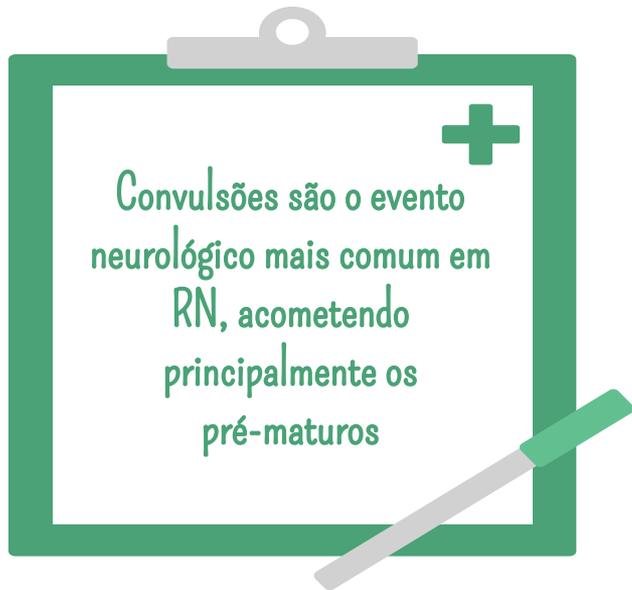




RN pré-termo Crise convulsiva na UTI pediátrica (trauma)

Beatriz Peixinho, 9819785

Crises convulsivas em RN



Podem haver diversas **etiologias**:

- **Crises circunstanciais**, provocadas por distúrbios metabólicos ou hidroelétricos (hipoglicemia, hipocalcemia), abstinência de drogas de uso materno ou intoxicação
- **Crises sintomáticas**, provocadas por encefalopatias, como a hipóxico-isquêmica perinatal, infecções e malformações
- **Erros inatos do metabolismo**, como dependência de piridoxina (vit. B6), ou deficiência de transp. de glicose para o SNC
- **Síndromes epilépticas**, como as convulsões neonatais benignas familiares ou não familiares, síndrome de Ohtahara, e a encefalopatia mioclônica precoce.



É importante determinar a etiologia para adequar o tratamento

Quadro 5 – Classificação clínica das crises epilépticas neonatais²

Sutis	Podem apresentar-se com um ou mais dos seguintes sinais: sucção, mastigação, desvio ocular tônico ou nistagmiforme, olhar fixo, piscadelas, contrações mentonianas, protusões de língua, automatismos posturais, automatismos motores desordenados (<i>thrashing movements</i>), movimentos de nadar ou pedalar, apneia, cianose
Clônicas	Focais: em um segmento muscular (dedo, mão, antebraço, face, pé, por exemplo), caracterizada por contração rápida e relaxamento lento no mesmo ciclo de movimento. Diferenciam-se dos tremores, os quais apresentam tempos iguais de contração e relaxamento Erráticas: mudam de um local para outro
Tônicas	Focais: extensão assimétrica de um dos membros ou músculo facial Generalizadas: extensão ou flexão (mais rara) dos quatro membros com desvio ocular para cima; são mais duradouras que os espasmos
Mioclônicas	Contrações isoladas ou repetitivas, semelhantes a choques (muito breves) de um grupo muscular único (focais), de vários músculos (multifocais ou erráticas) ou simultâneas bilateralmente (generalizadas)
Espasmos	Contrações do tipo “susto” em flexão ou extensão. Diferem das mioclônias pela duração maior e o padrão tônico

O **prognóstico** é variável, dependendo da etiologia e respostas às intervenções farmacológicas, mas os desfechos clínicos de crises epilépticas neonatais mais comuns são epilepsia, paralisia cerebral, deficiências cognitivas, de audição ou de visão.

O cérebro ainda **imaturado** dos RN têm predomínio de **sinapses excitatórias**, o que pode predispor ao surgimento de crises epilépticas

Podem ocorrer **padrões diferenciados de crises**, inclusive com alterações no ECG sem manifestações clínicas

Histórico do Caso

- Menina nascida de 29 semanas de mãe de 26 anos
- Cesariana de emergência devido a pré-eclâmpsia
- 2,335g, energética ao nascer
- Histórico materno: tem depressão e estava fazendo tratamento com 150mg de venlafaxina 2x ao dia. Também fazia uso de insulina por DM1 não controlada. Não relata uso de álcool, cigarro ou outras drogas.
- Histórico familiar de esclerose tuberosa

○ Ao nascer

Desenvolveu síndrome do estresse respiratório, foram administradas duas doses de surfactante e foi feita ventilação convencional

○ 41 horas

Desenvolveu **movimentos mioclônicos multifocais persistentes e significativos**, com ECG sugestivo para atividade convulsiva. Estava trêmula e agitada, mas reflexos e tônus estavam adequados, sem dimorfismos.

Contagem e cultura sanguíneas, proteína C reativa, glicose sérica e eletrólitos estavam normais - exceto o cálcio, que estava baixo (1,81mmol/L) e foi corrigido, mas as crises não cessaram. Ultrassonografia craniana, análises do fluido cerebrospinal e investigações para erros inatos não encontraram resultados.

○ Tratamento

Foram administradas duas doses IV de fenobarbital (20mg/kg e 10mg/kg), sem melhora dos sintomas clínicos e parâmetros do ECG. Então, adicionou-se uma dose de ataque de fenitoína de 20mg/kg com uma dose de manutenção de fenobarbital de 2,5mg/kg por dia

○ 3º dia

Foi extubada

○ 9º dia

Não teve mais convulsões

○ 10º dia

Fenobarbital foi descontinuado

○ 59º dia

Recebeu alta, sendo a idade gestacional correta de 38 semanas e 2 dias

○ 1 semana depois

Ressonância magnética normal

Fármacos - farmacocinética e farmacodinâmica

Antidepressivo - inibidor da recaptção de serotonina
Categoria C de risco de gravidez

Venlafaxina

Junto a O-demetilvenlafaxina (ODV), seu metabólito ativo, inibe a recaptção de serotonina, norepinefrina e dopamina. Pode ultrapassar a placenta e se encontra no leite materno. Metabolismo hepático, pela CYP2D6 do P450.



Exposição fetal prolongada pode levar à dependência, causando a síndrome de abstinência neonatal.

Barbitúrico- agonista alostérico de receptores GABA
Medicação de ataque mais utilizada em RN

Fenobarbital

Ligação às proteínas plasmáticas em crianças é de 60% (em adultos é 50%), com meia vida plasmática de 40-70h. Excreção em crianças também é mais rápida. É indutor enzimático hepático, induzindo sua própria metabolização



Bula não indica o uso em RN. Não pode ser retirada abruptamente, pois causaria toxicidade.

Anti-epiléptico - bloqueia canais de sódio

Fenitoína

Neonatos não devem receber fenitoína VO. Meia-vida em crianças é de 10h, em adultos é de 20-40h. Indutor da CYP3A4. Clearance em crianças é de 0,2mL/min/kg, menor do que em adultos, assim como a ligação à proteínas.



Tem baixa solubilidade, mais estável em soluções salinas e incompatíveis com soluções glicosadas.

Tratamento indicado

Fenobarbital IV



Ataque: 20mg/kg IV de solução
100mg/mL

Manutenção: 3 a 5mg/kg/dia,
12h/12h

Ataque: 20mg/kg IV solução
250mg/5mL
Manutenção: 5 a 7mg/kg/dia,
12/12h



Fenitoína IV

Caso as crises não sejam controladas, o que ocorre em 50% dos casos, pode-se seguir com outras opções

Midazolam IV



Ataque: 0,15mg/kg IV solução
15mg/3mL

Manutenção: 0,06 a
0,4mg/kg/hora

Ataque: 4mg/kg IV de solução
1000mg/50mL
Manutenção: 2 a 5mg/kg/hora



Tiopental IV

Fenobarbital

Nível terapêutico: 15 -
40 µg/mL.
Nível tóxico: acima de
50 µg/mL
Turbidimetria do soro

Fenitoína

Nível terapêutico: 10 -
20 µg/mL.
Nível tóxico: acima de
30 µg/mL
Turbidimetria do soro

Topiramato

Nível terapêutico: 10 -
20 µg/mL.
Cromatografia líquida
acoplada à
espectrofotometria de
massas

Midazolam

Identificação por
cromatografia gasosa
e confirmação por
espectrofotometria
de massas

Considerações sobre o Tratamento

Conduatas imediatas:

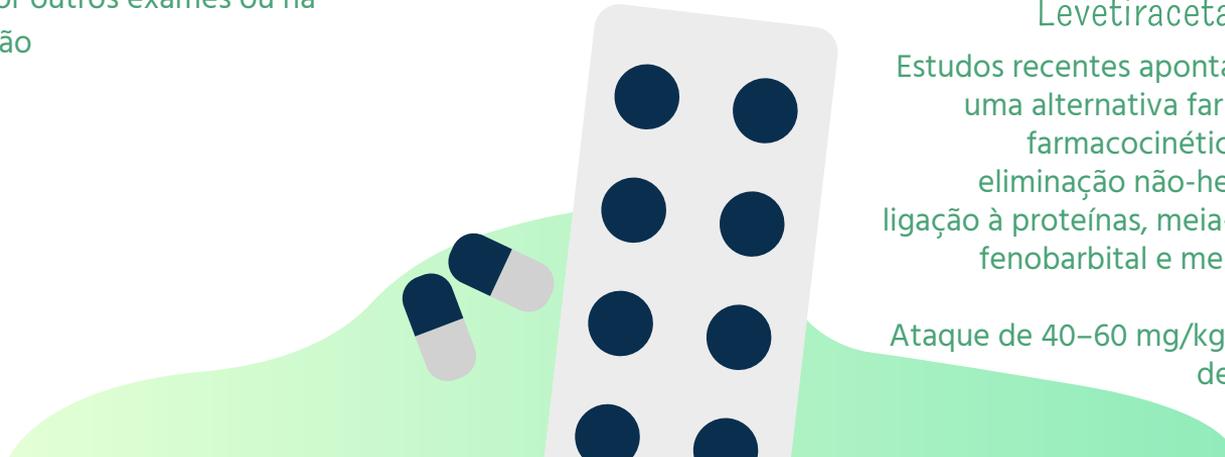
- Vias aéreas livres e aporte de O₂
- **Monitorização cardíaca e saturação de oxigênio**
- Coletar sangue para dosagem de **glicose e eletrólitos, lactato**
- **Garantir a manutenção do equilíbrio térmico, hidroeletrólítico e glicêmico**
- Considerar punção lombar quando a causa não for definida por outros exames ou na suspeita de infecção

- O midazolam pode ser utilizado para abortar a crise por **ação rápida**, 0,2 mg/kg/dose intranasal (metade em cada narina), até três vezes, a cada 5 minutos.
- Pode ser mantido de 6h a 24h - manter o fenobarbital e a fenitoína em níveis séricos adequados durante infusão
- **Interromper** o fenobarbital caso se inicie o tiopental
- Outras associações para manutenção são **topiramato**, vigabatrina e ácido valpróico VO

Levetiracetam - off-label

Estudos recentes apontam o levetiracetam como uma alternativa farmacológica para RN, com farmacocinética linear, rápida absorção, eliminação não-hepática, menos de 10% de ligação à proteínas, meia-vida curta em relação ao fenobarbital e menor interação com outros medicamentos.

Ataque de 40–60 mg/kg por 1h, com manutenção de 20-30 mg/kg, 2x por dia.



Caso - desfecho e comparações

A apresentação clínica devido à exposição à venlafaxina *in utero* pode variar nos RN, sendo que a pré-maturidade pode reduzir a extensão dos sintomas por haver menor exposição.

Casos de abstinência à venlafaxina parecem responder bem ao tratamento com fenobarbital.

Caso- Sing. 2014

MS - Brasil. 2012

○ Dose de Ataque com Fenobarbital

20mg/kg e 10mg/kg IV

20mg/kg IV, em caso de persistência
mais duas doses de 10mg/kg IV
Máximo de 40mg/kg em 24h

○ Dose de Ataque com Fenitoína

20mg/kg IV

20mg/kg IV, em caso de persistência
mais 10mg/kg IV

○ Dose de Manutenção

2,5mg/kg de fenobarbital por dia

Associação de fenobarbital e
fenitoína, 5mg/kg/dia, 12h/12h cada

○ Tempo de Tratamento

1 dia após cessar das crises

1 semana após cessar das crises

Farmacoterapia em RN



Maior concentração de anti-epiléticos no cérebro - maior dissociação e menor clearance

PD no SNC



Adultos e RN

Estrutura e conectividade, atividade de receptores e excitabilidade

RN



Atividade Cerebral

NMDAr é mais expresso e na sua forma mais excitatória. GABA é despolarizante, expressão diferenciada de NKCC1 e NCC2

PK em RN



Fisiologia

pH gástrico mais alto, água:gordura mais alta, baixa ligação à proteínas plasmáticas, metabolismo hepático e excreção renal

PK no RN



SNC

Menor fluxo sanguíneo cerebral, menores níveis de glicoproteína-P

Physiological factor	Patient population	Effect on brain concentration
Decreased plasma protein binding	Neonates	↑Drug concentration
Decreased cerebral blood flow	Neonates	↑Plasma protein-bound drugs ↓Perfusion-limited drugs
Reduced efflux transporters	Neonates	↑Efflux transporter substrates
Reduced nonspecific binding to brain tissue	Neonates	↑Unbound drug concentration

Relato de Caso

Menino, 2514g, 33 semanas

Mãe de 28 anos, teve hipertensão na gravidez, chegou já em trabalho de parto no hospital.



Apgar de 6 e 8



Síndrome do estresse respiratório



Circuncisão -
lidocaína subcutânea



Contrações faciais em 10min, seguidos de movimentação bizarra e convulsão tônico-clônica generalizada

Investigação

O nível sérico de lidocaína era de 0,7 μ g/mL após 6h da segunda crise tônico-clônica. Níveis de 1,8 a 4,7 μ g/mL são reconhecidamente perigosos em crianças, mas em associação com outros medicamentos há relatos de convulsões com 0,3 μ g/mL

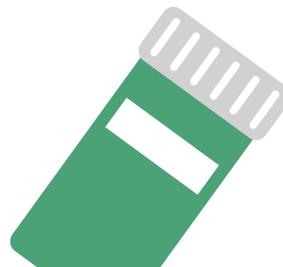
Lidocaína



Metabolizada pelas CYP 3A4 e 1A2 a monoetilglicenixide e glicenixide - metabólitos menos potentes

CYP

Expressão varia com a idade, mudando com o passar dos meses



Conclusões

01

Convulsões

Prevalência de 22% em RN pré-termos e 0,5% em nascidos à termo

02

SNC PKPD

Diferenças entre adultos e RN devem ser consideradas para ajuste de dose

03

Etiologia

Determiná-la é importante para o tratamento

04

Profilaxia

Transferência do RN pré-maturo para um centro especializado, prevenção de infecções, hipotermia e variações hemodinâmicas



Referências

Ansary A, Ibhanebhor S, Manjunatha C. Myoclonic seizures in a preterm baby: is this a presentation of venlafaxine withdrawal?. Singapore Med J. 2014;55(4):e57-e59. doi:10.11622/smedj.2014061

Moran, L., Hossain, T. & Insoft, R. Neonatal Seizures following Lidocaine Administration for Elective Circumcision. J Perinatol 24, 395–396 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211123>

Han, J.Y., Moon, C.J., Youn, Y.A. et al. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. BMC Pediatr 18, 131 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1103-1>

Spagnoli, C., Falsaperla, R., Deolmi, M. et al. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. Ital J Pediatr 44, 115 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0573-y>

Atenção à saúde do recém-nascido : guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

Donovan MD, Boylan GB, Murray DM, Cryan JF, Griffin BT. Treating disorders of the neonatal central nervous system: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations with a focus on antiepileptics. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(1):62-77. doi:10.1111/bcp.12753

Donovan, M.D., Griffin, B.T., Kharoshankaya, L. et al. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. Drugs 76, 647–661 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0554-7>

Bula Venlaxin, Eurofarma

Bula FURP-FENOBARBITAL

Bula Keppra, UCB Biopharma

Bula Fenocris, Cristália

Bula Fenital, Cistália

<https://www.fleury.com.br/medico/exames/fenobarbital-soro>

<https://www.fleury.com.br/medico/exames/fenitoina-soro>

[https://www.fleury.com.br/medico/exames/topiramato-dosagem-soro#:~:text=O%20topiramato%20atinge%20pico%20s%C3%A9rico,metabolizado%20\(menos%20de%2020%25\).](https://www.fleury.com.br/medico/exames/topiramato-dosagem-soro#:~:text=O%20topiramato%20atinge%20pico%20s%C3%A9rico,metabolizado%20(menos%20de%2020%25).)

<https://www.fleury.com.br/medico/exames/drogas-de-venda-livre-ou-sob-prescricao-triqagem-para-soro>