

## Estado de Mal Epiléptico

Eliana Garzon\*

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

### RESUMO

**Introdução:** O estado de mal epiléptico (EME) é subdiagnosticado, especialmente as formas clínicas com sinais motores sutis ou apenas com alteração da consciência. É uma emergência neurológica que necessita diagnóstico imediato e a tratamento agressivo e para prevenir lesão neuronal. **Objetivos:** Revisar, discutir e propor protocolo para o tratamento desta condição. **Metodologia:** A literatura foi selecionada a partir de pesquisa nas bases de dados MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** Propomos um protocolo utilizando diazepam, fenitoína, fenobarbital, midazolam, tiopental e pentobarbital ainda nos casos refratários topiramato ou levetiracetam. **Conclusões:** Um protocolo estruturado para a investigação da etiologia e tratamento do EME é necessário e possibilita melhores chances de evolução dos casos.

**Unitermos:** Estado de mal epiléptico, estado de mal sutil, estado de mal não-convulsivo, monitorização por EEG contínuo.

### ABSTRACT

#### *Status epilepticus*

**Introduction:** Status epilepticus (SE) is an under recognized medical emergency, especially subtle SE or clinical presentation mostly with conscience disturbance (nonconvulsive SE). It is a medical emergency that requires immediate and aggressive diagnoses and treatment. **Objectives:** Review, discuss and a protocol suggestion for treatment. **Methodology:** Literature publication was selected from MEDLINE and PUBMED. **Results:** A protocol with diazepam, phenytoin, phenobarbital, midazolam, thiopental and pentobarbital, including topiramate and levetiracetam for refractory cases was proposed. **Conclusions:** A standardized protocol for SE work-up and treatment is useful and probably improves outcome.

**Key words:** Status epilepticus, subtle status epilepticus, nonconvulsive status epilepticus, continuous EEG.

## INTRODUÇÃO

O estado de mal epiléptico (EME) é uma emergência médica e classicamente definido como repetidas crises epilépticas ou uma crise epiléptica prolongada capaz de provocar uma condição duradoura e invariável. Para a prática diária, muitos autores adotam a chamada definição operacional utilizando o critério tempo e o estado de consciência. Nesta condição, a definição para EME é uma crise epiléptica com duração maior ou igual a 30 minutos ou repetidas crises de duração menor, porém sem recuperação da consciência entre as crises.

Dados precisos sobre a incidência de EME são difíceis de serem obtidos na população geral. O primeiro estudo populacional sobre EME realizado nos EUA<sup>1</sup> revelou incidência de cerca de 50 episódios de EME/100.000 habitantes/ano. Em relação às faixas etárias houve, neste estudo, uma distribuição bimodal, com um pico no primeiro ano de vida e outro em idosos com mais de 60 anos.<sup>1</sup>

A projeção destes números para a população brasileira sugere a ocorrência em torno de 90.000 casos de EME por ano. A taxa de mortalidade associada ao EME é muito variável, podendo atingir até 58% de óbitos, dependendo

\* Professora Doutora. Coordenadora do Serviço de Eletrencefalografia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.

Received June 20, 2008; accepted July 18, 2008.

da etiologia. É altamente dependente da etiologia e faixa etária acometida.<sup>2</sup>

O diagnóstico clínico não oferece dificuldades quando há manifestações motoras evidentes. Entretanto, sem manifestações motoras ou com sinais motores sutis, o diagnóstico pode ser muito mais difícil.

O EEG é fundamental para este diagnóstico e para seguimento, especialmente naqueles pacientes com EME refratário e em coma induzido. Nesse sentido é inadmissível que nos dias atuais a função cerebral, em situação clínica tão crítica, persista não merecendo a devida atenção e não sendo aplicadas tecnologias de monitorização tão simples e de fácil aplicabilidade como o EEG.

O imediato diagnóstico e a instituição precoce do tratamento favorecerão uma melhor evolução do paciente com menor possibilidade de lesão neuronal e conseqüentemente seqüelas. Três importantes itens devem estar em mente da equipe de atendimento: Determinação da etiologia, aplicação das medidas gerais de suporte a vida e tratamento farmacológico

### DETERMINAÇÃO DA ETIOLOGIA

Indivíduos com e sem história prévia de epilepsia podem apresentar EME. Naqueles com epilepsia a causa mais comum de EME é a interrupção abrupta do uso de drogas antiepilépticas (DAE). Lesões estruturais (acidente vascular cerebral, traumatismo craniano e tumores) alterações metabólicas (hipo ou hiperglicemia alterações nos níveis de cálcio, sódio, magnésio, fósforo, uréia e creatinina), intoxicações (teofilina, imipenem, isoniazida, clozapina, ciclofosfamida, fentanil, meperidina, propoxifeno, antibióticos endovenosos betalactâmicos e suspensão abrupta de drogas como benzodiazepínicos e barbitúricos) são causas de EME. Há ainda casos secundários a doenças ou infecções sistêmicas ou do sistema nervoso central como as meningites, encefalites e abscessos e uma pequena parte não terá causa definida.

Paralelamente ao tratamento medicamentoso deve-se investigar a etiologia do EME o mais precocemente possível, sendo recomendado um exame clínico minucioso à procura de infecções sistêmicas, exame neurológico, avaliação do fundo de olho, punção de veia calibrosa e coleta de material visando a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, VHS, PCR, glicemia, dosagem de sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio, dosagem sérica de anticonvulsivantes (se o paciente fizer uso de tais drogas), função hepática e função renal, gasometria arterial, urina rotina e "screening" toxicológico no sangue e na urina. Exames de imagem serão necessários para o diagnóstico de tumores, acidentes vasculares, abscessos, hematomas, etc. Havendo febre, evidência de otite, mastoidite, ou infecção em quaisquer outras estruturas da face ou rigidez de nuca, está indicada a realização de uma punção líquórica.

Recomenda-se ainda solicitar eletrocardiograma ou o uso de monitor cardíaco e EEG tão logo seja possível.

### MEDIDAS GERAIS

As medidas gerais são tão importantes quanto as farmacológicas específicas.<sup>3</sup> O paciente deve permanecer em leito com grades ou proteção lateral para que se evitem as quedas e traumatismo craniano. Durante a fase clônica deve-se inserir uma cânula de Guedel entre os dentes, prevenindo mordeduras e lacerações na língua. Deve ser constantemente aspirado para evitar aspiração e pneumonia aspirativa. Os sinais vitais e a temperatura devem ser monitorados freqüentemente e as vias aéreas mantidas desobstruídas, de modo a garantir uma ventilação adequada. Sempre que necessário deve-se proceder a intubação orotraqueal e oxigenação para prevenir a ocorrência de hipóxia.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Todo serviço de urgência deve ter um protocolo sistematizado para tratamento de EME<sup>4</sup> baseado nas recomendações vigentes na literatura.

Na impossibilidade da obtenção rápida dos níveis de glicose sangüínea, sugerimos iniciar por infusão intravenosa de 40 a 60 ml de glicose a 50% para adultos e 2 ml/kg de glicose 25% para crianças, ainda que haja história de diabetes mellitus, com o duplo intuito de impedir lesões neuronais decorrentes da hipoglicemia e interromper o EME se esta for sua etiologia. Caso ocorra a hiperglicemia poderá ser facilmente corrigida após a checagem dos resultados dos exames laboratoriais. Simultaneamente à infusão de glicose devem ainda ser injetados 100 a 250 mg de tiamina por via endovenosa (EV) em pacientes com história de etilismo, e de 50 a 200 mg de piridoxina em crianças menores de 18 meses de idade para o teste diagnóstico de uma condição metabólica rara, porém tratável com piridoxina, a dependência de piridoxina.

As drogas mais eficientes na fase aguda do EME são os benzodiazepínicos. Como não dispomos no Brasil de lorazepam que tem meia vida mais longa e é a droga indicada para o tratamento inicial do EME, iniciamos com diazepam.

O diazepam é usado em bolus e sem diluição, inicialmente na dose de 10 mg em adultos (não ultrapassar 40 mg) e 0,2 a 0,3 mg/kg em crianças, não excedendo a velocidade de infusão de 2 a 5 mg/min em adultos e 1 mg/kg/min em crianças. Os principais efeitos colaterais são depressão da consciência e depressão respiratória. O controle do EME pode ser obtido entre 1 e 10 minutos após a administração do diazepam.

Quando o acesso venoso encontra-se difícil, na sala de emergência, pode-se administrar as DAE utilizando as vias retal ou nasal. O diazepam pode ser aplicado por via retal, facilmente em crianças, sem diluição na dose de 0,3 mg/kg, infundindo através de um catéter bem fino de O<sub>2</sub>. Outra

via prática em pronto-socorro é a nasal. O midazolam pode ser instilado através de uma seringa de insulina em adultos (5-15 mg) e em crianças na dose de 0, 15 a 0,3 mg/kg.

A fenitoína deve ser utilizada na seqüência (Fig.1), mesmo que as crises já tenham sido abortadas em função da alta probabilidade de recidiva delas devido à curta meia vida dos benzodiazepínicos. A dose de ataque de fenitoína para adultos e crianças é de 15-20 mg/kg, em bolus, de preferência sem diluição. Caso seja necessário pode ser diluída em água destilada (AD) utilizando equipos de soro com filtros para a remoção dos grumos de precipitação. A velocidade de infusão não deve ultrapassar 50 mg/min em adultos, 25 mg/min em crianças e 20 mg/min em pacientes idosos. Os principais efeitos colaterais são arritmias cardíacas e hipotensão arterial. O controle do EME pode ser esperado entre 10 a 30 minutos da sua administração.

Nos casos resistentes pode-se utilizar doses adicionais de diazepam até a dose total de 30 a 40 mg em adultos e 0,4 a 0,5 mg/kg em crianças, enquanto se aguarda os efeitos da infusão da fenitoína.

Em crianças esta seqüência poderá ser modificada para fenobarbital em substituição à fenitoína, solução aquosa, e deve ser usado na dose de 10 a 20 mg/kg EV com a velocidade de infusão de 100 mg/min. Em altas doses os efeitos colaterais esperados são hipotensão arterial, depressão respiratória e depressão da consciência.

Se as crises persistirem define-se EME refratário.

### EME Refratário

Define-se EME refratário quando o mesmo não responde ao tratamento com as chamadas drogas de primeira linha, ou seja, benzodiazepínicos, fenitoína e fenobarbital.

Atualmente antecedendo o coma barbitúrico (tratamento clássico) o midazolam contínuo é geralmente tentado para o controle do EME.

O midazolam administrado continuamente com bomba de infusão é uma droga que recentemente tem sido considerada vantajosa pela eficácia em muitos casos<sup>5,6</sup> e em função da meia vida curta (1,5 a 3,5 horas). Como acontece com todos os benzodiazepínicos pode haver tolerância e ser necessário o uso de doses progressivamente mais altas que eventualmente demandam suportes ventilatório e circulatório. A dose preconizada é de ataque: 0,2 mg/kg para adultos e 0,15 mg/kg para crianças e manutenção de 0,05 a 2 mg/kg/h para adultos e crianças. A dose deve ser titulada com EEG com o objetivo de se determinar a dose ideal em que as crises eletrográficas são suprimidas.

Não havendo resposta com a administração de midazolam contínuo, o tratamento é o coma barbitúrico que pode ser feito com o pentobarbital sódico ou com o tiopental sódico e requer sempre intubação orotraqueal, ventilação e assistência em unidade de terapia intensiva (Fig. 1). O pentobarbital sódico tem meia vida entre 20 e 30 horas. A

dose de ataque para adultos e crianças é de 10-15 mg/kg administrados na velocidade de no máximo 50 mg/min. Em seguida instala-se a manutenção: 0,5 a 5 mg/kg/h. Bolus de 1 a 5 mg/kg até o EEG exibir surto-supressão podem ser necessários enquanto se titula a dose de manutenção. A dose deve ser titulada com o EEG com o intuito de manter surto-supressão (2 a 8 surtos por minuto).

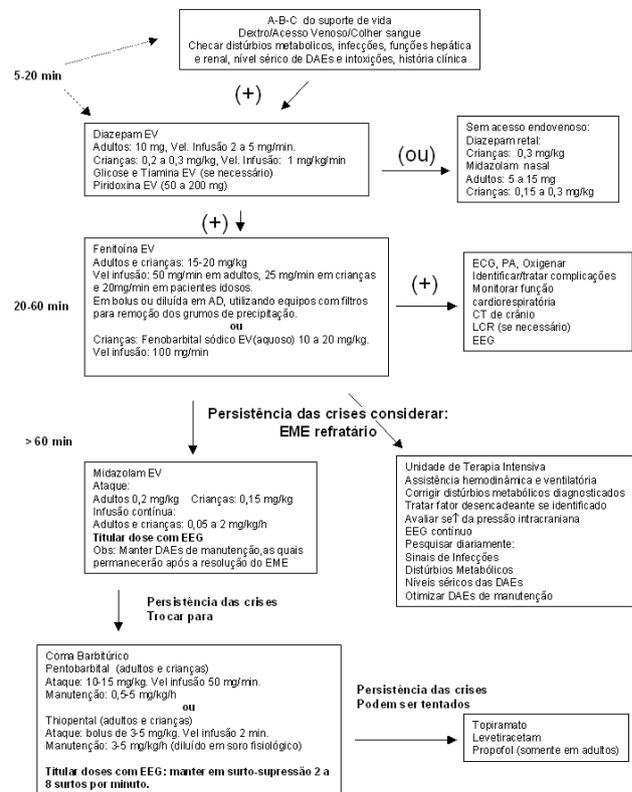


Figura 1. Abordagem para o EME.

O tiopental sódico tem menor efeito anticonvulsivante do que os barbitúricos de ação prolongada, porém tem como principal vantagem sua ação ultra curta, com vida média de 3 a 11 horas. Esta vantagem, entretanto desaparece na vigência de níveis séricos elevados, quando a vida média passa a ser de 18 a 36 horas. Preconiza-se para adultos e crianças a dose inicial de 3 a 5 mg/kg em 100 a 250 mg infundidos por via endovenosa em 2 minutos, seguida de infusão contínua na dose de 3 a 5 mg/kg/h, até que o EEG mantenha em surto-supressão (2 a 8 surtos por minuto). A solução deve ser preparada em soro fisiológico e não deve ser misturada com outras drogas. A solução torna-se instável quando exposta ao ar. As principais desvantagens são hipotensão arterial grave, sedação e depressão respiratória que requerem o uso prolongado de ventiladores e a permanência dos pacientes em unidades de terapia intensiva.

Outra opção de tratamento, se não houver sucesso com o coma barbitúrico, são os anestésicos. O propofol,

um anestésico geral de meia vida muito curta (30 a 60 minutos) e extremamente lipossolúvel, sendo sua taxa de penetração no cérebro unicamente dependente do fluxo sanguíneo cerebral. A dose preconizada (adultos e crianças) é de 2 mg/kg em bolus, por via endovenosa, podendo ser repetida se necessário. A dose de manutenção é de 2 a 10 mg/kg/h em infusão contínua, devendo ser reduzida tão logo seja possível para 1 a 3 mg/kg/h, também utilizando-se o EEG para atitulação.

A experiência com o propofol em EME refratário ainda é relativamente limitada, entretanto há um número de relatos favoráveis em relação ao seu uso.<sup>7,8</sup> Dentre as principais vantagens em relação aos barbitúricos estão rápida recuperação da consciência após sua interrupção e a reduzida influência nos parâmetros hemodinâmicos.<sup>9</sup> A ocorrência da síndrome da infusão do propofol, um colapso cardiocirculatório potencialmente fatal com acidose láctica, hipertrigliceridemia e rhabdomiólise limita o seu uso, especialmente em crianças pequenas. Outros efeitos colaterais indesejáveis são movimentos involuntários que podem ser confundidos com crises epilépticas ou ainda a possível ocorrência de crises provocadas pelo propofol.

Um estudo de revisão da literatura comparando-se a eficácia e efeitos colaterais entre pentobarbital, midazolam e propofol demonstrou que o pentobarbital foi a droga mais eficaz para o controle do EME refratário, embora também tenha sido a que mais freqüentemente causou hipotensão arterial. Em relação à mortalidade, nenhuma das três drogas apresentou diferenças significativas.<sup>10</sup>

Considerando ainda EME refratário, relatos de casos adicionando o topiramato após todas as tentativas habituais de controle terem falhado têm sido publicados.<sup>11,12,13</sup> Considerando que o topiramato é um anticonvulsivante com múltiplos mecanismos de ação, em receptores e canais iônicos, pode ser mais eficiente do que as drogas convencionais para o tratamento do EME refratário. A dose utilizada em adultos variam de 300 a 1600 mg por dia, em três doses diárias e em crianças de 2 a 12 mg/kg/dia. Os comprimidos devem ser amassados, diluídos em água e administrados por sonda nasogástrica. As doses são tituladas em um período de 24 a 72 horas.

Sendo o topiramato é um anticonvulsivante com múltiplos mecanismos de ação, atuando em receptores e canais iônicos, esta droga pode apresentar melhor eficácia do que as drogas convencionais nos casos de EME refratário.

Valproato endovenoso, ainda não aprovado pelo FDA para o tratamento do EME, também tem sido proposto como outra opção. Acredita-se ser tão efetivo quanto a fenitoína. A dose mais comumente relatada como efetiva fica em torno de 15 a 45 mg/kg em bolus (6 mg/kg/min) seguindo-se por infusão de 1 mg/kg/h. Em torno de 7% dos pacientes controlaram as crises durante a infusão ou dentro de 20 minutos.<sup>14,15</sup> Ainda não há estudos randomizados

adequados e até o momento, o valproato estaria indicado para aqueles que não responderam aos benzodiazepínicos, fenitoína ou fenobarbital ou ainda naqueles pacientes em estas drogas estariam contra-indicadas.<sup>16</sup>

O levetiracetam tem um largo espectro de ação e uma farmacocinética favorável a sua utilização no EME. Com mecanismos de ação desconhecidos e farmacodinâmica distinta das clássicas DAEs a formulação endovenosa apresenta bioequivalência à preparação oral.<sup>9</sup> Ainda não liberado pelo FDA para o EME também tem sido utilizado em pacientes que não apresentaram remissão das crises com tratamento convencional. As doses variaram de 500 mg a 3000 mg por dia e o controle das crises ocorre em um período de 12 a 96 horas.<sup>17, 18, 19, 20</sup> A experiência com levetiracetam ainda é muito limitada e mais estudos serão necessários para se avaliar a eficácia desta conduta em EME.

Outras alternativas para o EME refratário que não foram controlados com o coma barbitúrico incluem a lidocaína (dose de ataque de 1 a 2 mg/kg, em bolus, e dose de manutenção entre 1,5 a 3,5 mg/kg/h em adultos ou 6 mg/kg/h em crianças), os anestésicos halotano e isoflurano (requer a presença de anestesiológico, sendo sua inalação muitas vezes impraticável pela duração do EME que pode ser de horas ou dias) e o paraldeído (pode ser diluído em solução salina, em concentração entre 4 a 6%, doses de 0,1 a 0,15 ml/kg, por via endovenosa, ou ainda por via intrarretal, diluído em óleo vegetal 1:1 ou 2:1, dose de 0,3 a 0,5 ml/kg).

### Tratamento das Complicações

A acidose metabólica pode ser grave e deve ser imediatamente corrigida com bicarbonato de sódio, tendo sempre em mente que a administração deste representa uma carga adicional de sódio que poderá eventualmente piorar o edema cerebral e pulmonar. A hipotensão arterial pode agravar ainda mais a situação clínica deve ser corrigida à custa de agentes vasopressores, se necessário. Drogas antiarrítmicas poderão ser necessárias, sendo aconselhável que se faça monitorização do ECG até 24 horas após o EME estar sob controle. A hipertermia eventualmente associada aos EME convulsivos também pode funcionar como um fator agravante (podendo contribuir para o aumento da lesão cerebral) e deve ser combatida com antitérmicos e compressas de gelo sempre que necessário. A hipoglicemia que pode surgir na fase tardia do EME deve ser abordada com muita cautela, não devendo ser rotineiramente corrigida, a menos que seja muito intensa. Há evidências de que a hiperglicemia na fase tardia do EME pode acarretar maior grau de lesão cerebral e que leve hipoglicemia funcionaria até mesmo como um mecanismo de neuroproteção. Deve-se providenciar a desobstrução das vias aéreas e assegurar suporte ventilatório adequado. Em caso de pneumonia aspirativa antibióticos de largo espectro são freqüentemente

prescritos. Vários fatores podem comprometer a função renal incluindo a mioglobulinúria, hipóxia e hipotensão. Nos estágios iniciais da falência renal pode ser útil o uso de dopamina e manitol. Eletrólitos e função renal devem ser continuamente monitorados. Edema cerebral pode ocorrer secundariamente às lesões estruturais ou simplesmente decorrer da presença de crises prolongadas. Não há estudos clínicos avaliando a eficácia de esteróides ou manitol no EME, mas a administração de manitol ou metilprednisolona poderia ser considerada por um período de 24 horas, naqueles casos em que os exames de imagem comprovassem a ocorrência de significativo edema cerebral.

## REFERÊNCIAS

- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(4):316-25.
- Garzon E, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003;12:337-45.
- Shorvon SD. Emergency treatment of status epilepticus. In: Shorvon SD (ed). *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994, 175-312.
- Kälviäinen R. Status Epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia* 2007; 48(suppl 8):99-102.
- Kumar A, Thomas PB. Intravenous midazolam for treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20(4):483-7.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43(2):146-53.
- Mackenzie SJ, Kapadia F, Grant IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 1990;45:1043-5.
- McBurney J.W, Teiken PJ, Moon MR. Propofol for treating status epilepticus. *J Epilepsy* 1994;7(1):21-2.
- Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2007;48(suppl 8):52-5.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-53.
- Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003;44(10):1353-6.
- Towne AR, Garnett RN, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332-4.
- Silva-Filho HF, Martinez JVL, Palmini A, Gutierrez LCV, Veedu HK. Uso do topiramato em status epilepticus. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004;10(3):159-61.
- Trinka E, Dobesberger J, Brösner G et al. Treatment of status epilepticus. A retrospective analysis of 248 patients. *Epilepsia* 2006; 47(suppl 3):16.
- Larch J, Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence *Epilepsia* 2006;47(suppl 3):39
- Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(suppl 8):49-51.
- Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure* 2006;15(3): 137-41.
- Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):651-4.
- Kanake S, Gruener J, Hattemer K et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):588-9.
- Rüegg S, Naegelin Y, Hardemeier M et al. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008;12(3):477-80.

### Correspondência:

Eliana Garzon  
Rua Barata Ribeiro, 490, 11º andar, cj. 117  
CEP 01308-000, São Paulo, SP  
Tel.: 11 31235670  
e-mail: egarzon@uol.com.br