

ESTADO DE MAL CONVULSIVO

Protocolo terapêutico

CARLA C. BENTES, JOSÉ G. PIMENTEL

Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

O estado de mal convulsivo (EMC) é uma emergência médica cuja duração condiciona severamente o prognóstico, requerendo portanto, um tratamento precoce e eficaz.

Apresentamos o protocolo de tratamento do EMC proposto para o Hospital de Santa Maria. A definição escolhida permite o seu rápido tratamento, enquanto que o registo electroencefalográfico monitoriza a sua real eficácia. O protocolo é iniciado sempre que existe: *Actividade convulsiva, com 5 ou mais minutos de duração, ou Duas ou mais convulsões entre as quais a recuperação de consciência é incompleta*. Pretende-se parar a actividade convulsiva em menos de 30 minutos e interromper toda a actividade electroencefalográfica epileptiforme.

Os fármacos para o tratamento inicial do EMC são o lorazepam e a fosfenitoína, uma pródroga da fenitoína. O primeiro, pelo prolongado efeito terapêutico e o segundo, por permitir uma dose de administração idêntica, mas num espaço de tempo mais curto que a droga Mãe, pelas poucas complicações locais e sistémicas e ainda pela possibilidade de uma via intramuscular na terapêutica de manutenção.

No tratamento do estado de mal refractário são utilizados fármacos com rápido início de acção e rápida depuração plasmática, nomeadamente o midazolam ou o propofol. O pentobarbital é reservado para o EM refractário às terapêuticas anteriores, não só pela sua toxicidade cardiovascular, mas também pela sua longa duração

CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS.

Treatment protocol

Convulsive status epilepticus (CSE) is a medical emergency with a prognosis associated to its duration, claiming an early and effective treatment. The authors present the treatment protocol proposed at the Hospital de Santa Maria. The chosen definition of CSE allows its rapid treatment, and the electroencephalographic record the monitoring of its real efficacy. The treatment protocol is initiated whenever there are: *continuous seizures persisting for more than 5 min, or two or more seizures surveying without regain of consciousness between them*. The goal is stopping convulsive activity in less than 30 min and interrupting any epileptiform electroencephalographic activity.

The initial pharmacological treatment of CSE includes lorazepam and fosphenitoin, a phenitoin prodrug. The first is chosen by the longer duration of its antiseizure effect as compared with diazepam; the second allows the administration of an identical dose but in a shorter period of time as compared to the mother drug; besides, it has few local and systemic effects and can be given intramuscularly after stopping the CSE.

Drugs with a rapid clinical effect and rapid clearance, as midazolam and propofol should be used for treating refractory SE. Pentobarbital is the last anesthetic drug to be used because of its

de acção, condicionando a necessidade de ventilação mecânica prolongada.

Palavras-chave: Estado de mal convulsivo, Estado de mal refractário, terapêutica, protocolo, lorazepam, fosfenitoína, fenobarbital, midazolam, propofol, pentobarbital

INTRODUÇÃO

O estado de mal convulsivo (EMC) é uma emergência médica cuja duração condiciona severamente o seu prognóstico¹, requerendo portanto, um tratamento precoce e eficaz. A precocidade desta atitude depende de um correcto diagnóstico e da boa organização dos cuidados de saúde, enquanto a sua eficácia implica a monitorização electroencefalográfica e a utilização de formulações anticonvulsivantes parentéricas adequadas.

Neste manuscrito, que complementa outro no qual nos referimos aos aspectos fisiopatológicos e clínicos mais relevantes, descrevemos o protocolo terapêutico do EMC, realizado para ser adoptado no Hospital de Santa Maria. Pretende-se que ele possa ser submetido a uma avaliação sistemática da sua eficácia, recorrendo a uma folha de registo clínico e à monitorização electroencefalográfica (EEG). Secundariamente, pretendemos motivar os clínicos para o reconhecimento e tratamento precoce do EMC, dadas as importantes implicações prognósticas desta atitude¹.

Recorremos a uma definição prática de EMC², a saber: existência de *Actividade convulsiva, com 5 ou mais minutos de duração, ou Duas ou mais convulsões entre as quais a recuperação de consciência é incompleta*. Desta forma, sempre que estão cumpridos estes critérios, asseguramos a precocidade da terapêutica ao iniciar imediatamente o protocolo proposto.

Com a actuação protocolada, pretende-se, por um lado, Parar a actividade convulsiva (EM evidente) em menos de 30 min e, por outro, Interromper toda a actividade epileptiforme electroencefalográfica mesmo que clinicamente subtil (*EM Subtil*). Assim, e recorrendo à monitorização EEG é possível evitar ou interromper esta forma de EM de prognóstico muito reservado³⁻⁵.

FÁRMACOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DO EMC

O medicamento ideal para tratar o EMC na sua fase inicial, deve ter as seguintes características: 1º. Atingir rapidamente o sistema nervoso central (SNC); 2º. Rápido início de acção; 3º. Acção duradoura; 4º. Ausência de sedação; 5º. Segurança. Na prática, ele não existe. Muitos

adverse cardiovascular effects and long-lasting action which can delay weaning from ventilatory support.

Key words: Convulsive status epilepticus, refractory status epilepticus, treatment, protocol, lorazepam, fosphenytoin, Phenobarbital, midazolam, propofol, pentobarbital

são os fármacos utilizados em diferentes protocolos terapêuticos, mas nenhum deles com o perfil ideal.

TRATAMENTO INICIAL DO EMC

Na procura do fármaco mais eficaz, encontramos diferentes estudos, dificilmente comparáveis pela metodologia utilizada. Cinco deles, não controlados⁶⁻¹⁰, demonstram a eficácia da fenitoína em 40 a 90% dos casos e vinte e oito, também não controlados, mostram que o diazepam e o lorazepam são efectivos em 40 a 100% e em 60 a 100% dos casos respectivamente¹⁰⁻¹³. Dois estudos randomizados, duplamente cegos, não evidenciam diferença de eficácia nem entre o diazepam e lorazepam¹², nem entre o diazepam e o fenobarbital⁶. Contudo, os actuais protocolos terapêuticos do EMC¹⁴ dão primazia ao lorazepam em detrimento do diazepam pela sua menor lipossolubilidade, e, portanto, maior duração de acção, embora com igual eficácia no controlo do EMC.

Um recente estudo multicentrico e duplamente cego⁵ comparou a eficácia de 4 regimes terapêuticos do EMC, a saber: fenitoína *versus* diazepam e fenitoína *versus* fenobarbital *versus* lorazepam. Os resultados mostram uma diferença significativa entre as taxas de sucesso da terapêutica inicial do EMC, com uma clara vantagem do **lorazepam** endovenoso (EV) (64.9% no *EM evidente*) em relação à fenitoína (43.6% no *EM evidente*). Este dado, relaciona-se provavelmente com o facto do lorazepam permitir um menor tempo de infusão endovenosa (4.7 +/- 7.2 min *versus* 33 +/- 20.1 min para a fenitoína). Este trabalho revela ainda que o melhor regime terapêutico só é eficaz em cerca de dois terços dos doentes em *EM evidente* e em um quarto dos em *EM subtil*.

Um derivado lipossolúvel da fenitoína, a **fosfenitoína**, tem suscitado algum interesse na literatura¹⁵⁻²³ e de tal modo, que integra os recentes protocolos de tratamento do EMC¹⁴. Algumas razões são apontadas para a utilização da fosfenitoína em alternativa à fenitoína, entre elas a sua hidrossolubilidade, a possibilidade de administração em *bolus* EV, e por via intramuscular (IM) para manutenção da terapêutica, a menor toxicidade local e a evidência de menor

hipotensão como efeito acessório. A utilização da fosfenitoína levará, no entanto, e em muitos casos, à necessidade da sua substituição, quando em regime ambulatorio, por outro antiepiléptico, uma vez que a fenitoína não é actualmente um fármaco de primeira linha.

O ácido valproico endovenoso parece ser eficaz no EM parcial e generalizado^{24,25}, embora, em muitos doentes, sejam necessárias altas doses para o seu controlo. A recomendação deste fármaco como terapêutica de primeira linha no EMC necessita de estudos cegos e controlados que avaliem a latência da resposta à terapêutica e que comparem a sua eficácia com os fármacos habitualmente utilizados.

O **fenobarbital** é eficaz no tratamento do EMC mas não de forma significativamente diferente da do lorazepam, ou diazepam, seguido de fenitoína⁵. De facto, o fenobarbital só tem sido utilizado quando a terapêutica inicial falha e em unidades de cuidados intensivos (UCI)¹⁴, pelo receio dos seus efeitos secundários, nomeadamente depressão respiratória, alterações cardiovasculares e do estado de consciência. Num trabalho recente⁵ não foram, contudo, encontradas diferenças significativas na incidência de hipoventilação, hipotensão ou de perturbações do ritmo cardíaco, com as doses utilizadas de diazepam, fenitoína, fenobarbital e diazepam seguido de fenitoína.

TRATAMENTO DO EM REFRACTÁRIO

O EMC é refractário ao regime terapêutico inicial em cerca de 10 a 15 % dos doentes²⁶. Embora amplamente discutido²⁷, não existe consenso quanto ao melhor protocolo terapêutico para esta entidade de grave prognóstico. Apesar do coma barbitúrico ser muito efectivo no controlo desta situação, a sua alta morbilidade obriga a procurar tratamentos alternativos, igualmente efectivos mas menos tóxicos.

Neste sentido, alguns trabalhos²⁸⁻³⁰ descrevem o uso de **midazolam** em *bolus*, seguido de perfusão contínua EV, como uma medida terapêutica relativamente segura e efectiva. O midazolam tem a vantagem de ter uma depuração plasmática mais rápida que outras benzodiazepinas, e mesmo que o pentobarbital, permitindo uma avaliação precoce do doente, uma redução das complicações associadas e um menor tempo de estadia numa UCI. A sua eficácia, associada a uma menor morbilidade que o pentobarbital, permite incluir o midazolam na terapêutica inicial do EM refractário.

O **propofol** é um anestésico endovenoso com curta duração de acção, capaz de suprimir a actividade metabólica do SNC e com um efeito farmacológico semelhante às benzodiazepinas e barbitúricos nos receptores GABA-A. Stecker et al³¹ compararam o propofol com barbitúricos em

altas doses no tratamento do EM refractário. O estudo, embora com uma amostra reduzida, demonstrou que nos doentes que respondem ao tratamento, o propofol controla o EM refractário mais rapidamente (2.6 min) do que os barbitúricos em altas doses (123 min). Contudo, não foi encontrada diferença significativa no número de doentes que responderam aos dois tipos de terapêutica, nem no número médio de dias de ventilação mecânica ou de estadia na UCI. Impõe-se, portanto, não só uma amostra de maiores dimensões, mas também um estudo comparativo do propofol com o midazolam na terapêutica do EM refractário. Um argumento que tem sido utilizado contra o propofol é o seu efeito proconvulsivante³². Para tal, parece contribuir a descontinuação rápida da infusão de propofol³¹. Desta forma, a dose de manutenção deve ser sempre progressivamente diminuída (5%/hora).

O **pentobarbital** é um metabolito activo do tiopental, com uma potente actividade epiléptica, e, aparentemente, efeitos protectores cerebrais, no tratamento do EM. Embora de grande eficácia, a anestesia com pentobarbital deve ser reservada para o EMC refractário que não responde à terapêutica com midazolam ou propofol, devido à sua toxicidade cardiovascular condicionando hipotensão marcada^{33,34}. Um outro problema associado ao pentobarbital é a acumulação deste fármaco no tecido adiposo, o que prolonga o seu tempo de acção e a necessidade de ventilação mecânica^{33,34}.

PROTOCOLO TERAPÊUTICO DO EMC GENERALIZADO

A) Medidas gerais (realizadas inicialmente em simultâneo)

- Colocação de Tubo de Mayo ou nasofaríngeo
- Entubação orotraqueal e ventilação controlada, se sinais clínicos e/ou gasimétricos de insuficiência respiratória
- Entubação nasogástrica
- Monitorização dos sinais vitais
- Monitorização cardíaca e oximetria
- Monitorização EEG
- Canalização de veia
- Oxigénio a 100% (sonda nasal ou máscara)
- Administração EV de: 50 ml de dextrose a 50%¹ e 100 mg de tiamina²
- Exames laboratoriais³: hemograma; glicémia; ionograma; cálcio; gasimetria; TGO; TGP; bilirrubinas; ureia; creatinina; toxicologia; doseamento de antiepilépticos

¹ É discutível. Pode ser administrada só quando há evidência de hipoglicémia

² Devido à elevada frequência da abstinência alcoólica como factor etiológico do EM

- História clínica fornecida pelo acompanhante ⁴
- Exame Geral e Neurológico
- Iniciar terapêutica das complicações médicas associadas

B) Terapêutica farmacológica

Cada número corresponde a um passo a dar no tratamento se não houver resposta clínica ou electroencefalográfica ao anterior.

- 1º. **Fármaco:** Lorazepam
Dose IV: 0,1 mg / Kg , a 2 mg / min (na prática: 4-8 mg, no adulto)

Nota: Se EM for rapidamente reversível e a causa estiver corrigida não são necessários outros passos

- 2º. **Fármaco:** Fosfenitoína
Dose IV: 20 mg PE⁴ / Kg, a 150 mg / min

⁴ Equivalentes de fenitoína

- 3º. **Fármaco:** Fosfenitoína
Dose IV: 5 – 10 mg PE⁴ / Kg adicionais
Duração do tratamento: Independentemente da resposta a esta terapêutica, a fosfenitoína deve ser continuada, com dose de manutenção IM (igual à dose oral), dividida em duas tomas diárias

Nota: Se EM prolongado, ou alterações sistêmicas, graves passar directamente do 3º para o 6º tempo obviando o 4º e 5º

- 4º. **Tempo:** Entre 45-65 min
Fármaco: Fenobarbital
Dose IV: 20mg/kg, a 100mg/min (na prática: 700mg em 7 min, no adulto)

- 5º. **Tempo:** Entre os 65 e 75 min
Fármaco: Fenobarbital
Dose IV: 5-10 mg/Kg adicionais

- 6º. ANESTESIA (Internamento na UCI)

- 6.1. **Fármaco:** Midazolam
Dose IV: 0,2 mg/Kg seguido de 0,75 a 10 mg/ Kg/min Às 12h reduzir progressivamente (com controlo de EEG); Novo aumento por 12 h se necessário
Duração do tratamento: até 10 dias

OU

- 6.2. **Fármaco :** Propofol
Dose IV: 1mg/Kg durante 5 min, seguido, se necessário, de outro *bolus*;
 Posteriormente 2-10 mg/Kg/h
Duração do tratamento: Redução progressiva às 12h (5% da dose de manutenção/h) com controlo de EEG

- 6.3. **Fármaco:** PENTOBARBITAL
Dose IV: 10-15 mg/Kg durante 1 h, lento, seguido de 0,5-1 mg/Kg/h
Duração do tratamento: Suspender a infusão ao fim de 24h.

CONCLUSÃO

A definição de EMC permite que esta entidade seja tratada muito precocemente. Por outro lado, o registo electroencefalográfico monitoriza a evolução dinâmica do EM e do seu tratamento, evitando que este último seja interrompido prematuramente com consequente melhoria da sua eficácia.

Para além do tratamento farmacológico, não devem ser descuradas as medidas médicas gerais que permitem, não só, a manutenção das funções orgânicas vitais como, a correcção de factores etiológicos, a prevenção e o tratamento das complicações sistêmicas do EMC.

Para o tratamento inicial do EMC, foram escolhidos o lorazepam e a fosfenitoína. O primeiro porque tem um efeito terapêutico mais duradouro, a segunda porque permite a administração de uma dose menor em menos tempo, porque tem menos complicações locais e sistêmicas e porque viabiliza a via IM para terapêutica de manutenção. Para o tratamento do estado de mal refractário, o protocolo proposto utiliza fármacos com rápido início de acção e rápida depuração plasmática, como o midazolam ou o propofol. O Pentobarbital é reservado para o EM refractário pela sua toxicidade cardiovascular e longa duração de acção, condicionando a necessidade de ventilação mecânica prolongada.

Nota: Em Maio de 1999 a fosfenitoína foi introduzida no formulário terapêutico do HSM. Aguarda-se o mesmo para o lorazepam.

³ Permite evidenciar alterações metabólicas e hidroelectrolíticas corrigíveis, contraindicações para certos antiepilépticos, medicação antiepiléptica habitual

⁴ ter atenção para que o paramédico ou outro acompanhante não saia do serviço de urgência, antes deste procedimento

BIBLIOGRAFIA

1. TOWNE A, PELLOCK J, KO D, DE LORENZO R: Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35:27
2. LOWENSTEIN DH, BLECK T, MACDONALD RL: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40(1):120
3. TREIMAN DM, DEGIORGIO CMA, SALISBURY SM et al: Subtil generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1984; 25:653
4. TREIMAN DM: Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia* 1993; 34Suppl.1:S2
5. TREIMAN D, MEYERS P, WALTON N et al: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792
6. SHANER DM, MCCURDY AS, HERNING MO, GABOR AJ: Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38:202
7. WILDER BJ: Efficacy of phenytoin in the treatment of status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. *Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment*. Advances in Neurology. New York, Raven Press; 1983; 34:441
8. CRANFORD RE, LEPPIK E, PATRICK B, ANDERSON CB, KOSTICK B: Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology* 1979; 29:1474
9. LEPPIK E, PATRICK BK, CRANFORD RE: Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. *Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment*. Advances in Neurology. New York, Raven Press; 1983; 34:447
10. TREIMAN DM, DE GIORGIO CM, BEM-MENACHEM E et al: Lorazepam vs phenytoin in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Neurology* 1985; 35 suppl1:284
11. LEVY RJ, KRALL RL: Treatment of status epilepticus with lorazepam. *Arch Neurol* 1984; 41:605.
12. LEPPIK IE, DERIVAN AT, HOMAN RW et al: Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249:1452
13. GABOR AJ: Lorazepam versus phenobarbital: candidates for drug of choice for treatment of satus epilepticus. *J Epilepsy* 1990; 3:3
14. LOWENSTEIN DH, ALLDREDGE BK: Status epilepticus. *New Eng J Med* 1998; 338 N14:970
15. ELDON MA, LOEWEN GR, VOIGHTMAN RE et al.: Pharmacokinetics and tolerance of fosphenytoin and phenytoin administration intravenously to healthy subjects. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:5180
16. ELDON MA, LOEWEN GR, VOIGHTMAN RE et al: Safety, tolerance and pharmacokinetics of intravenous fosphenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 52:212
17. DUKES GE, DONN KL, BOUWER KLR et al: Comparison of venous irritation secondary to IV administration of phenytoin and ACC-9653, a phenytoin prodrug. *Pharmacotherapy* 1988; 8; 133
18. LEGARDA S, MARIA BL, MATSUA F et al: Safety, tolerance and pharmacokinetics of fosphenytoin, a phenytoin prodrug in status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 suppl 6 :60
19. RAMSAY ER, DE TOLEDO J: Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. *Neurology* 1996; 46suppl 1;S17
20. BOUCHER BAS, FELDER C, DEAN JC et al: Safety, tolerance and pharmacokinetics of fosphenytoin following IM and IV administration in neurosurgery patients. *Pharmacotherapy* 1996; 16:777
21. ALLEN FH, RUNGE JW, LEGARDA S et al.: Safety, tolerance and pharmacokinetics of intravenous fosphenytoin in status epilepticus. *Epilepsia* 1995; 36suppl 4:90
22. UTHMAN BM, WILDER BJ, RAMSAY RE: Intramuscular use of fosphenytoin; na over view. *Neurology* 1996; 46suppl1:S24
23. BROWNE TR: Fosphenytoin (cerebrix). *Clin Neuropharmacology* 1997; 20:1
24. GIROUD M, GRAS D, ESCOUSSE A et al: Use of injectable valproic acid in status epilepticus: a pilot study. *Drug Inves* 1993; 5:154
25. CZAPINSKI P, TERCYNSKI A: Intravenous valproic acid administration in status epilepticus. *Neurol Neurochirurg Polska* 1998; 32:11
26. LOWENSTEIN DH, ALLDREDGE BK: Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43:483
27. BLECK TP: Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1993; 21:955
28. KUMAR A, BLECK TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20:483
29. RIVIERA R, SEGNINI M, BALODANO A et al: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Car Med* 1993; 21:991
30. PARENT JM, LOWENSTEIN DH: Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994; 44:1837
31. STECKER MM, KRAMER TH, RAPS EC et al.: Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39 (1):18
32. MAKELA JP, IIVANAINEM M, PIENINKEROINEN IP et al: Seizures associated with propofol anesthesia. *Epilepsia* 1993; 34: 832
33. OSORIO I, REED RC: Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia* 1989; 30:464
34. YAFFE K, LOWENSTEIN DH: Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology* 1993; 43:895