

	Consenso Clínico <i>“Convulsões Neonatais”</i>	Código ----- Pág. 1 / 14
--	--	--

1. Incidência

Estima-se uma incidência de 2-3 por 1000 RN de termo e 10-15 por 1000 no PT (1).

2. Etiologia

A principal etiologia no período neonatal é a EHI. Outras etiologias a considerar são: hemorragia do SNC e enfarte cerebral, infecção do SNC (meningite, encefalite, abscesso cerebral), malformações congénitas, alterações metabólicas transitórias, abuso materno de drogas, erros inatos do metabolismo (incluindo os défices de piridoxina, piridoxal fosfato, ácido folínico e biotina), e mais raramente síndromes epilépticas neonatais (2,3).

Apesar de ser uma situação clínica frequente no período neonatal, não existem actualmente níveis de evidência “A” para orientação diagnóstica e terapêutica anti-convulsivante.

3. Quadro clínico

Segundo “Volpe”, em termos semiológicos, a crise clínica pode ser classificada em:

Subtil: forma mais comum de manifestação clínica, tanto no RN de termo como em PT. Muitas destas manifestações clínicas não tem tradução electroencefalográfica.

- a)** fenómenos oculares: desvio conjugado dos olhos, olhos abertos com olhar fixo, movimentos repetitivos de piscar ou tremulação das pálpebras, nistagmo.
- b)** movimentos de boca: movimentos mastigatórios, de sucção e bocejar.
- c)** movimentos das extremidades: "boxagem" e "pedalagem".
- d)** alterações vaso-motoras: mudança de cor na pele.
- e)** apnéias: geralmente são precedidas por outras manifestações clínicas e não estão associadas a bradicardia.

Tónica: Ocorre mais frequentemente nos PT. Podem ser focais ou generalizadas. Caracteriza-se por rigidez de um grupo muscular com duração variável a que se segue um relaxamento. Pode envolver os membros, face, pescoço e tronco. O envolvimento dos músculos do dorso origina uma postura em opistótonos. A forma generalizada ocorre com extensão tónica de todos os membros, mimetizando descerebração. Nos PT essas posturas anormais estão comumente associadas à hemorragia intraventricular grave. Nem sempre têm tradução eletroencefalográfica.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 2 / 14
--	---	--

Clónica multifocal: Ocorre predominantemente em RN de termo. Inicia-se por movimentos clónicos de um ou mais membros do corpo, migrando para outros de forma desordenada.

Clónica focal: Caracteriza-se por abalos dos membros ou da face com frequência de 1 a 3 ciclos/segundo. O RN está consciente durante o episódio. Associa-se frequentemente a lesões isquêmicas, enfartes cerebrais ou distúrbios metabólicos.

Mioclónicas focais, multifocais ou generalizadas: Distinguem-se dos movimentos clónicos por corresponderem a abalos mais rápidos com predileção pelos músculos flexores. Das 3 variedades a forma generalizada é a que se associa mais frequentemente a alterações paroxísticas no EEG. Movimentos mioclónicos podem ocorrer durante o sono (mioclonias benignas do sono) e não devem ser confundidos com crises.

É importante ao caracterizar a crise clínica referir as circunstâncias em que se manifesta. Por exemplo: se é despertada por estímulos ou não, se é suprimida pela flexão do membro, ou por outras medidas de contenção ou reposicionamento, se ocorre durante o sono, se é acompanhada de alterações autonómicas. Estes passos são essenciais para fazer o diagnóstico diferencial com fenómenos paroxísticos não epilépticos (quadro 1).

Quadro 1. Fenómenos paroxísticos não epilépticos

- Tremores
- Mioclonias benignas do sono
- Distonias ou outros padrões anómalos do movimento
- Apneia não epiléptica
- Hiperecplexia

4. Orientação diagnóstica

A abordagem diagnóstica deve ser individualizada e contextualizada. A **história clínica** detalhada assim como a descrição pormenorizada do episódio, são os primeiros passos (quadro 2).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 3 / 14
--	---	---

Quadro 2. Avaliação clínica

- História familiar: consanguinidade, doenças metabólicas, tromboembólicas, doenças neurológicas (p.e. CN familiares benignas), mortes neonatais
- História materna: complicações durante a gravidez, diabetes gestacional, consumo de drogas, RCIU, qualidade dos movimentos fetais
- Parto: idade gestacional, tipo de parto, necessidade de reanimação, índice de Apgar, dados da gasimetria (pH, BE)
- Descrição do episódio:
 - idade de início
 - frequência e duração das crises
 - relacionada com estímulos, ou não
 - caracterização da crise (ver 3. Quadro clínico)
- Exame físico, com particular relevo para:
 - Perímetro cefálico
 - Lesões cutâneas (incluir observação da pele com lâmpada de Wood)
 - Dismorfismos
 - Fundoscopia
 - Tónus e reflexos

Como previamente mencionado, estabelecer um diagnóstico de crise epiléptica baseado apenas em critérios clínicos não é recomendável (1,4-7) e, por outro lado, a frequência de situações de dissociação electroclínica no período neonatal é considerável (6-13). Por estas razões, a utilização de monitorização electroencefalográfica é altamente recomendável (14,15). O **EEG** convencional com vídeo em simultâneo é o exame de referência (14-17). A sua utilização tem algumas limitações como o facto de não estar disponível 24 horas por dia, 7 dias da semana e a sua interpretação estar dependente da subespecialidade (15). Nos últimos anos, o uso de nova tecnologia na monitorização cerebral, como o **electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG)** tem vindo a colmatar esta falha (ver anexo 1). Os novos equipamentos permitem em simultâneo o uso de vídeo e acesso aos respectivos canais de EEG convencional. Apesar da sua acessibilidade, fácil montagem e interpretação, a sensibilidade para detecção de crises ronda os 80% (14,18-20). Assim, o aEEG pode ser usado numa abordagem inicial mas, logo que possível deve ser complementado com a realização do EEG convencional. Outro aspecto extremamente relevante é

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 4 / 14
--	---	--

que a monitorização cerebral contínua com aEEG permite avaliar a resposta à terapêutica instituída. Portanto, assim que o RN é admitido na UCIN e, após estabilização, deverá iniciar monitorização com aEEG. No caso de não haver registo electroencefalográfico de crises, a monitorização mantém-se por mais 24 horas. Na presença de crises electroencefalográficas, a monitorização mantém-se até 24 horas após a cessação das mesmas. Este grupo de RN tem indicação para realização de EEG convencional na 1ª semana de internamento.

Sugerimos numa primeira fase, uma **avaliação analítica** (quadro 3) com o intuito de identificar rapidamente situações corrigíveis como alterações metabólicas transitórias ou infecção do SNC.

Quando o diagnóstico é inequívoco não se justifica uma investigação exaustiva. Por exemplo, o diagnóstico de EHI deve ser colocado quando há evidência de asfixia perinatal acompanhado de alteração do exame neurológico (ver consenso de hipotermia). As crises clínicas tipicamente tem início 6-12 horas após o insulto inicial, geralmente de difícil controlo e com duração 2-3 dias, acabando por desaparecer (2,21).

Quadro 3. Avaliação analítica (primeira fase)

- Hemograma, PCR, Hemocultura
- Ionograma (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, magnésio), glicose
- Bilirrubina, ureia, amónia, lactato
- Gasimetria (cálculo do “anion gap”)
- Rastreio neonatal (se ainda não tiver sido feito)
- Realizar punção lombar em todos os RN, excepto se EHI e AVC neonatal (estudo citoquímico, cultural, PCR DNA herpes)
- Se suspeita de síndrome de privação: pesquisa fármacos na urina
- Se suspeita de lesão isquémica / trombose seio venoso: estudo protrombótico; avaliação por Cardiologia (ECG e Ecocardiograma)
- Se dismorfismos: cariótipo
- Para reserva (no laboratório a -20°): urina (5ml), plasma (2ml centrifugado) e LCR (tubo seco, 20 gotas, se for traumático, centrifugar)

No entanto, se as crises persistirem após 48h de terapêutica e ainda sem etiologia definida, sugerimos, sob orientação da neuropediatria e de doenças metabólicas, uma 2ª investigação analítica (quadro 4).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 5 / 14
--	---	--

Quadro 4. Avaliação analítica (segunda fase)

- Transaminases, creatinina, CK, lactato, ácido úrico, perfil lipídico
- Pesquisa de corpos cetônicos (urina)
- Ácidos orgânicos (urina)
- Aminoácidos (sérico, LCR e urinário)
- Lactato e piruvato (plasma, LCR)
- Estudo de neurotransmissores (LCR)
- Observação por Oftalmologia
- Cariótipo (se ainda não realizado)

Sob orientação de
Unidade Doenças
Metabólicas e
Neuropediatria

Eventualmente poderá ser necessário uma 3ª linha de investigação perante a hipótese de distúrbio neurometabólico, mas essa linha orientadora será da responsabilidade das referidas subespecialidades (Anexo 2).

O **estudo imagiológico** é o passo final na avaliação diagnóstica. A **RM** é o exame de eleição dada a sua sensibilidade e especificidade para identificar malformações cerebrais, alterações da substância branca, hemorragia e insultos isquémicos (21). A RM permite não só afirmar o diagnóstico, mas também avaliar a extensão, localização das lesões e eventualmente datar as lesões, informações úteis para prognóstico (22). A altura da realização, as sequências, e as técnicas complementares (difusão, angioRM e espectroscopia) devem ser solicitadas de acordo com os diagnósticos prováveis. Por exemplo, na suspeita de AVC, a RM com difusão entre o 2ª e 5º dia de vida é o exame padrão (21).

A **EcoTF** e a **TC** podem ter um papel na avaliação diagnóstica, em particular em instituições onde a RM possa não estar disponível. A acessibilidade e inocuidade da EcoTF é um exame a considerar na avaliação inicial de um recém-nascido com crises, em particular se se trata de PT. Também na suspeita de trombose dos seios venosos a EcoTF com Doppler pode dar informações diagnósticas. No entanto, a avaliação imagiológica deve ser complementada com RM (23).

5. Medidas terapêuticas e de seguimento

Consideramos 3 etapas no tratamento agudo:

1. Assegurar **permeabilidade da via aérea**, ventilação e circulação adequadas (ABC)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 6 / 14
--	---	--

2. Identificar e tratar **causas rapidamente corrigíveis**, como alterações metabólicas transitórias e infecção

3. Anti-convulsivantes

A abordagem terapêutica tem-se mantido inalterada ao longo dos anos apesar da medicação frequentemente utilizada não ser totalmente eficaz no controlo das crises e não ser isenta de efeitos adversos a nível do sistema nervoso central (24-26) a longo prazo. No imediato antecipar efeitos laterais dos anti-convulsivantes como sejam, a depressão do estado de consciência e respiratória, hipotensão e arritmias.

Factores a considerar para iniciar terapêutica farmacológica:

- a) Apenas com **avaliação clínica**, sem monitorização aEEG:

- Natureza da crise (epiléptica versus fenómenos paroxísticos não epilépticos)
- Crise prolongada, frequente e/ou associada a alterações cardiorespiratórias.

- b) Sob monitorização aEEG

- Crises recorrentes: ≥ 3 crises num período de 30 minutos
- Estado de mal: padrão de crise contínua ≥ 30 minutos, apresentando-se como múltiplas crises (padrão em dentes de serra) ou apresentando-se como uma elevação sustentada das margens inferiores e superiores

3.1 Anti-convulsivantes de primeira linha

O **fenobarbital** é o fármaco de 1ª linha universalmente utilizado quer pelos neonatologistas quer pelos neuropediatras (27). Com uma dose de impregnação de 20 mg/kg, atinge-se controlo das crises entre 33% a 40% dos casos, podendo-se atingir os 77% com doses até 40 mg/kg (28-30). Relembrar que com a supressão clínica das crises, em 30 % dos casos persiste crises electroencefalográficas (dissociação electroclínica) (11).

Apesar de a **fenitoína** ser equipotente ao fenobarbital, como foi demonstrado no estudo de Painter et al (24), o fenobarbital é o fármaco de primeira escolha na maioria das unidades, pelo seu perfil de segurança, tendo o uso da fenitoína sido substituído pela **fosfofenitoína** (não disponível em Portugal) dada as reacções adversas locais apresentadas pela fenitoína (31,32). Outro dos inconvenientes é a dificuldade na manutenção dos níveis terapêuticos dado o seu perfil farmacocinético e os seus efeitos arritmogénicos que têm contribuído para o declínio no seu uso (21,33,34).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 7 / 14
--	---	---

3.2 Anti-convulsivantes de segunda linha

Se as crises persistirem há necessidade de avançar na terapêutica. Neste ponto, não há consenso nem recomendações em relação aos anticonvulsivantes a utilizar. As opções incluem: fosfenitoína, midazolam, lorazepam, clonazepam e lidocaína (35,36). O único ensaio clínico aleatorizado que comparou a **lidocaína** em relação ao **midazolam**, como anticonvulsivantes de 2ª linha, mostrou que a lidocaína apresentou melhor controlo das crises comparativamente ao midazolam (37). Os seus efeitos cardiotóxicos podem, no entanto limitar o seu uso. Num estudo europeu (38), os autores disponibilizam um protocolo detalhado das doses de perfusão e, as precauções a considerar com o uso da lidocaína, nomeadamente o RN tem que estar com monitorização cardíaca contínua, e se desenvolver algum tipo de arritmia a perfusão deve ser suspensa, deve ser usada para crises refractárias ao fenobarbital e midazolam, e o seu uso está contraindicado em RN com cardiopatia congénita ou em RN que tenham sido submetidos anteriormente a terapêutica com fenitoína. Foi publicado recentemente um estudo de segurança, eficácia e farmacocinética (39).

As benzodiazepinas são usadas frequentemente no controlo das crises refractárias. Dentro deste grupo, o **midazolam** por apresentar uma semi-vida mais reduzida, é o fármaco mais utilizado. A sua eficácia foi relatada num pequeno estudo retrospectivo (33). De facto, num inquérito europeu, o midazolam é utilizado frequentemente como 2ª linha e a lidocaína como 3ª linha (34).

Em relação ao lorazepam e clonazepam apenas há relatos de pequenos estudos não aleatorizados, em que demonstram a eficácia no controlo das crises refractárias à sequência fenobarbital + fenitoína (40-41).

3.3 Novos anti-convulsivantes

O levetiracetam e o topiramato são cada vez mais prescritos para tratamento das crises epiléticas nos RN, apesar do facto de esta ser uma prescrição *off-label*. (42). Estudos recentes não aleatorizados, demonstraram a eficácia do levetiracetam no controlo das crises (43-45).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 8 / 14
--	---	--

Quadro 5. Esquema posológico dos anti-convulsivantes

Fármaco	Dose inicial	Manutenção
Fenobarbital	20-40 mg/kg, ev, em 20 min	5mg/kg/dia, po (níveis terapêuticos:40-60µg/ml)
Fosfofenitoína ou fenitoína	20mg/kg, ev (equivalenes de fenitoína), em 30 min	5mg/kg/dia, po (níveis terapêuticos:10-20µg/ml)
Midazolam	0.05 mg/kg em bólus, ev	Perfusão 0.15 mg/kg/h (aumentar 0.05mg/kg/h até dose max 0.5mg/kg/h).
Lorazepam	0.05-0.1mg/kg, ev	
Clonazepam	0.01 mg/kg, ev	0.1-0.5mg/kg/dia, po
Lidocaína 0.8-2.0 Kg 2.0-2.5 Kg 2.6-4.5 Kg	2mg/kg em 10 min	5mg/Kg/h em 4h; 2,5mg/kg/h em 6h; 1.25mg/kg/h em 12h 6mg/kg/h em 4h; 3mg/kg/h em12h; 1.5mg/kg/h em 12h 7mg/kg/h em4h; 3.5mg/kg/h em 12h; 1.75mg/kg/h em 12h
Levetiracetam	40mg/kg, ev em 15 min	10mg/kg/dia, 12/12h, po, até 30mg/kg/dia
Tiopental	10 mg/kg, ev	Aumentar a dose até padrão surto supressão

3.4 Crises refractárias sem causa aparente

Perante a situação de crises refractárias considerar as encefalopatias dependentes de vitaminas e, solicitar o apoio das subespecialidades (neuropediatria/unidade de doenças metabólicas). Sob monitorização cerebral (EEG/aEEG) proceder a uma prova terapêutica com **piridoxina**– 100mg, ev lento. Ter em atenção aos efeitos laterais da piridoxina, nomeadamente paragem respiratória. Doses adicionais podem ser repetidas até 500mg (21). Na impossibilidade de manter a via ev, manter terapêutica po, na dose de 30g/kg/dia, até se obter os resultados analíticos (sangue, urina e LCR). Se após prova terapêutica com piridoxina o quadro clínico permanecer inalterado, iniciar tratamento adjuvante com **piridoxal 5-P** (30-50mg/kg/dia, po, 3-4x/dia) e **ácido folínico** (3-5 mg/kg/dia, po, 3 x dia)(46,47).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico <i>“Convulsões Neonatais”</i>	Código ----- Pág. 9 / 14
--	--	--

3.5 Hipotermia e anti-convulsivantes

É necessário ajustar as doses dos anti-convulsivantes durante hipotermia devido a alterações da metabolização - Ver consenso de hipotermia.

3.6 Suspensão da terapêutica anti-convulsivante

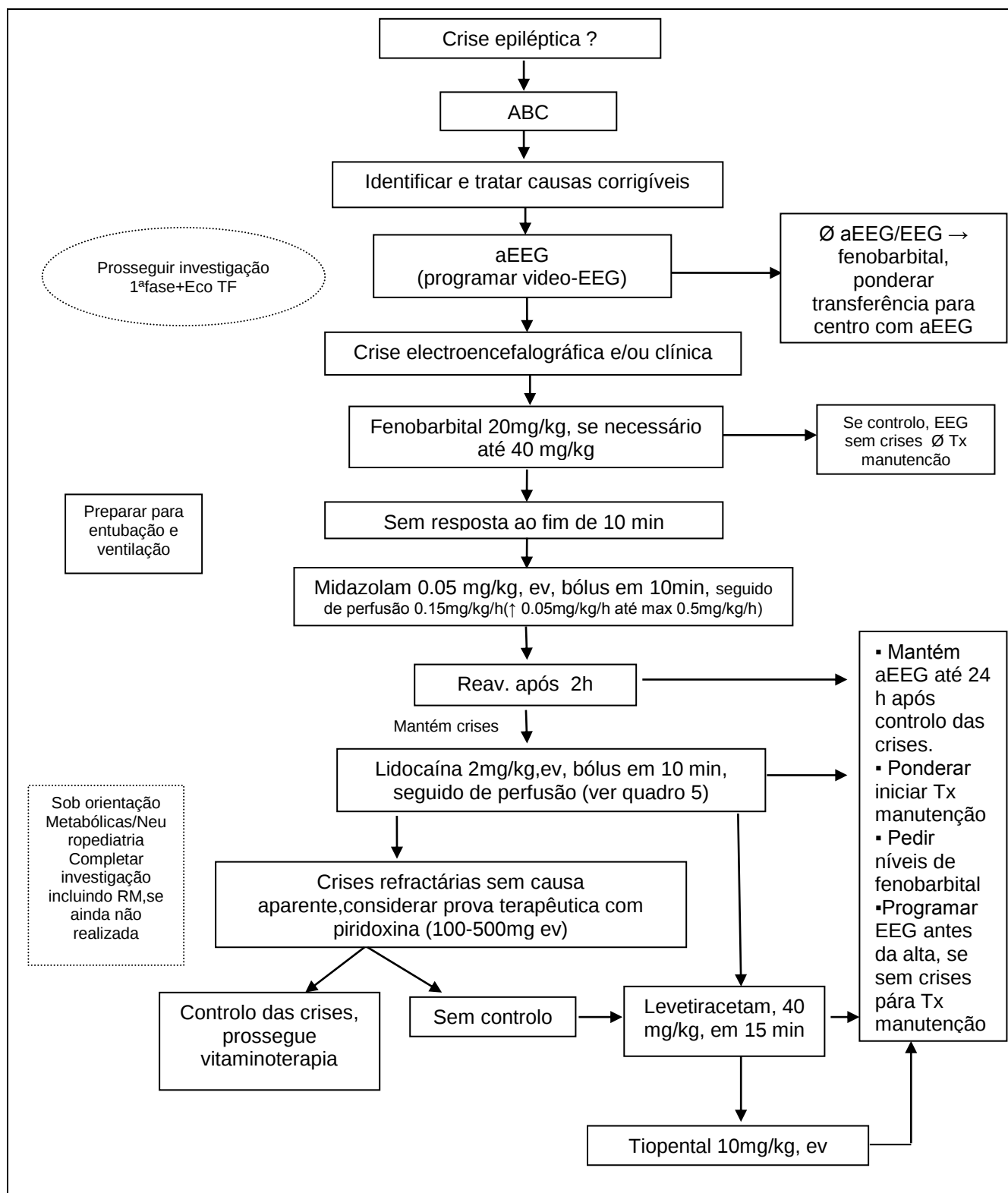
Perante a evidência dos efeitos neuroapoptóticos do fenobarbital (24-26) a tendência actual é para descontinuar os anticonvulsivantes durante o internamento com o objectivo de o RN ter alta sem terapêutica farmacológica. Este objectivo, só é possível nos casos em que após o controlo da situação aguda um 2º EEG não evidencia crises.

6. Prognóstico

Apesar da diminuição da mortalidade e das sequelas neurológicas nas últimas décadas, o risco de défices cognitivos, motores e epilepsia ainda é considerável nos sobreviventes. Na determinação do prognóstico é importante considerar a etiologia, resposta ao tratamento, idade gestacional, o exame neurológico e resultados do EEG e RM. A prematuridade, a EHI, disgenesia cerebral e crises, frequentes, prolongadas ou refractárias aos anti-convulsivantes estão frequentemente associadas a sequelas neurológicas graves (21,48). O padrão de base do EEG correlaciona-se com o prognóstico independentemente da etiologia, nos seus extremos: uma actividade de base normal raramente se associa a alterações do neurodesenvolvimento, pelo contrário um padrão de surto-supressão, baixa voltagem ou traçado isoleléctrico associa-se invariavelmente a um prognóstico neurológico reservado (48).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

7. Fluxograma ou tabela resumo



	Consenso Clínico “Convulsões Neonatais”	Código ----- Pág. 11 / 14
--	---	---

8. Intervenientes

Ana Vilan, André Graça, Sofia Quintas, Teresa Temudo, João Costa

9. Organização : Secção de Neonatologia da SPP

10. Classificação de níveis de evidência:

Recomendações	Níveis de evidência
1. aEEG como método inicial para avaliação e orientação terapêutica	consenso
2. Vídeo-EEG prolongado é o <i>gold standard</i>	consenso
3. Identificar e tratar causas corrigíveis	consenso
4. Iniciar anticonvulsivantes se crise epiléptica	consenso
5. A sequência de anticonvulsivantes é: (1) – Fenobarbital (2) – Midazolam (3) – Lidocaína (4) - Levetiracetam	consenso
6. Manter terapêutica de manutenção se EEG com crises	consenso

11. Abreviaturas

RN- recém-nascido; PT- prematuro; EHI – encefalopatia hipóxico-isquémica; SNC-sistema nervoso central; EEG- electroencefalograma; RCIU- restrição do crescimento intrauterino; PCR – proteína C reactiva; CK- creatinaquinase; LCR- liquido cefalorraquidiano; RM – ressonância magnética; Eco TF – ecografia transfontanelar; TC – tomografia computadorizada; AVC –Acidente vascular cerebral; UCIN – unidade de cuidados intensivos neonatais; Tx – terapêutica.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /



Consenso Clínico
“Convulsões Neonatais”

Código

Pág. 12 / 14

12. Referências

1. Clancy RR. Summary proceedings from the Neurology Group on neonatal seizures. *Pediatrics* 2006;117:S23-7-
2. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Elsevier; 2008
3. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999;134:71-5
4. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50(9):2097-101. doi:10.1111/j.1528-1167
5. Branquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lere T, Eisenfeld L: Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002;140:707-12.
6. Biagioni E, Ferrari F, Boldrini A, Roversi MF, Cioni G. Electroclinical correlation in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998;2:117-125.
7. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37:1837-1844.
8. Braggati JA. Editorial: recognition of seizures in neonatal intensive care units. *Clinical Neurophysiol* 2011;122:1069-70.
9. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia*. 1988; 29:256-261.
10. Weiner SP, Painter MJ, Geve D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol*. 1991;7:363-368.
11. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. 2003;28:277-280.
12. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Swenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. Diagnosis by continuous cerebral function monitoring. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74:741-748
13. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F165-F170.
14. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment, *Clin Perinatol*. 2006;33:649-665
15. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord*. 2002;4:139-148.
16. Glass HC, Wirrell E. Controversies in neonatal seizure management. *J Child Neurol* 2009;24:591-599.
17. Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2010). Doi:10.1136/adc.2009.169508.
18. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CS, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*. 2002;109:772-779.
19. Shellhaas RA, Soaita AL, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007;120:770-7.
20. Shah DK, Mackay MT, Lavery S, et al. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics* 2008;121:1146-54.
21. Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practices. 5th ed. Saunders Elsevier, 2012.
22. Leth H, Toft PB, Herning M, et al. Neonatal seizures associated with cerebral lesions shown by magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F105-10
23. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, et al. Magnetic Resonance Imaging and ultrasound injury in preterm with seizures. *J Child Neuro* 2009;24:1105-1111

Edição n.º 1 / ano
ou
Revisão n.º n / ano

Categoria: 1 - Ap ou Sistema
2 – clínico, técnico, ou terapêutico

Aprovado em
/ /
Validade até:
/ /

24. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med.1999;341:485-489.
25. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:15089-15094
26. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. Biochem Pharmacol 2001;62:401-5
27. Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. J Paediatr Child Health 2005;41:313-316.
28. Gal P, Toback J, Boer HR, et al. Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures: relationship to blood levels. Neurology 1982; 32:1401-4
29. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL et al. Rapid sequential Phenobarbital treatment of neonatal seizures. Pediatrics 1989;83:674-8.
30. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three year follow up. J Pediatr 1998;132:345-348.
31. Guillet R, Kwon JM. Prophylactic phenobarbital administration after resolution of neonatal seizures: survey of current practice. Pediatrics 2008;122:731-5
32. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. Clin Pharmacokinet 2003;42:33-58.
33. Castro Conde JR, Borges H, Domenech M, et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to Phenobarbital. Neurology 2005;64:876-879
34. Vento M, de Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. Acta Paediatr 2010;99:497-501.
35. van Rooij LG, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. Sem Fetal Neonatal Med 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.01.001>
36. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. J Child Neurol 2013;28(3):351-364
37. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. Neurology 2004;62:486-488.
38. Malingre MM, Van Rooij LG, Rademaker CM, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. Eur J Pediatr 2006;165:598-604.
39. Van den Broek MP, Rademaker CM, Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013, doi:10.1136
40. Deshmukh A, Wittert W, Schnitzler E, Mangurten HH. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures: a pilot study. Am J Dis Child 1986;140:1042.
41. Maytal J, Novak GP, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. J Child Neurol 1991;6:319-323
42. Silverstein FS, Ferriero DM. Off label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol 2008;39:77-9
43. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. Pediatr Neurol 2011;44:265-9



Consenso Clínico
“Convulsões Neonatais”

Código

Pág. 14 / 14

44. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. Eur J Paediatr Neurol 2011;15:1-7
45. Abend NS, Gutierrez-Colina A, Monk HM, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. J Child Neurol 2011;26(4):465-470.
46. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. J Inher Metab Dis 2007;30:96-9
47. Schmitt B, Baumgartner M, Milss PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. Dev Med Child Neurol 2010;52:e133-42.
48. Uria-Avellanal C, et al. Outcome following neonatal seizures. Sem Fetal Neonatal Med, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.01.002>

9. Anexos:

Anexo 1

Anexo 2

(Documentos selecionados pelo grupo entre as referências anteriores e cujo conteúdo integral seja disponibilizado como anexo ou através de Link para acesso aos mesmos)

Edição n.º 1 / ano
ou
Revisão n.º n / ano

Categoria: 1 - Ap ou Sistema
2 – clínico, técnico, ou terapêutico

Aprovado em
/ /
Validade até:
/ /