,6	Fisher p 0.182
	Amarela	12	13,3	39	16,8	
	Preta/ parda	6	6,7	6	2,6	
Tipo de crise (apresentação)	Simples	38	42,2	134	57,8	X ² =6.29 p 0.012
	Complexa	52	57,8	98	42,2	
Estado de Mal epiléptico	Sim	16	17,8	32	13,8	X ² =0.812 p 0.368
	Não	74	82,2	200	86,2	
Tempo entre febre e crise	< 1h	36	36,2	84	40	X ² =0.404 p 0.817
	1 a 24h	48	56,5	131	53,3	
	Após 24h	9	7,3	17	6,7	

(Teste Qui-2 e p <0.05) ou Teste exato de Fisher (p <0.05)

A Apresentação clínica inicial com estado de Mal Epiléptico (EME) ocorreu em 48 casos de crises febril. A Tabela 24 mostra os fatores relacionados a esta apresentação. Destes pacientes, 10 eram femininos (20,8%) e 38 masculinos (79,2%). Em comparação aos pacientes sem estado de mal, que somaram 122 meninas (44,5%) e 152 meninos (55,5%), constatamos que o sexo foi um fator predisponente para esta apresentação grave de Crise Febril. ($p = 0.002$). Prematuridade ocorreu em 37 casos na amostra, sendo 2 casos de estado de mal epiléptico, equivalente a 5,4% dos casos de EME ($n = 48$), e a história familiar de crise epiléptica foi positiva em 22 casos de EME (45,8%) e 120 casos que não apresentaram estado de mal na admissão (43,8%).

Dos pacientes que frequentavam creches e escolas ($N = 263$), 42 apresentaram estado de mal epiléptico, correspondendo a 87,5% dos casos de EME, e o exame neurológico foi alterado em 15 casos, mas nenhum destes pacientes apresentou EME. Os casos de EME ocorreram 27,1% com febre alta, 22,9% febrícula e 50% moderada, e as crianças que não apresentaram EME que apresentaram crise com febre alta em 33,9% dos casos, febrícula em 20,8% e febre moderada em 45,3%. Nenhuma correlação estatística significativa foi encontrada entre prematuridade, história familiar, intensidade da febre e pré-existência de alteração no exame neurológico e EME.

Um eletroencefalograma alterado foi estatisticamente mais frequente ($p = 0.02$) nos casos de EME, onde foi observado alteração deste exame em 14 dos 48 casos (29,1%) em comparação a 42 dos 274 casos sem EME (15,3 %).

Exame de imagem alterado ($n = 8$) foram observados em 2 dos 48 casos de EME (4,2%) e 6 dos 274 sem EME (2,2%), sem relevância estatística; e evidenciamos a positiva relação de anemia com o Estado de Mal Epiléptico ($p=0.035$) evidenciando anemia em 10 dos 48 (20,8%) casos de EME e 28 dos 274 (10,2%) casos sem esta apresentação clínica grave. Porém, apesar de observarmos maior frequência de Estado de Mal em paciente com anemia, a mediana do valor de hemoglobina dos dois grupos não variou estatisticamente, sendo de 12,4 no grupo com EME e 12,2 no grupo com crises mais curtas. (Teste U de Mann – Whitney 5731 $p0.155$)

Tabela 24. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados a ocorrência de estado de mal epiléptico (EME) (n = 48). Expressos em quantidade absoluta e percentagens.

Variáveis		Estado De Mal Epiléptico				p valor
		Sim		Não		
		N = 48		N = 274		
		N	%	N	%	
Gênero / sexo	Feminino	10	20,8	122	44,5	X ² =9.48 p 0.002
	Masculino	38	79,2	152	55,5	
Prematuridade	Sim	2	4,2	35	12,8	X ² =2.98 p 0.085
	Não	46	95,8	239	87,2	
História Familiar	Sim	22	45,8	120	43,8	X ² =0.068 p 0.73
	Não	26	54,2	154	56,2	
Baixo peso ao nascer	Sim	0	0	14	5,1	Fisher p 0.239
	Não	48	100	260	94,9	
Exame neurológico prévio	Normal	48	100	259	94,5	Fisher p 0.140
	Alterado	0	0	15	5,5	
Doença não neurológica	Sim	1	2,1	3	1,1	Fisher p 0.477
	Não	47	97,9	271	98,9	
Frequentar creches e escolas	Sim	42	87,5	221	80,7	X ² =1.28 p 0.258
	Não	6	12,5	53	19,3	
Anemia	Sim	10	20,8	28	10,2	X ² =4.42 p 0.035
	Não	38	79,2	246	89,8	
Eletroencefalograma	Normal	34	70,8	232	84,7	X ² =5.44 p 0.020
	Alterado	14	29,2	42	15,3	
Exames de imagem	Normal	46	95,8	268	97,8	Fisher p 0.340
	Alterado	2	4,2	2,2	2,2	
Intensidade da febre	Febrícula	11	22,9	57	20,8	X ² =0.870 p 0.640
	Moderada	24	50	124	45,3	
	Alta	13	27,1	93	33,9	
Cor / etnia	Branca	32	66,7	227	82,8	Fisher p<0.001
	Amarela	8	16,7	43	15,7	
	Preta/ parda	8	16,7	4	1,5	

Teste Qui-quadrado (X² e p <0.05) ou Teste exato de Fisher (p <0.05)

Avaliamos as diferenças entre crises Simples e Complexas na Tabela 25.

Tabela 25. Análise das variáveis estudadas e principais fatores relacionados as Crises Febris Simples e Complexas (n = 322). Expressos em quantidade absoluta e porcentagens.

Variáveis		Tipo de Crise (Apresentação)				p Valor
		CF Simples		CF Complexa		
		N = 172		N = 150		
		N	%	N	%	
Gênero/ Sexo	Feminino	72	41,9	60	40	X ² =0.115 p 0.735
	Masculino	100	58,1	90	60	
Prematuridade	Sim	20	11,6	17	11,3	X ² =0.006 p 0.930
	Não	152	88,4	133	88,7	
História Familiar	Sim	80	46,5	62	41,3	X ² =0.872 p 0.351
	Não	92	53,5	88	58,7	
Baixo peso ao nascer	Sim	4	2,3	10	10	X ² =3.63 p 0.057
	Não	168	97,7	140	140	
Exame neurológico prévio	Normal	166	96,5	141	94	Fisher 0,303
	Alterado	6	3,5	9	6	
Doença não neurológica	Sim	0	0	4	2,7	Fisher p 0.046
	Não	172	100	146	97,3	
Frequentar creches e escolas	Sim	140	81,4	123	82	X ² =0.019 p 0,889
	Não	32	18,6	27	18	
Anemia	Sim	15	8,7	23	15,3	X ² =3.37 p 0.067
	Não	157	91,3	127	84,7	
Eletroencefalograma	Normal	160	93	106	70,7	X ² =27.9 p <0,001
	Alterado	12	7	44	19,3	
Exames de imagem	Normal	168	97,7	146	97,3	Fisher p 1,000
	Alterado	4	2,3	4	2,7	
	IVAS	128	74,4	112	74,7	
	GECA	10	5,8	15	10	
Etiologia processo febril	ITU	6	3,5	4	2,7	X ² =2.73 p 0.604
	VACINA	8	4,7	5	3,3	
	Não elucidada	20	11,6	14	9,3	
Necessidade de UTI	Sim	0	0	25	16,7	X ² =31.1 p<0.001
	Não	172	100	125	83,3	
Coleta de LCR	Sim	69	40,1	74	49,3	X ² =2.76 p 0.097
	Não	103	29,9	76	50,7	
Intensidade da febre	Febrícula	35	20,3	33	22	X ² =0.651 p 0.722
	Moderada	77	44,8	71	47,3	
	Alta	60	34,9	46	30,7	
Cor / Etnia	Branca	143	83,1	116	77,3	X ² =1.81 p 0.404
	Amarela	23	13,4	28	18,7	
	Negra/parda	6	3,5	6	4	

Teste Qui-quadrado (X² e p <0.05) ou Teste exato de Fisher (p <0.05)

As Crises Febris Complexas (CFCs) ocorreram em 150 casos da amostra, destes 90 (60%) do sexo masculino e 60 (40 %) feminino em comparação com as Crises Febris Simples (CFSs) que ocorreram em 100 meninos (58,1%) e 72 meninas (41,9 %). Em relação a cor / etnia nas crises Complexas, 116 pacientes eram brancos (77,3%), 28 amarelos (18,7%) e 6 negros (4%). Entre as CFSs, 83,1% eram brancos, 13,4% amarelos e 3,5% negros. A prematuridade foi observada em 17 crises Complexas (11,3%) e 20 crises Simples (11,6%), história familiar foi evidenciada em 62 crises Complexas (41,3%) e 80 crises Simples (46,3%), o exame neurológico evidenciou alterações preexistentes em 9 pacientes com crises Complexas (6,0%) e 6 com crises Simples (3,5 %) e das crianças que frequentavam escola ou creche 123 tiveram crises Complexas (46,8%) enquanto 140 apresentaram crises Simples (53,2%). As CFCs ocorreram em vigência de febre alta em 30,7% dos casos, febre moderada em 47,5% e 22% ocorreram com febrícula, enquanto as CFSs ocorreram 34,1% com febre alta, 44,8% febre moderada e 20,35% com febre baixa ou febrícula.

Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi observada entre sexo, cor/ etnia, prematuridade, história familiar, frequência em escolas, intensidade da febre e tipo de crise. Apresentar uma condição não neurológica crônica preexistente se associou significativamente com Crises Febris Complexas.

O eletroencefalograma evidenciou alterações em 44 das 150 Crises Complexas (29,5%) e 12 das 172 Crises Simples (7%). Evidenciamos que há uma relação estatística entre CFCs e alteração do EEG. ($p < 0,001$). Exame de imagem alterado foi encontrado em 4 crises Simples e 4 crises Complexas e a presença de anemia ocorreu em 23 CFCs (25,3%) e 15 CFSs (8,7%). Não foi encontrada relação estatística significantes entre alterações dos exames acima e crises Complexas.

6. DISCUSSÃO

As Crises Febris (CFs) são uma das principais causas de atendimentos em serviços de emergência pediátrica e representam o evento neurológico mais prevalente na primeira infância¹⁻⁹. Apesar de os sinais clínicos desses eventos serem consistentes entre diferentes populações, suas características clínicas e demográficas podem apresentar nuances específicas.⁷ Nesse contexto, o presente estudo propõe-se a realizar uma análise detalhada das características clínicas e sociodemográficas associadas às Crises Febris em um renomado hospital terciário de São Paulo, referência no atendimento pediátrico. Este centro, que é focado em assistência, ensino e pesquisa, é acessível a pacientes privados e beneficiários do sistema de saúde suplementar, contando com uma equipe de especialistas qualificados e infraestrutura adequada para o manejo eficaz dessa patologia.

As CFs, com sua predileção pela faixa etária pediátrica, ocorrem predominantemente entre os 6 meses e 5 anos de vida^{9,22}, com uma incidência aumentada nas crianças de 6 a 36 meses^{19,25}, e um pico de incidência ao redor dos 18 meses^{4,5,6,8,9,20,22}. De fato, até os 3 anos de idade, 90%^{5,22} das crianças terão experimentado sua primeira CF, enquanto após os quatro anos, a incidência diminui consideravelmente.

Neste estudo, foram incluídos 322 pacientes, dos quais 232 (72%) estavam enfrentando o primeiro episódio febril convulsivo, e os outros 90 casos (28%) representavam recorrências de crises em crianças com histórico de CFs. Observou-se que apenas 7,2% das crianças estudadas tinham mais de 36 meses de idade, um dado que está em consonância com a literatura.

A distribuição etária dos participantes não se alinhou a uma normalidade estatística, apresentando uma mediana de 16 meses para a amostra total. Esta mediana se manteve para as meninas, mas houve uma discreta elevação para 17 meses nos meninos. Entretanto, a idade não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, sugerindo que as CFs afetam meninos e meninas de maneira similar no que tange à idade de apresentação. A análise específica dos primeiros episódios de CF revelou uma mediana de idade de início que estava em conformidade com a amostra total, reforçando que as CFs apresentam um pico de ocorrência por volta dos 16 meses de idade. A distribuição das idades de início,

dividida por sexo, revelou medianas ligeiramente maiores no sexo masculino em comparação com o feminino; no entanto, isso não representou uma diferença significativa, refletindo a ausência de diferença por sexo na manifestação desses episódios febris. Esses achados corroboram a literatura existente que identifica a CF como um fenômeno predominantemente relacionado à idade, e nossa amostra confirmou o pico de incidência e distribuição relatados na literatura, inclusive quanto à diminuição da frequência de crises após os 36 meses de idade. É descrito que embora o segundo ano de vida seja a idade mais comum para uma primeira crise em ambos os sexos, há também evidências que sugerem que, nas meninas, a incidência máxima de Crises Febris ocorre em uma idade mais jovem do que nos meninos.⁷

Apesar da alta prevalência das Crises Febris, não há consenso sobre sua definição⁶, especialmente quanto à idade de início. A Liga Internacional Contra Epilepsia⁴ define o início a partir de 1 mês, o Instituto Nacional de Saúde a partir de 3 meses e a Academia Americana de Pediatria⁶ caracteriza Crises Febris quando epiléticas ocorrem em vigência de febre entre 6 meses e 5 anos. Na presente pesquisa, avaliamos crianças com mais de um mês de vida, conforme a definição da ILAE, com o objetivo de comparar fatores associados e características dessa população mais jovem e auxiliar na elucidação da idade mínima aceita para o diagnóstico. Observamos que apenas 2,5% das crises ocorreram em lactentes menores de seis meses, sem registros abaixo de três meses, reforçando o que é mais atualmente aceito: estudos quase universalmente concordam que a faixa etária para Crises Febris é de 6 a 60 meses^{2,22,26}. É conhecido que as Crises Febris raramente ocorrem em lactentes muito jovens (antes dos 3 a 6 meses) e/ou após os 5 anos de idade. A ocorrência de Crises Febris após os 5 anos, seja associada ou não a crises não febris, provavelmente caracteriza uma forma de epilepsia generalizada de origem genética, como a GEFS+, e quadros malformativos como displasias e heterotopias corticais.^{41,42,43,51,52}

Examinamos mais detalhadamente essa população a fim de identificar variáveis relacionadas a possíveis desfechos desfavoráveis, em relação a uma possível epilepsia geneticamente determinada de início precoce. Observamos que esses lactentes mais frequentemente apresentavam exame neurológico alterado, alterações no eletroencefalograma e nos exames de imagem do sistema nervoso central, bem como anemia, em comparação com crianças mais velhas. Todos os oito

lactentes estavam em sua primeira crise no evento estudado, o que levanta a questão de se esses lactentes realmente se enquadram no diagnóstico de Crises Febris ou se este primeiro evento não foi, na verdade, a primeira manifestação de um processo epiléptico ou sintomático. Apenas um estudo prospectivo dessa população ao longo dos anos subsequentes poderia esclarecer essa questão de forma conclusiva, mas consideramos esses lactentes como grupo de risco. Nenhum desses pacientes apresentou EME, o que seria esperado em encefalopatias epiléticas do neurodesenvolvimento, como a síndrome de Dravet^{65,83,147,148}, que geralmente se inicia com estados de mal, frequentemente hemiclônicas, em contexto de quadro febril em lactentes muito jovens.

Esses achados têm implicações clínicas importantes, uma vez que destacam a necessidade de uma avaliação mais aprofundada e acompanhamento rigoroso em lactentes com características semelhantes. Identificar e diagnosticar precocemente distúrbios neurológicos nessa faixa etária pode ser crucial para garantir a melhor qualidade de vida e intervenções terapêuticas adequadas.

A incidência de Crises Febris é frequentemente maior em meninos^{6,17,92,94}, mas estudos mostram variações. Outros estudos relacionam com recorrências¹⁷. As pesquisas de Dalbem⁷ e Kumari não⁵⁴ encontraram diferenças entre sexos. Há questionamentos sobre se a predominância masculina estaria relacionada à maior suscetibilidade a infecções⁶. Neste estudo obtiveram 59% de masculinos e associamos estatisticamente à presença de Estado de Mal Epiléptico, levantando a hipótese de que podem existir diferenças nos sistemas imunológicos de homens e mulheres, possivelmente devido a fatores como hormônios sexuais e diferenças genéticas. Por exemplo, o hormônio estrogênio pode influenciar a resposta imune e inflamatória, o que pode explicar em parte por que algumas doenças autoimunes são mais prevalentes em mulheres do que em homens. Em crianças, algumas evidências sugerem que pode haver diferenças entre meninos e meninas em termos de vulnerabilidade e resposta a certas condições inflamatórias e infecciosas. No entanto, a extensão e a natureza exata dessas diferenças ainda são Complexas e podem variar dependendo da idade, tipo de infecção ou condição inflamatória, estado hormonal e outros fatores ambientais e genéticos.

A literatura existente sugere que condições adversas maternas e neonatais podem estar associadas ao aumento da incidência de CFs. Estudos provenientes de

coortes dinamarquesas⁶², como a Aarhus Birth Cohort, Aalborg-Odense cohort e a Danish National Birth Cohort, destacam a prematuridade e o baixo peso ao nascer como fatores de risco notáveis para CF. Esta associação pode ser atribuída à maior vulnerabilidade das crianças a infecções e febres devido a essas condições perinatais. Pesquisas adicionais, citadas por Kumari⁵⁴, relatam uma variação no risco associado, com valores que oscilam entre 1,3 e 4,5%. Em nosso estudo, a prematuridade foi observada em 37 pacientes (11,5%), e 14 pacientes (4,3%) apresentaram baixo peso ao nascer, sem distinção de idade gestacional. A análise estatística não indicou diferenças significativas relacionadas ao sexo, tanto para a prematuridade quanto para o baixo peso ao nascer. Não observamos, dentro da nossa amostra, associação entre esses fatores perinatais e uma idade mais precoce para o início das crises, mostrando conformidade com a literatura. Dentro do subgrupo de lactentes que apresentaram crises antes dos 6 meses, apenas um foi prematuro e nenhum teve baixo peso ao nascer. Além disso, em nossa amostra, nem a prematuridade nem o baixo peso ao nascer se correlacionaram com uma maior recorrência ou gravidade das crises, incluindo o EME.

Estudos indicam uma associação entre prematuridade e um início mais tardio das CFs, o que pode refletir a influência do desenvolvimento neurológico no risco de CFs. Isso implica que o risco de CF, ajustado pela idade, pode ser intrinsecamente ligado à maturação cerebral.⁵⁴ Assim, a faixa etária em que se observa o primeiro episódio de CF tende a ser semelhante para crianças nascidas pré-termo e a termo, quando ajustada pela idade corrigida⁵⁴. A prematuridade, caracterizada por um sistema nervoso ainda em desenvolvimento, pode predispor essas crianças a uma maior suscetibilidade às CFs. Tais achados enfatizam a necessidade de uma investigação mais aprofundada para entender a relação entre o desenvolvimento neurológico e a predisposição para CFs, especialmente em crianças que enfrentam desafios no início da vida, como prematuridade e baixo peso ao nascer.

No contexto demográfico e clínico das Crises Febris (CF), observam-se variações na prevalência entre diferentes populações⁷, com uma frequência elevada notadamente em grupos étnicos asiáticos, onde a prevalência pode alcançar 14%.^{18,19,20,21} Em nosso estudo, a maioria dos indivíduos afetados (80,4%) era de etnia branca, e constatou-se uma representatividade menor de indivíduos negros nas ocorrências de primeira crise. De forma notável, a prevalência entre indivíduos de

etnia amarela foi de 15,4%, o que é substancialmente mais alto do que sua proporção na população brasileira, que é de 1,1%.¹⁵² Este achado sugere uma predisposição étnica para as CF nesse grupo, corroborando com os dados existentes na literatura. A menor ocorrência de CF em indivíduos negros pode ser atribuída ao perfil socioeconômico do hospital onde o estudo foi realizado, que presta serviços principalmente privados e de saúde suplementar, e, por conseguinte, pode não representar adequadamente a diversidade étnica do Brasil. Importante ressaltar que a etnia não foi associada a desfechos clínicos adversos em nosso estudo, independente de outras variáveis analisadas. Para uma compreensão mais abrangente da relação entre etnia e as CF, seria fundamental a realização de um estudo multicêntrico. Este deveria incorporar uma amostra de pacientes provenientes de diferentes regiões da cidade e englobar uma diversidade de características socioeconômicas. Tal estudo permitiria uma avaliação mais precisa e representativa da distribuição étnica das CF e potencialmente revelaria nuances e tendências que não são perceptíveis em estudos com alcance mais limitado.

Nossa pesquisa evidenciou que 44,1% dos pacientes possuíam um histórico de crises epiléticas em parentes de primeiro grau, um fator consideravelmente relevante no desenvolvimento da primeira Crise Febril. Esta proporção é consistente com a literatura^{14,24,57}, que reporta uma variação entre 14,7% e 57,1% em estudos prévios. Offringa e Moyer⁹ identificaram um histórico familiar em 24% dos casos, enquanto Canpolat et al.⁹⁶ associaram a história familiar como um dos principais fatores de risco, seguida de epilepsia, atraso no desenvolvimento e exposição a ambientes coletivos como pré-escolas. Destaca-se que a frequência a instituições de ensino precocemente pode aumentar o risco de recorrências⁵⁴ de CF, sem, no entanto, influenciar na duração das crises⁵⁴. No nosso estudo, constatou-se que 81,7% das crianças frequentavam creches ou escolas, e essa frequência se mostrou um fator de risco para recorrências, embora não estivesse relacionada com o desenvolvimento de Estado de Mal Epilético ou Crises Complexas, conforme literatura.

Ampliando o entendimento sobre a influência genética nas CF, observa-se que há um risco aumentado quando há um histórico familiar de crises, seja em irmãos ou pais afetados, com taxas de risco de aproximadamente 20% e 33%, respectivamente. Gêmeos monozigóticos possuem maior concordância de CF quando comparados aos

dizigóticos, e o risco se eleva ainda mais em casos de histórico de Crises Febris recorrentes ou prolongadas dentro da família. O espectro genético das CF é complexo e heterogêneo^{40,41,48}, abrangendo vários loci genéticos, sugerindo um modelo de herança poligênica ou multifatorial. Esta heterogeneidade implica que múltiplos genes, em combinação com fatores ambientais, contribuem para a manifestação do fenótipo de CF^{40,41,48}.

Em relação à suscetibilidade das crianças pequenas a CF, deve-se considerar que seus sistemas imunológico e neurológico ainda não estão completamente desenvolvidos¹¹, o que as torna mais vulneráveis a infecções que podem desencadear Crises Febris. Ademais, comportamentos típicos dessa faixa etária, como levar objetos à boca e maior contato físico, podem facilitar a transmissão de agentes infecciosos, reforçando a associação entre o ambiente coletivo das creches e a recorrência de CF após a primeira ocorrência^{3,53}. A frequência a creches por mais de um mês foi reafirmada como um fator de risco relevante, de acordo com achados de Kumari et al⁵⁴. Portanto, nossos resultados corroboram a literatura existente e reforçam a necessidade de uma atenção especial para crianças com histórico familiar de crises epiléticas e aquelas que frequentam ambientes coletivos, para um melhor entendimento e manejo das Crises Febris.

A infecção viral do trato respiratório figura como a causa mais frequente de morbidade pediátrica relacionada as Crises Febris^{57,58,60,61,63}, sendo diagnosticada em 60% a 86% das crianças⁸, e presente em 74,5% da amostra estudada. Ao analisar a prevalência das Crises Febris em comparação com a de cada etiologia infecciosa, constatamos que a sua sazonalidade reflete a sazonalidade das infecções do trato respiratório. Outras etiologias não demonstraram relevância significativa. Observou-se um ligeiro aumento nos casos de gastroenterite nos meses de novembro do estudo, mas não suficiente para influenciar a amostra total. Notavelmente, a sazonalidade das Crises Febris está vinculada aos picos de infecções respiratórias⁶³, comuns na infância. Pesquisas realizadas na Itália e na Coreia associam um aumento das Crises Febris aos meses de inverno. Por outro lado, no Japão^{58,63}, a incidência é maior no inverno e no verão, correlacionando-se com a prevalência de vírus respiratórios e gastrointestinais. Entretanto, não identificamos tais diferenças sazonais em nosso estudo (com certa estabilidade de casos nas 4 estações do ano). Discutimos que

mudanças sazonais dos vírus respiratórios dominantes na comunidade não são tão acentuadas em regiões tropicais em comparação com as regiões temperadas⁵³.

Durante os seis anos de análise, houve uma redução significativa no número de casos de Crises Febris no ano de 2020, com uma prevalência menor entre junho de 2020 a agosto de 2021, seguida por um aumento progressivo. De acordo com dados da Fundação José Luiz Egydio Setúbal, o número de atendimentos no pronto-socorro do hospital onde o estudo foi conduzido foi de 105 mil em 2017, 102 mil em 2018, 130 mil em 2019, diminuindo para 72 mil em 2020 e 75 mil em 2021, e posteriormente 65 mil em 2022. A redução dos casos de Crises Febris em 2020 foi proporcional à diminuição geral dos atendimentos no pronto-socorro, o que discutimos ter sido resultado das restrições impostas pela pandemia de COVID-19.

Em dezembro de 2019, a pandemia de COVID-19 emergiu como uma ameaça significativa à saúde pública. Medidas de controle, iniciadas no final de março de 2020 na cidade de São Paulo, incluindo isolamento social, fechamento de fronteiras e escolas e distanciamento físico, tiveram efeitos colaterais na transmissão de outras doenças infecciosas, particularmente aquelas que se disseminam por meio de contato direto humano e aglomerações. A gripe (influenza) e o vírus sincicial respiratório (VSR) viram suas taxas de incidência diminuir durante o isolamento. Doenças transmitidas por alimentos e água também diminuíram, possivelmente devido à melhoria na higiene pessoal e mudanças nos hábitos alimentares. Infecções típicas do ambiente escolar, como varicela e doenças relacionadas ao herpes vírus, enfrentaram um terreno menos propício para a transmissão devido às políticas de distanciamento social⁴¹. Também discutimos que, apesar da alta circulação e contaminação pelo SARS-CoV-2 na população pediátrica, esta não foi acometida muito gravemente em nenhum momento da pandemia, sendo a maioria dos casos tratados em nível ambulatorial. Este fato pode também justificar em parte a redução global de atendimentos no hospital em estudo em 2020, 2021 e 2022 em relação ao período pré-pandêmico.

Entretanto, notamos um aumento desproporcional na prevalência das Crises Febris em 2021 e 2022. O percentual de internações por Crises Febris em relação aos pacientes atendidos foi de 0,04% em 2017, 0,05% em 2018, 0,04% em 2019, mantendo-se estável em 2020, mas aumentando para 0,07% em 2021 e 0,13% em 2022. A literatura descreve uma redução progressiva nos últimos 10 anos nas taxas

de internamento por Crises Febris¹⁰ e é observado que fatores sociais, acesso a serviços médicos e preferências institucionais também podem afetar a decisão de internação do paciente¹⁰. Propomos algumas hipóteses para esse acréscimo: mudanças no padrão de quadros virais pós-pandemia; interrupção de campanhas de vacinação; uma “cultura” de internamento apoiada na insegurança das famílias diante de evento por vezes aterrorizante, frequentes cobranças familiares para realização de exames, crianças que não tem a condição de permanecer em repouso domiciliar acompanhada pelos familiares e muitas vezes insegurança da equipe de assistência; aumento da complexidade hospitalar do serviço do estudo e reconhecimento da instituição como referência em neurologia infantil; uma possível sensibilidade maior a Crises Febris após infecção por SARS-CoV-2; e uma maior relação entre as novas variantes com Crises Febris. Na literatura, há relatos de que com a chegada da variante Ômicron na Coreia, observou-se um preocupante aumento de casos de COVID-19⁶³ entre as crianças, particularmente nos mais novos, como bebês e crianças pequenas, que já são mais propensos a sofrer de Crises Febris. Este aumento sugere que poderemos ver mais crianças experimentando essas Crises Febris como sintoma associado ao vírus. Um dado relevante que apoia essa preocupação vem da África do Sul, onde, durante o pico da variante Ômicron, 13,6% dos menores hospitalizados por COVID-19 desenvolveram Crises Febris^{41,63}. Isso sinaliza a necessidade de vigilância reforçada em relação às complicações neurológicas, incluindo Crises Febris, em crianças afetadas pela COVID-19⁶³. Além disso, é importante mencionar que, neste estudo, não abrangemos toda a população de crianças com Crises Febris que foram atendidas no período devido à falta de variáveis documentadas. Isso pode ter impactado a quantidade de casos registrados durante o período da amostra. Para compreender a verdadeira relação ou incidência de atendimentos por Crises Febris no serviço, seria necessário incluir todos os atendimentos por Crises Febris, independentemente de terem resultado em internações ou de terem sido avaliados nesta amostra. São necessários estudos prospectivos para avaliar se, de fato, está ocorrendo um aumento na prevalência de Crises Febris na população pediátrica.

Em relação à etiologia dos processos infecciosos, não observamos associação com o tipo de crise, estado de mal epiléptico ou necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, corroborando a literatura que indica que a causa da febre

não é um fator crítico na evolução das Crises Febris. A etiologia específica do agente infeccioso parece não influenciar o desenvolvimento de uma Crise Febril; contudo, a febre em si é um elemento crucial. Observam-se diferentes respostas imunes e padrões de citocinas entre os vários vírus respiratórios e seus subtipos, o que pode resultar em variados graus de severidade clínica e propensão à febre e Crises Febris, dependendo do tipo e subtipo viral. Os desfechos clínicos de crianças com Crises Febris são geralmente positivos e não estão relacionados ao tipo de vírus isolado, portanto uma investigação intensiva e agressiva para identificar o vírus não é necessária nem benéfica para os pacientes⁶¹.

Na literatura, as vacinas emergem como a segunda causa mais comum de Crises Febris, mas apenas quatro por cento dos casos em nossa amostra foram desencadeados por vacinação. As Crises Febris pós-vacinais são aquelas que ocorrem até 72 horas após a vacinação^{64,65,66}. No entanto, para vacinas de vírus vivos atenuados, os efeitos adversos, como febre e irritabilidade, podem surgir até 48 horas depois, Crises Febris são mais comuns até 72 horas, enquanto reações sistêmicas imitando sintomas leves das doenças podem aparecer de 5 a 21 dias após. A conexão entre vacinação e risco de epilepsia é um tema de debate sem consenso claro sobre uma relação causal, sendo influenciado por fatores como idade, genética e tipo de vacina.^{64,65,66} Algumas vacinas, como a MMR (sarampo, caxumba e rubéola), DTP de células inteiras, certas contra influenza e a PCV13 (pneumocócica 13-valente), são conhecidas por sua associação com Crises Febris.⁶⁶ A baixa prevalência de eventos adversos pós-vacinação pode ser devida ao uso reduzido da vacina DTP de células inteiras, ao aprimoramento das vacinas para maior segurança e a mudanças nos protocolos de vacinação, como o espaçamento das doses e a observação pós-vacinação, minimizando o risco de crises epiléticas. Associado a isso, observa-se um movimento recente de hesitação vacinal, caracterizado pela resistência ou demora na aceitação das vacinas, apesar da disponibilidade dos serviços de imunização. Esse fenômeno é influenciado por múltiplos fatores, como medo da segurança das vacinas, influência das mídias sociais, valores pessoais e religiosos, complacência e desconfiança nas autoridades de saúde. No Brasil, a dificuldade em manter a cobertura vacinal ideal nos últimos anos não só pode ter contribuído para a redução de eventos adversos pós-vacinais, mas também pode estar relacionada ao aumento

de doenças respiratórias e à maior prevalência de Crises Febris observada nos últimos dois anos do estudo.

Quanto ao tempo de internação, a mediana foi de 2 dias, semelhante literatura¹⁰, sem diferenças significativas entre os gêneros, entre Crises Simples e Complexas, nem foi maior nos casos de EME ou necessidade de terapia intensiva. Entretanto, a duração da hospitalização variou conforme o processo etiológico da doença febril e foi maior em casos de infecções urinárias. Isso reflete a natureza benigna das Crises Febris, em que a internação ocorre mais para investigação e tratamento da condição febril subjacente do que pela própria crise.

A relação entre a intensidade da febre e a ocorrência de Crises Febris não foi estabelecida em nosso estudo. Embora algumas pesquisas apontem para uma conexão entre temperaturas corporais elevadas e o surgimento de Crises Febris^{49,50}, outras sugerem que são as variações rápidas na temperatura, e não os níveis absolutos, que desencadeiam esses episódios^{22,41}. Observamos uma temperatura mediana de 38,2°C nas crises, com apenas 32,9% delas ocorrendo acima de 38,5°C. Essa mediana se manteve constante, independentemente de fatores como etnia, tipo de crise e se o episódio era inicial ou recorrente. A temperatura em meninas foi ligeiramente superior à dos meninos a associação entre o intervalo de tempo desde o início da febre até a crise e a recorrência ou o estado de mal epilético não foi observado na amostra. Estudos anteriores, como o de Tarhani⁹⁵, relataram uma temperatura retal média durante a febre de 38,4°C, enquanto Koppad⁹⁷ e colaboradores, bem como Aliabad⁹⁸, reportaram temperaturas médias de 38,6°C e 38,3°C, respectivamente.

Nossos dados mostram que em 92,9% dos casos, as crises epiléticas ocorreram nas primeiras 24 horas do início da febre, sendo que 37,3% manifestaram-se já na primeira hora. Estudos anteriores apontam para esta tendência^{10,17}. Embora nossos achados confirmem a importância desse intervalo inicial, não encontramos uma associação direta entre o surgimento precoce das crises e os casos de recorrência ou Estado de Mal Epilético, divergindo do que é frequentemente mencionado na literatura^{10,17,22}.

A prevalência de Crises Simples na literatura varia entre 55,2% e 85,6%^{3,7,17,33,92}. No nosso estudo, foi de 53,4%, com 14,9% dos casos evoluindo para Estado de Mal. O Estado de Mal Febril é a forma mais comum de EME na criança,

ocorrendo em 5 a 10% das crianças com Crises Febris^{2,3,4,17,22,35}. É uma condição grave e estudos relacionam um EMEF com epilepsia futura, geralmente diagnosticada 2 anos após o evento de EME²¹ e alterações secundárias de exames de imagem. Antecipávamos uma prevalência menor de Crises Complexas e Estado de Mal Epiléptico, mas esta prevalência pode estar superestimada, pois focamos em casos hospitalizados. As Crises Febris Simples, em sua maioria, não exigem internação. Pais que já tiveram filhos com uma Crise Febril Simples, devidamente esclarecidos sobre o caráter benigno do quadro, podem não buscar atendimento em recorrências subsequentes. Existe um consenso sobre a benignidade destas crises² e a não necessidade de internação ou realização de exames. Diante disto, discutimos também que a escolha das variáveis deste estudo pode ter influenciado os resultados, uma vez que mesmo quando internados, muitos pacientes com Crises Febris Simples não demandaram a investigação laboratorial proposta, em conformidade com o orientado na literatura.

Existe um debate sobre a necessidade de internar casos de Crises Febris Complexas. Publicações recentes apontam taxas de internação hospitalar por CFC entre 47% e 57%³. Em termos de manejo agudo, o tratamento das CFC varia de acordo com o status da crise e o nível de consciência do paciente no momento da admissão hospitalar. Rivas Garcia e colaboradores³ avaliaram Crises Febris Simples e Complexas, suas características e complicações, e concluíram que exames complementares sistemáticos ou internações não são justificados para todos os casos de CFC. Segundo Machado⁵, a hospitalização deve ser considerada em situações específicas, como em lactentes, estados de mal epiléptico febril, febre de etiologia indeterminada, incerteza quanto ao acompanhamento imediato ou para famílias excessivamente ansiosas. Alinhado a essas observações, a Academia Americana de Pediatria, em 2011², atualizou suas diretrizes de 1996 e 2008 para o manejo a longo prazo e a avaliação diagnóstica de crianças com uma primeira Crise Febril Simples. Essas diretrizes visam auxiliar clínicos na tomada de decisões, otimizar avaliações, reduzir custos associados a visitas de emergência, internações e exames desnecessários, além de educar a comunidade médica². Esta diretriz reforça, com base em uma revisão abrangente e evidências da literatura, que as Crises Febris Simples são benignas e de excelente prognóstico, confirmando o consenso do NIH²⁵ de 1980 sobre a falta de necessidade de internações e exames complementares

diagnósticos sistemáticos. Os autores deste trabalho destacam, com base nas informações apresentadas, a ocorrência excessiva de internações por Crises Febris Simples em um hospital pediátrico de referência, e para o fato de que muitas crianças estão sendo submetidas a procedimentos diagnósticos desnecessários, que não são recomendados pela literatura científica atual. Diante dessa situação, ressaltam a importância de estabelecer protocolos clínicos atualizados que otimizem o tratamento desta população, em consonância com as melhores evidências.

Em nossa amostra, 44,4% dos pacientes passaram por coleta de LCR, e a idade mediana desses pacientes foi de 14 meses. Notamos que 40,1% dos pacientes com Crises Simples tiveram LCR coletado, 54,1% dos casos de *status epilepticus* e 17,8% das recorrências de Crises Febris. Não observamos diferenças na indicação de coleta de líquido cefalorraquidiano com base no tipo de crise, presença de *status epilepticus* ou exame neurológico, mas sim em relação à ocorrência de recorrências. A Academia Americana de Pediatria² recomenda punção lombar em casos de sinais meníngeos ou suspeita de meningite; em crianças menores de 12 meses com Crise Febril Simples e vacinação incompleta contra *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*; ou quando o estado vacinal é incerto; e, opcionalmente, em crianças febris pré-tratadas com antibióticos. Estudos recentes mostram uma incidência de meningite bacteriana em Crises Febris de até 0,9%. Na nossa pesquisa, essa foi de 0,16% , o que permite justificar uma coleta de LCR menos frequente. Sugerimos a necessidade de um protocolo mais rigoroso para reduzir coletas desnecessárias. O procedimento é invasivo, e causa estresse aos familiares e ao paciente, além de internações para repouso e hidratação que poderiam ser evitadas. A taxa de meningoencefalite em crianças com crises em vigência de febre é muito baixa, Crises Simples raramente exigem investigação laboratorial, e coletas em recorrências sem sinais meníngeos não são indicadas^{2,55}.

Na nossa população estudada, dos 5 casos de meningoencefalite isolados, 2(0,33% da amostra) deram entrada no serviço em Estado de Mal Epiléptico e ambos eram virais. O único caso (0,16%) de meningoencefalite bacteriana apresentou crise curta e sem necessidade de tratamento farmacológico, no entanto, a literatura descreve que meningoencefalites ainda estão associadas a até 17% dos casos de *status epilepticus* em vigência de febre⁵⁵, o que sustenta a discussão sobre a coleta de LCR para todos os pacientes com esta apresentação mais grave de Crises Febris.

A benignidade dos quadros de Crises Febris, principalmente as Simples, foi reforçado pelos dados da pesquisa evidenciando apenas 7,8% de internações em UTI, todas decorrentes de Crises Complexas e na sua maioria em vigência de quadro de vias aéreas com tempo mediano de internação de 2 dias e a ausência de óbitos na amostra, o que é coincidente com a literatura.

Em nossa pesquisa, 11,8% das crianças apresentaram anemia. A mediana de Hb da amostra foi de 12,2g/dl não mostrando diferença entre primeira crise ou recorrência, Crises Simples ou Complexas nem entre crianças prematuras ou não. Associamos a presença de anemia com quadros de Estado de Mal Epiléptico, e a crianças menores que 6 meses, mas sem relação com recorrências.

O ferro é essencial para o metabolismo energético do cérebro, mielinização e metabolismo dos neurotransmissores^{55,85,87}. Portanto, uma criança com deficiência de ferro pode estar mais propensa a desenvolver crises induzidas pela febre, inclusive estar mais relacionado a gravidade^{54,85,86,87,94}. Além disto durante infecções, as alterações no metabolismo do ferro podem induzir reduções temporárias na hemoglobina o que pode justificar a associação de crises e anemia⁵⁵. A prevalência de anemia em lactentes mais jovens abaixo de 6 meses frequentemente se deve à anemia fisiológica, um estado comum e transitório que tipicamente surge entre 2 e 3 meses de vida. Essa condição, que não é patológica, resulta da diminuição natural da produção de eritrócitos, da vida útil reduzida das hemoglobinas fetais e do rápido crescimento nesta fase. O aleitamento materno, quando adequado, geralmente fornece os nutrientes necessários, e a anemia observada costuma ser leve, sem causar sintomas expressivos e sem afetar o crescimento e desenvolvimento normais do bebê. Para determinar se a anemia em lactentes é um fator de risco para Crises Febris, seria necessário um estudo específico que comparasse grupos similares de crianças, com e sem anemia, observando a incidência de Crises Febris, a fim de distinguir associação de causalidade.

Neste estudo, alterações no eletroencefalograma foram observadas em 17,4% dos pacientes, com associações estatísticas significativas com recorrências, Crises Complexas e Estado de Mal Epiléptico, lactentes com menos de 6 meses, prematuros, paciente com imagem de sistema nervoso central alterada e crianças em terapia intensiva.

O papel do EEG no manejo de Crises Febris tem sido um assunto de amplo debate na comunidade pediátrica^{4,107}. De acordo com a Academia Americana de Pediatria², o EEG não é recomendado para casos de Crises Febris Simples, pois estudos atuais não demonstram sua eficácia na previsão de recorrências ou associação com epilepsia futura². Este estudo corrobora tal posicionamento, indicando que o EEG alterado não se associou as Crises Simples.

No entanto, a literatura evidencia que EEGs anormais podem ser considerados fatores de risco para recorrência e para a associação com epilepsia futura em casos de Crises Complexas recorrentes^{17,108}. A utilização do EEG permanece discutida entre pacientes menores de 5 anos com Crises Febris Complexas¹⁰⁷. Embora alguns estudos sugiram uma correlação entre EEGs anormais e maiores riscos de condições neurológicas adversas, há uma questão sobre a aplicabilidade e interpretação desses achados^{110,111}. Ademais, existem limitações práticas na realização do EEG: disponibilidade do exame, falta de padronização de técnica entre serviços, ausência de homogeneidade na interpretação dos resultados, custos, e a determinação do momento apropriado para sua realização. Estes fatores ressaltam a necessidade de uma análise criteriosa sobre a indicação^{110,111}. Essa controvérsia sobre o papel do EEG pode ser atribuída à falta de estudos duplo-cego controlados conduzidos por neurologistas experientes em eletroencefalografia e/ou à variedade de critérios de recrutamento e definições utilizadas em diferentes estudos^{107, 110}

Este estudo apontou que alterações no EEG foram de forma estatisticamente significantes associadas a desfechos como Estado de Mal Epilético, Crises Complexas e Recorrências, sugerindo um potencial valor prognóstico que não deve ser ignorado. Associamos também um EEG alterado com lactentes menores de 6 meses, Pacientes com exame neurológico alterado e pacientes com exame de imagem alterado.

Destacamos que uma limitação deste estudo é o fato de termos considerado como um eletroencefalograma alterado todos os pacientes que apresentaram qualquer tipo de anomalia no laudo. Isso incluiu desde a detecção de focos epiléticos até alterações na atividade basal, desorganização, lentificação ou mesmo a presença de crises epiléticas no registro. Além disso, avaliamos igualmente os eletroencefalogramas realizados após o uso de fármacos abortivos de crises, comparando-os com os eletroencefalogramas de pacientes que não receberam

terapia farmacológica. Essas variações em nossa abordagem refletem a falta de homogeneidade na avaliação deste exame, conforme observado em outros estudos já mencionados.

Com base nos resultados encontrados, este estudo recomenda a realização de EEG em crianças com Crises Complexas Recorrentes, Estado de Mal Epiléptico, exame neurológico anormal ou em Crises Febris em lactentes com menos de 6 meses. Para crianças com mais de 6 meses que apresentaram Crises Febris Simples, o EEG mostrou-se normal e seguimos as orientações da Academia Americana de Pediatria não aconselhando a realização. Por fim, sugere-se que estudos prospectivos mais amplos sejam conduzidos para avaliar o valor do EEG em diferentes pontos temporais após uma Crise Febril e em comparação com crianças sem crises, para elucidar a relação de risco e estabelecer protocolos mais precisos para o uso deste exame.

No estudo, apenas 2,5% dos pacientes apresentaram alterações em exames de imagem, que não se associaram a desfechos clínicos como Estado de Mal, recorrência ou tipo de crise. Os achados em 8 pacientes foram inespecíficos e, embora alguns possam estar ligados às crises, somente um acompanhamento futuro poderá esclarecer essa relação. Embora anormalidades possam ser observadas em ressonâncias após Crises Febris Complexas, sua ocorrência é pouco frequente, e o exame de imagem na urgência não é recomendado. As alterações mais comumente observadas em Crises Febris incluem anormalidades do Hipocampo após estado de mal, sinal focal alterado e displasias cerebrais; contudo, a conexão causal com as crises é incerta.

Indica-se a realização de exame de ressonância magnética de crânio na rotina, em nível ambulatorial apenas em casos específicos, como recorrências de Crises Febris Complexas focais, pacientes com exame neurológico alterado, lactentes com menos de 6 meses ou após um EEG alterado. Em atendimentos de urgência, não é indicado essa investigação, especialmente após Crises Febris Simples que se resolvem completamente com a melhora do exame neurológico. Além disto, a realização de tomografia de crânio está envolvida com radiação e tem muito pouco valor preditivo, não sendo indicado para investigação de eventos epiléticos e a ressonância não é de fácil acesso em pronto atendimentos e necessitam de anestesia.

Há um debate conceitual sobre as crises ocorridas em crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor preexistentes⁶ devem ser classificadas como

sintomáticas, ao invés de Crises Febris, devido ao aumento do risco de recorrência e à necessidade de tratamento farmacológico. A Academia Americana de Pediatria² e a Liga Internacional Contra Epilepsia⁴ oferecem definições para Crises Febris que, embora compartilhem semelhanças, também apresentam diferenças cruciais. A AAP exclui explicitamente crianças com distúrbios neurológicos preexistentes como a paralisia cerebral do grupo de Crises Febris Simples, mas não cita as Complexas, enquanto a ILAE não faz essa exclusão explicitamente, mas sugere essa diferenciação ao omitir crises agudas sintomáticas. A falta de clareza nas definições pode resultar em confusão nos estudos a menos que crianças com distúrbios neurológicos significativos sejam claramente reconhecidas e relatadas. É importante notar que as definições atuais não excluem claramente crianças com distúrbios do desenvolvimento neurológico preexistentes, como os transtornos do espectro autista⁶, cujos sintomas podem manifestar-se mais tarde.

Canpolat e colaboradores⁹⁶ identificaram como fatores de risco mais relevantes para a primeira Crise Febril o histórico familiar de Crises Febris (57,1%) e epilepsia (5,9%), atraso no neurodesenvolvimento (5,3%) e a frequência à creche (3,9%). Berg e colaboradores⁹⁹ também destacaram como fatores de risco para Crises Febris o atraso no desenvolvimento, a alta de unidade neonatal após 28 dias, frequência à creche, infecções virais, histórico familiar de Crises Febris, certas vacinas e possíveis deficiências de ferro e zinco.

Ao analisar pacientes de nossa amostra com alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, não identificamos nenhuma associação com os desfechos de recorrência, Estado de Mal Epiléptico ou crises focais. Contudo, observamos uma correlação com anormalidades no EEG e em exames de imagem cerebral, assim como em lactentes abaixo de 6 meses, histórico familiar de epilepsia em parentes de primeiro grau e prematuridade. Esses achados suscitam dúvidas quanto à classificação dessas crises como Febris ou sintomáticas, ou mesmo se representam uma forma de epilepsia de base genética. Recomendamos que, perante um paciente com crise epiléptica associada a febre e exame neurológico alterado, seja realizada uma avaliação minuciosa e que o acompanhamento a longo prazo por um neurologista seja estabelecido. É possível que tais pacientes não se enquadrem na definição convencional de Crises Febris, inclusive aquelas Complexas.

A maior parte das crianças experimenta uma única Crise Febril, mas cerca de 30% a 40% podem ter recorrências², geralmente nos primeiros meses após a primeira ocorrência. 20% terão duas crises, e 10% estão sujeitas a múltiplas recorrências⁵. Identificar os indivíduos com maior risco de recorrências é crucial na prática clínica^{6,22}, visto que é para essas crianças que a profilaxia farmacológica pode ser necessária^{5,22}, mesmo que em raras situações. Os fatores de risco mais reconhecidos²² associados à recorrência incluem idade jovem na primeira crise, história familiar de CF ou epilepsia, e febre de duração menor que uma hora antes da primeira crise. Adicionalmente, um eletroencefalograma anormal e Crises Febris Complexas têm sido relacionados à recorrência. Nossa taxa de recorrência foi de 28%, associada principalmente à frequência de ida à creche, alterações no EEG, e à apresentação Complexa das crises.

Crianças que frequentam essas instituições de ensino nos primeiros anos de vida apresentam um risco maior de recorrências após a primeira Crise Febril, embora isso não esteja relacionado a crises de maior duração ou gravidade^{17,21}. Kumari e colaboradores⁵⁴ observaram que a frequência em creche por mais de um mês foi um fator de risco significativo para a primeira Crise Febril. Outros estudos indicam mais preditores para a recorrência de CFs, incluindo infecção prévia por Influenza A, temperaturas corporais mais baixas no momento da crise e sexo masculino.

Em nossa pesquisa, evidenciamos que 81,7% das crianças frequentavam creches ou escolas, e a frequência escolar se associou a recorrências sem associação com Estado de Mal e Crises Complexas. Contudo, não encontramos associações significativas com prematuridade, histórico familiar ou exame neurológico prévio. Observamos que todas as crianças menores de 6 meses estavam passando por sua primeira CF e não identificamos uma correlação direta entre a intensidade da febre, o tempo entre o início do quadro febril e a crise e a recorrência de crises.

O manejo das Crises Febris, inclui abordagens para a fase aguda, medidas preventivas e instruções para os cuidadores. No tratamento imediato da Crise Epiléptica Febril, as ações devem seguir os protocolos padrão de manejo de qualquer crise epiléptica. Isso implica priorizar a avaliação e o suporte das vias aéreas, respiração e circulação antes de administrar fármacos específicos para a condição. É importante destacar que a maioria das crises cessa espontaneamente antes da chegada da criança ao serviço de emergência. Portanto, frequentemente, os

profissionais de saúde realizam o atendimento durante a fase pós-ictal da criança. No estudo de nossa amostra, constatou-se que apenas 8,7% dos pacientes chegaram ao serviço médico durante uma crise ativa, necessitando intervenção farmacológica específica para crises epiléticas. Dentre esses, a grande maioria (82,1%) teve a crise controlada com o uso único de benzodiazepínicos. Observou-se que cinco pacientes demandaram a utilização de mais de um fármaco para o controle das crises e apenas um paciente precisou de dois fármacos antiepiléticos adicionais ao benzodiazepínico. Para o manejo das crises urgentes, foram administrados fenobarbital e fenitoína por via endovenosa. No entanto, levantamos questionamentos sobre a administração de fenitoína como agente de controle em episódios febris, especialmente em lactentes muito jovens com histórico familiar positivo para crises epiléticas. A fenitoína, bem como outros fármacos que compartilham mecanismos de ação semelhantes, bloqueando canais de sódio, tais como carbamazepina e lamotrigina, tendem a ser ineficazes em quadros de Estado de Mal Epilético Febril¹⁴⁸. Além disso, podem agravar as convulsões em determinados tipos de epilepsia, como a Epilepsia com Convulsões Febris Plus (GEFS+) e a síndrome de Dravet^{138,148,150}. Ambas as patologias geralmente começam com convulsões desencadeadas por febre e costumam ser prolongadas, o que requer especial atenção no manejo e seleção de fármacos antiepiléticos. Nenhum lactente menor que seis meses da amostra apresentou estado de mal epilético nem necessitou de medicação de resgate anticrise no pronto atendimento.

Em nosso estudo, a prescrição de tratamentos farmacológicos foi mais frequente em casos de Crises Febris Complexas, recorrências, Estado de Mal Epilético, crianças com eletroencefalograma ou exame neurológico alterado e lactentes menores que seis meses. Não encontramos relação entre a presença de história familiar e a prescrição de tratamento profilático. Para aqueles que já haviam tido uma Crise Febril previamente, a prescrição de um fármaco anticrise aumentou em 200% após uma nova crise.

Observamos que 11,2% das crianças na primeira Crise Febril receberam fármacos anticrise, e notavelmente, 16,9% dos pacientes com Crises Simples também foram prescritos fármacos específicos. Contudo, as Crises Febris Simples são benignas e autolimitadas, sem evidência de evolução para epilepsia nem comprometimento do neurodesenvolvimento, e existe consenso² sobre a não

indicação de tratamento farmacológico profilático para prevenção de recorrência destas crises, uma vez que o risco do uso de medicações é superior ao risco de um evento crítico. Em relação às Crises Complexas, ainda não há um consenso estabelecido³. A indicação de tratamento geralmente se restringe a situações de alto risco para epilepsia ou múltiplos fatores de risco para recorrência²², sendo que os pacientes com maior risco de recorrência são, como já citado, os de baixa idade na primeira crise, história familiar de Crise Febril e curta duração da febre antes da primeira crise²². Em casos em que há dois ou mais fatores de risco para recorrência; crises prolongadas maiores que 15 minutos; na presença de duas ou mais crises anteriores; crises com curto intervalo de tempo (duas crises em 12 horas, três ou mais crises em seis meses, ou quatro ou mais crises em um ano), a profilaxia está indicada. Nesses casos, a recorrência diminui em um terço com o tratamento⁵. Crianças não tratadas e sem fatores de risco apresentam baixo risco de desenvolver episódio recorrente (10%). Crianças não tratadas, com um ou dois fatores de risco, apresentam taxa de recorrência de 25 a 50%, enquanto três ou mais fatores de risco presentes aumentam essa taxa para 50 a 100%. Crianças de alto risco para recorrência, tratadas com diazepam profilático, que apresentam um ou mais fatores de risco, são beneficiadas, com redução do risco de recorrência de 75 a 100% para 10 a 15%⁵. A Academia Americana de Pediatria² esclarece que um EEG alterado não é um preditor de recorrência de Crises Febris ou de progressão para epilepsia, sugerindo que o tratamento baseado apenas neste exame pode ser excessivo.

Analisando as medicações utilizadas, 14,3% receberam benzodiazepínicos intermitentes e 10,9% foram prescritos fármacos contínuos. A Academia Americana de Pediatria desaconselha o uso de fármacos anticonvulsivantes profiláticos contínuos e intermitentes para Crises Febris². A prática mais aceita atualmente para profilaxia é a administração intermitente de benzodiazepínicos, que apresentam tolerabilidade adequada e efeitos colaterais geralmente leves a moderados. Estes fármacos são de baixo custo e mostram bons resultados na prevenção das Crises Febris. Optamos pela profilaxia contínua somente nos casos em que a elevação de temperatura ocorra tão rapidamente que a mãe ou cuidador não perceba seu surgimento, e só a detecte após a ocorrência da crise. Não encontramos associação entre tratamento farmacológico e tempo entre o início da febre e a crise epiléptica.

Outras indicações em que há suporte na literatura para seu uso são: falha na profilaxia intermitente e nas situações em que a primeira crise seja um status epilepticus febril. Todos estes casos, felizmente, são raros e a profilaxia contínua é cada vez menos utilizada^{5,22}.

Os fármacos utilizados nos pacientes do estudo variaram. Os fármacos usados foram o valproato, fenobarbital, levetiracetam e carbamazepina atualmente, o uso de fenobarbital, anteriormente muito usado, está em desuso, apesar de sua eficácia, devido aos efeitos colaterais e à evolução, principalmente cognitiva. Valproato e levetiracetam são adequados para o uso, porém o uso da carbamazepina e de outras medicações inibidoras de canais de sódio não está indicado nas Crises Febris, pelo risco do paciente ser portador de uma mutação genética não diagnosticada, uma vez que não é rotina, sem indicado a realização de triagem genética em todos os casos de Crises Febris, mesmo nas Complexas. As apresentações clínicas que necessitam um teste genético para SD¹⁴⁸, incluem bebês de 2 a 15 meses com a primeira crise hemiclônicas prolongada ou *status epilepticus* focal/generalizado de etiologia desconhecida no contexto de vacinação ou febre de causa desconhecida; não excluindo testes em outras situações, pois o SD pode se apresentar até os 19 meses de idade, com crises afebris breves e no contexto de atraso no desenvolvimento.

Discutimos a prescrição excessiva de fármacos anticrise em um serviço de excelência em pediatria e referência em neurologia, sobretudo em primeiras crises e em Crises Febris Simples, e propomos a necessidade da realização de protocolos bem estabelecidos para uniformizar o tratamento destes casos.

Ao concluir este estudo, é imprescindível reconhecer certas limitações que emergiram durante a investigação. Notadamente, a coleta de dados a partir de prontuários eletrônicos mostrou-se um desafio, comprometida pela ausência de informações críticas que são fundamentais em uma anamnese abrangente. A necessidade de aprimorar a qualidade das fichas médicas e a precisão no preenchimento dos prontuários se fazem evidentes, uma vez que as lacunas nos dados podem influenciar significativamente os resultados que almejamos analisar.

Ademais, a natureza retrospectiva do estudo baseada em prontuário eletrônico também impõe restrições à nossa análise. A pesquisa foi conduzida em um único centro, que, apesar de sua posição de referência na cidade e de atender uma porcentagem substancial de pacientes de outras localidades, não oferece a

diversidade de um estudo multicêntrico. Tal singularidade de local pode não refletir adequadamente as variadas nuances socioculturais, socioeconômicas e étnicas da população brasileira, visto que o serviço atende predominantemente a pacientes particulares e da rede suplementar de saúde, excluindo os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Por último, é fundamental salientar que estudos epidemiológicos, como o presente, são desenhados para identificar associações entre variáveis e não estabelecem relações de risco ou causalidade direta. Portanto, enquanto fornecem insights valiosos para a compreensão de tendências e correlações, eles não devem ser interpretados como determinantes absolutos de risco ou causa e efeito.

Diante das observações apresentadas, reconhece-se a oportunidade para investigações futuras que ampliem a abrangência para incluir múltiplas instituições, estudo prospectivos analisando por tempo prolongado uma população, além da necessidade de aperfeiçoamento nos sistemas de documentação clínica, para assegurar uma maior solidez e fidedignidade dos dados, o que, por sua vez, potencializará a precisão das análises em pesquisas vindouras.

7 Conclusão

Concluimos que as Crises Febris são frequentemente benignas, porém com importante taxa de recorrência. Diversos fatores, incluindo histórico familiar, condições ambientais e outros aspectos clínicos, como o tipo de crise podem influenciar sua ocorrência e recorrência.

Neste estudo, observamos associações significativas entre uma história familiar positiva, a frequência da permanência em escolas e creches, quadros de infecção das vias aéreas e a ocorrência de Crises Febris. Além disso, identificamos associações significativas entre a frequência da permanência em escolas e creches, a ocorrência de crises complexas e a presença de alterações no eletroencefalograma com relação às recorrências das crises

Identificamos uma associação significativa entre um eletroencefalograma alterado, exames de imagem cerebral anômalos e a presença de alterações no exame neurológico em lactentes com menos de 6 meses de idade. Embora esta subpopulação represente apenas 2,5% da nossa amostra, é importante destacar que esses casos se associaram consistentemente com essas três características clínicas.

É notável ressaltar que esses lactentes não eram prematuros, o que sugere que a prematuridade não é um fator contribuinte nessa associação específica. Além disso, a possibilidade de que esses eventos não sejam meras Crises Febris, mas sim o primeiro episódio de epilepsia ou uma forma de encefalopatia epilética deve ser cuidadosamente considerada.

Em nossa pesquisa, também identificamos uma associação notável entre pacientes que apresentaram alterações no exame físico neurológico, representando apenas 4,7% da amostra, com outras variáveis que sugerem alguma desordem neurológica: presença de anormalidades no eletroencefalograma e exames de imagem cerebral. Este achado levanta importantes questões sobre a inclusão desses pacientes nos critérios de Crise Febril, sugerindo se tratar de casos de crise epilética precedida por febre, devido a uma epilepsia ou evento sintomático.

Neste estudo ressaltamos a presença de anemia, sexo masculino, frequência em escolas, uma crise complexa, e principalmente um eletroencefalograma alterado como fatores correlacionados com os desfechos investigados, os quais a literatura discute estarem associados a epilepsia futura.

A associação destas crises com comorbidades a longo prazo é um campo de pesquisa em evolução e necessita de mais estudos longitudinais, que poderão elucidar possíveis fatores que possam ser previstos no momento da primeira ocorrência e esclarecer a natureza de suas associações com outros distúrbios neurológicos.

8 Considerações Finais

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de enriquecer a compreensão das Crises Febris, visando aprimorar as práticas clínicas e promover melhores desfechos para pacientes pediátricos. Após a conclusão do estudo, a análise do manejo intrahospitalar dos eventos de Crises Febris revelou uma notável discrepância entre as diretrizes da literatura e a prática clínica. Através da análise conduzida, pudemos observar que, apesar do caráter benigno das Crises Febris e do reconhecimento, por parte da literatura especializada, de que a maioria desses eventos não exige internação nem procedimentos de investigação complexos, sobretudo quando se trata de Crises Simples, ainda se observa uma tendência à conduta excessivamente intervencionista. Notamos que internações desnecessárias e a realização de exames

invasivos e potencialmente traumáticos, como punções lombares e exames de imagem que muitas vezes requerem sedação, ainda são práticas recorrentes, mesmo quando essas não impactam significativamente o desfecho clínico das Crises Febris Simples. Tal prática foi evidenciada mesmo em um contexto hospitalar de referência em pediatria e neurologia.

Diante disso, ressaltamos o expressivo potencial deste estudo para impulsionar o aprimoramento dos serviços prestados. A identificação de falhas e a proposição de melhorias no atendimento clínico, e estratégias preventivas adequadas, surgem como contribuições diretas de nossa pesquisa. O conhecimento adquirido através deste estudo ressalta a importância de uma avaliação clínica detalhada e um acompanhamento cuidadoso de pacientes pediátricos após o primeiro episódio de Crises Febris.

Este panorama reforça a importância de direcionar esforços para a capacitação contínua das equipes de saúde e para a estruturação de protocolos de atendimento que se alinhem às melhores evidências disponíveis. O aprofundamento na compreensão das CFs permite uma abordagem mais criteriosa e consciente, promovendo um modelo de assistência que equilibre prudência e eficiência. Isso é essencial para garantir um manejo eficaz das Crises Febris. Dessa forma, pode-se evitar procedimentos e internações desnecessárias, otimizando recursos e assegurando uma assistência mais segura e eficiente, alinhada com as melhores práticas e recomendações atuais para o manejo de Crises Febris. Isso melhora significativamente a qualidade do atendimento prestado aos pacientes pediátricos e suas famílias.

Além disso, é fundamental tranquilizar pais e responsáveis quanto às expectativas e ao manejo a longo prazo desta condição comum, porém frequentemente alarmante, na prática pediátrica.

9 Referências

1. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Apr;24(2):259-65. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283506765. PMID: 22327951.
2. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):389-94. doi: 10.1542/peds.2010-3318. PMID: 21285335.
3. Rivas-García A, Ferrero-García-Loygorri C, Carrascón González-Pinto L, Mora-Capín AA, Lorente-Romero J, Vázquez-López P. Simple and complex febrile seizures: is there such a difference? Management and complications in an emergency department. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Jun;37(5):317-324. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.05.010. Epub 2021 May 27. PMID: 35672118.
4. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x. PMID: 8330566.
5. Machado MR, Carmo ALS, Antoniuk SA. Crise Febril na Infância: Uma revisão dos principais conceitos. *Resid.Pediatr*.2018;8(Supl.1):11-16 DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8s1-03.
6. Siqueira LF. Febrile seizures: update on diagnosis and management. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2010 Jul-Aug;56(4):489-92. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0104-42302010000400026. PMID: 20835650.
7. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population-based study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6):529-34. doi: 10.1016/j.jped.2015.01.005. Epub 2015 May 26. PMID: 26022778.
8. Syndi Seinfeld D, Pellock JM. Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2013 Sep 25;4(165):19519. doi: 10.4172/2155-9562.1000165. PMID: 25383238; PMCID: PMC4220240.
9. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ*. 2001 Nov 10;323(7321):1111-4. doi: 10.1136/bmj.323.7321.1111. PMID: 11701580; PMCID: PMC1121601.
10. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, Suzuki Y, Maruyama K, Kubota T, Negoro T, Watanabe K. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev*. 2004 Jun;26(4):241-4. doi: 10.1016/S0387-7604(03)00161-X. PMID: 15130690.

11. Sawires R, Kuldorff M, Fahey M, Clothier H, Buttery J. Snotwatch: an ecological analysis of the relationship between febrile seizures and respiratory virus activity. *BMC Pediatr.* 2022 Jun 22;22(1):359. doi: 10.1186/s12887-022-03222-4. PMID: 35733118; PMCID: PMC9215000.
12. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care.* 2007 Jul-Aug;21(4):250-5. doi: 10.1016/j.pedhc.2006.10.006. PMID: 17606162.
13. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser AW. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997 Apr;151(4):371-8. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170410045006. PMID: 9111436.
14. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000 Jan;41(1):2-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01497.x. PMID: 10643916.
15. Departamentos Científicos de Pediatria Ambulatorial e de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Manejo da febre aguda. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2021 out. Disponível em [aguda_SITE.pdf de https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23229eDC Manejo da febre aguda_SITE.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23229eDC_Manejo_da_febre_aguda_SITE.pdf). Acesso em 05/11/2023
16. Mewasingh LD. Febrile seizures. *BMJ Clin Evid.* 2010 Nov 24;2010:0324. PMID: 21406130; PMCID: PMC3275324.
17. Civan AB, Ekici A, Havali C, Kiliç N, Bostanci M. Evaluation of the risk factors for recurrence and the development of epilepsy in patients with febrile seizure. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 Aug;80(8):779-785. doi: 10.1055/s-0042-1755202. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36252585; PMCID: PMC9703884.
18. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 2:S1-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x. PMID: 8275976.
19. Paul SP, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. *Community Pract.* 2012 Jul;85(7):36-8. PMID: 22866531.
20. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child.* 2004 Aug;89(8):751-6. doi: 10.1136/adc.2003.028449. PMID: 15269077; PMCID: PMC1720014.
21. Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Nov;62(11):1245-1249. doi: 10.1111/dmcn.14642. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748466.
22. Guerreiro MM. Tratamento das Crises Febris [Treatment of febrile seizures]. *J Pediatr (Rio J).* 2002 Jul;78 Suppl 1:S9-S13. Portuguese. doi: 10.2223/jped.845. PMID: 14676863.

23. Sampaio LP, Caboclo LO, Kuramoto K, Reche A, Yacubian EM, Manreza ML. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. *Pediatr Neurol.* 2010 Feb;42(2):111-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.09.002. PMID: 20117747.
24. Nunes ML, Geib LT; Grupo Apego. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2011 Jan-Feb;87(1):50-6. doi: 10.2223/JPED.2062. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21225105.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries: Febrile Seizures; NICE: London, UK, 2013. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 2232 7 of 8.
26. Consensus development conference on febrile seizures, National Institutes of Health, May 19--21, 1980. *Epilepsia.* 1981 Jun;22(3):377-81. PMID: 6894572.
27. Consensus Statement on Febrile Seizures In: Nelson KB, Ellenberg JH (eds.). *Febrile seizures.* New York: Raven Press, 1981. p.301-6.
28. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993 Jul-Aug;34(4):592-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x. PMID: 8330566.
29. Egesa IJ, Newton CRJC, Kariuki SM. Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy. *Epilepsia Open.* 2022 Mar;7(1):98-109. doi: 10.1002/epi4.12562. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34792291; PMCID: PMC8886073.
30. Wilmschurst 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 Aug;56(8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122601.
31. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.
32. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med.* 1976 Nov 4;295(19):1029-33. doi: 10.1056/NEJM197611042951901. PMID: 972656.

33. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):126-33. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00003.x. PMID: 8635422.
34. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci*. 2007 Apr 7;4(2):110-4. doi: 10.7150/ijms.4.110. PMID: 17479160; PMCID: PMC1852399.
35. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
36. Paul SP, Rogers E, Wilkinson R, Paul B. Management of febrile convulsion in children. *Emerg Nurse*. 2015 May;23(2):18-25. doi: 10.7748/en.23.2.18.e1431. PMID: 25952398.
37. Syndi Seinfeld D, Pellock JM. Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2013 Sep 25;4(165):19519. doi: 10.4172/2155-9562.1000165. PMID: 25383238; PMCID: PMC4220240.
38. Gordon KE, Dooley JM, Wood E, Brna P, Bethune P. Which characteristics of children with a febrile seizure are associated with subsequent physician visits? *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):962-4. doi: 10.1542/peds.2003-0650-F. PMID: 15466091.
39. Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3:26-32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03033.x. PMID: 21542843.
40. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, Qulu L. The Pathogenesis of Fever-Induced Febrile Seizures and Its Current State. *Neurosci Insights*. 2020 Nov 2;15:2633105520956973. doi: 10.1177/2633105520956973. PMID: 33225279; PMCID: PMC7649866.
41. Han JY, Han SB. Pathogenetic and etiologic considerations of febrile seizures. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Feb;66(2):46-53. doi: 10.3345/cep.2021.01039. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36635899; PMCID: PMC9899550.
42. Pavone P, Pappalardo XG, Parano E, Falsaperla R, Marino SD, Fink JK, Ruggieri M. Fever-Associated Seizures or Epilepsy: An Overview of Old and Recent Literature Acquisitions. *Front Pediatr*. 2022 Apr 21;10:858945. doi: 10.3389/fped.2022.858945. PMID: 35529330; PMCID: PMC9070101.
43. Kaur P, Sharma S, Konanki R, Prasad AN. Fever, Seizures and Encephalopathy: From Bush Fires to Firestorms. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 Jul-Aug;25(4):587-600. doi: 10.4103/aian.aian_12_22. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36211150; PMCID: PMC9540959.

44. Poudel S, Adhikari S, Thapa R, Parajuli B, Regmi S, Kunwar P. Febrile Seizures among Children Admitted to the Department of Paediatrics of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022 Apr 15;60(248):348-351. doi: 10.31729/jnma.7197. PMID: 35633224; PMCID: PMC9252255.
45. Elkis LC. Crises sintomáticas agudas. In: Manreza MLG, Grossmann RM, Valério RMF, Guilhoto LMFF. *Epilepsia (infância e adolescência)*. São Paulo: Lemos Editorial; 2003. p.207-28.
46. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatr Neurol.* 2016 Feb;55:14-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.008. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26638777; PMCID: PMC4747848.
47. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician.* 2019 Apr 1;99(7):445-450. PMID: 30932454.
48. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmery M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29476535.
49. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. *Pediatr Ann.* 2013 Dec;42(12):249-54. doi: 10.3928/00904481-20131122-09. PMID: 24295158.
50. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord.* 2015 Jun;17(2):124-33. doi: 10.1684/epd.2015.0737. PMID: 25917466.
51. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev.* 2009 May;31(5):366-71. doi: 10.1016/j.braindev.2008.11.010. Epub 2009 Feb 15. PMID: 19232478; PMCID: PMC2698702.
52. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007 Oct;30(10):490-6. doi: 10.1016/j.tins.2007.07.006. Epub 2007 Sep 25. Erratum in: *Trends Neurosci.* 2007 Dec;30(12):611. PMID: 17897728; PMCID: PMC2766556.
53. Sawires R, BATTERY J, Fahey M. A Review of Febrile Seizures: Recent Advances in Understanding of Febrile Seizure Pathophysiology and Commonly Implicated Viral Triggers. *Front Pediatr.* 2022 Jan 13;9:801321. doi: 10.3389/fped.2021.801321. PMID: 35096712; PMCID: PMC8793886.

54. Kumari PL, Rajamohanam K, Krishnan ASA. Risk Factors of First Episode Simple Febrile Seizures in Children Aged 6 Month to 5 Year: A Case Control Study. *Indian Pediatr.* 2022 Nov 15;59(11):871-874. PMID: 36370015.
55. Kaushik JS, Sondhi V, Yoganathan S, Dubey R, Sharma S, Vinayan KP, Gupta P, Mittal R; For AOCN Expert Committee. Association of Child Neurology (AOCN) Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Febrile Seizures. *Indian Pediatr.* 2022 Apr 15;59(4):300-306. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34894120.
56. Tiwari A, Meshram RJ, Kumar Singh R. Febrile Seizures in Children: A Review. *Cureus.* 2022 Nov 14;14(11):e31509. doi: 10.7759/cureus.31509. PMID: 36540525; PMCID: PMC9754740.
57. Sawires R, Kuldorff M, Fahey M, Clothier H, Buttery J. Snotwatch: an ecological analysis of the relationship between febrile seizures and respiratory virus activity. *BMC Pediatr.* 2022 Jun 22;22(1):359. doi: 10.1186/s12887-022-03222-4. PMID: 35733118; PMCID: PMC9215000.
58. Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Takeda H, Nishimura N, Nozu K, Mishina H, Iijima K, Nagase H. Seizure prevalence in children aged up to 3 years: a longitudinal population-based cohort study in Japan. *BMJ Open.* 2020 Sep 10;10(9):e035977. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035977. PMID: 32912975; PMCID: PMC7485243.
59. Hautala M, Arvila J, Pokka T, Mikkonen K, Koskela U, Helander H, Glumoff V, Rantala H, Tapiainen T. Respiratory viruses and febrile response in children with febrile seizures: A cohort study and embedded case-control study. *Seizure.* 2021 Jan;84:69-77. doi: 10.1016/j.seizure.2020.11.007. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33285363.
60. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2006 Sep;35(3):165-72. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.004. PMID: 16939854.
61. Han JY, Han SB. Febrile Seizures and Respiratory Viruses Determined by Multiplex Polymerase Chain Reaction Test and Clinical Diagnosis. *Children (Basel).* 2020 Nov 17;7(11):234. doi: 10.3390/children7110234. PMID: 33212914; PMCID: PMC7698419.
62. Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Strandberg-Larsen K, Bech BH, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Parner ET, Meder IK, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Cohort Profile: The Puberty Cohort in the Danish National Birth Cohort (DNBC). *Int J Epidemiol.* 2020 Apr 1;49(2):373-374g. doi: 10.1093/ije/dyz222. PMID: 31697338; PMCID: PMC7266555.
63. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, Michael BD, Winkler AS, Beghi E, Guekht A, Pardo CA, Wood GK, Hsiang-Yi Chou S, Fink EL, Schmutzhard E, Kheradmand A, Hoo FK, Kumar A, Das A, Srivastava AK,

- Agarwal A, Dua T, Prasad K. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Dec 7;97(23):e2269-e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635561; PMCID: PMC8665434.
64. Berg AT. Vaccines, encephalopathies, and mutations. *Epilepsy Curr*. 2007 Mar-Apr;7(2):40-2. doi: 10.1111/j.1535-7511.2007.00163.x. PMID: 17505550; PMCID: PMC1867082.
65. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):592-8. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70107-1. Epub 2010 May 4. PMID: 20447868.
66. Principi N, Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Aug;12(8):885-92. doi: 10.1586/14760584.2013.814781. PMID: 23984960.
67. Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3:23-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03032.x. PMID: 21542842.
68. Mulholland C, Little A. Vaccine for epilepsy? *World Neurosurg*. 2015 Apr;83(4):399-401. doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.008. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25661264.
69. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, Melbye M, Olsen J. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):351-7. doi: 10.1001/jama.292.3.351. PMID: 15265850.
70. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0665. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20587679.
71. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, Rush M, Miller E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995 Mar 4;345(8949):567-9. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90471-9. PMID: 7619183.
72. Rockman S, Dyson A, Koernig S, Becher D, Ng M, Morelli AB, Barnden M, Tang ML, Pearse M, Maraskovsky E. Evaluation of the bioactivity of influenza vaccine strains in vitro suggests that the introduction of new strains in the 2010 Southern Hemisphere trivalent influenza vaccine is associated with adverse events. *Vaccine*. 2014 Jun 24;32(30):3861-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.032. PMID: 24928062.
73. Kawai AT, Martin D, Kulldorff M, Li L, Cole DV, McMahon-Walraven CN, Selvam N, Selvan MS, Lee GM. Febrile Seizures After 2010-2011 Trivalent Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e848-55. doi: 10.1542/peds.2015-0635. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371192.

74. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N; Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):656-61. doi: 10.1056/NEJMoa003077. PMID: 11547719.
75. Foley D.A, Mishra P. Rotavirus vaccine: dare to hope. *N Z Med J*. 2015 Mar 13;128(1410):82-3. PMID: 25829046.
76. Weinberg G.A. Editorial commentary: unexpected benefits of immunization: rotavirus vaccines reduce childhood seizures. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(2):178-80. doi: 10.1093/cid/cit681. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24265354.
77. Glanz JM, Newcomer SR, Narwaney KJ, Hambidge SJ, Daley MF, Wagner NM, McClure DL, Xu S, Rowhani-Rahbar A, Lee GM, Nelson JC, Donahue JG, Naleway AL, Nordin JD, Lugg MM, Weintraub ES. A population-based cohort study of undervaccination in 8 managed care organizations across the United States. *JAMA Pediatr*. 2013 Mar 1;167(3):274-81. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.502. PMID: 23338829.
78. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, Glanz JM, Daley MF, Xu S, Shoup JA, Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lee GM, Nelson JC, Lugg M, Naleway AL, Nordin JD, Weintraub E, DeStefano F. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1492-9. doi: 10.1542/peds.2013-3429. PMID: 24843064.
79. Control, C.F.D. Prevention. Chapter 2: General recommendations on immunization. *Epidemiology and prevention of vaccinepreventable diseases*. 13th ed. Washington DC: Public health foundation, 2015.
80. Li X, Lin Y, Yao G, Wang Y. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):59-65. doi: 10.2174/1570159X15666170726115639. PMID: 28745219; PMCID: PMC5771385.
81. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):488-92. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70446-X. PMID: 16713920.
82. Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-de Bondt PE, de Kovel CG, van Kempen MJ, Lindhout D, Knoers NV, van der Maas NA, Brilstra EH. Etiologies for seizures around the time of vaccination. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):658-66. doi: 10.1542/peds.2014-0690. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25225143.

83. Korff CM. Vaccinations and Dravet Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*. 2015 Nov;29(11):85. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-11-4. PMID: 26933542; PMCID: PMC4747267.
84. Deng L, Gidding H, Macartney K, Crawford N, Buttery J, Gold M, Richmond P, Wood N. Postvaccination Febrile Seizure Severity and Outcome. *Pediatrics*. 2019 May;143(5):e20182120. doi: 10.1542/peds.2018-2120. PMID: 31004046.
85. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2017 Nov;52:27-34. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.009. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28957722.
86. Rajwanti KV, Praveen GD, Swati K, Ghosh K. Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure. *Indian Pediatr*. 2010;47:437-9.
87. İpek R, Makharoblidze K, Polat BG, Direk MÇ, Yıldırım DD, Kömür M, Okuyaz Ç. Developmental evaluation in children experiencing febrile convulsions. *Turk J Pediatr*. 2021;63(4):602-611. doi: 10.24953/turkjped.2021.04.007. PMID: 34449142.
88. Farhad Heydarian¹, Alireza Ataei Nakhaei¹, Hasan Mehrad Majd², Elham Bakhtiari. Zinc deficiency and febrile seizure: a systematic review and meta-analysis *The Turkish Journal of Pediatrics* 2020; 62: 347-358
89. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 22;2(2):CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 16;6:CD003031. PMID: 28225210; PMCID: PMC6464693.
90. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):562-8. doi: 10.1212/wnl.47.2.562. PMID: 8757039.
91. Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr*. 1995 May;154(5):403-5. doi: 10.1007/BF02072115. PMID: 7641776.
92. Poudel S, Adhikari S, Thapa R, Parajuli B, Regmi S, Kunwar P. Febrile Seizures among Children Admitted to the Department of Paediatrics of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022 Apr 15;60(248):348-351. doi: 10.31729/jnma.7197. PMID: 35633224; PMCID: PMC9252255.
93. Miyagi Y, Sasano T, Kato H, Kin K. Hyponatremia and Recurrent Febrile Seizures During Febrile Episodes: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Apr 22;14(4):e24398. doi: 10.7759/cureus.24398. PMID: 35619851; PMCID: PMC9126426.

94. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. *J Clin Diagn Res*. 2016 May;10(5):SC10-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/18635.7853. Epub 2016 May 1. PMID: 27437319; PMCID: PMC4948495.
95. Tarhani F, Nezami A, Heidari G, Dalvand N. Factors associated with febrile seizures among children. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb 11;75:103360. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103360. PMID: 35198190; PMCID: PMC8850670.
96. Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018 Feb;55:36-47. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.007. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29353090.
97. Miri Aliabadi G, Khajeh A, Oveisi A, Poorjangi M. Prevalence of Febrile Seizures in Children in Zahedan, South East of Iran. *Iran J Child Neurol*. 2019 Summer;13(3):93-97. PMID: 31327973; PMCID: PMC6586456.
98. Koppad, A. M., Karanjkar, M., Dagar, J., & Patil, R. Assessment of laboratory investigations in simple febrile seizures in a tertiary centre. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 2016;5(45), 2825-2828.
99. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995 Apr;36(4):334-41. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01006.x. PMID: 7541745.
100. Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Toyoshima D, Maruyama A, Takeda H, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, Nagase H. Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan. *BMC Neurol*. 2023 Jan 18;23(1):28. doi: 10.1186/s12883-023-03051-7. PMID: 36653748; PMCID: PMC9847116.
101. Kimia AA, 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. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Apr;28(4):316-21. doi: 10.1097/PEC.0b013e31824d8b0b. PMID: 22453723.
102. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Hemingway P, Werneke U, Smith S. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J*. 2003 Jan;20(1):13-20. doi: 10.1136/emj.20.1.13. PMID: 12533360; PMCID: PMC1726000.
103. Okubo Y, Handa A. National trend survey of hospitalized patients with febrile seizure in the United States. *Seizure*. 2017 Aug;50:160-165. doi: 10.1016/j.seizure.2017.06.020. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28683394.
104. Whelan H, Harmelink M, Chou E, Sallowm D, Khan N, Patil R, Sannagowdara K, Kim JH, Chen WL, Khalil S, Bajic I, Keval A, Greydanus D. Complex febrile

- seizures-A systematic review. *Dis Mon.* 2017 Jan;63(1):5-23. doi: 10.1016/j.disamonth.2016.12.001. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28089358.
105. Siddiqui HB, Haider N, Khan Z. Frequency of acute bacterial meningitis in children with first episode of febrile seizures. *J Pak Med Assoc.* 2017 Jul;67(7):1054-1058. PMID: 28770886.
106. Lee J, DeLaroche AM, Janke AT, Kannikeswaran N, Levy PD. Complex Febrile Seizures, Lumbar Puncture, and Central Nervous System Infections: A National Perspective. *Acad Emerg Med.* 2018 Nov;25(11):1242-1250. doi: 10.1111/acem.13441. Epub 2018 May 30. PMID: 29701893.
107. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Hemingway P, Werneke U, Smith S. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J.* 2003 Jan;20(1):13-20. doi: 10.1136/emj.20.1.13. PMID: 12533360; PMCID: PMC1726000.
108. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context.* 2018 Jul 16;7:212536. doi: 10.7573/dic.212536. PMID: 30038660; PMCID: PMC6052913.
109. Hwang G, Kang HS, Park SY, Han KH, Kim SH. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev.* 2015 Mar;37(3):315-21. doi: 10.1016/j.braindev.2014.06.003. Epub 2014 Jun 28. PMID: 24985020.
110. Shah PB, James S, Elayaraja S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 8;(12):CD009196. doi: 10.1002/14651858.CD009196.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 07;10 :CD009196. PMID: 26644213.
111. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. The electroencephalogram in children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1967 Oct;23(4):396. PMID: 4167832.
112. Yang PJ, Berger PE, Cohen ME, Duffner PK. Computed tomography and childhood seizure disorders. *Neurology.* 1979 Aug;29(8):1084-8. doi: 10.1212/wnl.29.8.1084. PMID: 572494.
113. Das R, Swain B, Sahoo CK, Jena PK, Sahu BR, Soren NN, Das S, Mohakud NK. MRI Abnormalities of the Brain After Complex Febrile Seizures in Children. *Cureus.* 2022 Dec 29;14(12):e33084. doi: 10.7759/cureus.33084. PMID: 36721625; PMCID: PMC9884025.
114. 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):765-71. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01459.x. Epub 2007 Dec 6. PMID: 18070090.

115. Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, Aloulou H, Chabchoub I, Kamoun T, Hachicha M. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst.* 2012 Oct;28(10):1779-84. doi: 10.1007/s00381-012-1789-6. Epub 2012 May 9. PMID: 22570169.
116. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, Shinnar S; FEBSTAT Study Team. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol.* 2011 Jul;70(1):93-100. doi: 10.1002/ana.22368. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21437934; PMCID: PMC3134598.
117. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001 May;49(5):659-64. PMID: 11357957.
118. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child.* 1998 Jan;78(1):78-84. doi: 10.1136/adc.78.1.78. PMID: 9534684; PMCID: PMC1717428.
119. 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 Nov;108(5):1080-8. doi: 10.1542/peds.108.5.1080. PMID: 11694684.
120. Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Takeda H, Nishimura N, Nozu K, Mishina H, Iijima K, Nagase H. Seizure prevalence in children aged up to 3 years: a longitudinal population-based cohort study in Japan. *BMJ Open.* 2020 Sep 10;10(9):e035977. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035977. PMID: 32912975; PMCID: PMC7485243.
121. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002 Jan;17 Suppl 1:S44-52. doi: 10.1177/08830738020170010601. PMID: 11918463.
122. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013 Dec;54(12):2101-7. doi: 10.1111/epi.12429. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24304433.
123. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J, Pellock JM, Nordli DR, Frank LM, Moshe SL, Gomes W, Shinnar RC, Sun S; FEBSTAT Study Team. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology.* 2012 Aug 28;79(9):871-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fcc5. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843278; PMCID: PMC3425848.
124. 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. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):178-85. doi: 10.1002/ana.24081. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24318290; PMCID: PMC3980500.

125. Scott RC, Gadian DG, King MD, Chong WK, Cox TC, Neville BG, Connelly A. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain*. 2002 Sep;125(Pt 9):1951-9. doi: 10.1093/brain/awf202. Erratum in: *Brain* 2002 Dec;125(Pt 12):2792. PMID: 12183341.
126. Dubé C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain*. 2006 Apr;129(Pt 4):911-22. doi: 10.1093/brain/awl018. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446281; PMCID: PMC3100674.
127. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997 Mar;120 (Pt 3):479-90. doi: 10.1093/brain/120.3.479. PMID: 9126059.
128. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gokben S, Tekgul H. Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2010 Sep;43(3):177-82. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.007. PMID: 20691939.
129. van Esch A, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Habbema JD. Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch Dis Child*. 1994 May;70(5):395-9. doi: 10.1136/adc.70.5.395. PMID: 8017960; PMCID: PMC1029827.
130. Bessisso MS, Elsaid MF, Almula NA, Kadomi NK, Zeidan SH, Azzam SB, Swied HA, Shahbiek NI, Abuhazemma KJ, Abu-Shahin AM, Alkhalaf FA. Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med J*. 2001 Mar;22(3):254-8. PMID: 11307113.
131. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992 Oct 15;327(16):1122-7. doi: 10.1056/NEJM199210153271603. PMID: 1528207.
132. Nelson KB, Ellenberg JH. Predisposing and causative factors in childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1987;28 Suppl 1:S16-24. doi: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb05750.x. PMID: 3622420.
133. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II--Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 May 4;290(6478):1311-5. doi: 10.1136/bmj.290.6478.1311. PMID: 3922470; PMCID: PMC1415534.
134. Martinos MM, Yoong M, Patil S, Chong WK, Mardari R, Chin RF, Neville BG, de Haan M, Scott RC. Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*. 2013 Jun;54(6):1012-9. doi: 10.1111/epi.12136. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23566067.
135. Shinnar RC, Shinnar S, Hesdorffer DC, O'Hara K, Conklin T, Cornett KM, Miazga D, Sun S; FEBSTAT Study Team. Parental stress, pediatric quality of life,

- and behavior at baseline and one-year follow-up: Results from the FEBSTAT study. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr;69:95-99. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.024. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28236729; PMCID: PMC5423815.
136. İpek R, Makharoblidze K, Polat BG, Direk MÇ, Yıldırım DD, Kömür M, Okuyaz Ç. Developmental evaluation in children experiencing febrile convulsions. *Turk J Pediatr.* 2021;63(4):602-611. doi: 10.24953/turkped.2021.04.007. PMID: 34449142.
137. Yoong M, Seunarine K, Martinos M, Chin RF, Clark CA, Scott RC. Prolonged febrile seizures cause reversible reductions in white matter integrity. *Neuroimage Clin.* 2013 Oct 24;3:515-21. doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.010. PMID: 24273734; PMCID: PMC3830064.
138. Dreier JW, Pedersen CB, Cotsapas C, Christensen J. Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Feb;3(2):99-108. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30351-1. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30528754; PMCID: PMC6903917.
139. 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. *N Engl J Med.* 1993 Jul 8;329(2):79-84. doi: 10.1056/NEJM199307083290202. PMID: 8510706.
140. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997 Dec;131(6):922-5. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70045-3. PMID: 9427902.
141. 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. *J Pediatr.* 1995 Jun;126(6):991-5. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70231-8. PMID: 7776115.
142. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1985 Nov;60(11):1045-9. doi: 10.1136/adc.60.11.1045. PMID: 3907504; PMCID: PMC1777614.
143. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 1996 Jan;74(1):13-8. doi: 10.1136/adc.74.1.13. PMID: 8660037; PMCID: PMC1511589.
144. Li B, Wu Y, He Q, Zhou H, Cai J. The effect of complicated febrile convulsion on hippocampal function and its antiepileptic treatment significance. *Transl Pediatr.* 2021 Feb;10(2):394-405. doi: 10.21037/tp-20-458. PMID: 33708526; PMCID: PMC7944171.
145. Knudsen FU. Intermittent diazepam prophylaxis in febrile convulsions. Pros and cons. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991;135:1-24. PMID: 1858481.

146. Deng H, Zheng W, Song Z. The genetics and molecular biology of fever-associated seizures or epilepsy. *Expert Rev Mol Med*. 2018 Apr 17;20:e3. doi: 10.1017/erm.2018.2. PMID: 29661262.
147. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 2019 Jun 26;11(6):e5006. doi: 10.7759/cureus.5006. PMID: 31497436; PMCID: PMC6713249.
148. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmshurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.
149. Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review *Pediatr Neurol*. 2020 Apr;105:3- Doi10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009. Epub 2019 Nov 30. PMID: 32057594.
150. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Nov;52(11):988-93. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20722665.
151. Fundação José Luiz Egydio Setúbal Relatório de Atividades – Hospital Infantil Sabará, São Paulo: Fundação José Luiz Egydio Setúbal; Available Instituto Pensi - Fundação José Luiz Egydio Setúbal (fundacaojles.org.br) accessed 19/10/23
152. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [citado em 15 de outubro de 2013].Disponível em: cidades.ibge.gov.br. Acesso em 05/11/2023