

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL NÃO CONVULSIVO (EMNC)

Diana Sousa, Rita Peralta, Carla Bentes, Luísa Albuquerque, José Pimentel (2014)

1. Definição

O estado de mal não convulsivo (EMNC) é frequentemente de difícil diagnóstico, especialmente devido à grande variedade de etiologias e manifestações associadas. No entanto, este impõe uma abordagem rápida e eficaz.

O EMNC pode ser definido como: “Múltiplas crises ou actividade epiléptica contínua no electroencefalograma (EEG) associadas a um correlato clínico não convulsivo (tipicamente, alteração cognitiva ou comportamental e/ou sinais motores *minor*), sem retorno ao estado de base” (Kaplan, 2003)

2. Prevalência

- 5% dos doentes admitidos com alteração do estado mental no SU apresentam crises não convulsivas (Zehtabchi et al. 2013)

- 14% dos doentes apresentam critérios para EMNC após estado de mal convulsivo considerado clinicamente controlado (DeLorenzo et al. 1996)

3. Classificação dos tipos de EMNC (adaptado de Hirsch & Gaspard, 2013)

Eixo 1 - ESTADO DE CONSCIÊNCIA

Preservado

Alterado¹

Coma/estupor

Eixo 2 - ACTIVIDADE MOTORA

Intensa

Subtil

Ausente

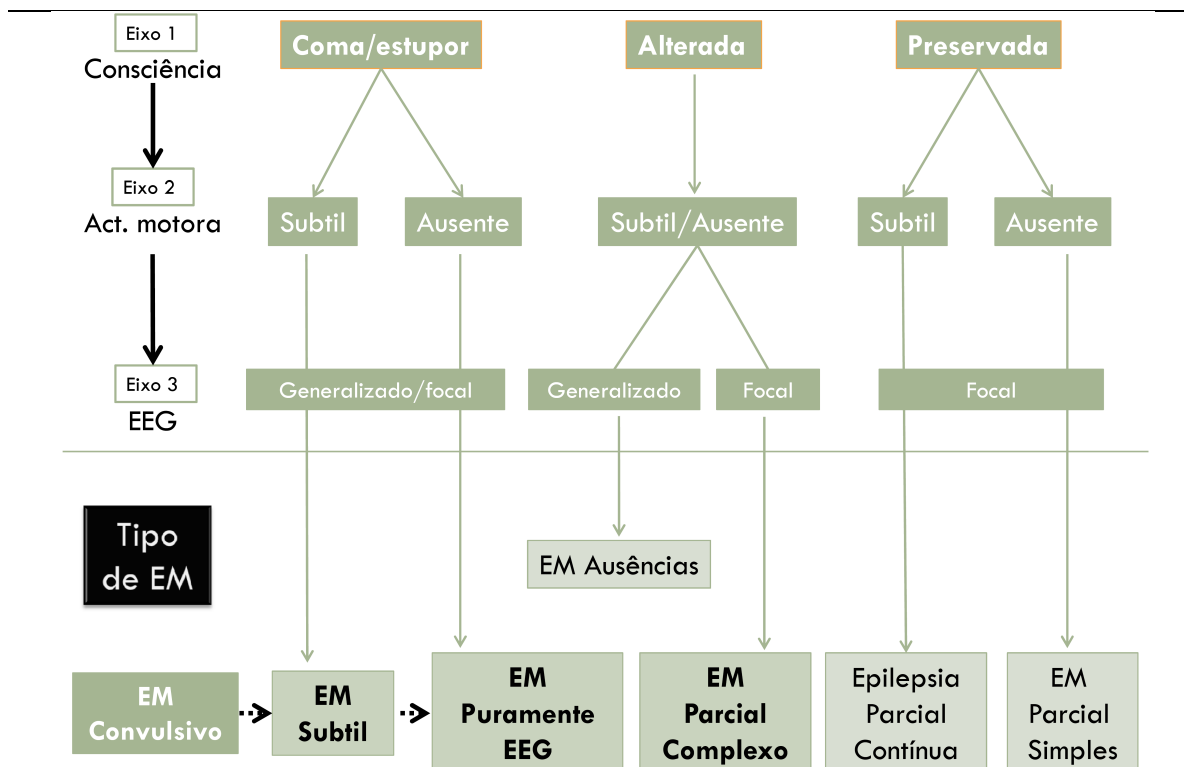
Eixo 3 - EEG

Presença de critérios electro-encefalográficos para EMNC²

- Actividade focal

- Actividade generalizada

Nota: Apurar a ocorrência de crises tónico-clónicas generalizadas prévias ao EMNC (EM subtil)



¹ Incluindo alteração da consciência e/ou comportamento e/ou atenção/cognição (Ferro, 2006)

² Beniczky S et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus (2013)

4. Morbilidade e Mortalidade

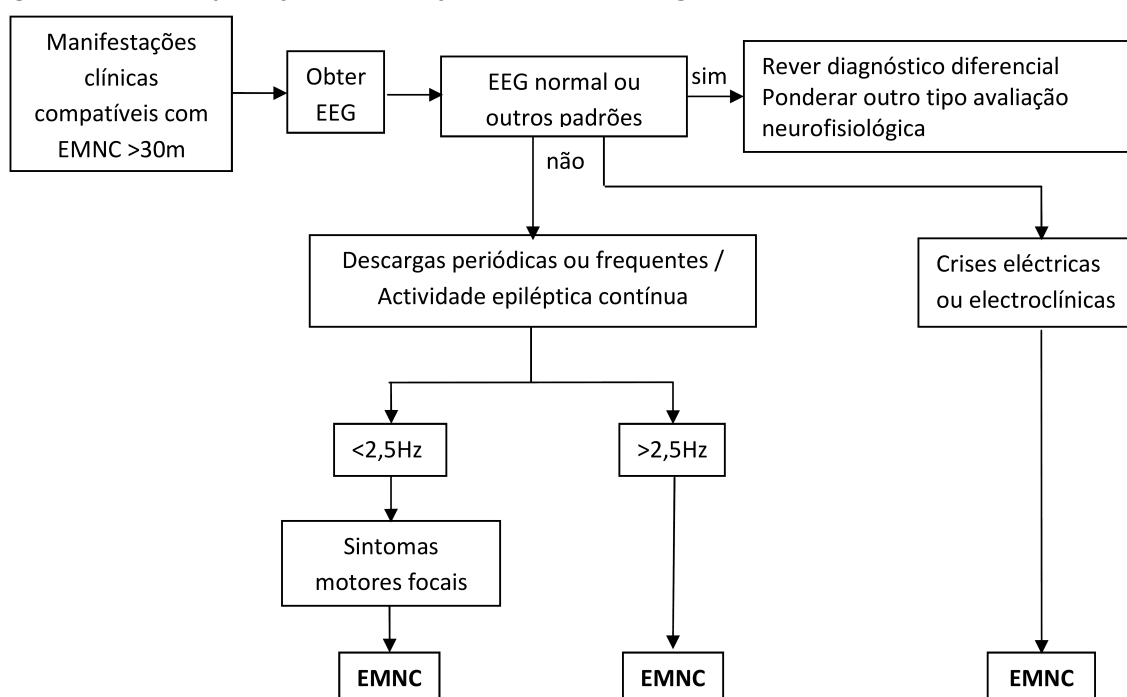
- Resposta à primeira terapêutica antiepiléptica em apenas 15% dos doentes com EMNC (Treiman et al, 1998)
- Evidência de que o EMNC poderá estar associado a lesão neuronal, particularmente nos casos de estado de mal subtil (Hosford, 1999)
- O estado de mal subtil está associado a mortalidade em 51% a 65% dos casos (DeLorenzo et al. 1996; Treiman et al. 1998)

5. Protocolo de atuação

Medidas gerais:

- Monitorização (SaO₂, parâmetros vitais, glicose capilar)
- Permeabilidade e proteção da via aérea e acesso endovenoso
- Administração de benzodiazepina (diazepam) como terapêutica antiepiléptica inicial
- História clínica, incluindo história medicamentosa (com particular atenção à possível suspensão de benzodiazepinas), exame objetivo geral, exame neurológico
- Determinar se foram observadas crises tónico-clónicas generalizadas - suspeita de EM subtil
- Ressuscitação nutricional: Tiamina (100 mg) seguida de dextrose (50 ml de soro dextrosado a 50%)
- Avaliação da etiologia/factores desencadeantes / complicações
- Pannel de avaliação laboratorial de triagem (vd. Anexo “perfil estado de mal convulsivo generalizado”)
- EEG
 - A primeira avaliação EEG deve ser efectuada assim que possível
 - Frequência de reavaliação a ponderar individualmente

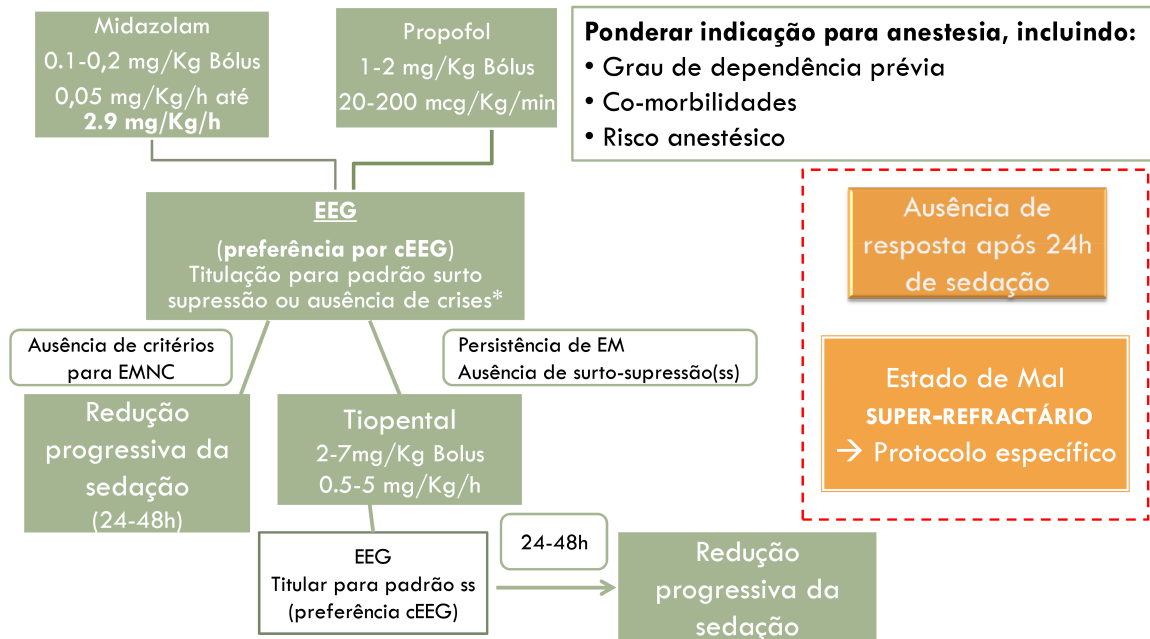
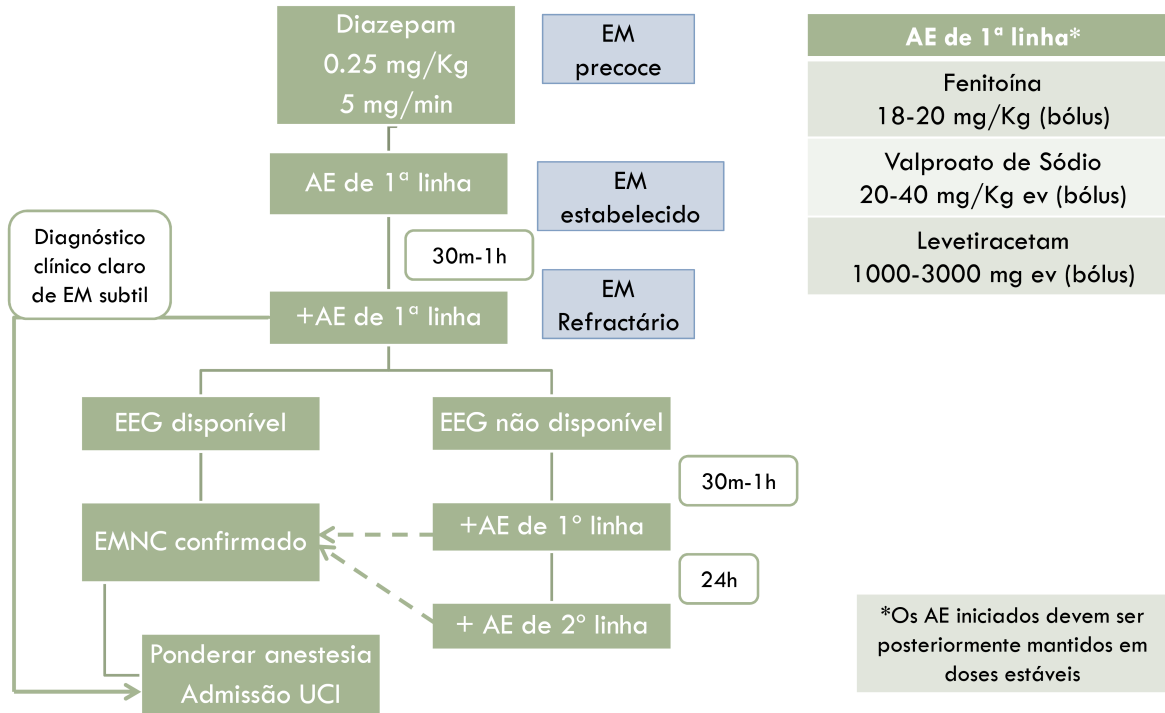
Algoritmo de interpretação da avaliação electroencefalográfica:



Adaptado de: P. Kaplan, F Drislane. *Nonconvulsive Status Epilepticus*. Demos medical publishing, 2009

- DIAGRAMAS RESUMO DOS PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS PARA OS DIFERENTES TIPOS DE EMNC

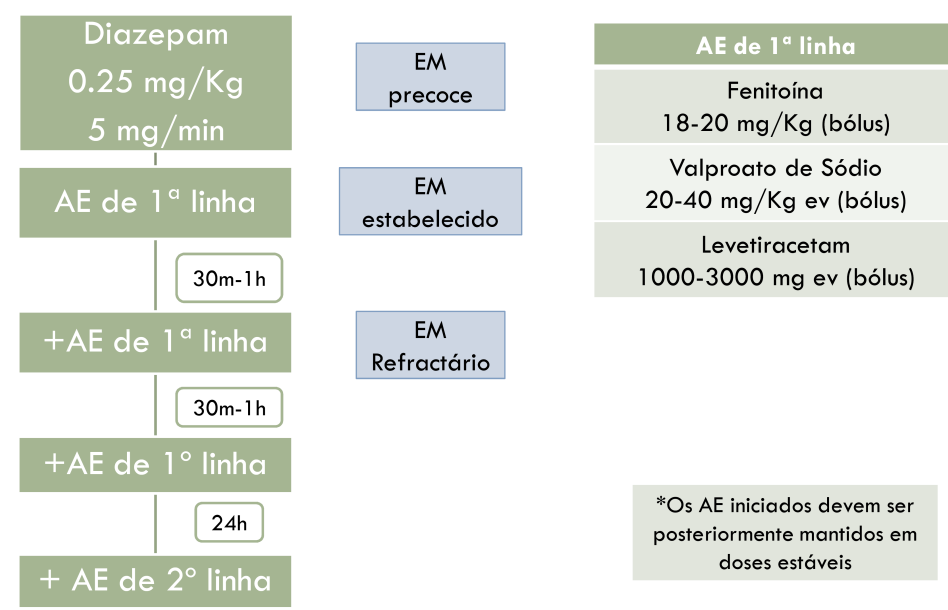
EM SUBTIL



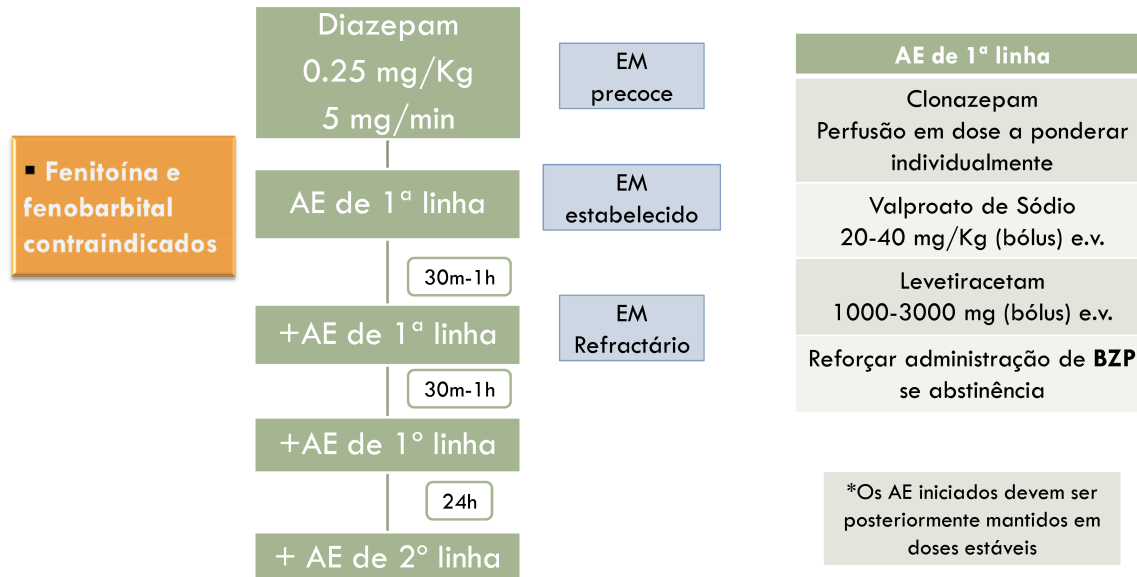
*Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus, Neurocrit Care. 2012

cEEG – monitorização EEG contínua

EM PARCIAL COMPLEXO (EMPC)



EM DE AUSÊNCIAS



Resumo das orientações disponíveis para terapêutica do estado de mal de acordo com as principais *guidelines* europeias e respetivo nível de evidência

Fase	Tipo de EM	Terapêutica	Orientações	Evidência EFNS	Evidência NCS
Inicial	EMC+EMNC	BZP	NCS+EFNS	Nível A	I-A
2ª Fase	EMC+EMNC	AE ev. não anestésico (VPA, PHT)	NCS+EFNS	Nível B	II-A
3ª Fase	EMC+EM subtil	UCI + Anestesia (MDZ, PO, TP)	NCS+EFNS	GPP	SR-VLQ
	EM PC refractário	+AE ev. não anestésicos (LEV, PB, VPA)	EFNS	GPP	

Legenda: EMC- estado de mal convulsivo; EMPC- estado de mal parcial complexo; UCI- Unidade de Cuidados Intensivos; NCS - Neurocritical Care Society; EFNS - european Federation of Neurological Societies; GPP - *good practice point*; SR-VLQ - *strong recommendation-very low quality*

- Resumo das características dos fármacos de primeira e segunda linha³

Fármaco AE	Dose de carga	Dose de manutenção	Efeitos adversos possíveis graves	Considerações	t ½* (h)
1ª linha					
Fenitoína (PHT)	18-20 mg/Kg ev pode ser dada dose adicional 5-10 mg/Kg	5-7 mg/Kg/dia dividido em tomas 8/8h (p.o. ou e.v.)	Hipotensão Arritmias	Apenas compatível com solução salina	22-36
Valproato de sódio (VPA)	Bólus: 20 mg/Kg ev (pode ser dada dose adicional de 20 mg/Kg)	30-60 mg/Kg/d dividido em tomas 6/6h	Hiperamoniémia Pancreatite Trombocitopenia hepatotoxicidade		5-20
Levetiracetam (LEV)	Bolus: 1000-3000 mg ev (2-5 mg/Kg/min ev)	Até 3 g/dia (p.o / ev)		Interações farmacológicas mínimas	6-8
2ª linha					
Diazepam⁴ (DZP)	0.10 mg/Kg ev até 10 mg ou 0.2 mg/Kg até 20 mg rectal	Perfusão: ponderação individual caso a caso Repetir bólus se necessário	Hipotensão Depressão respiratória	Agonista GABA Rápida redistribuição	20-100

³ Baseado nas “Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus” (Neurocritical Care Society, 2012), “EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult, EFNS” (2010) e Hirsch & Gaspard (2013)

⁴ Administrar sob vigilância de depressão respiratória. Garantir disponibilidade de ventilação invasiva.

Midazolam⁴ (MDZ)	0.2 mg/Kg até 10 mg (IM) 0.2 mg/Kg intranasal	Não aplicável Repetir bólus se necessário	Hipotensão Depressão respiratória	Rápida redistribuição Metabolização renal	1.8 -6.4
Fenobarbital (PB)⁴	20 mg/Kg ev Pode ser dada dose adicional 5-10 mg/Kg	1-4 mg/Kg/d (p.o / ev) dividido em tomas cada 6-8h	Hipotensão Depressão respiratória		53-118
Lacosamida (LCM)	200-400 mg IV em 5 minutos	400-600 mg/d ev (dividido em toma cada 12h)	Prolongamento PR hipotensão	Interações farmacológicas mínimas Experiência limitada	12-16
Topiramato (TPM)	100 mg 2id po/ng	400-800 mg/d po (dividido em 2-3 tomas diárias)	Acidose metabólica	Não disponível formulação ev	20-30
Clonazepam (CZP)⁴	1 mg IV (<0.25 mg/min). Dose total max. 10 mg		Depressão respiratória Hipotensão	Cuidado especial em idosos, glaucoma, DPOC	

* tempo médio de semi-vida de eliminação. Variação se insuficiência de órgão (responsável pela clearance do fármaco) e nas populações pediátrica e geriátrica

AE anestésico	Dose de carga e de manutenção (titular de acordo com o EEG)	Efeitos adversos graves	Considerações
Midazolam (MDZ)	Carga: 0.2 mg/Kg ev cada 5 min até max de 2mg/Kg (velocidade 2mg/min) Perfusão: 0.05-2 mg/Kg/h ev (de acordo com ref. 7 e 8, até 2.9 mg/Kg/h) Recorrência de crises: bólus 0.1-0.2 mg/Kg e aumentar perfusão 0.005-0.1 mg/Kg/h	Depressão respiratória hipotensão	Taquifilaxia após uso prolongado Rápida redistribuição Eliminação renal
Pentobarbital	Carga: 5-15 mg/Kg ev (dose adicional possível 5-10 mg/Kg) (infusão a < 50mg/min) Perfusão: 0.5-5 mg/Kg/h Recorrência de crises: bolus 5 mg/Kg e aumentar perfusão 0.5-1mg/Kg/h c/12h	Hipotensão Depressão respiratória Depressão cardíaca Ileus paralítico	Requer ventilação mecânica
Propofol (PO)	Carga: 1-2mg/Kg ev cada 5m até max. 10mg/kg Perfusão: 20-200 mcg/Kg/min (se >48h limitar a <80 mcg/kg/min) Recorrência de crises: bólus 1mg/Kg e titulação da perfusão ou aumentar	Hipotensão Depressão respiratória Insuficiência cardíaca Rabdomiólise	Requer ventilação mecânica Ajustar aporte calórico

Tiopental (TP)	perfusão 5–10 mcg/kg/min cada 5 min	Acidose metabólica Insuficiência renal	
	2-7mg/Kg (< 50 mg/min) Perfusão 0.5-5 mg/Kg/h Recorrência de crises: bólus de 1-2 mg/Kg e ajuste da perfusão em 0.5-1mg/Kg/h cada 12h	Hipotensão Depressão respiratória Depressão cardíaca	Requer ventilação mecânica Metabolizado em pentobarbital

Medidas de suporte e diagnóstico

- Terapêutica etiológica
- Terapêutica de factores agravantes

6. Referências

- Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, Brøgger JC, Trinka E. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013; 54 Suppl 6: 28-9
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus, *Neurocrit Care*. 2012; 17(1): 3-23
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996; 46(4): 1029-35.
- Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, Hirsch LJ, Mayer SA, Claassen J. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014; 82(4): 359-65.
- Ferro J, Pimentel J. *Neurologia - Princípios, Diagnóstico e Tratamento*, Lidel, 2006 (ISBN 9789727573684)
- Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013; 19 (3 Epilepsy): 767-94.
- Hosford DA. Animal models of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1999; 16(4): 306-13
- Kaplan P & Drislane F (eds). *Nonconvulsive Status Epilepticus*. New York: Demos Medical Publishing. 2009
- Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003; 61(8): 1035-6.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult. *Eur J Neurol*. 2010; 17(3): 348-55
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(12): 792-8.
- Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Omurtag A, Sinert R, Chari G, Malhotra S, Weedon J, Fenton AA, Grant AC. Prevalence of non-convulsive seizure and other electroencephalographic abnormalities in ED patients with altered mental status. *Am J Emerg Med*. 2013; 31(11): 1578-82

Anexo 1

Perfil de avaliação analítica urgente “Estado de Mal Convulsivo Generalizado”

1. Aceder à interface eletrónica de pedidos de análises do Hospital de Santa Maria
2. Urgência → Perfis → Estado de mal convulsivo generalizado
3. Retirar ou adicionar parâmetros conforme adequado, de acordo com o contexto clínico

Este perfil inclui as seguintes avaliações analíticas:

- Hemograma
- Creatinina, ureia
- Glicose
- Gases (electrólitos, oximetria, pH)
- Cálcio, Magnésio
- ALT, AST, bilirrubina total
- Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial activado (APTT)
- Proteína C reactiva
- Tóxicos na urina (opiáceos, anfetaminas, canabinóides, cocaína)
- Benzodiazepinas e antidepressivos tricíclicos na urina
- Doseamento de anti-epilépticos (fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital)