

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 18º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso
pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Gabriela Pereira

Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos - Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE
Coordenadora: Dra. Margarida Trindade dos Santos

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Mal epiléptico

- ▶ Emergência médica neurológica mais frequente em Pediatria (18-23 casos/100000 crianças/ano)
- ▶ A maioria dos dados bibliográficos existentes dizem respeito a adultos

Estado de mal convulsivo: não anestésia a convulsão

Definição

- ▶ **1962 - Gastault & col:** convulsão que persiste ou se repete durante um tempo suficiente para criar uma condição persistente e duradoura
→ **60 minutos**
- ▶ **1981 – ILAE** (International League Against Epilepsy): convulsão que persiste ou se repete durante um tempo suficiente para que não ocorra recuperação entre as crises
 - Mal epiléptico parcial / generalizado
 - **30 minutos**

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Definição

- ▶ **1993 – Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus:**
→ **20 minutos**
- ▶ **1998 – Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group**
→ **10 minutos**

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

Definição

- ▶ **2015 - *Neurocritical Care Society***: atividade convulsiva clínica e/ou eletroencefalográfica contínua com duração ≥ 5 minutos, ou duas ou mais convulsões sequenciais sem recuperação do estado de consciência

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Definição

- ▶ **Estado de mal convulsivo precoce:** 5-30 minutos
- ▶ **Estado de mal convulsivo refractário:** actividade convulsiva com duração > 30 minutos ou que persiste após administração de dois ou mais anticonvulsantes em doses adequadas
- ▶ **Estado de mal convulsivo super-refractário:** persistência ou recorrência de convulsões ≥ 24 horas de coma farmacológico

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

Classificação (ILAE 2015)

A. Com predomínio de sintomas motores

- Estado de mal convulsivo (EMC)
- Estado de mal mioclónico
- Estado de mal motor focal
- Status tónico
- Estado de mal hipercinético

B. Sem predomínio de sintomas motores ou estado de mal não convulsivo (EMNC)

- EMNC com coma
- EMNC sem coma

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Epidemiologia

- ▶ > 40% do EME ocorre < 2 anos de idade
- ▶ 25-40% em crianças com diagnóstico prévio de epilepsia
- ▶ Mal convulsivo: 73-98% do EME
- ▶ Mal epiléptico refractário: 10-40% do EME
 - Mortalidade: 13-30%
 - Sequelas neurológicas: 33-50% dos sobreviventes

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Tempo é cérebro!

- ▶ > duração $\Rightarrow$ pior prognóstico
- ▶ Diagnóstico e tratamento precoces
 - $\Rightarrow$ < morbilidade e mortalidade
 - < nº de antiepilépticos necessários
 - < duração da crise

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Tratamento

Table 1. A list of the some of the drug and physical treatments used in the treatment of status epilepticus during the period 1824–1973

Drug treatments

ACTH
Aldosterone
Amyl nitrate
Amylene hydrate (rectal)
Amyline choral (rectal)
Amobarbital
Amylobarbitol (intracarotid)
Atropine sulphate
Bromide of potassium (injected into bowel)
Bromide salts (various) (oral, rectal, hypodermic, intrathecal, IV)
Camphor (subcutaneous)
Chlordiazepoxide
Chlormethiazole IV
Clonazepam IV
Chloral hydrate (rectal, IV)
Chloroform (inhaled)
Diazepam IV/IM
Diethyl barbituric acid
Donath's solution (infusion)
Digitalis (rectal)
Hyoscine hydrobromate (hypodermic)
Lignocaine IV
Morphia/apomorphine (hypodermic)

Oxygen inhalation
Paraldehyde (rectal, IV)
Pentobarbital
Phenobarbital (hypodermic, IV)
Phenytoin IV
Procaine IV
Quinine sulphate
Scopolamine (hypodermic)
Sinapismes (mustard plasters)
Strophanthus (rectal)
Suxamethonium IV
Tribromethanol IV
Tridione
D-Tubocurarine IV
Urea IV

Physical treatments included

Cold douches or baths
Dark room, with rest
Lumbar puncture/CSF drainage
Multiple enemata/free irrigation of the bowel
Saline infusions
Venesection

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CSF, cerebrospinal fluid; IV, intravenous.

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

1864: síntese dos barbitúricos (Adolf Von Baeyer)

- ▶ Origem do nome: BARB(ara) + UREIA
 - homenagem à amiga Bárbara
 - dia de Santa Bárbara – padroeira dos oficiais de Artilharia
 - aparência dos cristais (“barbed”)

1904: introdução dos barbitúricos na clínica

- Doenças neurológicas e psiquiátricas
- Perturbações do sono
- Anestesia IV

1º: ácido dietilbarbitúrico (hipnótico) → > 2500 compostos

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

1911: Fenobarbital (Hörlein)

→ 1912: Hipnótico (Luminal®)



- Semivida mais prolongada
- Tratamento da epilepsia (Hauptmann – *Münchener Medizinische Wochenschrift*)
- **1923:** comercialização na Grã-Bretanha (Winthrop Chemical Company)

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

1930: Pentobarbital (Nembutal®)

1935: Tiopental (Pentothal®)

→ Revolução da Anestesia IV

- *British Pharmacopoeia*, 1942
- *United States Pharmacopoeia*, 1947
- *Pharmacopoeia Internationalis*, 1951



Desenvolvimento de outros agentes anestésicos IV (etomidato, propofol, ...)



↓ Uso dos barbitúricos na Anestesia

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

1938: descoberta das propriedades anticonvulsantes da Fenitoína (Houston Merritt e Tracy Putnam)

1944: Trimetadiona

1950: Carbamazepina



↓ Uso dos barbitúricos como anticonvulsantes

- ▶ **Fenobarbital** - fármaco antiepiléptico mais amplamente prescrito no mundo (em declínio nos países desenvolvidos devido aos efeitos adversos)

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

Algoritmo terapêutico

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

< 5 minutos - Estabilização

- ▶ A, B, C e D
- ▶ Duração da convulsão
- ▶ Monitorização dos sinais vitais
- ▶ Oxigenoterapia; ponderar EET se necessário
- ▶ Glicemia capilar
- ▶ 2 acessos IV
- ▶ Correção de eventuais desequilíbrios hidro-electrolíticos
- ▶ Administração de antipirético SOS

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

Exames complementares (história clínica)

- ▶ Níveis de anticonvulsantes se terapêutica prévia
- ▶ Pesquisa de tóxicos
- ▶ TC CE
- ▶ Punção lombar
- ▶ Doseamento de amônia, lactato, a.a. séricos ou ácidos orgânicos na urina
- ▶ Doseamento de auto-Ac
- ▶ ...

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

5 minutos - Sem acesso IV

- ▶ **DIAZEPAM** 0,5 mg/kg rectal (máx. 10 mg/dose)
- ▶ **MIDAZOLAM** 0,2mg/kg IM (máx. 6 mg/dose)
- ▶ **MIDAZOLAM** 0,2 mg/kg intranasal (máx.10 mg/dose)
- ▶ **MIDAZOLAM** 0,2-0,5 mg/kg bucal (máx.10 mg/dose)

“Diazepam rectal, midazolan IM, intranasal ou bucal são provavelmente eficazes na cessação das convulsões $\leq$ 5 minutos (Nível B)”

Glauser T and col. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16(1): 48-61

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

5 minutos – Com acesso IV

- ▶ **DIAZEPAM** 0,1-0,3 mg/kg IV lento (3-5 minutos; máx. 10 mg/dose)

“Lorazepam IV e diazepam IV são igualmente eficazes na cessação das convulsões ≤ 5 minutos (Nível A)”

Glauser T and col. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16(1): 48-61

“Apesar do seu perfil farmacocinético favorável, uma revisão sistemática da literatura não fornece evidência que suporte a administração preferencial de lorazepam IV sobre o diazepam IV como terapêutica de 1ª linha no ME convulsivo”

Brigo F and col. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials”. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 29-36

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

10 minutos

- ▶ 2ª administração de benzodiazepina

“A taxa de depressão respiratória em doentes com EMC tratados com BDZ é menor do que a dos doentes com EMC tratados com placebo → os problemas respiratórios são uma consequência importante do EMC não tratado (Nível A)”

Glauser T and col. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr 2016; 16(1): 48-61

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

15 minutos

- ▶ **FENITOÍNA** 20 mg/kg IV em 15-20 minutos (máx. 1 g; velocidade de administração ≤ 1 mg/kg/min, pura ou diluída em soro fisiológico)

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

20 minutos

- ▶ **FENOBARBITAL** 20 mg/kg IV (máx. 1 g; velocidade de administração ≤ 1 mg/kg/min)

**Não cede 10 minutos após administração de fenobarbital
(≥ 30 minutos)**



EME REFRACTÁRIO

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

≥ 30 minutos

→ UCIP – Indução de coma farmacológico sob EEGc

Objectivos:

- ▶ Cessaçãõ da actividade paroxística?
- ▶ Padrão de surto-supressão?
- ▶ EEG isoelectrico?

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

MIDAZOLAM IV

- ▶ Bólus 0,5 mg/kg → perfusão 2 mcg/kg/min
- ▶ Persistência da convulsão: 2º bólus 0,5 mg/Kg → ↑ perfusão para 4 mcg/kg/min
- ▶ Após 5 minutos: Bólus 0,5 mg/kg → ↑ 4 mcg/kg/min 5/5 minutos até máximo de 32 mcg/kg/min
- ▶ Ausência de convulsões nas últimas 24-48 horas: ↓ gradualmente perfusão de midazolam (1 mcg/kg/min 15/15 minutos)

Estado de mal convulsivo: não anestésia a convulsão

TIOPIENTAL IV

- ▶ Bólus 2-4 mg/kg (≤ 50 mg/min) → perfusão 0,5-5 mg/kg/h
- ▶ Persistência da convulsão: ↑ ritmo 0,5-1 mg/kg/h de 12/12 horas
- ▶ Ausência de convulsões nas últimas 24-48 horas: ↓ 25% de 12/12 horas
- ▶ Recorrência de convulsões no desmame: reiniciar perfusão

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

≥ 24 horas após coma farmacológico

→ Estado de mal super-refractário

- ▶ 4-15% dos doentes com EMC
- ▶ > mortalidade que no EMC refractário
 - Reiniciar coma terapêutico e reavaliar cada 24-48 horas
 - Se recorrência, considerar outras opções terapêuticas

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

Outras opções terapêuticas

- Propofol
- Valproato de sódio
- Ketamina
- Topiramato
- Levetiracetam
- Lacosamida
- Anestésicos voláteis
- Dieta cetogénica
- Imunomodulação
- Cirurgia
- ...

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

PROPOFOL IV

- ▶ Controlo de 64% do EME num estudo pediátrico
- ▶ Sem evidência de diferença no controlo da actividade epiléptica em relação ao tiopental (Cochrane, 2017)

MAS doses elevadas > 48 horas → risco de **síndrome de perfusão do propofol** (acidose metabólica, hiperlipidemia, arritmias e colapso cardiovascular)

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

KETAMINA IV

- ▶ Sem risco de depressão cardiorrespiratória
- ▶ EME super-refractário?
- ▶ Uso precoce em associação ao propofol ou midazolam?
- ▶ Risco teórico de ↑ PIC → Excluir lesões intracranianas

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

LEVETIRACETAM

- ▶ ↓ ligação às proteínas séricas
- ▶ ↓ interacções medicamentosas
- ▶ Sem depressão cardiorrespiratória
- ▶ Sem necessidade de ajuste na falência renal ou hepática
- ▶ Boa biodisponibilidade IV/PO
- ▶ Efeitos adversos: sonolência, tontura, fadiga e cefaleia

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

LEVETIRACETAM

- ▶ n= 30 (17-90A) → 76,6% de controlo do EME focal e generalizado

Atmaca MM & col. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13-22

→ Fármaco de 2ª linha após BDZ?

Estado de mal convulsivo: não anestésia a convulsão

LACOSAMIDA

- ▶ Particularmente útil no EME refractário focal
- ▶ Utilizada também no EME refractário não convulsivo e no EMC generalizado

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

Review

Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus?

Raoul Sutter^{a,b,*}, Peter W. Kaplan^c

Prognosis of status epilepticus in patients requiring intravenous anesthetic drugs (a single center experience)

Estevo Santamarina^{a,*}, Gloria M. González-Cuevas^a, Anna Sanchez^b, Rosa M. Gracia^b, Isabel Porta^b, Manuel Toledo^a, Manuel Quintana^a, María Sueiras^c, Lorena Guzmán^c, Javier Salas-Puig^a

Anesthetic drugs in status epilepticus:
Risk or rescue?

A 6-year cohort study

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

“Anestésiar a convulsão?”

SIM?

TALVEZ?

NÃO?

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

“Anestesiar a convulsão?”

SIM

- ▶ Os anestésicos IV são o único tratamento que bloqueia a actividade electroencefalográfica no EME, logo, cessam as convulsões → controlo precoce
- ▶ Duração EME > 24 horas $\Rightarrow$ $\uparrow$ 2-3 vezes risco de morte

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

“Anestésiar a convulsão?”

TALVEZ

- ▶ Não existem ensaios controlados e aleatorizados que avaliem os riscos e benefícios dos anestésicos IV (dificuldades éticas de exclusão de doentes com EME refractário da terapêutica com anestésicos IV...)
- ▶ Segundo alguns estudos, a causa do EME determina mais o prognóstico do que a sua duração

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

“Anestesiar a convulsão?”

NÃO

n= 126 doentes com EME (UCI; maioria EME convulsivo)

n= 47 tratados com anestésicos IV:

- ▶ 47% ventilação mecânica (mediana 10 dias)
- ▶ 45% vasopressores

MAS sem ajuste de factores de confundimento
(comorbilidades, duração e gravidade do EME)

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

“Anestésiar a convulsão?”

NÃO

n= 467 doentes com EME (UCI e não UCI)

Coma farmacológico

- ⇒ ↑ duração do internamento
- ⇒ ↑ taxa de infecção
- ⇒ ↑ mortalidade

Com ajuste de factores de confundimento

Associação mais forte no EME parcial, ausências, mioclónico e parcial complexo do que no EM generalizado convulsivo e não convulsivo

Estado de mal convulsivo: não anestésiar a convulsão

“Anestésiar a convulsão?”

NÃO

- ▶ n= 171 adultos com EME (UCI)
- ▶ 37% administração de anestésicos IV como 2ª ou 3ª linha de terapêutica (tiopental, midazolam, propofol e fenobarbital em doses elevadas)
 - ⇒ ↑ taxa de infecções (43% vs 11%; $p < 0,0001$)
 - ⇒ ↑ duração do internamento
- ▶ Risco relativo de morte 2,9 x superior independentemente dos factores de confundimento

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

MAS

Estudos com diversas limitações

- ▶ Apenas hospitais terciários
- ▶ Estudos retrospectivos
- ▶ Não aleatorizados (uso de anestésicos nos doentes mais graves???)
- ▶ A maioria sem ajuste para factores de confundimento
- ▶ ...

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

- ▶ Estarão os doentes com alguns tipos de EME em maior risco de efeitos adversos relacionados com os anestésicos IV?
- ▶ Estarão os doentes com algumas etiologias de EME em maior risco de efeitos adversos relacionados com os anestésicos IV?
- ▶ Será que a administração precoce de antiepilépticos de nova geração poderá reduzir a necessidade de anestésicos IV?
- ▶ Será que o aumento da mortalidade causada por anestésicos IV é superior à resultante do EME refractário?

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

Mais perguntas que respostas...

- A evidência actual sobre os efeitos adversos dos anestésicos IV no EME é demasiado limitada para provocar uma alteração dos algoritmos terapêuticos
- São necessários ensaios aleatorizados sobre o benefício dos anestésicos no EME e a sua influência no prognóstico

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Conclusões

- ▶ EME é a emergência médica neurológica mais frequente em Pediatria
- ▶ O diagnóstico e tratamento do EMC devem ser precoces, com terapêutica imediata na crise ≥ 5 minutos
- ▶ Apesar da escassez de estudos controlados aleatorizados, existem algoritmos terapêuticos para o EMC

Estado de mal convulsivo: não anestesiar a convulsão

Conclusões

- ▶ A maioria dos algoritmos terapêuticos existentes sugerem a utilização de anestésicos (midazolam/barbitúricos/propofol)
- ▶ Não existe evidência suficiente sobre os efeitos adversos dos anestésicos IV no EME que justifique uma alteração dos algoritmos terapêuticos
- ▶ São necessários ensaios multinacionais e multicêntricos que possam esclarecer as dúvidas existentes na literatura

Estado de mal convulsivo: não anestesiarm a convulsão

Bibliografia:

- ▶ Atmaca MM & col. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13–22
- ▶ Bennett KS & Van Orman CB (2016). Status epilepticus In: Nichols DG & Shaffner DH (Eds.), *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care* (pp 990–1008). Wolters Kluwer
- ▶ Brigo F and col. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials". *Epilepsy Behav* 2016; 64: 29–36
- ▶ Delaj I and col. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 92–99
- ▶ Ferlisi M & Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314–2328
- ▶ Glauser T and col. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16(1): 48–61
- ▶ Legrier S and col. What's new in refractory status epilepticus. *Intens Care Med* 2017; 43: 543–546
- ▶ López-Muñoz F and col. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1(4): 329–343
- ▶ Neligan A and Shorvon SD. The history of status epilepticus and its treatment. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 3): 56–68
- ▶ Prabhakar H & Kalaivani M. Propofol versus tiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus (Review). *Cochrane* 2017.
- ▶ Sutter Raoul and col. Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014; 82: 656–664
- ▶ Sutter Raoul & Kaplan PW. Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015; 49: 294–297
- ▶ Tasker RC. Midazolam for refractory status epilepticus in children: higher dosing and more rapid and effective control. *Intensive Care Med*. 2006, 32:1935–1936
- ▶ Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017; 44: 65–73
- ▶ Zaccara G and col. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2017; 47: 17–24