



Obrigada por ver esta apresentação

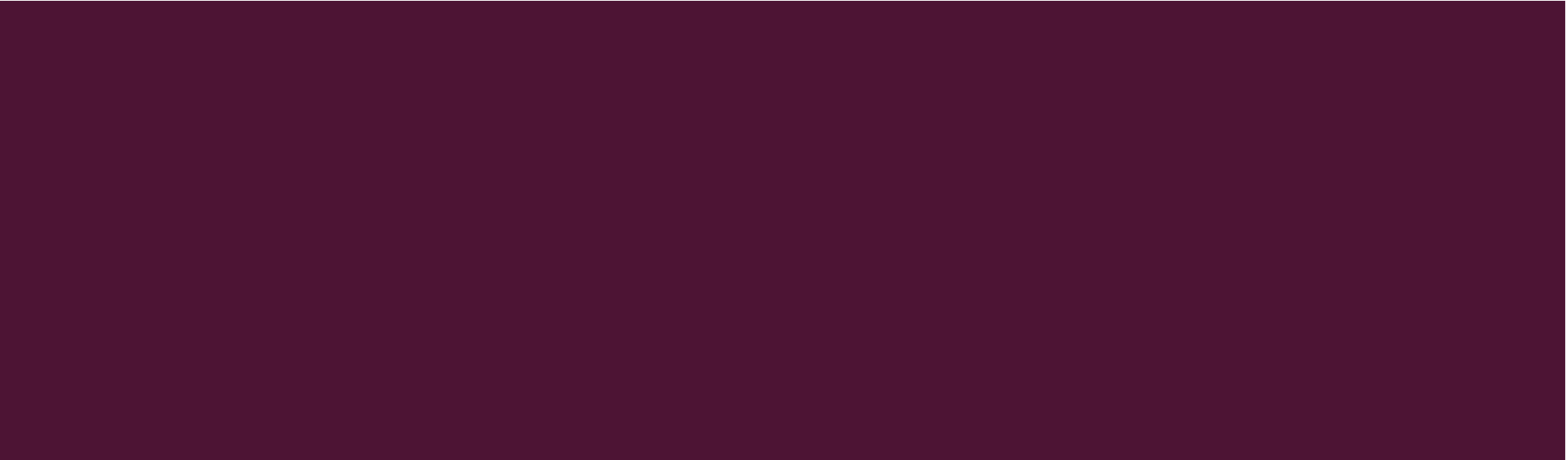
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

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

EPILEPSIA REFRATÁRIA NUMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS – ESTADO DE MAL SUPER- REFRATÁRIO

RUBEN ROCHA – RUBENROCHA@GMAIL.COM



NOTA

- Sem conflito de interesses

ANTES DA ENTRADA NUMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS



Cerca de 10-40% das crianças com epilepsia continuarão a ter crises apesar de uma optima utilização de antiepilepticos.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith Rapaport S, Beckerman B: Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 56:1445–1452, 2001

Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J: Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 122:861–868, 1993

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S: Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 338: 1715–1722, 1998

Dlugos DJ, Samuel MD, Strom BL, Farrar JT: Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 57:2259–2264, 2001

ANTES DA ENTRADA NUMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS



É importante ser “agressivo” no diagnóstico e tratamento de epilepsias refratárias dado o efeito adverso das crises recorrentes no desenvolvimento, aprendizagem e memória.

Laxer, Kenneth D. et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. [LAXER] [SEP] Epilepsy & Behavior, Volume 37, 59 – 70

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S: Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med 338: 1715–1722, 1998

Dlugos DJ, Samuel MD, Strom BL, Farrar JT: Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. Neurology 57:2259–2264, 2001

ANTES DA ENTRADA NUMA UNIDADE DE INTENSIVOS



Após a utilização de 2 antiepiléticos corretamente utilizados a probabilidade de se alcançar um controlo de crises com um terceiro antiepilético é de apenas 5-10%

Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA: The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 40:726–734, 1999

Aso K, Watanabe K: Limitations in the medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization-related epilepsies of childhood onset. *Epilepsia* 41 (Suppl 9):18–20, 2000

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al: Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: the good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 43:75–84, 2001

Carpay HA, Arts WF, Geerts AT, Stroink H, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, et al: Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. *Arch Neurol* 55:668–673, 1998

TOLERÂNCIA NA EPILEPSIA



O desenvolvimento de tolerância farmacocinética e farmacodinâmica pode explicar a perda de eficácia dos fármacos antiepilépticos com o seu uso prolongado.

Avanzini G: Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia* 47:1285–1287, 2006

Löschner W, Schmidt D: Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 47:1253–1284, 2006

ESTADO DE MAL EPILETICO

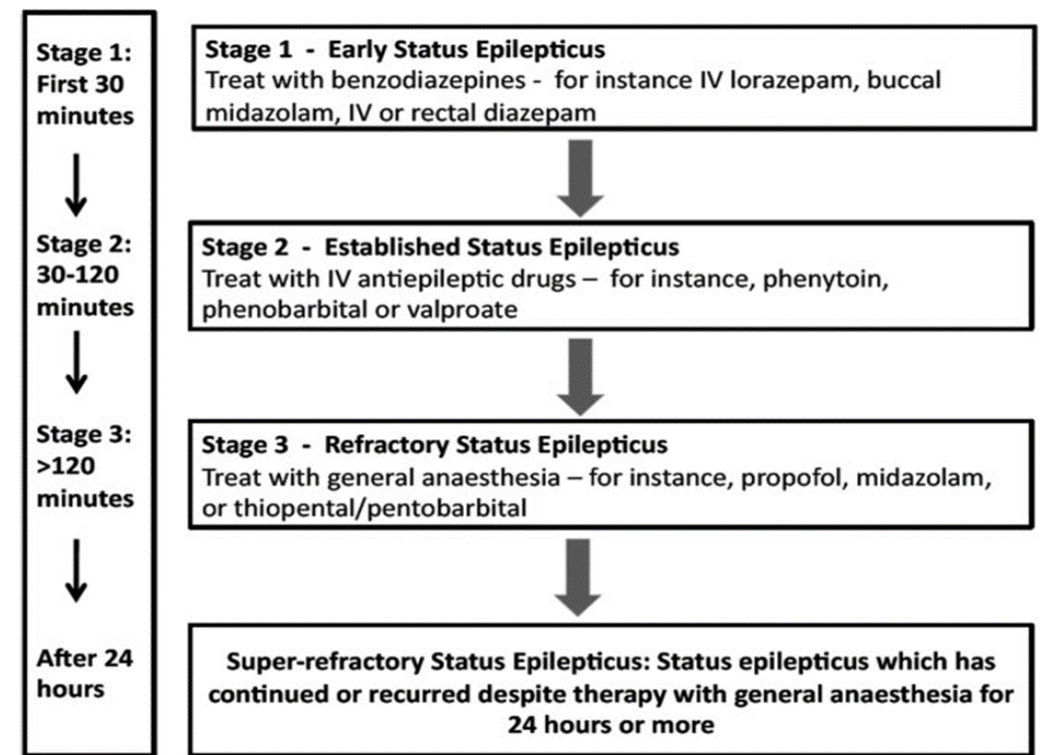


“SE is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms which lead to abnormally prolonged seizures (after time **point t₁**). It is a condition that can have long-term consequences (after time **point t₂**), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures.”

Tipo EME	t1	t2
TCG	5min	30min
Focal com alt. consciência	10min	>60min
Ausência	10-15min	?

ESTADO DE MAL EPILETICO SUPER-REFRATÁRIO - DEFINIÇÃO

- **Estado de mal epiletico (EME) – definição operacional** – crise (tónico-clonica generalizada) que se prolonga para além dos 5 minutos
- **Estado de mal epiletico refratário (EMER)** - EME que persiste após farmacos de 2ª linha (fenitoina, valproato, levetiracetam, fenobarbital...)
- **Estado de mal epiletico super-refratário (EMESR)** - EME que persiste ou recorre com 24 horas de tratamento com um anestésico.



TRATAMENTO DO EMER

Midazolam

Propofol

Tiopental

Table 8 RSE dosing recommendations

Drug	Initial dose	Continuous infusion dosing recommendations-titrated to EEG	Serious adverse effects	Considerations
Midazolam	0.2 mg/kg; administer at an infusion rate of 2 mg/min	0.05–2 mg/kg/hr CI Breakthrough SE: 0.1–0.2 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.05–0.1 mg/kg/hr every 3–4 h	Respiratory depression Hypotension	Tachyphylaxis occurs after prolonged use Active metabolite, renally eliminated, rapid redistribution (short duration), does NOT contain propylene glycol
Pentobarbital	5–15 mg/kg, may give additional 5–10 mg/kg; administer at an infusion rate ≤50 mg/min	0.5–5 mg/kg/h CI Breakthrough SE: 5 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.5–1 mg/kg/h every 12 h	Hypotension Respiratory depression Cardiac depression Paralytic ileus At high doses, complete loss of neurological function	Requires mechanical ventilation IV contains propylene glycol
Propofol	Start at 20 mcg/kg/min, with 1–2 mg/kg loading dose	30–200 mcg/kg/min CI Use caution when administering high doses (>80 mcg/kg/min) for extended periods of time (i.e., >48 h) Peds: Use caution with doses >65 mcg/kg/min; contraindicated in young children Breakthrough SE: Increase CI rate by 5–10 mcg/kg/min every 5 min or 1 mg/kg bolus plus CI titration	Hypotension (especially with loading dose in critically ill patients) Respiratory depression Cardiac failure Rhabdomyolysis Metabolic acidosis Renal failure (PRIS)	Requires mechanical ventilation Must adjust daily caloric intake (1.1 kcal/ml)
Thiopental	2–7 mg/kg, administer at an infusion rate ≤50 mg/min	0.5–5 mg/kg/h CI Breakthrough SE: 1–2 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.5–1 mg/kg/h every 12 h	Hypotension Respiratory depression Cardiac depression	Requires mechanical ventilation Metabolized to pentobarbital

CI continuous infusion; EEG electroencephalogram; h hour; IM intramuscular; IV intravenous; IVP intravenous push; min minute; PRIS propofol related infusion syndrome

EME SUPER-REFRATÁRIO



ESTADO DE MAL EPILEPTICO SUPER-REFRATÁRIO - FISIOPATOLOGIA

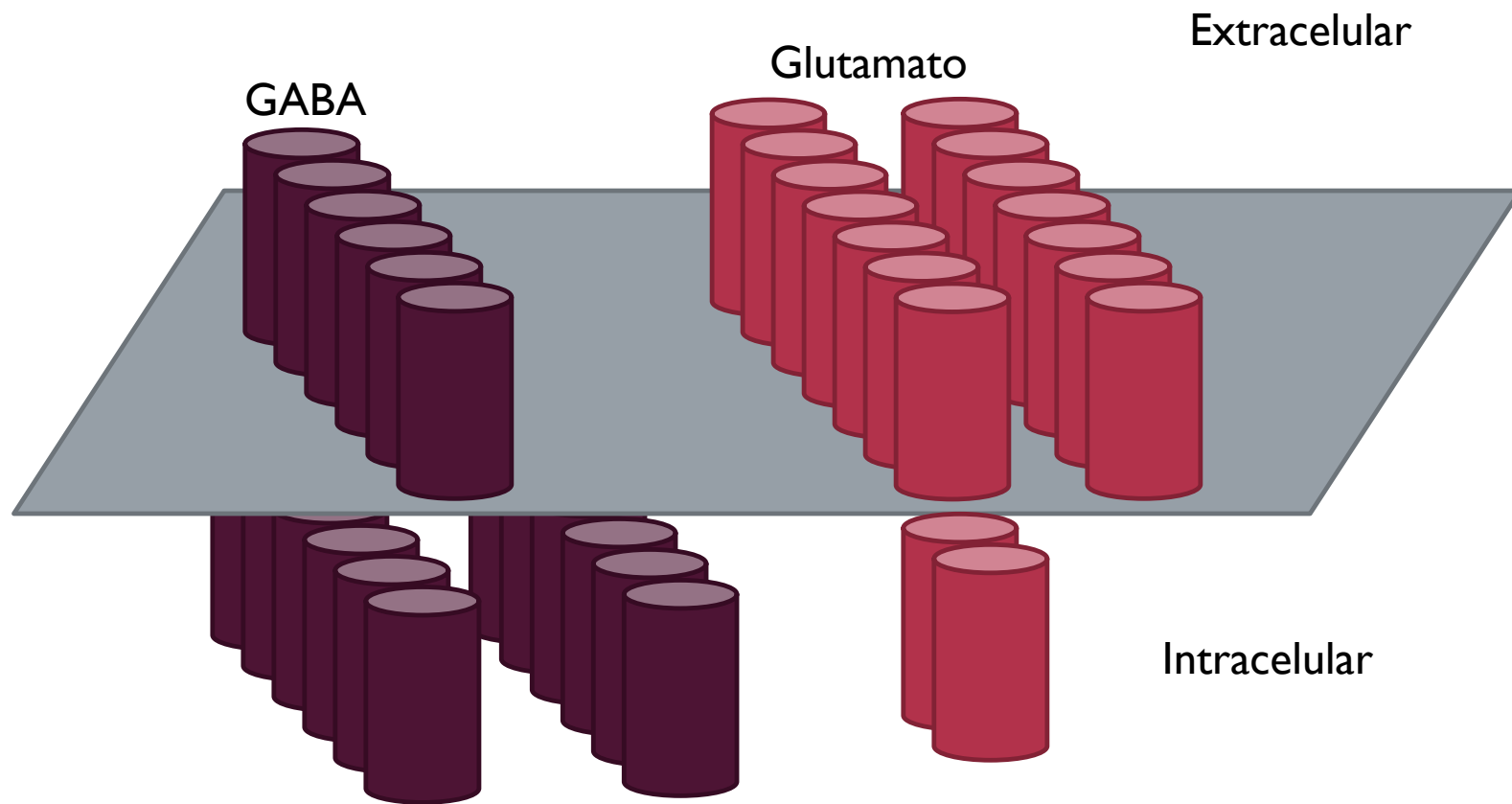
- **Redução do número funcional de receptores GABA** nas células afectadas pela actividade critica
 - Justifica a crescente perda de eficacia dos farmacos GABAérgicos ao longo do tempo (benzodiazepinas e barbitúricos)
- **Aumento do número de receptores glutamatérgicos**
 - A redução da densidade de receptores GABA também é despoltada pela activação do receptores glutamatérgicos
- O ambiente extracelular ionico
 - **as correntes GABA normalmente inibitórias podem tornar-se excitatórias** com as alterações nas corrente de cloro extracelulares.

Arancibia-Carcamo IL, Kittler JT. Regulation of GABA(A) receptor membrane trafficking and synaptic localization, *Pharmacol Ther* , 2009, vol. 123

Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease, *Curr Opin Neurobiol* , 2010, vol. 20

Lamsa K, Taira T. Use-dependent shift from inhibitory to excitatory GABAA receptor action in SP-O interneurons in the rat hippocampal CA3 area, *J Neurophysiol* , 2003, vol. 90

ESTADO DE MAL EPILEPTICO SUPER-REFRATÁRIO - FISIOPATOLOGIA



Desregulação dos receptores

Os repetoires na superfície dos axonios estão num **estado altamente dinâmico**, sendo internalizados e externalizados ao longo do tempo e superfície axonal

Arancibia-Carcamo IL, Kittler JT. Regulation of GABA(A) receptor membrane trafficking and synaptic localization, *Pharmacol Ther* , 2009, vol. 123

Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease, *Curr Opin Neurobiol* , 2010, vol. 20

Lamsa K, Taira T. Use-dependent shift from inhibitory to excitatory GABAA receptor action in SP-O interneurons in the rat hippocampal CA3 area, *J Neurophysiol* , 2003, vol. 90

ESTADO DE MAL EPILEPTICO SUPER-REFRATÁRIO - FISIOPATOLOGIA

Outros mecanismos implicados

- Falência mitocondrial
- Inflamação
- Disfunção da barreira hemato-encefálica
 - Aumento dos níveis de potássio e glutamato
- Alterações maciças na expressão génica ocorrem em minutos após o início do EME
- Falência na sincronização da atividade elétrica durante a crise impede o termino da crise

Schindler K, Elger CE, Lehnertz K. Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus, Clin Neurophysiol , 2007, vol. 118

David Y, Cacheaux LP, Ivens S, Lapilover E, Heinemann U, Kaufer D, et al. .Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis?, J Neurosci , 2009, vol. 29

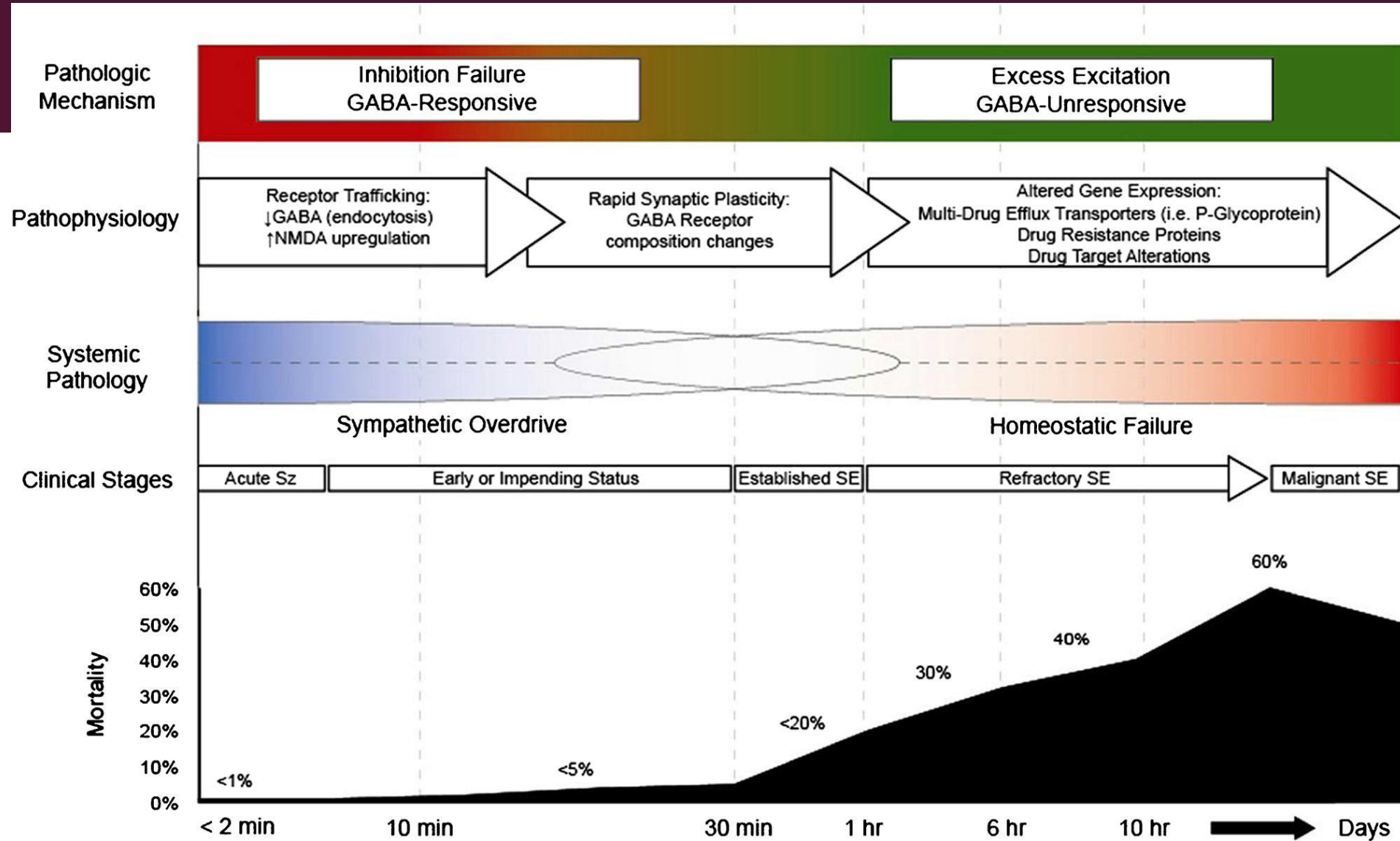
Cock HR, Tong X, Hargreaves I, Heales SJR, Clark JP, Patsalos PN, et al. . Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat, Epilepsy Res , 2002, vol. 48

Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review, Epilepsy Res , 2010, vol. 91

Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy, Epilepsia , 2011, vol. 52 Suppl 3

ESTADO DE MAL EPILEPTICO SUPER-REFRATÁRIO - FISIOPATOLOGIA

- A lesão cerebral
 - Necrose e apoptose da célula neuronal
 - Gliose
 - Reorganização da rede neuronal
- Responsáveis pela lesão
 - Major: Excitotoxicidade (excitotoxicidade > influxo de cálcio > necrose, apoptose)
 - Outros: disfunção mitocondrial, stress oxidativo, libertação de neurotrofinas e neurohormonas, inflamação, remodelação dendritica, neuromodulação, imunossupressão



PROGNÓSTICO

O maior determinante do prognóstico é a etiologia do EMESR



“...mortality is particularly high in cases of CNS infection and acute brain injury or anoxia.”

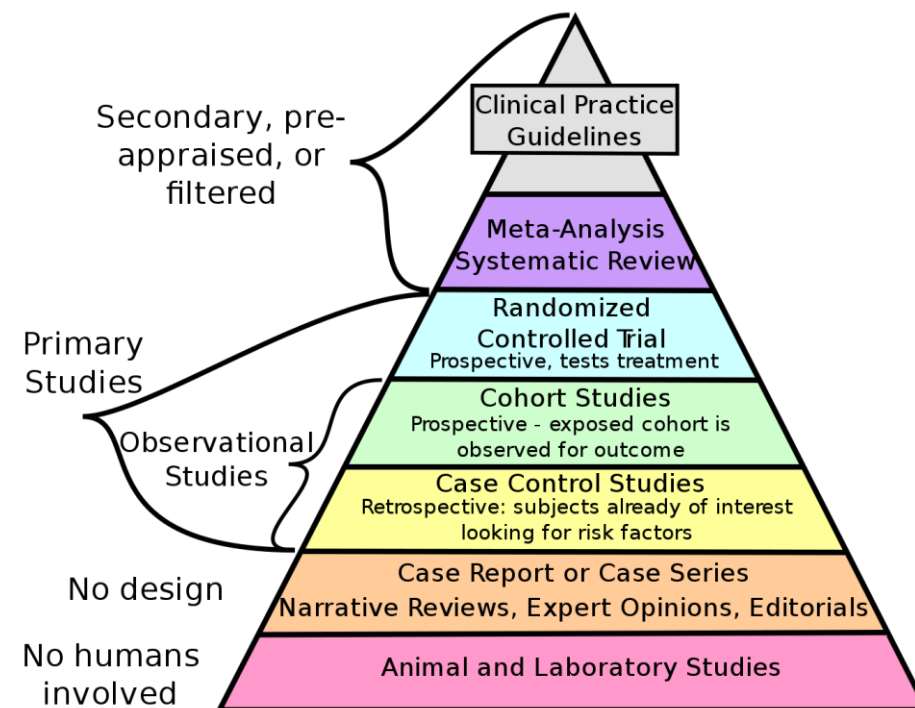
OBJECTIVOS DE TRATAMENTO



- **Objectivo primário**
 - **Terminar a crise / identificar a etiologia** - prevenir a excitotoxicidade
- **Objectivo secundário**
 - **Neuroproteção** - Prevenir a lesão secundária à excitotoxicidade
- **Objectivo terciário**
 - Tratamento de suporte - **Tratar as complicações** associadas à inconsciência e efeitos adversos da anestesia prolongada

EVIDENCIA CLINICA NO EMESR

- Pequenas séries
- Casos clinicos
- ...
- Exemplo: No EME refratário – um estudo randomizado de comparação entre midazolam e tiopental
 - Num estudo que requeria 150 doentes, apenas foram recrutados 24. ...



O INICIO...

- Consenso praticamente universal que a anestesia geral é necessária para o tratamento de EMESR
- Menor nível de acordo quanto ao nível de anestesia a atingir (surto-supressão?)
- Não existe consenso quanto aos fármacos a utilizar e qual o protocolo





MODALIDADES DE TRATAMENTO POSSÍVEIS

NÃO FALAREI EM MIDAZOLAM, PROPOFOL OU TIOPENTAL...



PIRIDOXINA, PIRIDOXAL FOSFATO, ÁCIDO FOLÍNICO, BIOTINA...

- **Epilepsia dependente de piridoxina** (mutações no gene ALDH7A- antiquitina)
 - Tratamento com piridoxina é um tratamento dirigido à causa
 - EMESR que responderam a piridoxina sem evidencia de epilepsia dependente de piridoxina
 - (teste genetico negativo) - 14 doentes
 - Recomendado a administração de piridoxina num EMESR na criança
-
- **Epilepsia dependente de piridoxal fosfato**
 - **Epilepsia dependente de ácido folínico**
 - **Deficiência de biotinidase**



Mills P, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, et al. . Mutations in antiquin in individuals with pyridoxine-dependent seizures, Nat Med , 2006, vol. 12

Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, Bast T, Klepper J, Muller A, et al. . Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed , 2008, vol. 93

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

- Se os receptores GABA estão em “internalizados”, opte-se por bloquear receptores em que estão à superfície – glutamatérgicos
 - Excitatórios
 - Excitotoxicidade

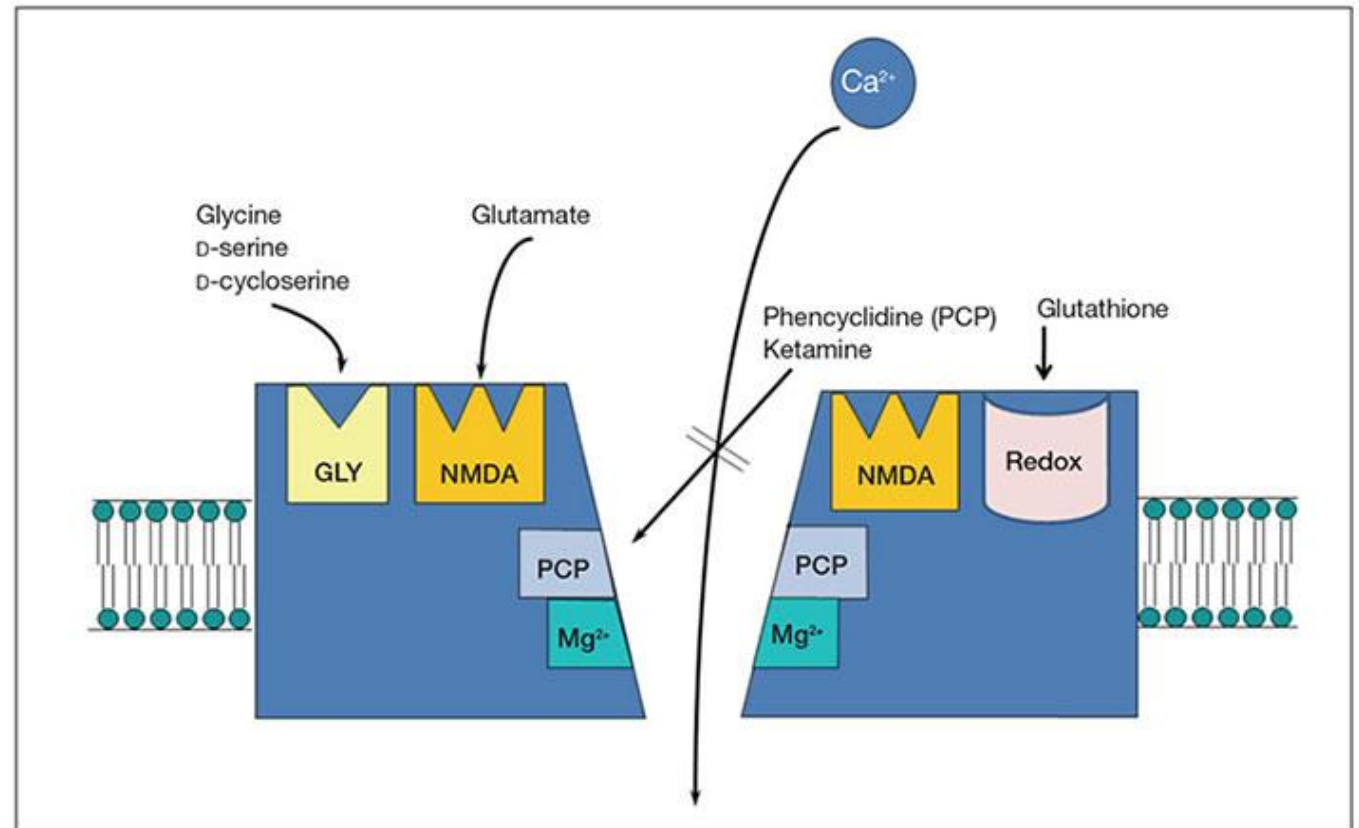


Figure 1. Schematic of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. (Adapted from Javitt DC, Zukin SR. *Am J Psychiatry*. 1991.³⁾)

KETAMINA

- Antagonista dos receptores NMDA
- Vantagem hemodinamica
- Usada em bólus, seguida de perfusão continua
 - Bólus: 0.5 - 3 mg/kg; Perfusão: 1 - 10 mg/kg/h
- Preocupação: hipertensão intracraniana
 - principalmente em doentes sem auto-regulação cerebral
- Estudo retrospectivo multicentrico (Gaspard N, 2013) - Resolução das crises até 60%
- Utilizado pela primeira vez em 1998 num EMER numa criança de 13 anos



KETAMINA

- Ensaio clínico KETASER01 – 10 hospitais italianos – 57 crianças
 - Ketamina vs anestésicos convencionais
 - Randomizado, controlado
- Revisão das series de casos relatados (52 crianças com EMER) – eficácia em 63,5%
- Nos Estados Unidos (2010 e 2014) – cerca de 48 crianças tratadas com ketamina para o EMER
- No contexto de EMESR – 8 crianças tratadas, 6 com sucesso – 75% (Rosati A, 2012) – 2 tratados cirurgicamente



Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. NMDA antagonists for refractory seizures. Neurocrit Care. 2014 Jun;20(3):502-13.

Keros S, et al. Increasing Ketamine Use for Refractory Status Epilepticus in US Pediatric Hospitals. J Child Neurol. 2017 Jun;32(7):638-646.

KETASER01. BMJ Open. 2016 Jun 15;6(6):e011565.

Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, Guerrini R. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. Neurology. 2012 Dec 11;79(24):2355-8.

Patient no.	Baseline AED treatment	Treatment of SE prior to KE	Duration of SE prior to KE, d	KE dosage, gamma/kg/min	Drugs associated with KE	KE response ^a	Duration of KE treatment
1 ^b	CZP, PB, RUF	MDZ, PB, TP	4	27	MDZ, RUF, CZP	Yes	6 d
1 ^c	CZP, PB	MDZ, PB, PR, TP	3	55	MDZ, PB, STP, CLB	Yes	17 d
2 ^b	PB, TPM	MDZ, PB, TP	16	20	MDZ, PB, TPM	Yes	4 d
2 ^c	LTG, PB, TPM	MDZ, PB	2	30	MDZ, PB	Yes	3 d
3	CBZ, ETM, PB	MDZ, PB, VPA, LEV	7	50	MDZ, PB	Yes	3 d
4	LZP, PB, VPA	MDZ, VPA, PB	5 h	10	MDZ, LZP	No	6 h
5	FBM, NZP, PB	MDZ, PB	6	40	MDZ, NZP, PB, FBM	Yes	9 d
6	CBZ	MDZ, PHT, VPA, PB	6	10	MDZ	No	8 h
7	LEV, PHT, VPA	MDZ, PR	26	60	MDZ, VPA, PB	No	1 d
8	None	MDZ, PHT, VPA, LEV, PB, PR, TP	12	40	MDZ, PHT, PB	Yes	6 d
9	None	MDZ, PHT, PR, TP	3	60	MDZ, PB, PR, TPM	Yes	6 d

Abbreviations: CBZ = carbamazepine; CLB = clobazam; CZP = clonazepam; ETM = ethosuximide; FBM = felbamate; KE = ketamine; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigine; LZP = lorazepam; MDZ = midazolam; NZP = nitrazepam; PB = phenobarbital; PHT = phenytoin; PR = propofol; RUF = rufinamide; STP = stiripentol; TP = thiopental; TPM = topiramate; VPA = valproate.

ANESTÉSICOS INALADOS



Isoflurano

Desflurano

ANESTESICOS INALADOS

- **Isoflurano** e desflurano
- Potenciam os receptores GABA-A e inibem os receptores NMDA
- Sofrem menor metabolismo dos varios anestésicos inalados e por isso menor toxicidade
- Induzem hipotensão com necessidade de tratamento vasopressor

- Numa revisão (Mirsattari, 2004)
 - Surto-supressão em todos os doentes, mas as crises recorreram após a suspensão dos anestésicos
- Noutra revisão (Zeiler, 2015): incluídas 18 crianças com EMER – sucesso em 94.4%
- Neurotoxicidade? Acesso nas unidades?

Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. Arch Neurol. 2004;61(8):1254–9.

Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. Can J Neurol Sci. 2015Mar;42(2):106-15.

SULFATO DE MAGNÉSIO



SULFATO DE MAGNÉSIO

- Fármaco de eleição das crises na pré-eclampsia
- Vital para os deficiências congénitas do magnésio e condições adquiridas de hipomagnesémia
- Usado no EME na porfíria intermitente aguda
- Sugerido no EME na deficiência da POLG1 e doença mitocondrial
- Em crianças
 - 2 crianças, FIRES - sucesso em 50%
 - Revisão (Zeiler, 2015) - 9 crianças com EME (várias etiologias) – sucesso em 50%



Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure*. 2015 Nov;32:100-8.

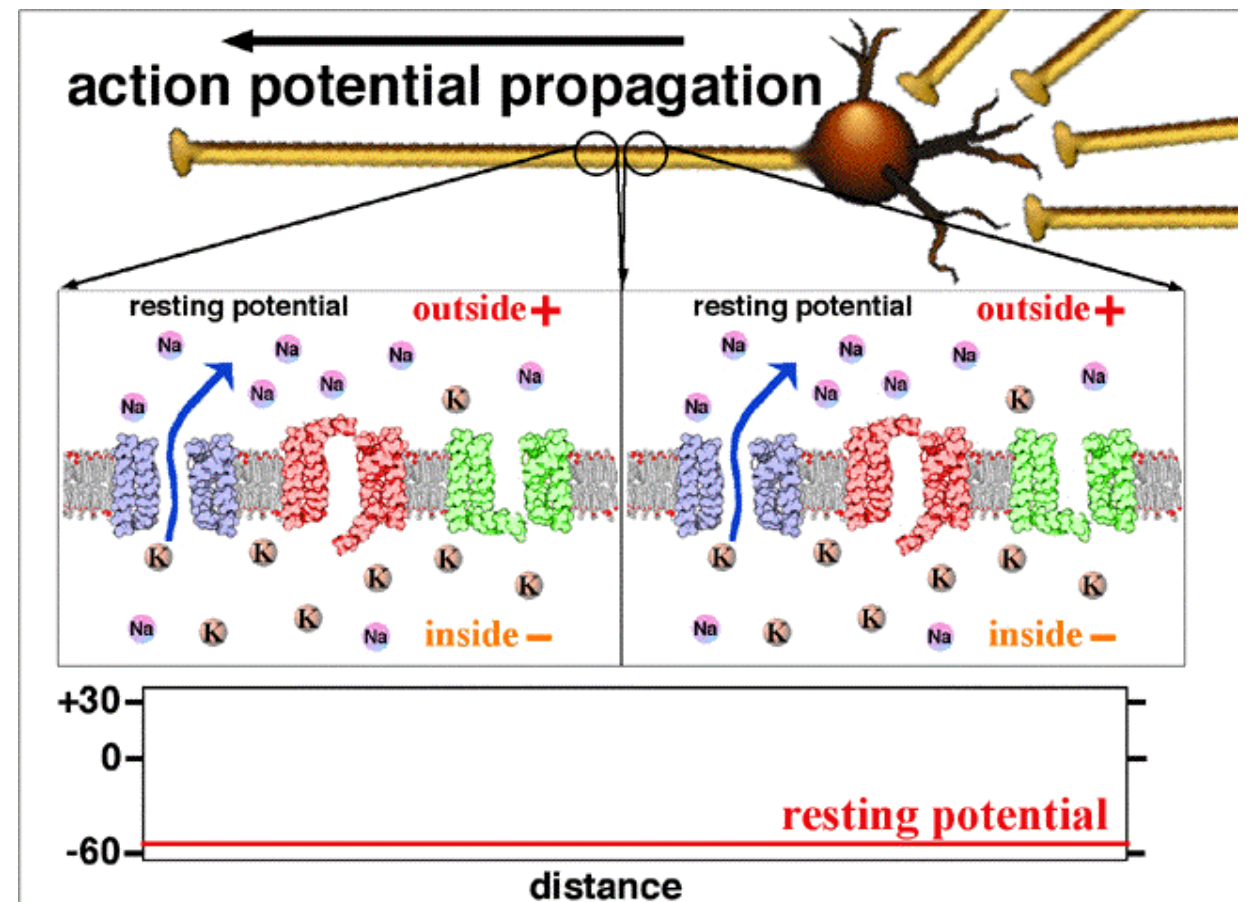
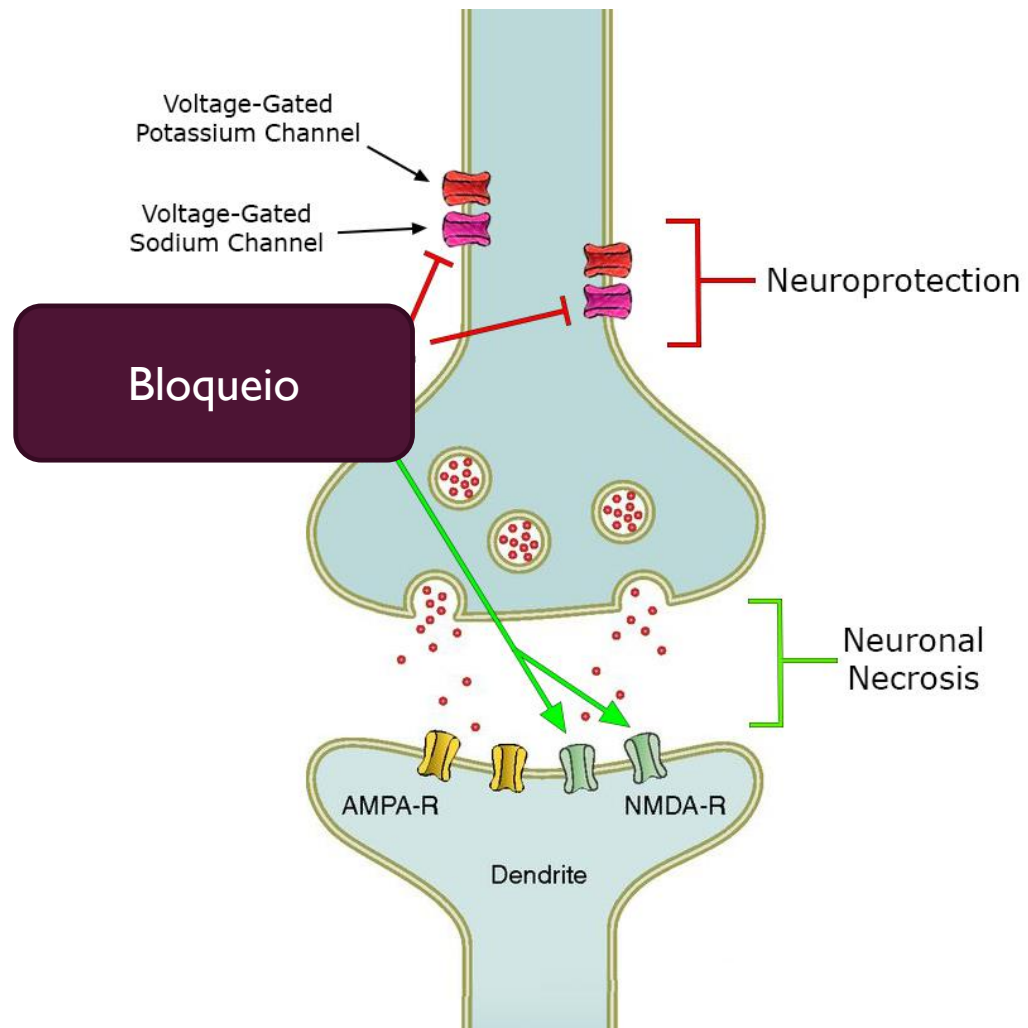
Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones, *Nature*, 1984, vol. 307

Tan WW, Chan DWS, Lee JH, Thomas T, Menon AP, Chan YH. Use of Magnesium Sulfate Infusion for the Management of Febrile Illness-Related Epilepsy Syndrome: A Case Series. *Child Neurol Open*. 2015 Mar 23;2(1):2329048X14550067

Visser NA, Braun KP, Leijten FS, van Nieuwenhuizen O, Wokke JH, van den Bergh WM. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations, *J Neurol*, 2011, vol. 258

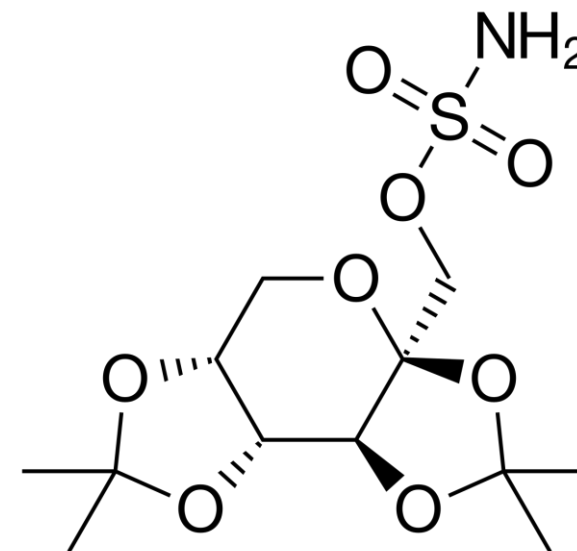
Anon Which anticonvulsant for women with eclampsia?. Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial, *Lancet*, 1995, vol. 345

ESTRATÉGIAS



TOPIRAMATO

- Formulação oral, via sonda naso ou orogastrica
- Mecanismo: GABA, Glutamato, Canais de sódio, cálcio,...
- 14 crianças, EMER, topiramato por sonda NG – sucesso em 64-86%
- 3 crianças, EMER, - sucesso
- 3 crianças, EMER, topiramato 2-3mg/kg/dia >> 5-6mg/kg/dia – sucesso
- 2 crianças, EMER parcial – topiramato em titulação rápida – sucesso



Blumkin L, Lerman-Sagie T, Houry T, Gilad E, Nissenkorn A, Ginsberg M, Watemberg N. Pediatric refractory partial status epilepticus responsive topiramate. J Child Neurol. 2005 Mar;20(3):239-41.

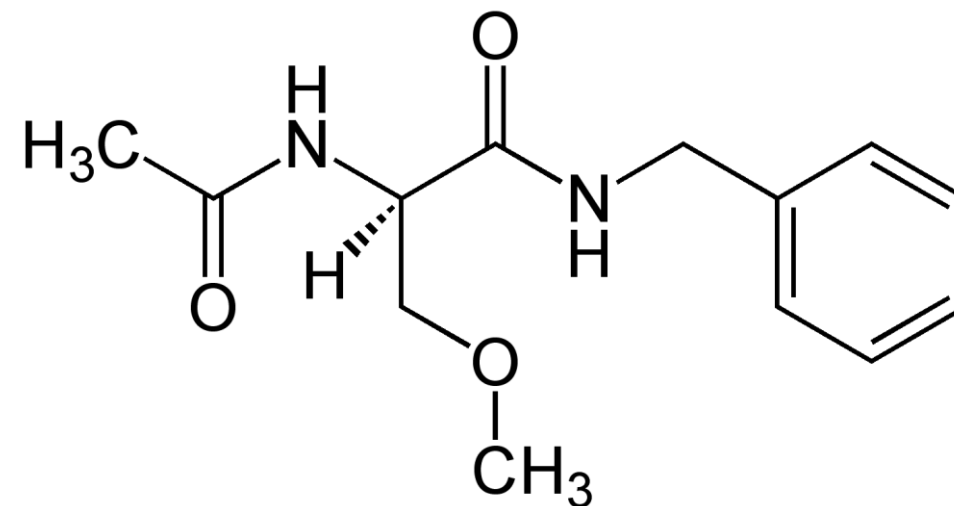
Akyildiz BN, Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. Childs Nerv Syst. 2011 Sep;27(9):1425-30

Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. Epilepsia. 2006 Jun;47(6):1070-1.

Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. Epilepsia. 2003 Oct;44(10):1353-6.

LACOSAMIDA

- Mecanismo: bloqueio de canais de sódio
- IV
- 8 anos, provavel encefalite autoimune, EMESR – sucesso
- 11 crianças, EMER (6 casos convulsivo), idade média 9 anos
 - Sucesso em 45%



Grosso S, Zamponi N, Bartocci A, Cesaroni E, Cappanera S, Di Bartolo R, Balestri P. Lacosamide in children with refractory status epilepticus. A multicenter Italian experience. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Sep;18(5):604-8.

Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, Tennison M. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. Seizure. 2011 Sep;20(7):586-8. doi: 10.1016/j.seizure.2011.03.005.

LIDOCAINA

- Usada no período neonatal ...
- Baixa dose – efeito anticonvulsivante – 0.5-3mg/kg
- Ação nos canais de sódio
- Revisão (Zeiler) – 15 estudos, 235 doentes pediátricos com EME / EMER
 - Eficácia em 60% (várias etiologias)
- 15 anos, FIRES, lidocaina em perfusão - sucesso



Capizzi G, Vittorini R, Torta F, Davico C, Rainò E, Conio A, Longobardo A, Briatore E, Podestà B, Calzolari S. Lidocaine treatment in refractory status epilepticus resulting from febrile infection-related epilepsy syndrome: a case report and follow-up. *Neuropediatrics*. 2015 Feb;46(1):65-8.

Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M, Kazina CJ. Lidocaine for Status Epilepticus in Pediatrics. *Can J Neurol Sci*. 2015 Nov;42(6):414-26.

DIETA CETOGÉNICA

Keto Food List



DIETA CETOGENICA

- Usada especialmente em crianças com epilepsia desde 1920
- Dieta cetogénica de 4:1
Mecanismo não esclarecido: cetose, acidose , acção sobre canais iónicos, neurotransmissores...
- Revisão Cochrane 2016
 - 7 estudos randomizados e controlados, 427 crianças. Livres de crises 55%. Não foi possível meta-análise.
- Numa meta-análise (adultos) de 12 estudos, com 270 doentes com epilepsia refratária receberam dieta cetogénica - eficácia de 42 %.
- Compliance baixa - 45 %

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 9;2:CD001903

Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. J Clin Neurol. 2015;11(1):26–31

DIETA CETOGENICA

- Estudo retrospectivo (2011-2015): Phoenix Children's Hospital- **10 crianças** com EMESR – 2-16 anos
 - Encefalites autoimunes, infecciosas, Lennox-Gastaut, FIRES, NORSE, epilepsias genéticas (PCDH19, GABRG2)
 - 9 em 10 com resolução do EMESR - 90%
 - Duração média do EMSR antes da dieta -18 dias
- Estudo retrospectivo: Children's National Health System, Washington – **9 crianças**, média 5 anos, EMESR
 - Início da dieta em média aos 13 dias
 - Eficácia - 66%
- Nabbout et al. - **9 crianças** com FIRES
 - Dieta cetogénica 4:1 após 24h de jejum
 - Eficaz em 7 crianças em 2-4 dias após início de cetonúria (4-6 dias do início da dieta) – 77%

Nabbout R et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51(10):2033–7.

Appavu B . Seizure. 2016 Oct;41:62-5

Farias-Moeller R . Neurocrit Care. 2017 Apr;26(2):267-272.

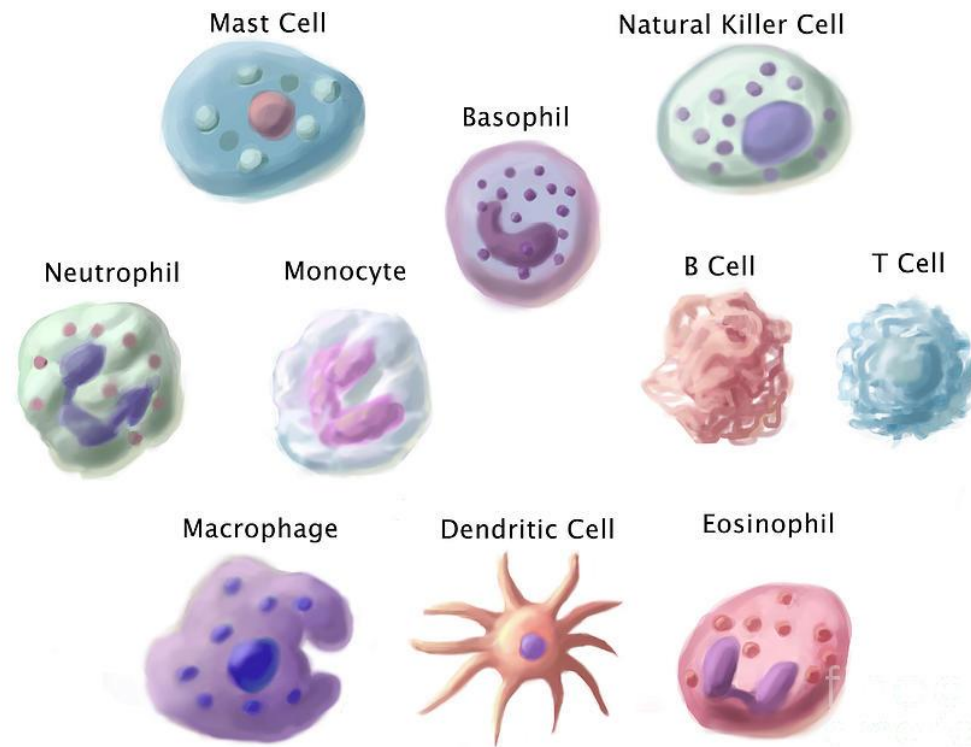
DIETA CETOGÉNICA

- Série de 4 crianças, Hong-Kong
 - NORSE, FIRES, encefalite auto-imune
 - Eficacia apenas num doente, nos outros 3 não se mostrou util
- Dificuldades com a dieta
 - Uso concomitante de corticoides, experiencia do nutricionista, intolerância alimentar nos doentes em UCI (ileus paralitico), acidose,...



IMUNOTERAPIA

Immune Cells



IMUNOTERAPIA

- Corticoides, Imunoglobulinas e plasmaferese
 - Mecanismo: ação anti-inflamatória, imunomodulação, ...
 - Utilidade: EME associados as síndromes paraneoplásicas e encefalites autoimunes ou outro processo associado a inflamação
- Revisão de doentes adultos que receberam imunoglobulina para tratamento de EMESR sem etiologia definida
 - Revisão de 7 casos (Wilder-Smith)- 5 de 7 morreram. 2 sobreviventes em estado vegetativo
 - Revisão dos 33 casos publicados (adultos) – sucesso (redução / controlo) EMER – 45%



Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap.* 2005;34(7):417–24.

Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Kazina CJ, Gillman LM. Intravenous immunoglobulins for refractory status epilepticus, part I: A scoping systematic review of the adult literature. *Seizure.* 2017 Feb;45:172-180.

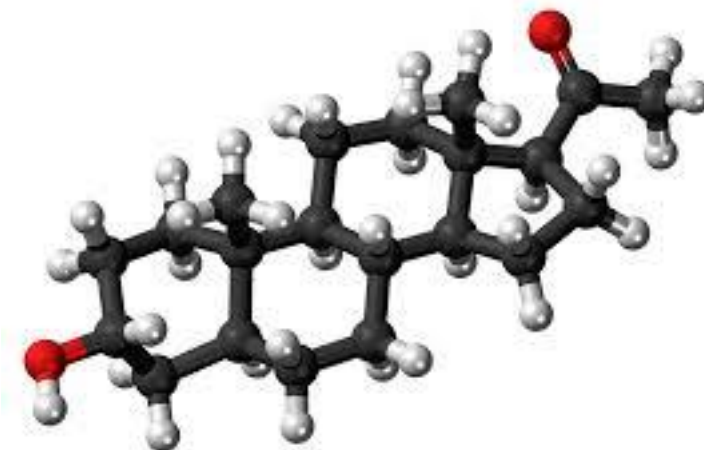
IMUNOTERAPIA

- Metilprednisolona IV
 - Costello et al. – 6 doentes adultos com EMESR em contexto the encefalite critogenica 5 sobreviventes - funcionalidade muito variada
 - Em crianças uso no contexto de encefalites autoimunes
- Plasmaferese
 - Revisão de 37 casos pediatricos EMER, sucesso em 24%

Considerar a imunoterapia no caso de ausência de história de epilepsia, presença de sintomas psiquiátricos ou alterações comportamentais agudas, em caso de neoplasia ou disfunção autonómica

ALOPREGNANOLONA

- Neuroesteroide
- Modelador alostérico positivo sináptico e **extrasináptico dos receptores GABA**
- Potencia a inibição tônica dos receptores extrasinápticos **em casos de refratariedade a benzodiazepinas e barbitúricos**
- 28mcg/kg/h
- 2 crianças com EMESR – sucesso



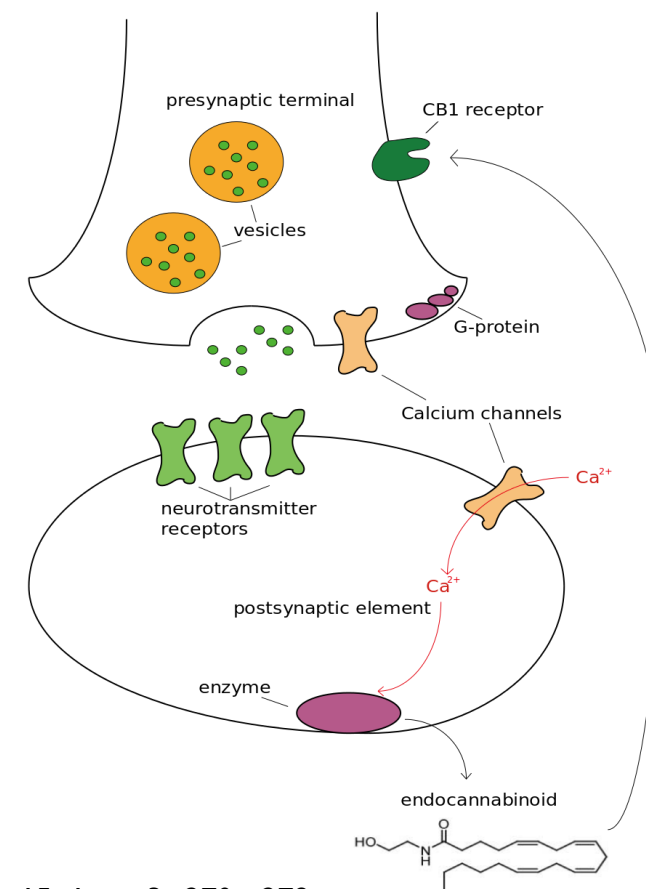
Broomall E, Natale JE, Grimson M, Goldstein J, Smith CM, Chang C, Kanes S, Rogawski MA, Wainwright MS. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. Ann Neurol. 2014 Dec;76(6):911-5. doi: 10.1002/ana.24295. Epub 2014 Nov 11

CANABINOIDES



CANNABIDIOL

- Canabinoide usado no tratamento de epilepsias refratárias – eficácia em estudo randomizado
- Menos potente que o tetraidocanabinol, menos euforia e intoxicação, menor acção sobre **receptores CB1**
- Eficácia anti-convulsivante
- Estudo: 7 crianças com FIRES, 6/7 responderam



Devinsky, Orrin et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial The Lancet Neurology , Volume 15 , Issue 3 , 270 - 278

Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, Laux L, Marsh ED. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. J Child Neurol. 2017 Jan;32(1):35-40.

N Engl J Med 2017; 376:2011-2020

VERAPAMIL

- 11 anos, EMER, taquicardia supraventricular – sucesso
- Bloqueio dos **canais de cálcio** ?
- Inibidor da glicoproteína P no endotélio vascular cerebral – permitindo a melhor penetração de antiepilépticos
 - Inibição de um transportador de membrana (efluxo)



HIPOTERMIA



HIPOTERMIA

- Mecanismo:
 - Redução do metabolismo para permitir uma recuperação eficaz
 - Previne a perda neuronal durante o EME ao suprimir ao reduzir a duração e frequência das descargas ictais.
 - Mecanismo neuroprotetor ao conservar a energia e reduzir a produção de oxido nitrico
- A temperatura ideal da hipotermia não está definida
- Adultos
 - Revisão de serie de casos (Zeiler, 2015) : 40 doentes tratados, por EMER, 33°C, 48h – sucesso 60%
 - Útil no contexto de 2 falhas de tentativa de indução de surto-supressão com 2 anestésicos (tiopental ou propofol e midazolam)

Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. Can J Neurol Sci. 2015 Jul;42(4):221-9.

Motamedi GK, Lesser RP, Vicini S. Therapeutic brain hypothermia, its mechanisms of action, and its prospects as a treatment for epilepsy. Epilepsia. 2013;54(6):959–70

Zhumadilov A, Gilman CP, Videman D. Management of superrefractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. Front Neurol. 2015;5:286

HIPOTERMIA

- Crianças:
 - Hipotermia 72h
 - 5 crianças com EMER critogenico - hipotermia 32-35°C – sucesso (1 criança morreu por redirecionamento de cuidados)
 - 4 meses, EMESR, mutação SCN1A- hipotermia – sucesso
 - 2 crianças, FIRES, hipotermia 33°C – sucesso
- A hipotermia parece melhorar o prognostico se associado a anaetesia geral (12 crianças em hipotermia / 16 controlo)



Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS; CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol*. 2012 Dec;47(6):448-50.

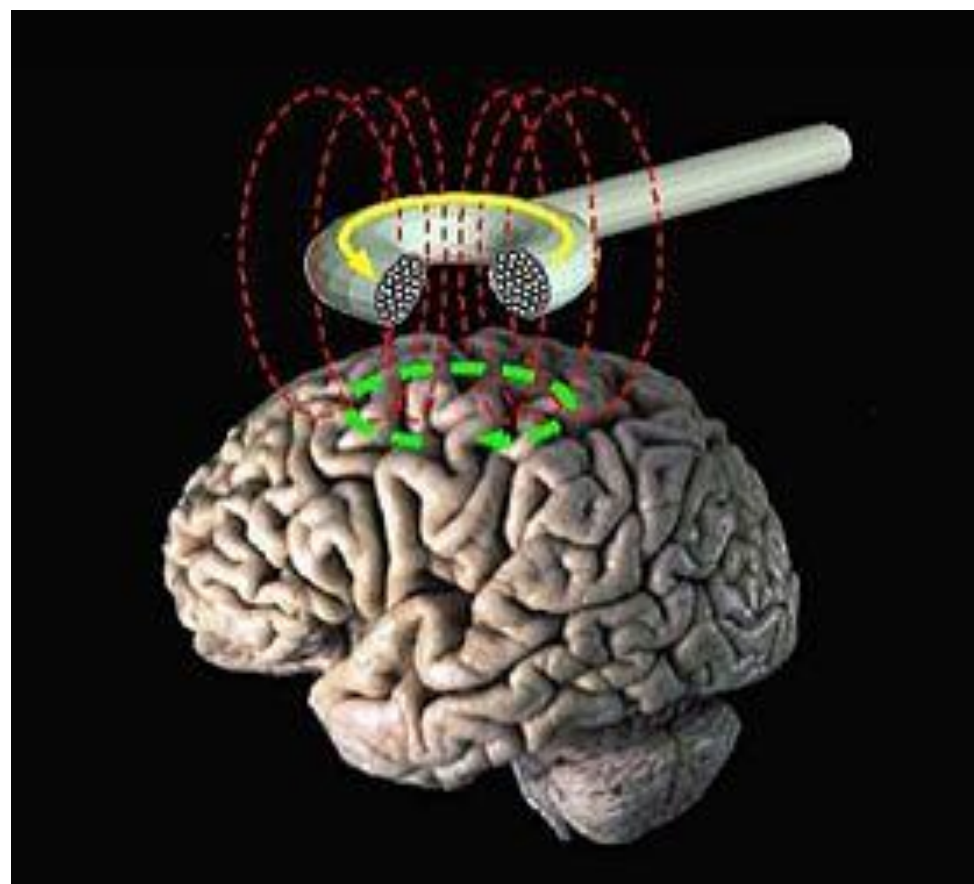
Guilliams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, Shoykhet M. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1586-94.

Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A, Nagase H. [Induced hypothermia/normothermia with general anesthesia prevents neurological damage in children with febrile refractory status epilepticus]. *No To Hattatsu*. 2011 Nov;43(6):459-63



OUTRAS FORMAS DE ABORDAGEM





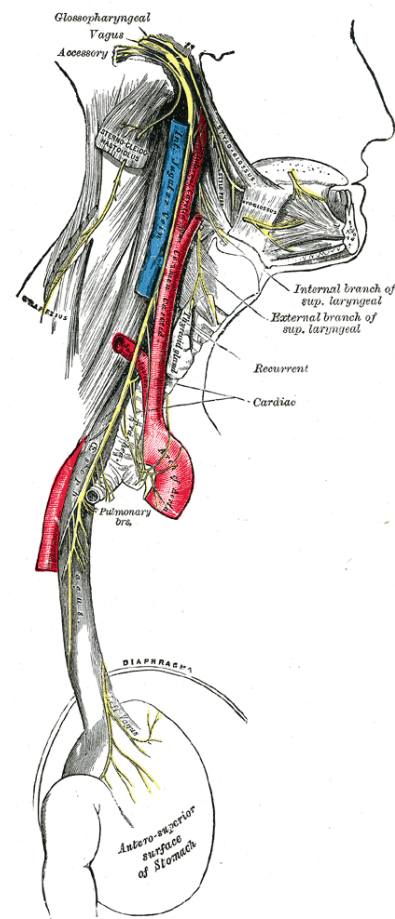
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

- Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)
 - Uma corrente elétrica intracraniana pulsada é gerada por indução eletromagnética.
 - Em baixas frequências suprime a actividade cortical. Em altas frequências excita o cortex.
 - “eletroconvulsivoterapia” mas mais focalizada e localizada
- Revisão de 21 doentes, (8 crianças), EMER, sucesso em 71% (Zeiler FA, 2015)
 - Encefalite virica, Encefalite Rasmussen, Dravet, Displasia cortical, pós-anoxia, doenças metabólicas

Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Transcranial Magnetic Stimulation for Status Epilepticus. *Epilepsy Research and Treatment*. 2015;2015:678074

Liu A, Pang T, Herman S, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit. *Seizure*. 2013;22(10):893–6

ESTIMULAÇÃO NO NERVO VAGO



ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO (VNS)

- VNS aumenta os níveis de GABA no LCR e incrementa os níveis de receptores GABA-A
- A estimulação do locus ceruleus aumenta a secreção noradrenergica e a estimulação do núcleo da rafe aumenta a transmissão serotoninérgica o que pode levar a inibição de crises
- Revisão sistemática do uso do estimulador do vago no EME - 17 artigos elegíveis; 18 doentes
 - Taxa de sucesso 75%, 3-16 dias após a colocação do estimulador
- 7 anos, EMER não convulsivo, trombose venosa e hemorragia talâmica (perinatal) – VNS - sucesso

CIRURGIA(S)



CIRURGIA

- A intervenção cirúrgica tem sido **utilizada no EME em casos selecionados**
- 15 crianças, EMESR, cirurgia – sucesso em 100% (Bhatia, 2013)
 - Displasia cortical, encefalite, hemimegaencefalia...
 - 4 doentes pioraram neurologicamente: hemiparesia, disfasia
- 10 crianças, EMESR, cirurgia – sucesso (Alexopoulos, 2005)
 - 6 malformações do desenvolvimento cortical, síndrome do nevo epiermico, esclerose tuberosa, encefalite de Rasmussen, enfarte prenatal da cerebral anterior e média
- 3 crianças com EMESR. Sucesso em 2 doentes, mas os 3 doentes deixaram a unidade de cuidados intensivos (Schrader, 2009)
 - displasia cortical, (2) encefalite de Rasmussen – recessão focal
 - Lobectomia temporoparietal
 - Transsecções subpiaais multiplas no cortex motor
 - Ressecção occipital



Alexopoulos A, Lachhwani DK, Gupta A, Kotagal P, Harrison AM, Bingaman W, Wyllie E. Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. Neurology. 2005 Feb 8;64(3):567-70.

Schrader DV. Urgent, resective surgery for medically refractory, convulsive status epilepticus. Eur J Paediatr Neurol. 2009 Jan;13(1):10-7.

CIRURGIA

- **7 anos, EMESR focal, encefalite anti-NMDAr - lobectomia occipital**
- 7 anos, EME, displasia cortical – hemisferectomia - sucesso
- 9 anos, EMER, lesão frontal – remoção da lesão - sucesso
- 4 anos, EMER já com transecção subpial múltipla (sem sucesso), lesão parietal mesial direita – remoção da lesão – sucesso
- 10 anos, EMER, FIRES, lobectomia temporal anterior - sucesso
- 6 anos, EMESR, RM normal, transecção subpial múltipla do cortex motor – sucesso
- 5 crianças com status epileticos parcial complexo ou epilepsia parcial continua – recessão focal – sucesso
-

Barros P et al. Resective surgery in the treatment of super-refractory partial status epilepticus secondary to NMDAR antibody encephalitis. Eur J Paediatr Neurol. 2014 May;18(3):449-52.

Ng YT, Kerrigan JF, Reigate HL. Neurosurgical treatment of status epilepticus. J Neurosurg. 2006 Nov;105(5 Suppl):378-81

Ng YT, Kim HL, Wheless JW. Successful neurosurgical treatment of childhood complex partial status epilepticus with focal resection. Epilepsia. 2003Mar;44(3):468-71.

Gorman DG, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Finkel R, Comair YG, Peacock WJ. Neurosurgical treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia. 1992May-Jun;33(3):546-9

Duane DC, Ng YT, Reigate HL, Chung S, Bodensteiner JB, Kerrigan JF. Treatment of refractory status epilepticus with hemispherectomy. Epilepsia. 2004Aug;45(8):1001-4.

CIRURGIA

- 3 anos, EMESR, NORSE – lobectomia frontal direita – sucesso
- 2 crianças, EMESR– cirurgia - sucesso
- 8 anos, EMER não convulsivo, lesão hemisférica esquerda (enfarte perinatal)– hemisferectomia disconectiva – sucesso

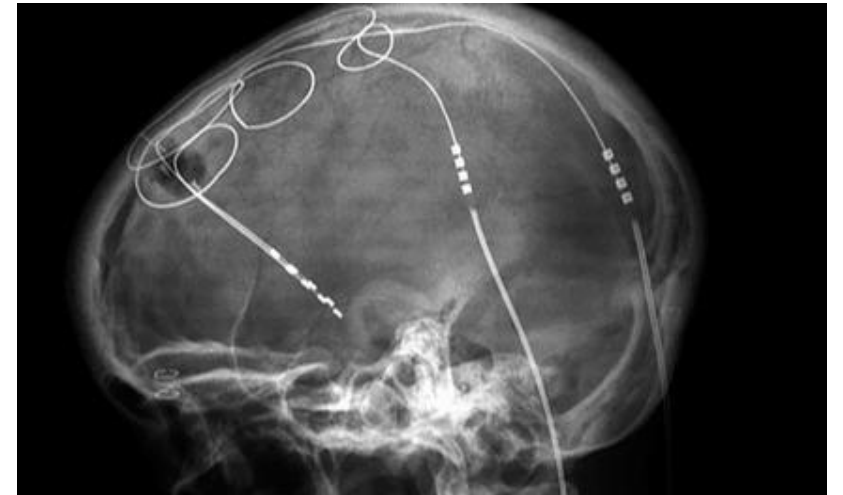
Bhatia S, Ahmad F, Miller I, Ragheb J, Morrison G, Jayakar P, Duchowny M. Surgical treatment of refractory status epilepticus in children: clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2013 Oct;12(4):360-6

Bradley L, Bahgat D, Sharp G, Willis E, Ocal E, Albert G, Serletis D. Disconnective Hemispherotomy for Medically Intractable Status Epilepticus in an 8-Year-Old Child. J Ark Med Soc. 2015 Oct;112(6):86-7

Barros P, Brito H, Ferreira PC, Ramalheira J, Lopes J, Rangel R, Temudo T, Figueiroa S. Resective surgery in the treatment of super-refractory partial status epilepticus secondary to NMDAR antibody encephalitis. Eur J Paediatr Neurol. 2014 May;18(3):449-52.

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

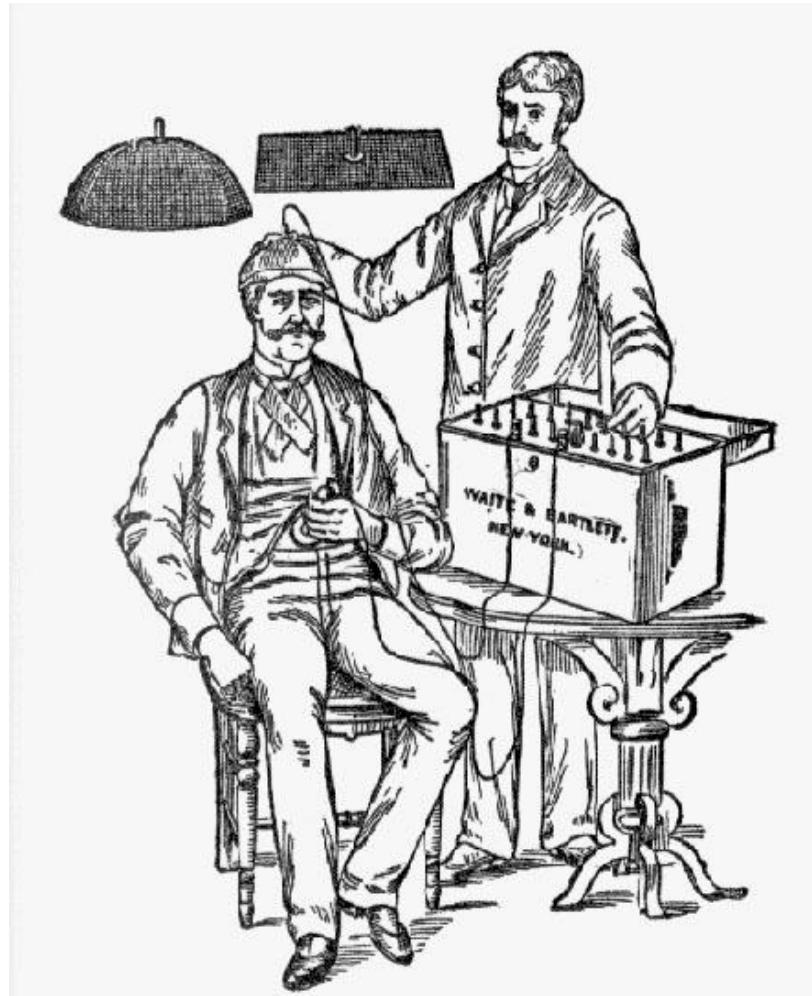
- A estimulação do núcleo anterior e centromedial do tálamo, núcleo subtalamico, globo pálido pode influenciar a ocorrência de crises
- A estimulação do núcleo anterior do tálamo pode inibir o EME
 - (modelo experimental pilocarpina)
- 17 anos, EMESR de ausências – núcleo anterior do tálamo - sucesso



Hamani C et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus, *Epilepsy Res* , 2008, vol. 78

Lee CY, Lim SN, Wu T, Lee ST. Successful Treatment of Refractory Status Epilepticus Using Anterior Thalamic Nuclei Deep Brain Stimulation. *World Neurosurg*. 2017 Mar;99:14-18.

ELETRONVULSIVOTERAPIA



ELETROCONVULSIVOTERAPIA

- Não é considerado primeira ou segunda linha no tratamento do EMESR.
- A indicação nesta situação ainda é bastante discutível.
- É sugerido que aumente a libertação pre-sináptica de GABA, prolonga o limiar refratário após a indução de crises.
- Lambrecq et al. – 8 casos reportados
 - Útilização tardia, 30–40 dias após o início do EMESR. Taxa de sucesso 80%, mas protocolos muito variados, utilização variada de antiepiléticos,....

Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, Berman RM, Krystal JH. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT, *Am J Psychiatry*, 2003, vol. 160

Simon Shorvon, Monica Ferlisi. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol, *Brain*, Volume 134, Issue 10, 1 October 2011, Pages 2802–2818

ELETROCONVULSIVOTERAPIA

- Em crianças,
 - 4 anos, FIRES - anti-epilepticos,...hipotermia,... Eletroconvulsivoterapia – sucesso
 - 7 anos, EMER não convulsivo – eletroconvulsivoterapia – sucesso
 - 16 anos, paralisia cerebral, EMER, ... imunoglobulina, plasmaferese, dieta cetogénica,... -Eletroconvulsivoterapia 5 sessões em 9 dias - sucesso

Incecik F, Horoz OO, Herguner OM, Yildızdas D, Altunbasak S. Electroconvulsivetherapy for refractory status epilepticus in a child: A case report. Ann Indian Acad Neurol. 2015 Jul-Sep;18(3):364-5.

Mirás Veiga A, Moreno DC, Menéndez AI, Siscart IM, Fernández MD, Sánchez EG, González MG, Sáez FG. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. Neuropediatrics. 2017 Feb;48(1):45-48.

Shin HW, O'Donovan CA, Boggs JG, Greife A, Harper A, Bell WL, McCall WV, Rosenquist P. Successful ECT treatment for medically refractory nonconvulsive status epilepticus in pediatric patient. Seizure. 2011 Jun;20(5):433-6

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

- Brometos
- Hidrato cloral
- Paraldeido
- Clonazepam
- Drenagem de liquor
- ...

ALERTAS

- Viés de publicação
- Heterogenidade dos casos, etiologias,...

RECOMENDAÇÕES EMESR

- Identificar a causa subjacente (RM , EEG, LCR, metabólica, tóxicos, autoimune)
- Tratar a causa subjacente
- Monitorização EEG continua
- Escolher o “anestésico” numa base individual
- Nível de anestesia: surto-supressão inicialmente e posteriormente superficializar a anestesia
- Duração e desmame dos anestésicos é controverso, mas devem-se retirar os anestésicos ao longo de dias.
- Iniciar altas doses de 2-3 antiepilépticos por via nasogastrica (outros mecanismos que não gabaérgicos)

RECOMENDAÇÕES

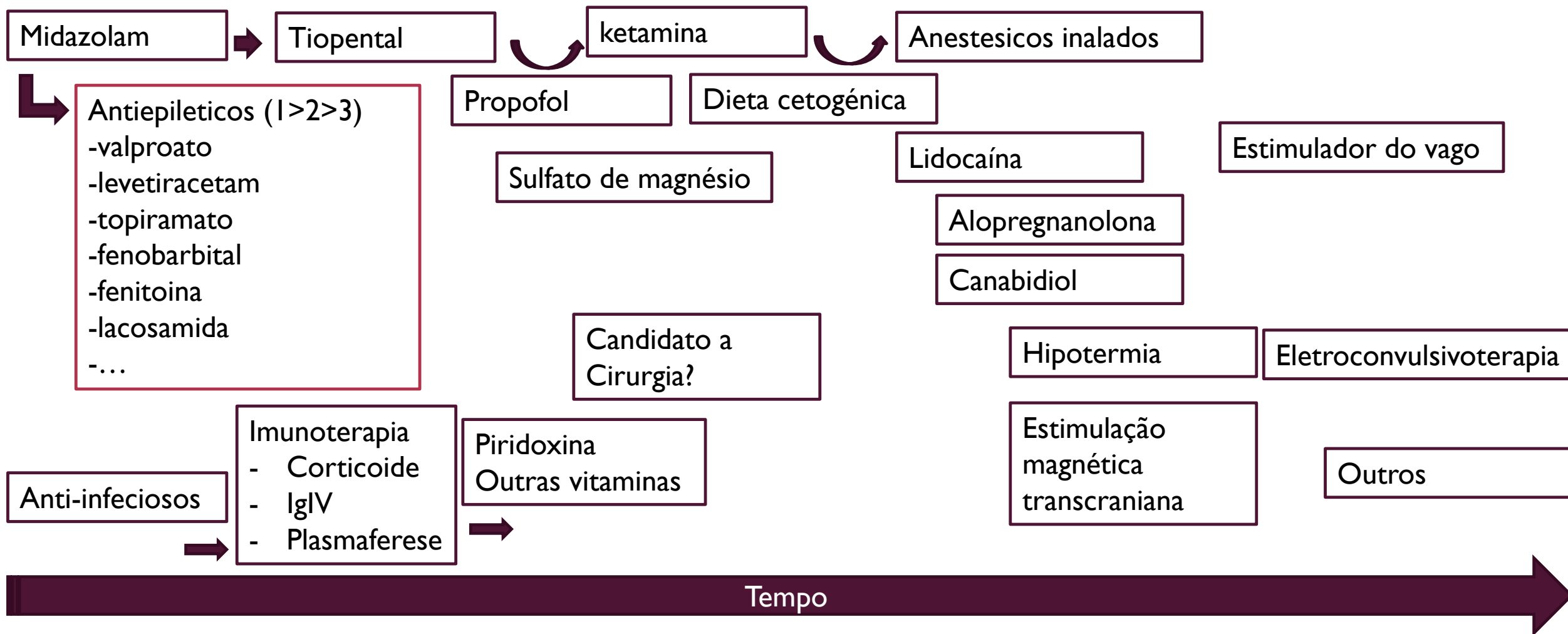
- A troca de anti-epilepticos não deve ser rápida e a retirada deve ser lenta (semanas)
- Pensar em cirurgia se existir lesão
- Se a causa não estiver estabelecida tentar imunossuppressores (metilprednisolona em alta dose 3 dias (com desmame 1mg/kg/dia), seguido de imunoglobulina 5 dias ou plasmaferese)
- Tratar comorbilidades e efeitos adversos

ALGUMAS NOTAS FINAIS

- Quanto mais longo o EME; pior o prognóstico, maior a mortalidade
- Mas pode existir recuperação, com boa condição clínica, mesmo após semanas a meses de EME

- Faz falta a criação de um grupo de trabalho nacional para discussão e gestão de todos os casos de EMESR

(PROPOSTA DE) ALGORITMO SOB EEG CONTÍNUO





VAI SURGIR UMA NOVA APLICAÇÃO EM PEDIATRIA

COM OS FÁRMACOS EXISTENTES EM PORTUGAL, FEITA POR PEDIATRAS! BREVEMENTE DISPONÍVEL NOS LOCAIS HABITUAIS.

Questões?