

COMISSÃO DE ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Estado de mal epilético:

Proposta de normais e recomendações no âmbito da LPCE

Coordenador da Comissão:

José Augusto Mendes-Ribeiro, Neurofisiologista, Centro Hospitalar de São João

Grupo de Trabalho:

Ana Patrícia Antunes, Interna de Neurologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Carla Bentes, Neurofisiologista, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Celeste Dias, Neurointensivista, Centro Hospitalar São João, Porto

Conceição Bento, Neurofisiologista, Hospitais da Universidade de Coimbra

Maria Manuel Campos, Neuropediatra, Centro Hospitalar de São João, Porto

Data da divulgação:

23 de Março de 2012 (v2)

INTRODUÇÃO

Na última década, o Estado de Mal Epiléptico (EME) mereceu uma renovada atenção da comunidade médica em geral (com destaque para os intensivistas) e da neurológica, em especial. Este interesse reforçado teve especial expressão nos três congressos médicos internacionais monotemáticos com o título “London-Innsbruck Colloquium on Acute Seizures and Status Epilepticus”, em 2007, 2009 e 2011. Uma sugestão contida em documento emanado do 1st London Colloquium on Status Epilepticus, em Abril de 2007 é a seguinte: *“All countries should have clear guidelines sanctioned by the national ILAE chapter, and other professional bodies, for the optimal treatment of SE”*. *Epilepsia vol. 49, nº7, 2008*.

A LPCE através da iniciativa e empenho do seu Presidente Dr. Francisco Sales criou Comissões de Trabalho dedicadas à tarefa de elaborar documentos contendo as recomendações para as boas práticas clínicas na Epileptologia. O EME constitui um dos aspectos clinicamente relevantes da Epileptologia a merecer uma Comissão de Trabalho dedicada.

A elaboração de Recomendações ou Normas de Orientação Clínica (NOCs) implicam uma prévia definição e delimitação rigorosa do objecto(s) de análise. Seguindo este princípio, abordaremos, os conceitos/definição de crise (prolongada)/Estado de Mal Epileptico (EME) e sua classificação e etiologia e exploração do cenário/contexto clínico típicos de ocorrência das crises/EMEs (extra-hospitalar ou pré-hospitalar vs intra-hospitalar, no S.U., nas Enfermarias, nas UCIs), as estratégias diagnósticas racionais de causas, comorbilidades, complicações cerebrais e outras sistémicas, por fim o tratamento em termos de protocolos/fluxograma de acções terapêuticas, incluindo as competências específicas no uso das medicações intravenosas.

Na estratégia diagnóstica de crise/estado de mal, o *primeiro nível de abordagem* inclui a questão: **Trata-se mesmo de uma crise epiléptica?** A resposta a esta pergunta implica o domínio dos diagnósticos diferenciais. Outra questão relevante neste primeiro nível de diagnóstico:- **É mesmo a primeira crise epiléptica?** Grandes séries de casos consecutivos⁴ indicam que muitos doentes que se apresentam no S.U. com uma crise tónico-clónica generalizada (crise convulsiva generalizada) tiveram crises de ausência, mioclónicas, parciais simples ou complexas prévias não diagnosticadas, tais como uma sensação intensa de “deja-vu”, uma sensação súbita de medo, desconforto epigástrico ascendente, cheiro ou gosto estranho, dificuldades breves de linguagem. Este raciocínio remete-nos para uma reformulação da mesma pergunta, expressa de outro modo: - **O doente tem história de Epilepsia pré-existente? E que tipo de Epilepsia?** ou trata-se de facto de crise *de novo?*, devendo sublinhar-se uma vez mais que esta última tem em quase metade dos casos um significado sintomático agudo, mas pode ser a primeira crise de uma epilepsia *de novo*. *O segundo nível de*

abordagem na nossa estratégia é: - **A crise permanece em curso? Se sim, há quanto tempo?** Se a crise clinicamente cessou, o doente recupera a consciência e tem funções mentais normais, sem actividade convulsiva focal. Se o doente se mantém em coma ou com funções mentais alteradas, obriga a activar a estratégia de abordagem de estado de mal, podendo configurar-se o diagnóstico de estado de mal não convulsivo, fornecendo uma indicação formal para a realização de EEG e sendo mandatória a identificação de sinais clínicos e electroencefalográficos de persistência não convulsiva do Estado de Mal, na forma prolongada/EME.

I. NORMA

1. Definição epidemiológica: Crise epiléptica única com duração >30 minutos ou crises recorrentes em >30 minutos, sem recuperação da consciência entre as crises.
 2. Definição operacional: crise convulsiva tónico-clónica generalizada, contínua, com duração superior a 5 minutos (no adulto ou criança com idade superior a 5 anos) ou duas ou mais crises durante as quais o doente não recupera a consciência de base".
 3. Existem tantos tipos de estados de mal, quantos os tipos de crises. Basicamente e para efeitos de prática clínica, o estado de mal divide-se em convulsivo e não convulsivo, significando que no **tipo convulsivo** observa-se actividade motora tónico-clónica, ou seja, *convulsiva* e no **tipo não convulsivo**, não se observa, ou melhor, não se identifica actividade motora de tipo convulsivo, pelo menos *major* (vidé Anexo I: Classificação EEG e Clínica de EMEs).
 4. No *diagnóstico diferencial*, devem considerar-se entre outras as seguintes hipóteses: Encefalopatia metabólica, Acidente isquémico transitório, Aura da Migraine, Amnesia pós-traumática, Confusão pós-ictal prolongada, Perturbações psiquiátricas (estados de fuga, psicoses), Intoxicação ou Privação de substâncias de abuso, Amnésia global transitória (vidé Anexo II).
 5. O estado de mal pode ocorrer *em doente com epilepsia* preexistente ou apresentar-se *de novo* podendo ser a primeira manifestação de uma Epilepsia, mas na maioria dos casos são o sintoma agudo de uma patologia cerebral subjacente - crises ou o estado de mal epiléptico sintomático agudo. A primeira crise pode também ser um sintoma remoto de uma afecção neurológica no passado (em particular, TCE e AVC), podendo o tempo de latência ser de décadas.
-

6. Em face de um EME, a investigação etiológica é mandatária e as causas mais frequentes podem encontrar-se no Anexo III e no anexo IV uma tabela dos medicamentos que podem desencadear ou contribuir para o EME.
 7. O início precoce do tratamento (protocolado) é de facto vital para o tratamento bem sucedido (“tempo é cérebro”) mediante a aplicação ativa de um protocolo escrito de tratamento de EME, com o objectivo de prevenção de lesão cerebral. Se não está disponível um acesso intravenoso, então outras vias de administração (bucal, intranasal e rectal) enquanto continuam os esforços para estabelecer linhas intravenosas.
 8. O tratamento deve ser orientado segundo **um protocolo escrito definido em fases ou estádios** (prehospitalar, hospitalar, EME precoce/1ª linha de tratamento, EME estabelecido/2ª linha de tratamento, EME refractário/3ª linha de tratamento e EME superrefratário/4ª linha de tratamento) e com um cronograma bem definido (Anexos V e VI). Em termos práticos, de acordo *Shorvon 2008* (no protocolo criado no *London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus*) [90, 91], o estado de mal pode ser subdividido em três fases ou estádios, dependendo do tempo de evolução e da resposta aos tratamentos efectuados: Estádio 1 ou Estado de mal precoce (0 – 10/30 minutos); Estádio 2 ou Estádio de mal estabelecido (10/30 – 60 minutos); Estádio 3 ou Estado de mal refractário (>60 minutos). Apresenta-se um protocolo farmacológico de tratamento do EME no adulto (Anexo V), com menção do nível de recomendação, segundo a definição de classes de evidência, baseada na classificação proposta pela EFNS (Anexo VI). Uma tabela dos fármacos (anestésicos e não anestésicos) utilizados no tratamento do EME pode consultar-se no Anexo VII.
 9. **A avaliação dos sinais vitais e assegurar o funcionamento adequado das vias áreas, respiração e circulação sanguínea** (na sigla inglesa, ABC) são as medidas urgentes iniciais (Recomendação de Boas Práticas). **Devem ser tomadas medidas gerais imediatas**, Ventilação e Oxigenação, Medição da pressão arterial e Monitorização cardíaca, Acesso Venoso, Glicémia capilar, Avaliação analítica: Hemograma, Electrólitos, Função renal e hepática, Doseamento de tóxicos, Níveis de anti-epilépticos, Gasimetria (Recomendação de boa prática).
 10. **Devem ser administradas: Tiamina 100 mg EV + Glucose 50% 50 mL EV** (*Alcoolismo e/ou Desnutrição*), **Glucose 50% 50 mL EV**; (*Se Glicémia capilar <60 mg/dL*), **Piridoxina 50-200 mg EV** (*Terapêutica com isoniazida*), **Sulfato de magnésio 4-6 g EV 15 min ou 2x5g IM**
-

(Manutenção: 1-3 g/h EV ou 5 g IM 4/4h (máximo 40 g/d) (*Eclâmpsia e Porfíria*) (*Recomendação de boa prática*). (Anexo VII)

11. O tratamento do estado de mal em adultos **em contexto pré-hospitalar** com benzodiazepinas por via endovenosa (lorazepam 2 mg ou diazepam 5 mg) é recomendado (*Recomendação de Nível A*). As benzodiazepinas endovenosas são seguras quando administradas por paramédicos [88, 90] e logicamente pelos médicos do INEM. Em contexto extra-hospitalar/pré-hospitalar, quando não existem recursos e uma equipa treinada em reanimação cardio-respiratória, a terapêutica com benzodiazepinas não endovenosas pode ser uma opção, principalmente nos doentes com epilepsia conhecida com tendência para crises epilépticas agudas repetitivas. As opções disponíveis são o **diazepam rectal, midazolam bucal ou midazolam intra-nasal para cessação das crises e prevenção da sua recorrência. (recomendação de nível A).**

12. No **tratamento do estado de mal generalizado na fase precoce em adultos em contexto hospitalar**, dois estudos clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados e de dupla ocultação, sugeriram que o lorazepam endovenoso deve ser considerado um anti-epiléptico de primeira linha, com uma eficácia semelhante à associação de diazepam+fenitoína (por via endovenosa) [3] (*Evidência científica de classe I*), e o diazepam endovenoso [4] (*Evidência científica de classe II*). **Em recomendação**, existe argumentação suficientemente sólida a sustentar a preferência pelo Lorazepam IV (recomendação de nível A) em desfavor do Diazepam IV (recomendação de nível B) ou mesmo Diazepam + Fenitoína/Fosfenitoína, sendo esta última opção porém uma opção terapêutica sustentada na evidência (recomendação de nível A). É consensual, o que está espelhado nos protocolos de tratamento de EME praticados por todo o mundo (Estados Unidos e Europa), que os fármacos de 2ª linha são os fármacos IV: **fosfenitoína, fenitoína**, (recomendação de nível A), **fenobarbital** (recomendação de nível A) e mais recentemente **Valproato** (recomendação de nível B), **Levetiracetam** e ainda mais recentemente **Lacosamida** (estes dois últimos com base em casos clínicos) Porém, não existe evidência científica de classe I suficientemente robusta para recomendar um fármaco em detrimento dos outros. As recomendações Europeias (ILAE: International League Against Epilepsy) acrescentaram o ácido Valpróico (20-30 mg/Kg, 10mg/Kg/min) e o Levetiracetam (30-40 mg/Kg, 300 mg/min) ao grupo da Fenitoína e Fosfenitoína no tratamento de 2.ª linha do estado de mal, baseando-se no entanto apenas em estudos de classe IV. (European Guidelines for Status epilepticus treatment, que resultaram do 1.º Colóquio sobre status epiléptico em Londres em 15 de Fevereiro de 2007)¹⁰³.

13. Para efeitos de prática clínica, considera-se o estado de mal é refractário o EME resistente a anti-epilépticos de primeira linha (benzodiazepinas) e de segunda linha (fenitoína, fenobarbital ou ácido valpróico), considerando ou não um determinado período de tempo, que classicamente é de 60 minutos.
 14. Com base no achado de que o estado de mal se torna cada vez mais refratário à terapêutica com o tempo e com o número de anti-epilépticos usados [11, 111], a indução de coma com fármacos anestésicos, principalmente, barbitúricos (Tiopental na Europa e Pentobarbital nos Estados Unidos, sendo preferível este último, vidé Fundamentos), propofol ou midazolam, está presentemente recomendada após a falência (ou ineficácia) dos anti-epilépticos de segunda linha (Recomendação de boa prática) [108].
 15. O EME super-refratário define-se como o EME que se prolonga ou recorre após as 24 horas volvidas desde o início da terapêutica anestésica, incluindo aqueles casos em que o EME recorre no período de redução ou retirada do anestésico (Shorvon 2011). O EME apresenta-se na lógica da definição prévia como (fármaco)resistente às primeiras três linhas de tratamento. Nesta fase é aconselhável mudar para outro anestésico de 3ª linha e titular outro fármaco de 2ª linha. Outras estratégias terapêuticas menos frequentes, para controlo destes estados de mal super-refratários, têm sido descritas em casos clínicos ou pequenas séries [123] ou artigos de opinião. Não existem ensaios controlados ou aleatorizados nesta matéria. Em conclusão, tentar um outro anestésico intravenoso da 3.ª linha não usado (Midazolam, Propofol ou Tiopental) ou a adição de outro anestésico intravenoso (Quetamina, Lidocaína, Paralaldeído ou etomidato) ³³ é o próximo passo terapêutico crítico nesta fase de Estado de Mal refractário.
 16. Este plano terapêutico deve complementar-se com uma estratégia de administração de fármacos antiepilepticos através da sonda nasogástrica, ou IV , iniciada uma vez declarado Estado de Mal , com o objectivo de assegurar níveis terapêuticos destes fármacos, como base de segurança para a retirada (desmame) dos anestésicos EV. Preferivelmente, estes antiepilepticos não devem ter interacções farmacológicas, nomeadamente com medicação concomitante e devem ter a propriedade de que a dose terapêutica eficaz seja administrada em período mais breve possível (poucos dias) (Recomendação de boa prática).
 17. Uma vigilância e tratamento adequados devem ser dados **às complicações cerebrais, sistémicas/metabólicas, autonómicas/cardiorespiratórias**, especialmente no EME nas
-

fases refratária e super-refratária (a chamada fase II: descompensação) (Recomendação de boa prática clínica).

II - CRITÉRIOS

- a) **A definição operacional de ESTADO de MAL proposta por Lowenstein, Bleck e Macdonald** ¹¹ é “crise convulsiva tónico-clónica generalizada, contínua, com duração superior a 5 minutos (no adulto ou criança com idade superior a 5 anos) ou duas ou mais crises durante as quais o doente não recupera a consciência de base”. **Os doentes com risco elevado de crises prolongadas/estado de mal epilético serão:** 1) doentes com crises sintomáticas agudas, 2) com alterações neurológicas pré-existentes; 3) crianças recém-nascidas ou lactentes; 4) os muito idosos e 5) doentes com história prévia de crises prolongadas, ou crises múltiplas em salva, entre outros. **Um conceito muito relevante é o de que um estado de mal convulsivo pode evoluir, para um estado de mal não-convulsivo (subtil ou subclínico)** sobretudo se o tratamento é insuficiente. Neste caso as manifestações clínicas são irreconhecíveis como epiléticas, reduzindo-se a mioclonias subtis focais da face ou dos membros, ou movimentos oculares nistagmóides. Sublinha-se que o diagnóstico de estado de mal não convulsivo não pode ser deduzido apenas por persistência de alterações da consciência, atendendo ao facto de que o coma prolongado pode ser iatrogénico (farmacologicamente induzido) ou provocado pela etiologia subjacente (doença neurológica ou sistémica)².
- a) O EME pode classificar-se segundo **critérios electroencefalográficos ou clínicos** (Anexo I). O anexo VIII pormenoriza o diagnóstico electroencefalográfico, expondo com detalhe por exemplo os critérios de diagnóstico de crise electrográfica/EME electrográfico.
- b) No **diagnóstico diferencial do EME** é fundamental e geralmente suficiente a correlação entre os aspectos clínicos e electroencefalográficos. Ocasionalmente outros exames complementares podem ser úteis. O diagnóstico de estado de mal convulsivo é geralmente linear, mas o chamado pseudo-estado de mal caracterizado por crises não epiléticas psicogénicas prolongadas, deve considerar-se mandatoriamente como diagnóstico diferencial ^{55,56}. Num estudo realizado numa Neuro-UCI quanto ao diagnóstico dos doentes transferidos para continuação de tratamento de Estado de Mal epilético verificou-se que cerca de 50% dos casos eram devidos a pseudo-estado de mal ou a coma induzido farmacologicamente ⁵⁶. No diagnóstico de crise/Estado de Mal epilético, especialmente se baseados apenas em critérios clínicos, devem considerar-se entre outros no diagnóstico diferencial as seguintes hipóteses: Encefalopatia metabólica, Acidente isquémico transitório, Aura da Migraine, Amnesia pós-traumática, Confusão pós-ictal prolongada, Perturbações

psiquiátricas (estados de fuga, psicoses), Intoxicação ou Privação de substâncias de abuso, Amnésia global transitória (Vidé Anexo II para lista pormenorizada de diagnósticos diferenciais)

- c) Na abordagem do EME, deve ser investigada exaustivamente **a etiologia principal e factores precipitantes e/ou agravamento**, sendo mandatário a pesquisa activa das seguintes causas mais relevantes, entre outras, sem prejuízo do início precoce da terapêutica (vide também ANEXO III para incidência de crises/EME nas diferentes patologias e ANEXO IV para fármacos *proconvulsivantes*):

i. Se há uma Epilepsia prévia conhecida considerar:

1. **Suspensão ou redução da terapêutica antiepiléptica:** má compliance; associação de terapêutica indutora enzimática; redução da absorção dos fármacos ingeridos (vómitos, diarreia), ...
2. Modificação da terapêutica antiepiléptica: 'cross over' em curso ou recente ...
3. **Intercorrência médica e/ou tóxica:** toma de fármacos proconvulsivantes; consumo ou privação de álcool ...
4. **Agravamento paradoxal por certos antiepilépticos**, (CBZ, DPH, VGB, GBP, TGB), em particular no caso de EM ausência no contexto de uma epilepsia generalizada idiopática.
5. Todas as etiologias consideradas para os EME inaugurais.

ii. Se se trata de um EME inaugural considerar:

1. **Alterações metabólicas e/ou tóxicas:** hipoglicémia, hiponatrémia, hipocalcémia, intoxicação medicamentosa; consumo de drogas ilícitas ...
 2. **Lesão cerebral aguda estrutural:** vascular (isquémica ou hemorrágica); hipóxica, infecciosa; traumática ...
 3. **Lesão cerebral sub-aguda estrutural:** tumoral; infecciosa ...
 4. **Lesão cerebral sequelar:** geralmente associada a intercorrência médica
 5. **Privação de benzodiazepinas; impregnação crónica de fármacos psicotrópicos** se EM ausência de novo no idoso
-

6. **Forma de apresentação de uma epilepsia** (diagnóstico de exclusão)

iii. **Nas Unidades de Cuidados Intensivos**, com frequência as crises originam-se ou são precipitadas por co-morbilidades, sendo múltiplas as complicações da doença crítica, que aumentam a predisposição para crises²:

1. **hipoxia/isquemia**;
2. **toxicidade de fármacos ou drogas** (antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos, broncodilatadores, anestésicos locais, imunossuppressores, cocaína, anfetaminas);
3. **privação de fármacos ou drogas** (álcool, opióides, benzodiazepinas, barbitúricos);
4. **infecção e febre**;
5. **alterações metabólicas** (hiponatremia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipomagnesiemia, hipofosfatemia, disfunção hepática/renal);
6. **sequelas cirúrgicas (craniotomia)**.

iv. Na investigação da crise ou crises recorrentes ou mesmo EME, a identificação cuidadosa de fármacos pró-convulsivantes que baixam o limiar da crise convulsiva é mandatória (Vide ANEXO IV). Salientam-se:

1. Metilxantinas (Aminofilina e Teofilina)
 2. Carbapenems (Imipenem > Ertapenem > Meropenem) por antagonismo sobre os receptores GABA⁵¹. O Doripenem parece não ter acção proconvulsivante⁵¹.
 3. Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina) sobretudo se em associação com xantinas e AINE's.
- d) O tratamento deve ser feito com base em critérios clínicos e iniciar-se o mais rapidamente possível. uma vez que a probabilidade da sua resolução com a terapêutica inicial diminui há medida em que se atrasa o início do tratamento anti-epiléptico. Esta relação entre a duração do estado de mal antes do tratamento anti-epiléptico e a resposta à terapêutica de primeira linha foi posta em evidência num estudo retrospectivo sobre o tratamento do estado de mal convulsivo generalizado e não convulsivo em adultos [46.] O diagnóstico electrofisiológico (EEG) é inquestionavelmente importante mas não deve atrasar o tratamento. Este postulado aplica-se também aos outros exames complementares de diagnóstico. Assim, o emergencista tem de certificar-se que o doente está em estado de mal tónico-clónico e que crises

repetitivas e prolongadas ocorreram. Uma crise tónico-clónica generalizada única, com recuperação completa, não exige tratamento agudo.

e) Nesta matéria das crises prolongadas/EME, uma abordagem racional será a definição de um programa de acção escrito com os seguintes níveis articulados ou concertados:

- i. Manutenção da eficácia da via aérea, respiração, circulação (ABC adequada);
- ii. Cessaçãõ da crise/eME e prevençãõ de recorrência;
- iii. Princípios de tratamento e monitorizaçãõ
- iv. Terapêutica de 1ª linha
 1. Prehospitalar (papel dos cuidadores e do INEM)
 2. Intrahospitalar
- v. Diagnóstico e início de terapêutica da causas potencialmente letais, em especial as tratáveis, e ainda mais premente se a cura exige um diagnóstico precoce.
- vi. Abordagem do EME refractário e super refractário.
- vii. Avaliação e tratamento de complicações e comorbilidades

f) Sem prejuízo do início precoce do tratamento, são mandatórias as seguintes medidas, que devem ser executadas por um médico implicado na emergência aguda:

- i. Colheita de uma breve história relevante, incluindo quaisquer antecedentes pessoais ou familiares de crises ou epilepsia;
 - ii. Medicações em uso e alergias a medicamentos;
 - iii. História de outras doenças ou sintomas (por exemplo, febre)
 - iv. A história deve servir de base para a investigação em simultâneo E de forma articulada de uma causa (vide Diagnóstico Etiológico/Etiologias comuns)
 - v. Sinais vitais:
 1. Pressão sanguínea: excluir encefalopatia hipertensiva e choque
 2. Temperatura: excluir hipertermia ou hipotermia (sepsis)
-

3. Pulso: excluir arritmia cardíaca iminente fatal

- vi. Realização de um exame físico/neurológico rápido e dirigido, especialmente para sinais de traumatismo, sinais de irritação meníngea ou infecção sistémica/sepsis, edema da papila, sinais neurológicos focais, evidência de doença renal, hepática ou metastática.
 - vii. Pela linha intravenosa já estabelecida, colheita de sangue para glicemia sérica, cálcio, electrólitos, funções hepática e renal, hemograma completo, VS, hemoculturas e toxicologia e níveis de antiepilépticos (com base na história disponível)
 - viii. Colheita de urina para toxicologia (se indicado)
 - ix. Avaliar gases arteriais
 - x. Monitorização cardíaca/ECG, monitorização tensional, respiratória (frequência respiratória), saturação de oxigénio através de oximetria de pulso antes e durante a administração da medicação.
 - xi. Punção Lombar (mandatória se sinais de irritação meníngea ou hipertermia de causa não determinada), a não ser que a causa das crises esteja já determinada ou sinais de hipertensão intracraniana ou sinais neurológicos focais.
- g) Actualmente, apenas existe evidência científica de classe I na fase inicial do tratamento do estado de mal (Lorazepam IV ou Diazepam IV+Fenitoína ou Fosfenitoína IV), mas cerca de 20-40% dos casos necessitam de tratamento anti-epiléptico subsequente [92]. A decisão de continuar com um anti-epiléptico não anestésico IV (Fenitoína, Fosfenitoína, Valproato, Levetiracetam ou Lacosamida) ou iniciar tratamento com um anestésico (Tiopental, Midazolam ou Propofol) é, por isso, individualizada. Os principais factores que afectam esta decisão estão relacionados principalmente com a gravidade do estado de mal e com as características do doente: Tipo de estado de mal, Causa do estado de mal, Idade do doente, Comorbilidades do doente, Prognóstico. **A escolha de um dos três fármacos anestésicos deve basear-se na experiência individual, pois não há informação baseada na evidência que mostre uma superioridade significativa de qualquer destes fármacos. Deve porém tomar-se em consideração na escolha do anestésico as suas características gerais, eficácia, reacções adversas, vantagens e desvantagens** ¹¹². Uma revisão sobre o tratamento do estado de mal refractário, incluindo o pentobarbital, propofol e midazolam [24], avaliou e comparou os dados de 193 doentes a partir de 28 estudos retrospectivos (*Evidência científica de classe IV*). O pentobarbital, comparativamente ao propofol e midazolam, foi o mais eficaz

a prevenir uma crise a curto prazo (8% versus 23%, $p < 0,01$) e na fase de manutenção (12% versus 42%, $p < 0,001$) e houve uma menor necessidade de alterar o anestésico por falta de controlo das crises (3 versus 21%, $p < 0,001$), mas associou-se a mais eventos hipotensivos (77 versus 34%, $p < 0,001$). Pelo contrário, **o midazolam quando comparado com o propofol e pentobarbital, associou-se mais frequentemente a crises na manutenção ($p < 0,001$), a alteração para outro anestésico diferente ($p < 0,01$), mas a hipotensão foi menos frequente ($p < 0,001$)**. No entanto, na maioria dos estudos, o pentobarbital foi titulado para obtenção de um padrão de surto-supressão no EEG (pentobarbital 79, propofol 8), enquanto o propofol e o midazolam foram titulados para obtenção de supressão de crises electroencefalográficas (midazolam 43, propofol 13 e pentobarbital 3).

Uma estratégia de tratamento de Estado de Mal Refractário descrita por Andrea Rossetti ¹¹⁹ inclui a associação do Propofol com Clonazepam infusão EV 4 mg (2-8 mg)/dia, o que permite baixar as doses de Propofol (4,8 mg/Kg/h), menor incidência de reacções adversas e taxa de sucesso de tratamento de EM refractário de 67%.

- h) Uma vez iniciada a terapêutica com anti-epiléptico anestésico, em que se deve basear a titulação desse anestésico? As estratégias terapêuticas não são homogêneas, e as recomendações dos peritos são muito variáveis: 1) Midazolam ou propofol para eliminar actividade epiléptica no EEG por 12-24 horas [108]; 2) Propofol ou barbitúricos titulados para um EEG surto-supressão por pelo menos 12 horas [117]; 3) Propofol, barbitúricos ou midazolam titulados para surto-supressão ou controlo das crises no EEG por 24 horas [118] ou 24-48 horas [23]. 4) Propofol, barbitúricos ou midazolam para atingir surto-supressão no EEG durante 12-24 horas [119]; 5) Propofol e barbitúricos titulados para surto-supressão no EEG e midazolam titulado para supressão de crises eléctricas [88].
- i) O EME super-refractário apresenta-se como (fármaco)resistente às primeiras três linhas de tratamento. Nesta fase é aconselhável mudar para outro anestésico de 3ª linha e titular outro fármaco de 2ª linha. Outras estratégias terapêuticas menos frequentes, para controlo destes estados de mal super-refratários, têm sido descritas em casos clínicos ou pequenas séries [123] ou artigos de opinião. Não existem ensaios controlados ou aleatorizados nesta matéria. Uma proporção não negligenciável de doentes com Estado de Mal refractário (cerca de 20 %) não responde mesmo a terapêutica de 3.ª linha, e continuam a estar em Estado de Mal, muito frequentemente Estado de Mal não convulsivo. Estes doentes estão geralmente em estado muito crítico, não só pelo Estado de Mal, mas também em virtude da patologia subjacente (encefalopatia epiléptica ou doença sistémica grave). Nesta fase, não há uma

terapêutica estandardizada (4.ª linha), recorrendo-se a diferentes abordagens terapêuticas para “salvar” o doente do Estado de Mal refractário,^{23,112,120,121}. Estes tratamentos adicionais incluem acrescentar um segundo anestésico intravenoso contínuo ou outro fármaco endovenoso (Fenobarbital¹²², Ácido Valpróico ou Levetiracetam) ou expandir a terapêutica entérica (por sonda nasogástrica), com múltiplos fármacos antiepiléticos, como por exemplo o Topiramato¹²³⁻¹²⁵. Este plano terapêutico deve integrar e complementar a estratégia de administração de fármacos antiepiléticos através da sonda nasogástrica, iniciada pelo menos uma vez declarado Estado de Mal refractário, com o objectivo de assegurar níveis terapêuticos destes fármacos, como base de segurança para a retirada (desmame) dos anestésicos EV. Preferivelmente, estes antiepiléticos não devem ter interações farmacológicas, nomeadamente com medicação concomitante e devem ter a propriedade de que a dose terapêutica eficaz seja administrada em período mais breve possível (poucos dias).

j) No EME nas fases refratária e super-refratária (a chamada fase II: descompensação), é mandatória uma avaliação mandatória de:

i. **Alterações cerebrais**

1. Falência da auto-regulação cerebral;
2. Hipoxia;
3. Hipoglicemia;
4. Baixa da concentração do lactato
5. Falência energética
6. Edema cerebral e hipertensão intracraniana.

ii. **Complicações sistémicas/metabólicas**

1. Hipoglicemia;
 2. Hiponatremia;
 3. Hipo/hipercaliémia;
 4. Hiper-capnia;
-

5. Acidose respiratória e metabólica/Acidose láctica;
6. Disfunção renal (por rabdomiólise/mioglobulinúria) e hepática;
7. Coagulopatia de consumo; coagulação intravascular disseminada;
8. Falência multiorgânica;
9. Rabdomiólise, mioglobulinúria
10. Leucocitose sangue e LCR.

iii) Complicações autonómicas, cardiovasculares e respiratórias

1. Hipertermia
 2. Vômitos
 3. Incontinência
 4. Hipóxia sistémica
 5. Hipotensão/choque
 6. Arritmia cardíaca
 7. Falência cardíaca (de alto débito) e respiratória (edema pulmonar, embolismo pulmonar, colapso respiratório, falência cardíaca)
 8. Pneumonia (de aspiração).
-

III - FUNDAMENTAÇÃO

- a) Uma crise com duração igual ou superior a 30 minutos é indiscutivelmente prolongada para ser classificada como estado de mal epilético, definição aceite internacionalmente desde há décadas e baseada em estudos animais dos anos 1970s e 1980s, que revelaram lesões cerebrais significativas após 30 minutos de actividade epilética contínua, mesmo com controlo da pressão sanguínea, respiração e temperatura⁵⁻⁷. Porém, a maioria das crises epiléticas são autolimitadas: têm uma duração inferior a 2 minutos, mesmo sem intervenção terapêutica⁸. As crises prolongadas associam-se a uma progressiva farmacorresistência, que é proporcional à duração da crise ou estado de mal epilético.^{9,10} Estas observações inspiraram uma definição operacional de EM em que o critério duração é muito mais breve que os 30 minutos. Pormenorizando, a maioria das crises epiléticas termina em um ou dois minutos, tal como demonstrado numa análise de vídeo-EEG, na qual a duração máxima de um total de 120 crises epiléticas tónico-clónicas secundariamente generalizadas em 47 doentes foi de 108 segundos (intervalo entre 16-108 segundos, média de 62 segundos) [114]. A cessação espontânea, sem qualquer intervenção terapêutica, torna-se menos provável quando as crises epiléticas duram mais do que 5 minutos, e quanto mais prolongada for a crise, maior é a dificuldade em resolvê-la com anti-epiléticos, e maior o grau de lesão neuronal. Se a maioria das crises terminam espontaneamente em poucos minutos, uma definição conceptual de EM seria a falência dos mecanismos inibitórios, que normalmente terminam a crise. Este conceito é consistente com dados epidemiológicos que identificam um subgrupo de doentes com predisposição para crises prolongadas¹²
- b) **A incidência de estado de mal** varia de 10 a 40/100.000/ano em estudos de base populacional³⁷⁻⁴⁴, sendo ainda mais alta no idoso > 65 anos 40-60/100.000/ano. Prevê-se um aumento destes últimos casos presentes nos SU atendendo ao aumento progressivo da longevidade, sendo a esperança média de vida à nascença na população de Portugal de 79,20 anos para ambos os sexos, de 76,14 anos para os homens e de 82,05 anos para as mulheres, segundo as Tábuas de Mortalidade para o triénio 2008/2010 divulgadas pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) em Maio de 2011. No triénio anterior, de 2006 a 2008, a esperança média de vida era de 75,49 anos para os homens, 81,74 para as mulheres e 78,70 para ambos os sexos (www.ine.pt). O neurologista e o intensivista/neuro-intensivista enfrentarão o desafio crescente dos casos de estado de mal no idoso.
- c) O EME refractário representa cerca de 30% dos estados de mal^{45,46}.

- d) O estado de mal não convulsivo é surpreendentemente comum, ocorrendo em 8 % dos doentes comatosos nas UCIs³⁶ e em 37% dos doentes com perturbação de consciência ou alteração de estado mental clinicamente não explicáveis⁴⁷.
- e) **As causas de Estado de Mal** podem variar de população para população e hospital para hospital. Os estados de mal sintomáticos agudos constituem 40 % de todos os estados de mal epiléticos, sendo clinicamente útil o conhecimento em pormenor da sua etiologia. Porém, a primeira causa comum a três estudos^{37,38,39} foram *baixos níveis séricos da medicação antiepilética* por não aderência terapêutica em doentes com epilepsia crónica (25 a 34% dos casos), mas há discrepâncias, tais como a doença cerebrovascular e a hipoxia que constituem uma proporção mais alta de casos nos estudos de DeLorenzo³⁸ (22-23% e 12%, respectivamente), em comparação com o estudo de Lowenstein³
- f) **A prestação de cuidados de urgência/emergência tem o objectivo de garantia da integridade dos funções vitais.** Nesta linha de acção, impõem-se as seguintes considerações que corporizam o racional:

Preservar a homeostasia é essencial para a prevenção de lesões / sequelas cerebrais. É tão vital maximizar o fornecimento de oxigénio e glicose ao cérebro, através da manutenção da pressão sanguínea, fluxo sanguíneo cerebral e gases sanguíneos normais, como é vital reduzir as necessidades metabólicas cerebrais, pela supressão ou redução das crises e pelo controlo da hipertermia²³.

Perante uma situação de estado de mal, deve avaliar-se a **patência e segurança da via aérea e oxigenação, efectuar monitorização cardiovascular e administrar-se oxigénio.** Hipoxemia e acidose respiratória são indicações para intubação na maioria dos casos²³.

A obtenção de um acesso intravenoso é o passo seguinte e colheita de sangue para hemograma, electrólitos, ureia, creatinina, glicose, rastreio toxicológico e em doentes com história de crises, deve identificar-se na história qual ou quais medicamentos antiepiléticos administrados e fazer a determinação sérica dos níveis dos antiepiléticos ou rastreio de antiepiléticos doseáveis.

Uma infusão de soluto salino isotónico deve ser iniciado. Se não for possível determinar a glicemia ou se suspeita de hipoglicemia (racional: a hipoglicemia pode precipitar estado de mal, que é prontamente reversível) deve administrar-se imediatamente 50 ml de glicose a 50% de forma empírica.

A tiamina (100 mg) deve ser dada, com a glicose (racional: a infusão de glicose aumenta o risco de encefalopatia de Wernicke em doentes susceptíveis).

Após a administração de oxigénio, deve fazer-se a monitorização dos gases sanguíneos, para garantir uma oxigenação adequada. Inicialmente acidose, hipertermia e hipertensão não necessitam de correcção específica, pois são achados frequentes no Estado de Mal inicial (fase de compensação) e resolvem com o tratamento geral pronto e eficaz.

- g) **As recomendações contidas neste documento no que respeita à elaboração de um protocolo de tratamento farmacológico de EME tiveram como ponto de partida** as últimas recomendações terapêuticas do estado de mal generalizado em adultos da *European Federations of Neurological Societies* (EFNS), publicadas em Novembro de 2009 [88], e do *Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus*, publicadas em 2008 [90] e actualizadas em 2011 [91]. As recomendações terapêuticas da EFNS consistem numa actualização das recomendações de 2006 (pesquisa de 1966 a 2005), através de uma revisão da literatura de 2005 até Janeiro de 2009 (pesquisa de artigos na língua inglesa, na MEDLINE e EMBASE, com os termos *status epilepticus* combinado com “*randomised controlled trial*”, “*multicentre study*”, “*meta analysis*” and “*cross over study*”; pesquisa na *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e nos sítios da Organização Mundial de Saúde, Liga Internacional contra a Epilepsia e Academia Americana de Neurologia). O “*Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus*” sumariza as conclusões de um *workshop* entre epileptologistas Europeus, decorrido no primeiro *London Colloquium on Status Epilepticus*, em Abril de 2007, documento que foi aprovado pela *Commission on European Affairs (CEA) of the International League Against Epilepsy* (ILAE). O objectivo desta conferência foi delinear opções terapêuticas de diferentes tipos de estado de mal e identificar aspectos médicos e regulamentares que necessitassem de medidas no contexto europeu. Esta conferência foi seguida de dois outros colóquios, *Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus*, em 2009 e em 2011. A partir destas conferências, entre peritos europeus em epilepsia, foi construído uma proposta de protocolo terapêutico.
- h) Nas presentes recomendações expõem-se as várias opções terapêuticas no tratamento do estado de mal epileptico. Um algoritmo de abordagem, construído com base na literatura, resume essas opções terapêuticas e os respectivos níveis de recomendação. Em seguida, são apresentados os principais estudos nos quais essas recomendações se fundamentam, e a sua respectiva classe de evidência, baseada na classificação proposta pela EFNS (ANEXO V) [112].
-

- i) **O tratamento do estado de mal convulsivo generalizado deve ser iniciado o mais precocemente possível**, uma vez que a probabilidade da sua resolução com a terapêutica inicial diminui há medida em que se atrasa o início do tratamento anti-epiléptico. Esta relação entre a duração do estado de mal antes do tratamento anti-epiléptico e a resposta à terapêutica de primeira linha foi posta em evidência num estudo retrospectivo sobre o tratamento do estado de mal convulsivo generalizado e não convulsivo em adultos [46]. O tratamento de primeira linha consistia em fenobarbital ou fenitoína a 15 mg/kg precedida ou não de benzodiazepinas. Neste estudo verificou-se que, se o tratamento se iniciasse dentro de 30 minutos, o estado de mal era controlado com o tratamento de primeira linha em 80% dos doentes, enquanto se o tratamento fosse iniciado duas horas ou mais após o início do estado de mal, a sua resolução descia para 40%. De uma forma geral, os doentes que responderam à terapêutica de primeira linha, tiveram uma duração do estado de mal antes de iniciarem a terapêutica anti-epiléptica, significativamente inferior aos não respondedores ($0,7 \pm 0,7$ horas versus $1,08 \pm 1,41$ horas, $p=0,05$). Por outro lado, vários estudos clínicos têm demonstrado uma relação entre a duração das crises e a mortalidade [108, 113]. A maioria das crises epiléticas tem início na comunidade. Para a terapêutica anti-epiléptica inicial ser instituída o mais precocemente possível, deveria ser iniciada por pais, cuidadores, paramédicos ou preferencialmente por médicos do INEM.
- j) **O tratamento pré-hospitalar do EME convulsivo generalizado apoia-se em evidência robusta** que inclui um estudo clínico prospetivo, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo, que mostrou que administração endovenosa extra-hospitalar de benzodiazepinas por paramédicos, foi superior ao placebo (Evidência científica *classe I*) [2]. Duzentos e cinco adultos com crises convulsivas generalizadas prolongadas (≥ 5 minutos) ou recorrentes sem recuperação do estado de consciência, receberam, por via endovenosa, lorazepam 2 mg, diazepam 5 mg ou placebo. Uma dose idêntica era repetida se recorrência ou manutenção da crise epilética por ≥ 4 minutos. O estado de mal tinha terminado na admissão hospitalar em 59,1% dos casos tratados com lorazepam, 42,6% dos casos tratados com diazepam e 21,1% dos casos tratados com placebo ($p=0,001$). Não houve diferença significativa entre a eficácia do lorazepam e o diazepam endovenoso para tratamento pré-hospitalar do estado de mal, mas a probabilidade do estado de mal estar resolvido na chegada ao serviço de urgência foi 1,9 vezes superior para o grupo do lorazepam comparado com o grupo do diazepam (OR=1,5 IC=0,8-4,4, 95%). Complicações (hipotensão, arritmia cardíaca e necessidade de suporte ventilatório) foram menos frequentes no grupo do lorazepam (10,6%) e diazepam (10,3%) comparativamente ao grupo placebo 22,5%) ($p=0,08$). Casos de

mortalidade a curto prazo foram mais baixos no grupo das benzodiazepinas (lorazepam 7,7% e diazepam 4,5%) comparado com placebo (15,7%) ($p=0,08$). *Em conclusão, as Benzodiazepinas são seguras e eficazes no tratamento do estado de mal epilético em adultos quando administradas por paramédicos em contexto extra-hospitalar. Lorazepam parece ser melhor que o diazepam endovenoso.*

O **diazepam por via rectal** é o anti-epiléptico mais frequentemente usado no tratamento de crises epiléticas agudas em contexto pré-hospitalar, principalmente na idade pediátrica. Observações clínicas de doentes institucionalizados, em contexto hospitalar ou no domicílio, sugeriram que o diazepam administrado por via rectal reduz a duração das crises, previne a recorrência ou ambos [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,73, 74]. A importância destes estudos é, no entanto, difícil de avaliar porque são estudos retrospectivos, não aleatorizados ou não ocultos e sem definição rigorosa do “*endpoint*”. A maioria destes estudos apenas incluiu crianças, e a extrapolação dos seus resultados para a idade adulta não é possível. Por outro lado, os estudos referem-se ao tratamento de crises agudas recorrentes e não abrangem a definição de estado de mal.

Os dados clínicos mais robustos sobre o uso de diazepam rectal em adultos baseiam-se em três estudos clínicos prospectivos, aleatorizados, duplamente ocultos, controlados por placebo, no tratamento de crises epiléticas agudas repetitivas. Estes estudos demonstraram que o diazepam rectal foi mais eficaz que o supositório placebo na prevenção de recorrência de crises epiléticas em doentes com tendência para crises epiléticas em salvas [47, 48, 63].

No primeiro estudo verificou-se que o diazepam 20 mg oral ou rectal através de supositório de rápida libertação foi melhor que o placebo a prevenir crises epiléticas repetitivas em doentes adultos que têm tendência para episódios de crises em salvas [48]. Dos vinte e dois doentes que receberam um supositório de diazepam/placebo, 17 tiveram uma recorrência após a administração do tratamento em pelo menos uma ocasião, e destes 17 doentes com crises recorrentes foram obtidas 58 amostras de sangue após a administração do tratamento (diazepam 31, placebo 27). As crises epiléticas recorreram em 21/27 episódios após administração do supositório placebo e apenas em 6/31 crises recorreram após a administração do supositório de diazepam ($p<0,001$). No grupo dos doentes que receberam diazepam/placebo oral ($n=18$ doentes), também se verificou um maior número de recorrência das crises epiléticas nos doentes que fizeram placebo oral comparativamente ao diazepam oral ($p<0,001$). Em nenhum dos grupos foram reportados efeitos adversos.

Os outros dois estudos prospectivos, aleatorizados, duplamente ocultos, controlados por placebo, avaliaram o uso de diazepam rectal gel no tratamento de crises epiléticas repetitivas [47, 63], e os

dados relativos à idade adulta (doentes com ≥ 18 anos) foram reunidos num estudo de revisão [64]. Foi administrada uma dose de 0,2 mg/kg de diazepam por via rectal num dos estudos [63] e, no outro estudo [47], uma segunda dose após 4 horas do tratamento inicial em todos os doentes e ainda uma terceira dose 12 horas mais tarde, se idade superior a 15 anos. Foram identificados 95 adultos (≥ 18 anos) que tiveram crises epiléticas agudas repetitivas e 70 foram tratados com o diazepam rectal (n=31) ou placebo em supositório (n=39). A frequência das crises (número de crises por hora observado pelo cuidador durante 12 horas [47] ou 24 horas [63]) com o diazepam foi significativamente inferior ao placebo (mediana das crises/hora: diazepam 0,00 versus placebo 0,13; $p=0,002$). Os doentes no grupo do diazepam apresentaram uma maior protecção na recorrência das crises durante o período de observação (ausência de recorrência de crises dentro de 12-24 horas: diazepam 71% [22/31] versus placebo 28% [11/39]), e o tempo para recorrência da primeira crise foi significativamente maior no grupo do diazepam ($p<0,001$). A avaliação global realizada pelo cuidador sobre o resultado do tratamento, foi favorável ao grupo do diazepam rectal em ambos os estudos ($p=0,17$ [47] e $p=0,02$ [63]). A proporção dos doentes que apresentaram pelo menos um efeito adverso foi superior no grupo do diazepam rectal (diazepam 32% [10/31] versus placebo 23% [9/39]), e a sonolência e tonturas foram os únicos efeitos adversos do sistema nervoso central que ocorreram mais frequentemente no grupo do diazepam. Não foi reportada depressão respiratória com necessidade de tratamento médico em nenhum dos grupos.

Um estudo clínico prospectivo, aleatorizado, não oculto, comparou a eficácia do diazepam rectal na dose de 20 e 30 mg, no tratamento de crises epiléticas agudas repetitivas no adulto [65]. O diazepam 30 mg rectal foi superior ao diazepam 20 mg, na cessação das crises epiléticas (30 mg 72,2% [13/18] versus 20 mg 28,6% [6/21]; $p<0,01$) e não houve diferença significativa entre os dois grupos relativamente a efeitos adversos. A dose média eficaz foi de 0,5 mg/kg.

Conclusão: Não há dados relativos ao uso do diazepam rectal em adultos para tratamento de estado de mal em contexto pré-hospitalar, mas os dados são relativos à recorrência de crises epiléticas agudas repetitivas. Na prevenção de recorrência de crises epiléticas em doentes com tendência para crises epiléticas em salvas o diazepam rectal foi mais eficaz que o supositório placebo e o diazepam rectal de 30 mg foi superior ao de 20 mg na cessação das crises epiléticas. A administração rectal de diazepam pode, no entanto, ser tecnicamente difícil e socialmente inaceitável, especialmente em crianças mais velhas e adultos. Alternativas ao diazepam rectal têm sido desenvolvidas, nomeadamente midazolam administrado na mucosa bucal e nasal, e têm sido muitas vezes preferidas pelos cuidadores relativamente à administração rectal de diazepam [49, 59, 61, 83].

Existem dados clínicos que suportam o uso de **midazolam nasal** no tratamento de crises epiléticas agudas repetitivas, baseados em casos clínicos [52, 53], estudos não controlados [54, 55, 56, 57, 75, 76, 77] e estudos aleatorizados não ocultos [50, 51, 58 e 59].

Num pequeno estudo clínico controlado, aleatorizado e não oculo, verificou-se que o midazolam nasal 0,2 mg/kg (através de um injetor em 30 segundos) foi mais eficaz que o diazepam rectal 0,3 mg/kg no tratamento de convulsões agudas em crianças, num hospital pediátrico (20/23 versus 13/22, respectivamente; $p < 0,05$) [50].

Noutro estudo aleatorizado, em contexto hospitalar, foi administrado 0,3 mg/kg de diazepam rectal ou 0,2 mg/kg midazolam intranasal em 188 crises epiléticas em 46 crianças com idades compreendidas entre 3 e os 12 anos [60]. O tempo médio para o médico preparar e administrar o tratamento foi significativamente inferior no grupo do midazolam intranasal (em segundos, midazolam $50,6 \pm 14,1$ versus diazepam $68,3 \pm 55,12$; $p = 0,002$), assim como, o tempo médio desde início do tratamento até à cessação da crise epilética (em segundos, midazolam $116,7 \pm 126,9$ versus diazepam $178,6 \pm 179,4$; $p = 0,005$). Não houve diferença significativa na recorrência das crises epiléticas entre os dois grupos (midazolam 3/92 episódios versus diazepam 6/96 episódios). No grupo do diazepam rectal houve uma redução da frequência respiratória média e da saturação de oxigénio média, 5, 10 e 30 minutos após a administração do tratamento, diferindo significativamente do grupo do midazolam intranasal. Efeitos adversos como vômitos e sonolência excessiva foram observados em 10,4% no grupo do diazepam rectal e não foram reportados no grupo do midazolam intranasal ($p = 0,009$).

Um estudo clínico retrospectivo sobre o tratamento de crises epiléticas agudas em crianças em contexto pré-hospitalar, mais especificamente, tratamento instituído pelos serviços de emergência médica, comparou a eficácia do diazepam rectal ao midazolam intranasal através de um sistema de atomização da mucosa (MDA) [62]. Dos 124 doentes com crises epiléticas transportadas pelos serviços de emergência médica, 39 doentes foram tratados com MAD-Midazolam e 18 doentes com diazepam rectal (67 doentes não receberam medicação). As crianças tratadas com MAD-midazolam apresentaram um tempo médio administração do tratamento-cessação da crise significativamente inferior ao grupo do diazepam rectal (midazolam 19 minutos versus diazepam 30 minutos; $p = 0,003$). Após a chegada ao serviço de urgência, no grupo do diazepam rectal foi significativamente mais provável ter uma crise (OR 8,4; CI 1,6-43,7), ser entubado (OR 12,2; CI 2,0-75,4), necessitar de terapêutica anti-epilética para tratar actividade epilética persistente (OR 12,1; CI 2,2-67,8), internamento hospitalar (OR 29,3; CI 3,0-288,6) e admissão nos cuidados intensivos pediátricos (OR 53,5; CI 2,7-1046,8).

Outro estudo, também realizado em idade pediátrica, comparou o midazolam intranasal (0,2 mg/kg máximo de 10 mg, através de sistema de atomização da mucosa - MAD) com o diazepam rectal (0,3-0,5 mg/kg até 10 mg), administrados pelos cuidadores no domicílio, no tratamento de crises epiléticas prolongadas (>5 minutos) [61]. Noventa e dois cuidadores administraram o tratamento (midazolam 50, diazepam 42). Neste estudo, ao contrário dos anteriores realizados em contexto hospitalar, não houve uma diferença significativa na eficácia obtida pelas duas modalidades, avaliada pelo tempo médio da administração do medicamento até à cessação da crise e pelo tempo da administração do medicamento.

Noutro estudo em contexto residencial, mas efectuado em adultos, também comparou a eficácia de um novo spray nasal de midazolam (2 puffs em cada narina=10 mg) com a solução rectal de diazepam (10 mg), no tratamento de crises epiléticas (tónico-clónicas, tónicas ou parciais complexas) prolongadas (>5 minutos) ou muito frequentes (≥ 3 crises em 60 minutos) [59]. Foram tratados 21 adultos em 124 episódios, e o tratamento foi eficaz em 56/63 episódios (89%) no grupo do diazepam rectal e em 50/61 episódios (82%) no grupo do midazolam nasal, não se verificando diferença significativa entre as duas modalidades. O efeito adverso mais frequentemente reportado em ambos os grupos foi a sonolência (diazepam 55% e midazolam 68%) e a irritação nasal de curta duração após 29% dos episódios de midazolam, mas não houve efeitos adversos graves. O spray nasal foi preferido à solução rectal em 16/21 dos cuidadores e doentes.

Conclusão: *O midazolam por via intranasal é pelo menos tão eficaz como o diazepam rectal no tratamento das crises epiléticas agudas em contexto intrahospitalar, emergência médica pré-hospitalar e no âmbito comunitário, com maior evidência na idade pediátrica. O midazolam intranasal é um método de administração terapêutica mais fácil de usar, mais cómodo e mais satisfatório do ponto de vista do cuidador, comparativamente ao diazepam rectal, não diferindo consideravelmente nos efeitos adversos.*

Relativamente ao **midazolam bucal**, estudos clínicos retrospectivos [83, 84], prospectivos não controlados [81] e estudos aleatorizados e controlados [78, 79, 80, 82] têm sugerido que é, pelo menos tão eficaz como o diazepam rectal, no tratamento de crises epiléticas agudas nas crianças. Três estudos [78, 79, 80] envolvendo 628 crianças, compararam o diazepam rectal ao midazolam bucal. No conjunto destes estudos, verificou-se que o midazolam bucal teve mais sucesso na cessação das crises epiléticas comparativamente ao diazepam rectal (*Risk Ratio*=1,54; 95% CI=1,29 - 1,85) [85]. O primeiro estudo [80] foi realizado numa escola para crianças com epilepsia grave, com serviços médicos e de enfermagem. As crianças foram tratadas com midazolam bucal 10 mg ou diazepam rectal 10 mg, se uma crise epilética persistisse por mais de 5 minutos. O midazolam bucal

foi tão eficaz como o diazepam rectal a terminar as crises epiléticas dentro de 10 minutos (midazolam 75% [30/40] versus diazepam 59% [23/59]; $p=0,16$) e não foram reportados efeitos adversos clinicamente importantes nos dois grupos. No segundo estudo [78] foram tratados 219 episódios diferentes, em 177 crianças em contexto de serviço de urgência. O midazolam bucal foi mais eficaz que o diazepam rectal (sucesso terapêutico do midazolam 56% [61/109] versus diazepam 27% [30/110]), e não se verificou um maior risco de depressão respiratória. As percentagens de respondedores foram, no entanto, inferiores às esperadas pelos dados dos estudos prévios. No último estudo [79], 330 crianças foram tratadas com midazolam bucal+placebo rectal ($n=165$) ou diazepam rectal+placebo bucal ($n=165$), no serviço de urgência por crise epilética superior a 5 minutos de duração ou manutenção da convulsão à chegada. De uma forma geral, o midazolam bucal mostrou-se tão eficaz como o diazepam rectal na cessação da actividade epilética, mas, após exclusão de crises relacionadas com a malária (67,3%), o midazolam bucal foi superior ao diazepam rectal (midazolam 55,9% versus diazepam 26,5%).

Na idade adulta, existe um estudo clínico recente, prospectivo, não oculto, que mostrou que o midazolam bucal é, pelo menos, tão eficaz como o diazepam rectal, com efeitos adversos mínimos ou inexistentes, no tratamento de crises epiléticas convulsivas ou não convulsivas repetitivas ou estado de mal, em adultos institucionalizados [49]. Oitenta episódios de crises epiléticas recorrentes ou estado de mal (crises com duração ≥ 5 minutos) foram tratados pela equipa de enfermagem alternando diazepam rectal ou midazolam bucal. O estado de mal foi tratado prontamente (em média de 6,2 minutos após o início da crise) e foi resolvido mais rapidamente com midazolam bucal (média de 2,8 minutos) do que com diazepam rectal (média de 5 minutos, $p=0,012$). As outras situações clínicas foram tratadas em média 25 minutos após o seu início e actividade epilética terminou em média após 7,4 minutos no grupo do diazepam e após 7,6 minutos no grupo do midazolam (não significativo). A taxa de sucesso no grupo do diazepam foi de 83,3% e de 74,4% no grupo do midazolam (não significativo), diferença principalmente à custa de mais recaídas nas primeiras 2 horas no grupo do midazolam. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, e o cansaço transitório foi o efeito secundário mais frequentemente reportado. A via de administração preferida pela equipa de enfermagem, e por 6/7 doentes que ganharam experiência na sua administração, foi a via bucal.

- k) **No tratamento do estado de mal generalizado em adultos em contexto hospitalar**, dois estudos clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados e duplamente oculto, sugeriram que **o lorazepam endovenoso** deve ser considerado um anti-epiléptico de primeira linha, com uma eficácia semelhante à associação de **diazepam e fenitoína (por via endovenosa)** [3]

(Evidência científica de classe I), e o diazepam endovenoso [4] (Evidência científica de classe II).

O estudo do *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group* [3] comparou a eficácia de quatro anti-epilépticos de primeira linha administrados por via endovenosa, independentemente de tratamentos prévios, no tratamento do estado de mal generalizado ou subtil, em adultos: lorazepam (0,1 mg/kg), fenobarbital (15 mg/kg), diazepam (0,15 mg/kg) seguido de fenitoína (18 mg/kg) e apenas fenitoína (18 mg/kg). O tratamento foi considerado eficaz se houvesse cessação da actividade epiléptica clínica e electroencefalográfica, dentro de 20 minutos e sem recorrência dentro de 60 minutos, após o início do tratamento. No estado de mal convulsivo generalizado (n=384), o lorazepam teve uma eficácia de 64,9% dos episódios, enquanto a associação de diazepam e fenitoína obteve sucesso em 55,8% (diferença não significativa) *(Evidência científica de Classe I)*. A fenitoína em monoterapia obteve o controlo do estado de mal convulsivo generalizado em apenas 43,6% dos episódios, diferindo estatisticamente do lorazepam (p=0,002) *(Evidência científica de Classe I)*. No que se refere ao estado de mal subtil (n=134), não se observaram diferenças significativas nas eficácias dos vários regimes terapêuticos (lorazepam=17,9%; Fenobarbital=24,2%, Diazepam+Fenitoína=7,7%; Fenitoína=7,7%). Não houve diferenças significativas nas reacções adversas entre os diferentes regimes.

O segundo estudo [4] comparou o lorazepam endovenoso (4 mg) ao diazepam endovenoso (10 mg), no tratamento do estado de mal de várias formas clínicas. A dose foi repetida em 10 minutos em caso de persistência da crise epiléptica. Um total de 37 episódios de estado de mal foram tratados com lorazepam, 78% terminaram com a primeira dose e 89% terminaram após uma segunda administração. Em 33 episódios, o diazepam terminou o estado de mal em 58% após a primeira dose e em 76% após uma segunda administração. Esta diferença de eficácia entre o lorazepam e o diazepam não foi estatisticamente significativa *(Evidência científica de Classe II)*.

Numa revisão sistemática sobre a terapêutica anti-epiléptica no estado de mal [87], conclui-se:

- Diazepam endovenoso foi melhor que o placebo na cessação das crises epilépticas, baseado num estudo em contexto pré-hospitalar [2]. Cento e trinta e nove participantes foram analisados e a maioria dos resultados foi significativamente mais favorável no grupo do diazepam: manutenção do estado de mal, com necessidade de outro anti-epiléptico ou anestesia geral (39/68 versus 56/71 participantes; RR 0,73, 95% CI 0,57 – 0,92); morte (3/68 versus 11/71 participantes; RR 0,28, 95% CI 0,08 – 0,98) e necessidade de ventilação (6/68 versus 16/71 participantes; RR 0,39, 95% CI 0,16 – 0,94). Houve uma tendência não significativa para diazepam ter mais efeitos adversos (7/68 versus 16/71 participantes; RR 0,46, 95% CI 0,20 – 1,04);

- Lorazepam endovenoso foi melhor que o placebo na cessação das crises epiléticas, baseado no estudo anterior em contexto pré-hospitalar [2]. Em cento de trinta e sete participantes, o lorazepam teve um risco significativamente inferior ao placebo de manter o estado de mal, com necessidade de outro anti-epiléptico ou anestesia geral (27/66 versus 56/71 participantes; RR 0,52, 95% CI 0,38 – 0,71). Houve uma forte tendência, mas estatisticamente não significativa, favorecendo o lorazepam nos seguintes resultados: morte (5/66 versus 11/71 participantes; RR 0,49, 95% CI 0,18 – 1,33) e necessidade de ventilação (7/66 versus 16/71 participantes; RR 0,47, 95% CI 0,21 – 1,07) e efeitos adversos (7/66 versus 16/71 participantes; RR 0,47, 95% CI 0,21 – 1,07);

- Lorazepam endovenoso foi melhor que o diazepam endovenoso na cessação das crises epiléticas, baseado em três estudos com um total de 289 participantes [2, 4, 86]. Comparado ao diazepam, o lorazepam teve um risco estatisticamente inferior de não resolver as crises epiléticas e de manter o estado de mal com necessidade de outro anti-epiléptico ou anestesia geral (32/130 versus 51/134 participantes; RR 0,64, 95% CI 0,45 – 0,90). Não houve diferença estatisticamente significativa na morte entre os dois grupos (5/103 versus 3/100; *Risk Difference* 0,02; 95% CI 0,04 – 0,08).

- Lorazepam endovenoso foi significativamente melhor que a fenitoína endovenosa na cessação de crises epiléticas, baseado num único estudo com 198 participantes, e que foi detalhado previamente [3].

- Lorazepam endovenoso não foi significativamente diferente da associação diazepam + fenitoína, mas mostrou apenas uma tendência a ser melhor na cessação das crises e nos efeitos adversos, baseado num único estudo com 192 participantes, e que foi detalhado previamente [3].

- A associação diazepam + fenitoína, por via endovenosa, não foi significativamente diferente da fenitoína em monoterapia, mas a associação mostrou uma tendência a ser melhor na cessação das crises, baseado num único estudo com 196 participantes, e que foi detalhado previamente [3].

O Lorazepam IV é indicado na quase totalidade dos protocolos hospitalares publicados na literatura como o tratamento de primeira linha. Este fármaco tem uma actividade anticonvulsivante com duração de acção mais longa e causa menor depressão respiratória do que o Diazepam (ref 17 no CPS statement 2011).

Em conclusão final, existe uma base racional suficientemente robusta a sustentar a preferência pelo **Lorazepam IV** em alternativa ao **Diazepam IV** ou mesmo **Diazepam + Fenitoína/Fosfenitoína**, sendo esta última opção porém uma alternativa válida.

FENOBARBITAL POR VIA ENDOVENOSA

No estudo do *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group* (n=518; estado de mal generalizado=384 e estado de mal subtil=134), o fenobarbital endovenoso (15 mg/kg a 100 mg/min) mostrou uma eficácia de 58% como anti-epiléptico de primeira linha no controlo do estado de mal convulsivo e de 24% no controlo do estado de mal subtil, sem diferença estatisticamente significativa do grupo tratado com lorazepam ou fenitoína endovenosa [3]. Os efeitos adversos foram frequentes (hipotensão arterial=34%, hipoventilação=13% e arritmias=3%) mas não foram estatisticamente significativos (*Evidência científica de classe I*).

Outro estudo (prospectivo, aleatorizado, controlado, não oculto) comparou a eficácia do fenobarbital (n=18; 10 mg/kg a 100 mg/min) à da associação diazepam + fenitoína (n=18) no tratamento inicial do estado de mal convulsivo generalizado [5]. Dezasseis dos dezoito doentes no grupo do fenobarbital responderam rapidamente a este fármaco comparativamente a dez dos dezoito doentes no outro grupo. Os efeitos adversos (hipotensão e arritmias) não diferiram nos dois grupos de tratamento.

Numa revisão sistemática sobre a terapêutica anti-epiléptica no estado de mal [87], a evidência científica sobre a eficácia do fenobarbital, foi resumida:

- Fenobarbital endovenoso não foi estatisticamente diferente do lorazepam endovenoso no controlo das crises epilépticas, baseado no estudo anteriormente descrito (n=188 participantes; 34/97 versus 38/91 participantes; RR 0,84, 95% CI 0,58-1,21) [3];

- Fenobarbital endovenoso não foi significativamente diferente, mas apresentou uma tendência para ser melhor no controlo das crises epilépticas comparativamente à fenitoína endovenosa, baseada no estudo anteriormente descrito (n=186 participantes) [3];

- Fenobarbital endovenoso não foi significativamente diferente à associação diazepam+fenitoína endovenosa relativamente ao risco de não terminar as crises epilépticas (apesar de num estudo haver uma tendência para ser melhor que a associação [5]), necessidade de suporte ventilatório, morte e efeitos adversos, baseado nos dois estudos previamente apresentados (n=222 participantes) [3, 5].

No entanto, as recomendações terapêuticas no estado de mal em adultos segundo a *European Federation of Neurological Societies* [88] e *London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus* [90, 91], têm indicado as benzodiazepinas como fármaco de primeira linha no tratamento do estado de mal convulsivo generalizado e estado de mal subtil, não considerando o fenobarbital como anti-epiléptico de primeira linha.

■ FENITOÍNA e FOSFENITOÍNA POR VIA ENDOVENOSA

No estudo do *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group* [3] concluiu-se que a **fenitoína** em monoterapia foi significativamente inferior ao lorazepam no tratamento inicial do estado de mal, mas não houve diferença estatística significativamente com a associação diazepam+fenitoína e fenobarbital (Evidência científica de classe I).

Quando comparada com o valproato, a fenitoína endovenosa mostrou-se igualmente eficaz (fenitoína 13/18 [78,8%] versus valproato 7/9 [72,3%]) [7] ou menos eficaz como fármaco de primeira linha no tratamento do estado de mal convulsivo generalizado (fenitoína 14/68 [42%] versus valproato 23/68 [65,7%]; $p=0,046$) [6] (Evidência científica de classe III).

No entanto, investigações comparativas da fenitoína como anti-epiléptico de segunda linha com outros fármacos, têm sido raras.

Evidência tipo I demonstra que a **fosfenitoína** causa menos reacções adversas (dor e flebite) no sítio da injeção¹¹³. A evidência suportando o síndrome da “luva púrpura” associada à fenitoína é apenas tipo-4. Assim, a redução da toxicidade local é obtida à custa de um preço muito mais alto. Não há evidência de que a eficácia ou incidência de arritmias cardíacas difira entre fenitoína e fósfenitoína, embora menos arritmias tenham sido descritas com a fenitoína. A consecução rápida de concentrações cerebrais terapêuticas é mandatória, mas não é claro que este aspecto represente uma diferença entre os fármacos. Os 10-15 minutos necessários para a desfosforilação da fosfenitoína são compensados pela mais rápida velocidade de infusão da fosfenitoína (150 mg/min versus 50 mg/min, o que para um doente de 70 Kg a receber 20 mg/Kg, permitiria um ganho de tempo de 19 minutos). No entanto, há uma circunstância, em que a fosfenitoína atinge concentrações terapêuticas mais rapidamente que a fenitoína: em doentes em tratamento crónico com fenitoína (mesmo se as concentrações são ligeiramente subterapêuticas), a fosfenitoína desloca a fenitoína dos seus sítios de ligação das proteínas plasmáticas (albumina), aumentando rapidamente os níveis livres de fenitoína, que são a chave da acção terapêutica do fármaco. O conceito de uma politerapia racional favorece a adição de um segundo fármaco intravenoso, com um mecanismo diferente, mas sinérgico do das benzodiazepinas. Idealmente, este 2.º fármaco não deve provocar depressão respiratória. Fosfenitoína ou fenitoína, que actuam através do antagonismo dos canais de sódio, cumprem estes critérios.

■ ÁCIDO VALPRÓICO POR VIA ENDOVENOSA

Um estudo clínico aleatorizado e não oculto, comparou a eficácia do ácido valpróico endovenoso (n=35) com a da fenitoína endovenosa (n=33 doentes), no tratamento inicial do estado de mal convulsivo generalizado, incluindo crianças (n=12 com idade ≤15 anos) e adultos (n=56 com idade >15

anos) [6] (*Evidência científica de classe III*). O ácido valpróico (30 mg/kg em 15 minutos) terminou o estado de mal em 66% dos doentes, enquanto a fenitoína (18 mg/kg a 50 mg/minuto) teve sucesso em 42% dos casos ($p=0,046$, segundo teste exacto de Fisher unilateral, mas se usado um teste bilateral não teria mostrado diferença estatisticamente significativa).

Outro estudo aleatorizado e não oculto, também comparou o ácido valpróico endovenoso (n=18) com a fenitoína endovenosa (n=9) nas doses anteriores, no tratamento de primeira linha do estado de mal (de vários tipos) em adultos (≥ 18 anos) [7] (*Evidência científica de classe III*). O ácido valpróico (72%) mostrou-se tão eficaz como a fenitoína (79%).

Num estudo retrospectivo sobre a utilização do ácido valpróico endovenoso no tratamento do estado de mal convulsivo generalizado refractário ou previamente não tratado, verificou-se que este anti-epiléptico foi o primeiro a ser administrado em 14 doentes [8] (*Evidência científica de classe IV*). Quando administrado como anti-epiléptico de primeira linha, o ácido valpróico teve uma eficácia de aproximadamente 50% e, no total dos casos (n=51) teve uma eficácia de 63%.

Numa revisão recente da literatura, Trinka *et al* encontrou 19 estudos retrospectivos ou prospectivos e três estudos aleatorizados sem ocultação, incluindo crianças e adultos, que sugeriam que o ácido valpróico é tão eficaz como a fenitoína/fosfenitoína na resolução do estado de mal refractário a benzodiazepinas [13]. O ácido valpróico teve uma eficácia como anti-epiléptico de segunda linha que variou entre 60 e os 83%.

O valproato parece ser um fármaco seguro mesmo em doentes com instabilidade cardiovascular [15]. Doses de carga de 25-45 mg/kg em perfusão a 6 mg/kg/min têm sido sugeridas [14] e tolerância à rápida administração 200-500 mg/min foi reportada [8].

- l) **Actualmente, apenas existe evidência científica de classe I na fase inicial do tratamento do estado de mal, mas cerca de 20-40% dos casos necessitam de tratamento anti-epiléptico subsequente, evoluindo para o chamado Estado de Mal estabelecido [92].** Qual a terapêutica anti-epiléptica mais adequada quando o anti-epiléptico inicial não é bem sucedido? Deverá ser tentado outro anti-epiléptico não anestésico ou avançar imediatamente para terapêutica com anestésicos? Não existe evidência científica para suportar uma resposta, pois não existem estudos comparativos entre estes dois regimes de tratamento. Os estudos clínicos não têm sido clarificadores relativamente ao benefício dos anti-epilépticos não anestésicos no estado de mal refractário à terapêutica de primeira linha.

Os estudos mostraram uma resposta favorável à administração de um segundo ou de um terceiro anti-epiléptico não anestésico no estado de mal convulsivo generalizado ou subtil, refractários.

Quinze em 26 episódios de estado de mal refractário a benzodiazepinas + fenitoína/fenobarbital responderam à terapêutica com fenobarbital (n=12) ou repetição da dose de fenitoína (n=3), obtendo um sucesso de 58% com o anti-epiléptico de terceira linha [9]. Dezoito em 35 episódios de estado de mal refractário a benzodiazepinas + fenitoína ou benzodiazepinas + repetição de dose de benzodiazepinas, foram resolvidos com a administração de um tratamento de segunda linha [10];

Um outro estudo, pelo contrário, mostrou uma resposta muito reduzida com terapêutica anti-epiléptica não anestésica de segunda linha, nos estados de mal, convulsivo generalizado ou subtil, refractários [11]. Os fármacos anti-epilépticos não anestésicos administrados antes de submeter o doente a anestesia foram as benzodiazepinas, fenitoína e fenobarbital, por diversas ordens. A taxa de sucesso global no estado de mal convulsivo generalizado (n=384) foi: 1º fármaco 55,5%, 2º fármaco 7,0%, 3º fármaco 2,3%, ≥4 fármacos 23,2%, e ausência de sucesso dentro de 12 horas do protocolo em 11,7%. A taxa de sucesso global no estado de mal parcial complexo (n=134) foi: 1º fármaco 14,9%, 2º fármaco 3,0%, 3º fármaco 4,5%, ≥4 fármacos 27,6%, e ausência de sucesso dentro de 12 horas do protocolo em 50%.

- m) A decisão de continuar com um anti-epiléptico não anestésico ou iniciar tratamento com um anestésico deve ser individualizada. No concernente aos fármacos não anestésicos, apresentam-se os estudos relativos a Levetiracetam, Topiramato e Lacosamida (o primeiro e o terceiro com formulações injetáveis (IV) disponíveis).

■ LEVETIRACETAM POR VIA ENDOVENOSA

Vários estudos retrospectivos têm mostrado que o levetiracetam endovenoso pode ser eficaz no tratamento do estado de mal refractário (*Evidência científica de classe IV*):

- Levetiracetam endovenoso foi administrado em 36 doentes em estado de mal (de vários tipos) refractário a pelo menos um anti-epiléptico (benzodiazepinas em 33 doentes, valproato em 20 doentes, fenitoína em 14 doentes e anestésicos em 14 doentes) [16]. Destes 36 doentes, 25 (69%) responderam ao levetiracetam dentro de 48 horas após a sua administração, sem necessidade de associação de outro anti-epiléptico após o seu início e sem recorrência do estado de mal durante o internamento. A dose média de levetiracetam foi de 3000 mg/dia (1000-9000 mg/dia), e a maioria fez um bólus inicial de 500-2000 mg em 30-60 minutos, seguido de 1000-1500 mg duas vezes por dia e aumentos de 1000-2000 mg a cada 1-2 dias.

- Trinta e dois doentes foram tratados com levetiracetam endovenoso em estado de mal de vários tipos (5=tónico clónico generalizado, 7=subtil, 13=focal complexo e 7=focal simples), após tentativa de resolução com outros fármacos (8=benzodiazepinas em baixa dose, 20=benzodiazepinas em

média-alta dose ou qualquer outro anti-epiléptico, 2=tratamento anti-epiléptico completo incluindo anestésicos, 2=sem tratamento prévio). O estado de mal foi resolvido em 30/32 doentes (94%). Em 23 doentes não houve necessidade de associar outro anti-epiléptico após início do levetiracetam (resolução do estado de mal em <6 horas após início do levetiracetam=16 e >6 horas=7) [17].

- Dezoito episódios de estado de mal focal (estado de mal parcial complexo com e sem sintomas motores e estado de mal parcial secundariamente generalizado) refractário a pelo menos benzodiazepinas, foram tratados com levetiracetam endovenoso [18]. Todos os episódios foram resolvidos com combinação de vários anti-epilépticos, mas em dois episódios houve necessidade de adicionar outro anti-epiléptico após administração de levetiracetam.

- Trinta e quatro doentes em estado de mal (6=generalizado e 28=focal) foram tratados com levetiracetam endovenoso por ausência de resposta à fenitoína e/ou valproato (58%) ou para evitar efeitos adversos, contra-indicações ou interações medicamentosas (47%) [19]. Em 71% dos doentes o estado de mal terminou em clara relação com o início do levetiracetam.

- Cinquenta doentes críticos foram tratados com levetiracetam endovenoso para diferentes indicações, dos quais 24 encontravam-se em estado de mal (6=parcial simples, 15=parcial complexo, 1=tónico clónico generalizado e 3=mioclónico pós-anóxico) [34]. Os doentes receberam 20 mg/kg durante 15 minutos e seis horas depois 15 mg/kg duas vezes por dia. O estado de mal terminou em 16/24 (67%), incluindo quatro doentes que receberam levetiracetam como tratamento inicial de estado de mal focal simples ou estado de mal não convulsivo, por apresentarem doença pulmonar obstrutiva, enquanto os outros doentes receberam midazolam, valproato ou fenitoína como co-medicação;

- Nove doentes com idade média de 78 anos, em estado de mal convulsivo (n=5) e não convulsivo (n=4) sintomático, foram tratados com levetiracetam endovenoso (1500 mg durante 15 minutos, seguido de terapêutica de manutenção de 2500 mg/dia) como terapêutica anti-epiléptica de primeira linha. Em todos os doentes, excepto um, o levetiracetam endovenoso foi eficaz no controlo do estado de mal, determinado pelo desaparecimento da actividade epiléptica (7/8) ou redução significativa da actividade epiléptica no EEG (1/8). Nenhum doente teve uma recorrência nas 24 horas subquentes [125].

- Trinta e dois doentes (idade média de 71 anos) tratados com levetiracetam endovenoso (bólus médio de 2000 mg e terapêutica de manutenção média no primeiro dia de 3500 mg) para tratamento de estado de mal (convulsivo generalizado 5; não convulsivo 20; focal simples 7) foram retrospectivamente analisados. O levetiracetam foi o único anti-epiléptico usado em 2 doentes, ou

foi associado com benzodiazepinas em 28 doentes, ou administrado para descontinuação da anestesia em 2 doentes. O levetiracetam não conseguiu controlar o estado de mal em 7 doentes e o levetiracetam associado a benzodiazepinas conseguiu controlar o estado de mal em 23/28 doentes (10 destes doentes controlados em 30 minutos), sem necessidade de associar outro anti-epiléptico. Foram reportadas náuseas e vômitos em um doente e elevação das enzimas hepáticas em relação com levetiracetam noutro doente [126];

- Quarenta doentes (idade média de 63 anos) foram tratados com levetiracetam endovenoso (bólus médio 1275 mg, variando entre 1000-1500 mg; dose de manutenção média 1948 mg/dia, variando entre 1000-4000 mg/dia) para controlo de estado de mal (generalizado 3; parcial simples 9; parcial complexo 28). O levetiracetam endovenoso obteve uma eficácia geral de 57,5% (definida como cessação de crises epilépticas em 24 horas após início do levetiracetam, sem necessidade de outra terapêutica anti-epiléptica) com um tempo médio de 14,4 horas, mas houve uma diferença significativa ($p=0,048$) caso o levetiracetam fosse administrado numa fase precoce, isto é, em substituição de um anti-epiléptico clássico como a fenitoína/valproato ($n=14$, eficácia=78,5%), ou, numa fase tardia, isto é, após administração de benzodiazepinas e fenitoína e/ou valproato ($n=26$, eficácia=46,1%). Efeitos adversos foram reportados em 15% dos doentes (5/6 sonolência e 1/6 agitação) [127].

Num estudo prospetivo, não aleatorizado e não oculto, o levetiracetam endovenoso mostrou-se tão eficaz como o valproato endovenoso como anti-epiléptico de 3ª linha, no controlo do estado de mal convulsivo refractário [20] (*Evidência científica de classe IV*). Oitenta e dois doentes com idade superior a 14 anos, em estado de mal refractário a benzodiazepinas e fenitoína, fizeram valproato endovenoso ($n=41$) ou levetiracetam endovenoso ($n=41$), ambos a 30 mg/kg a 5 mg/kg/min, dependendo se tinham contra-indicação para valproato e capacidade económica para terapêutica de manutenção com levetiracetam. No grupo dos doentes que fizeram levetiracetam verificou-se uma eficácia de 73% (versus 68% no grupo do valproato) e 11 doentes acabaram por ser submetidos a anestesia com propofol ou midazolam (versus 13 doentes no grupo do valproato).

No entanto, noutro estudo retrospectivo sobre tratamento do estado de mal refractário a benzodiazepinas, o valproato mostrou-se mais eficaz que a fenitoína e levetiracetam (análise univariável) [21] (*Evidência científica de classe IV*). Após regressão logística, para controlo da etiologia e gravidade do estado de mal, o levetiracetam manteve um risco mais elevado de falha terapêutica como fármaco de segunda linha, comparativamente ao valproato.

O levetiracetam administrado por via endovenosa em doentes em estado de mal, não teve efeitos adversos significativos [18, 19, 22], mas estão reportados casos de náuseas e vômitos durante a

perfusão [16, 17], sonolência, agressividade após o tratamento e trombocitopenia transitória [34]. O Ácido valproico e o Levetiracetam cumprem também o critério de não provocar depressão respiratória e serem bem tolerados, tendo múltiplos mecanismos de acção, atribuindo-se ao Levetiracetam o mecanismo original de inibição das vesículas sinápticas, inibindo a libertação do glutamato ^{27,114-116}

■ TOPIRAMATO POR VIA ORAL OU ENTÉRICA

O topiramato possui múltiplos mecanismos de acção, que podem favorecer a resolução de crises epiléticas e controlo de estado de mal: bloqueio de canais de sódio e canais de cálcio dependentes de voltagem, aumento a actividade do ácido γ -aminobutírico (GABA) nos receptores GABA-A, independente do local de ligação das benzodiazepinas; antagonismo da transmissão excitatória glutaminérgica; e inibição da actividade da anidrase carbónica.

Alguns casos clínicos e estudos retrospectivos avaliaram o uso do topiramato no estado de mal em adultos:

- Numa pequena série, foram reportados três doentes em estado de mal tratados com topiramato: um doente em estado de mal parcial complexo sem terapêutica anti-epilética prévia; outro em estado de mal parcial com generalização secundária refractário a lorazepam, fosfofenitoína e coma barbitúrico; e um terceiro doente em estado de mal mioclónico pós-anóxico, electrograficamente generalizado, refractário a lorazepam, fosfofenitoína, valproato e propofol [35]. O topiramato foi administrado por sonda nasogástrica (500 mg 2x/dia durante 2-5 dias, seguida de redução progressiva para 200 mg 2x/dia) e permitiu a descontinuação do coma pentobarbital num doente e a cessação de crises electrográficas dentro de dois a cinco dias em todos os doentes.

- Num estudo retrospectivo, encontraram-se seis doentes que receberam topiramato por sonda nasogástrica para tratamento de estado de mal refractário a terapêutica convencional (2=parcial com generalização secundária, 2=parcial complexo, 1=focal motor e 1=não convulsivo) [36]. Todos os doentes tiveram controlo das crises epiléticas dentro de poucas horas a 10 dias após início do topiramato, incluindo três casos como último recurso, após falha do controlo epilético com coma barbitúrico. As doses de topiramato variaram entre 300 e 1600 mg/dia. Apenas efeitos secundários mínimos foram reportados, tais como letargia.

- Numa pequena série de três doentes adultos em estado de mal não convulsivo refractário, houve uma resposta precoce e sem complicações após início de topiramato entérico [40]. Um doente de 24

anos em estado de mal não convulsivo sem resposta a vários regimes terapêuticos anti-epilépticos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, valproato, levetiracetam, midazolam, fenobarbital e tiopental), ao qual foi adicionado topiramato por sonda naso-gástrica ao fim de 7 dias, tendo iniciado a 200 mg/dia com aumento progressivo até 800 mg/dia no 3º dia, altura em que se obteve controlo do estado de mal refractário. Outro doente de 46 anos em estado de mal não convulsivo refractário a vários regimes terapêuticos anti-epilépticos durante 3 dias (clobazam, valproato, primidona e midazolam), iniciou topiramato a 200 mg/dia com resolução do estado de mal em 2 dias. O último doente de 59 anos em estado de mal não convulsivo pós anóxico, refractário a fenitoína, valproato, primidona e midazolam, com duração de 14 dias, introduziu topiramato a 200 mg/dia com aumento para 400 mg/dia no dia seguinte, tendo-se conseguido o controlo do estado de mal electroclínico.

Também existem casos de crianças às quais foi administrado topiramato por sonda nasogástrica para tratamento de estado de mal:

- Num estudo retrospectivo, encontraram-se três crianças que receberam tratamento com topiramato para estado de mal (2=convulsivo generalizado e 1=não convulsivo) refractário a benzodiazepinas, fenitoína, fenobarbital, midazolam ou pentobarbital [37]. A idade das crianças era de 4,5 meses, 34 meses e 11 anos. O topiramato foi iniciado a 2 mg/kg/dia em duas crianças e a 3 mg/kg/dia noutra criança e aumentado até 5-6 mg/kg/dia. O estado de mal terminou nas três crianças dentro de 24 horas após início de topiramato na dose mais elevada.

- Noutro estudo, três crianças em estado de mal parcial complexo refractário a doses terapêuticas de pelo menos dois fármacos anti-epilépticos, foram tratadas com topiramato oral ou entérico a 10 mg/kg/dia durante dois dias, seguido de 5 mg/kg/dia [38]. Nas três crianças o estado de mal foi terminado entre 12 a 21 horas após início de topiramato em altas doses. Não foram reportados efeitos adversos significativos.

- Outros dois casos de crianças em estado de mal parcial refractário, que receberam topiramato por sonda nasogástrica numa titulação rápida, obtiveram uma boa resposta clínica ao atingirem doses elevadas de topiramato dentro de dias, permitindo a descontinuação de outros anti-epilépticos [39].

- Na maior série pediátrica de estado de mal refractário no qual foi administrado topiramato por sonda nasogástrica (dose de carga de 5 mg/kg seguido de 5 mg/kg/dia dividido por duas tomas), estão reportadas 14 crianças com um tempo médio de controlo das crises de 5,5 horas (2 a 48 horas), com um resposta completa ao topiramato em 9 crianças, resposta parcial em 3 e ausência de controlo em 2. O tratamento foi bem tolerado, mas 3 crianças desenvolveram acidose metabólica ligeira [41].

Estes casos clínicos de administração entérica de topiramato por sonda nasogástrica no tratamento do estado de mal em adultos e crianças, incluem poucos doentes, mas sugerem boa tolerabilidade e utilidade no estado de mal parcial, parcial complexo, convulsivo e não convulsivo (*Evidência científica de classe IV*). No entanto, os dados sugerem uma latência no efeito benéfico, geralmente 12-48 horas após administração de topiramato oral/entérico em alta dose. As doses variaram entre 300-1600 mg/dia em adultos e 1-10 mg/kg/dia em crianças, mas a melhor dose e o momento da sua administração ainda está por determinar.

■ LACOSAMIDA POR VIA ENDOVENOSA

A lacosamida foi aprovada na Europa como terapêutica adjuvante das crises epiléticas de início focal, na idade adulta. É o único anti-epiléptico, em utilização na prática clínica, que promove a inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem (VGSC), não tendo efeito sob a inativação rápida. Apresenta um perfil farmacocinético favorável, excelente biodisponibilidade e mínima ligação às proteínas, baixa interação medicamentosa e os estudos experimentais e clínicos sugerem um bom perfil de segurança[93]. A lacosamida demonstrou ser eficaz no tratamento do estado de mal em modelos animais e propriedades neuroprotectores têm sido descritas[94]. A evidência científica sobre a eficácia da lacosamida endovenosa/oral/entérica no tratamento do estado de mal em adultos baseia-se apenas em casos clínicos isolados[95, 101] e estudos retrospectivos [96, 97, 98, 99, 100] (*Evidência científica de classe IV*). Estes dados são bastante heterogêneos relativamente ao tipo de estado de mal, ao número de anti-epiléticos previamente administrados, duração do estado de mal e na dose de lacosamida administrada. A dose de lacosamida administrada variou entre 50-400 mg de bólus inicial, seguindo-se uma dose de manutenção entre 50-200 mg 2x/dia. No conjunto destas observações clínicas (86 doentes), o uso de lacosamida no estado de mal refractário, obteve-se os seguintes resultados:

- Foi o último anti-epiléptico a ser administrado antes da resolução do estado de mal em 2/20 episódios [97];
 - Reduziu a frequência das crises após início de lacosamida e fenitoína em 2/9 doentes, mas nenhum dos 9 doentes teve resolução imediata do estado de mal refractário após associação da lacosamida [96];
 - Resolveu o estado de mal em uma hora após o sua administração em 1/7 doentes e em 24 horas em 6/7 doentes [95];
 - Terminou o estado de mal em 17/39 doentes, como anti-epiléptico de primeira ou segunda linha em 3/5 doentes, de terceira linha em 11/19 doentes e \geq quarta linha em 3/15 [98];
-

- Resolveu prontamente o estado de mal não convulsivo em 4 doentes [99];
- Melhorou o registo electroencefalográfico em 12/17 doentes críticos submetidos a monitorização contínua [100];
- Resolveu o estado de mal convulsivo em 30 minutos após administração de 300 mg de lacosamida por via de fístula percutânea gástrica, num doente reportado [101].

n) As recomendações europeias mais recentes sobre o tratamento farmacológico do estado de mal convulsivo generalizado e subtil em adultos (*European Federation of Neurological Societies* [88] e *London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus* [90, 91]) sugerem **início da anestesia após refractoriedade a lorazepam ou diazepam+fenitoína** [88] ou como fármaco de terceira linha, após tentativa com benzodiazepina e outro anti-epiléptico não anestésico [90, 91].

Então, qual o anti-epiléptico anestésico que deve ser iniciado numa situação de estado de mal convulsivo generalizado, uma vez decidido avançar para anestesia?

Não existe informação com boa evidência científica para suportar esta decisão e, por isso, a escolha do anestésico é totalmente arbitrária e baseia-se sobretudo na experiência do clínico e na prática habitual da equipa de cuidados intensivos.

No inquérito europeu aplicado a neurologistas, neurointensivistas e epileptologistas [23], 58% dos 63 especialistas preferiu um barbitúrico como anestésico, seguindo-se o propofol (29%) e o midazolam (13%) [23].

Uma revisão sobre o tratamento do estado de mal refractário, incluindo o pentobarbital, propofol e midazolam [24], avaliou e comparou os dados de 193 doentes a partir de 28 estudos retrospectivos (*Evidência científica de classe IV*). O pentobarbital, comparativamente ao propofol e midazolam, foi o mais eficaz a prevenir uma crise a curto prazo (8% versus 23%, $p < 0,01$) e na fase de manutenção (12% versus 42%, $p < 0,001$) e houve uma menor necessidade de alterar o anestésico por falta de controlo das crises (3 versus 21%, $p < 0,001$), mas associou-se a mais eventos hipotensivos (77 versus 34%, $p < 0,001$). Pelo contrário, o midazolam quando comparado com o propofol e pentobarbital, associou-se mais frequentemente a crises na manutenção ($p < 0,001$), a alteração para outro anestésico diferente ($p < 0,01$), mas a hipotensão foi menos frequente ($p < 0,001$). No entanto, na maioria dos estudos, o pentobarbital foi titulado para obtenção de um padrão de surto-supressão no EEG (pentobarbital 79, propofol 8), enquanto o propofol e o midazolam foram titulados para obtenção de supressão de crises electroencefalográficas (midazolam 43, propofol 13 e pentobarbital 3).

Num estudo multicêntrico prospectivo recente, doentes adultos em estado de mal refractário não devido a anóxia cerebral (definido como crises epiléticas clínicas ou electroencefalográficas persistentes ou recorrentes sem recuperação da consciência, com duração de pelo menos 30 minutos, apesar da administração no mínimo de uma anti-epiléptico de primeira linha – benzodiazepinas – e de um de segunda linha – fenitoína, valproato, fenobarbital e levetiracetam), foram aleatorizados para tratamento com propofol ou barbitúricos, para obtenção de um padrão de surto supressão no EEG durante 36-48 horas e descontinuação posterior progressiva [124]. Vinte e quatro doentes foram recrutados: 14 receberam propofol (bólus 2 mg/kg e depois titulação até surto supressão ou, se EEG não disponível, 5 mg/kg/h até EEG estar disponível) e 9 barbitúricos (Pentobarbital: bólus 5 mg/kg e depois titulação até surto supressão ou, se EEG não disponível, 2 mg/kg/h até EEG estar disponível; Tiopental: bólus 2 mg/kg e depois titulação até surto supressão ou, se EEG não disponível, 4 mg/kg/h até EEG estar disponível). O resultado primário – proporção de doentes controlada após um primeiro ciclo da medicação-estudo – foi obtido em 43% do grupo propofol versus 22% no grupo barbitúricos ($p=0,40$). Mortalidade (propofol 43% versus barbitúricos 34%; $p=1,00$) e retorno à condição clínica prévia aos três meses (propofol 36% versus barbitúricos 44%; $p=1,00$) foram semelhantes. Infecções (propofol 50% versus barbitúricos 66%; $p=0,67$) e hipotensão arterial (propofol 50% versus barbitúricos 55%; $p=1,00$) não diferiram entre os grupos, mas o grupo dos barbitúricos foi associado a um prolongamento da ventilação mecânica (tempo médio propofol=4 dias versus barbitúricos=13,5 dias; $p=0,03$). Foi reportado um caso de síndrome de infusão do propofol não fatal e um doente morreu com isquémia intestinal após terapêutica com barbitúrico. Este estudo, apesar da sua reduzida amostra, mostrou que: 1) O propofol controla mais frequentemente o estado de mal refractário (apesar de não significativo), mas o prognóstico funcional a médio prazo e a mortalidade não são diferentes nas duas terapêuticas; 2) Os barbitúricos estão associados a um prolongamento do tempo de ventilação mecânica; 3) Ambas terapêuticas estão associadas a complicações potencialmente graves.

Numa meta-análise sobre o tratamento do estado de mal refractário, que incluiu pentobarbital, propofol e midazolam [24], não se obteve diferença significativa na mortalidade a curto prazo entre estes três agentes, apesar de existirem discrepâncias na eficácia e tolerabilidade. Verificou-se que obtenção do padrão de surto-supressão no EEG associou-se a uma menor frequência de crises na fase de manutenção (4% versus 53%, $p<0,001$) e a hipotensão mais frequente (79 versus 29%, $p<0,001$), mas não teve efeito significativo na falha terapêutica imediata, nas crises na descontinuação ou na alteração de anestésico.

Um estudo retrospectivo, mostrou que o bom “outcome” de um estado de mal epilético refractário tratado com anestésicos, definido como estado clínico na alta semelhante ao estado prévio, não

diferiu com a escolha do anti-epiléptico anestésico (propofol 41%, barbitúricos 26%, midazolam 21%; diferença não significativa) ou com o atingimento de padrão de surto-supressão no EEG (5/20 versus 3/11; $p=0,99$), sugerindo que o principal factor determinante do prognóstico é a causa subjacente[25]. A mortalidade também não foi diferente entre os anestésicos (propofol 24%, barbitúricos 23% e midazolam 16%, sem diferenças significativas) ou com o atingimento ou não de padrão de surto-supressão no EEG com anestesia (6/20 versus 2/11; $p=0,43$). No entanto, dois pequenos estudos não aleatorizados indicaram um aumento da mortalidade devida ao propofol comparativamente aos barbitúricos ou midazolam, respectivamente [107, 110].

Resume-se de seguida as bases racionais para o uso dos três fármacos anestésicos:

■ BARBITÚRICOS (TIOPENTAL / PENTOBARBITAL)

Os barbitúricos, tiopental na Europa, ou o seu metabolito pentobarbital na América do Norte, têm como principal mecanismo de acção serem $GABA_A$ agonistas, e possivelmente terem uma influência adicional nos canais de cálcio. Ambos os agentes têm uma acção NMDA antagonista *in vitro*. Estes fármacos têm um tempo de semi-vida de eliminação longo após administração contínua prolongada (tiopental 14-36 horas e pentobarbital 15-22 horas), com tendência para acumulação no organismo, prolongando o tempo necessário para a ventilação mecânica [115].

Um pequeno estudo com dez doentes mostrou que o tiopental em altas doses foi eficaz no controlo da actividade epiléptica no estado de mal refractário e que se associa frequentemente a hipotensão arterial [26].

O tiopental é um anestésico barbitúrico, com um início rápido de acção. No entanto, a farmacocinética não linear e a acumulação no tecido adiposo dificultam o seu uso no tratamento do Estado de Mal, apesar da sua elevada eficácia antiepiléptica.

Reacções adversas principais: depressão respiratória, hipotensão severa, taquicardia, vasodilatação, depressão do miocárdio, inibição da função linfocitária (aumento do risco de infecção).

Vantagens: Excelente eficácia anticonvulsivante, início rápido de acção, acção de neuroprotecção pela redução do (hiper)metabolismo cerebral.

Desvantagens: perfil de reacções adversas negativo, farmacocinética saturável, alta afinidade para o tecido adiposo e risco alto de acumulação e redifusão.

■ MIDAZOLAM POR VIA ENDOVENOSA

O midazolam actua como GABA_A agonista, sem intervenção nos receptores NMDA. Tem um tempo de semivida muito variável (6-50 horas) após administração prolongada, com marcada taquifilaxia que se desenvolve dentro de 24-48 horas [115].

Vários pequenos estudos com dezanove, quatro e sete doentes em cada estudo[27, 28, 29], mostraram que o midazolam pode ser eficaz no controlo da actividade epiléptica no estado de mal refractário, associando-se a poucos efeitos secundários, podendo ser uma alternativa ao uso de barbitúricos.

O midazolam é uma benzodiazepina com um início de acção muito rápido e uma semivida curta, sendo muito eficaz em suprimir a actividade convulsiva. No entanto, a taxa de recorrência de crises é significativa, sendo mandatária a monitorização EEG contínua. Pode ocorrer tolerância, implicando doses crescentes de midazolam para manter o efeito terapêutico.

Reacções adversas principais: depressão respiratória e hipotensão.

Vantagens: início rápido de acção e curta duração de acção farmacodinâmica (pode ser também uma desvantagem).

Desvantagens: tolerância rápida (taquifilaxia), metabolito conjugado activo, alfa-hidroximidazolam-glucuronido acumula-se em doentes com insuficiência renal e indução de estado de mal tónico em doentes com Síndrome de Lennox-Gastaut e Epilepsia mioclónica-astática.

■ PROPOFOL

O propofol actua principalmente como GABA_A agonista, mas modulações dos canais de cálcio de sódio também estão descritas. Tem uma semi-vida mais curta que os barbitúricos (1-2 horas), permitindo uma rápida titulação e descontinuação., com pouco tendência para acumulação. Pode induzir taquifilaxia, provavelmente menos que o midazolam [115].

Num pequeno estudo prospectivo com dez doentes em estado de mal refractário, o propofol controlou as crises epilépticas em todos os doentes, mas a qualidade do padrão de surto supressão não foi suficiente, e houve necessidade de dose extra de propofol para manter o surto-supressão. Em 3 dos 10 doentes houve recorrência das crises durante a fase de descontinuação do propofol. A principal vantagem do propofol relativamente ao tiopental é a sua rápida recuperação da anestesia [30].

Num estudo retrospectivo recente com 18 doentes com 27 episódios de estado de mal refractário consecutivos tratados com propofol, verificou-se: recorrência de crises epilépticas até 6 horas de

tratamento em 9/27 episódios de estado de mal refractário; mudança de propofol para outro anestésico em 2 episódios; complicações em 17 episódios, incluindo pneumonia (9/27) e síndrome infusão do propofol (1/27). Oito em dezoito doentes e 14/27 episódios recuperaram sem sequelas, 7 associaram-se a sequelas ligeiras, 4 a sequelas graves e 2 morreram [120].

O propofol é um anestésico altamente lipofílico, com início muito rápido de acção e semivida ultra-breve, como os outros fármacos de 3.ª linha. Actua nos receptores GABA e NMDA e exerce um efeito tipo-barbitúrico, reduzindo o metabolismo cerebral da glicose. Tem um efeito mínimo nos níveis dos antiepilépticos. Uma revisão recente de 81 casos publicados revelou uma evidência muito frágil suportando o efeito proconvulsivante do propofol (evidência classe III).

Reacções adversas principais: hepatotoxicidade (em especial nas crianças), acidose metabólica, depressão respiratória, reacções locais.

Vantagens: início rápido de acção e semivida ultra-breve, farmacocinética favorável.

Desvantagens: espectro de acção anticonvulsivante indefinido, aporte elevado de calorías lipídicas durante a terapêutica (Síndrome de Infusão Lipídica do Propofol) e indução de “fenómenos tipo crises (seizure-like phenomena)”¹¹⁸.

No estudo multicêntrico, aleatorizado (randomizado) de tratamento de EME refractário (Rossetti et al, 2011), com a limitação de uma amostra de apenas 24 doentes (versus os 150 doentes considerados como a amostragem necessária), constatou-se como único resultado estatisticamente significativo o tempo de ventilação mecânica significativamente mais longo no grupo de doentes tratado com barbitúricos (tiopental na Europa, pentobarbital nos Estados Unidos da América), com ocorrência de complicações graves em ambos os grupos.

o) Quando o estado de mal é resistente às primeiras três linhas de tratamento, geralmente vários dias já se passaram desde o início do episódio. Nesta fase é aconselhável mudar para outro anestésico de 3ª linha e titular outro fármaco de 2ª linha. Outras estratégias terapêuticas menos frequentes, para controlo destes estados de mal super-resistentes, têm sido anedoticamente descritas, em casos clínicos ou pequenas séries [123].

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA SEDATIVA

- **KETAMINA**

A ketamina é um anestésico geral que inibe os receptores NMDA através da sua ligação de baixa afinidade à fenciclidina (PCP) no interior do canal. Dados experimentais sugeriram um aumento dos

receptores NMDA nas sinapses no estado de mal persistente, suportando o uso de inibidores dos receptores do NMDA para tratamento do estado de mal refractário [42]. No entanto, para evitar neurotoxicidade potencial, e para promover um efeito sinérgico, parece ser mais seguro combinar a ketamina com fármacos GABAérgicos (como as benzodiazepinas, propofol e barbitúricos)[123].

A ketamina tem sido descrita em alguns casos clínicos como um fármaco eficaz após a falha dos anti-epilépticos GABAérgicos (*Evidência científica de classe IV*):

- Num estudo retrospectivo, 4/7 doentes em estado de mal refractário foram controlados com ketamina (perfusão a 0,3-5,8 mg/kg/hora) [43];

- Um estudo observacional mostrou boas respostas com ketamina oral (1,5 mg/kg/dia) em 5 crianças em estado de mal não convulsivo, resolvendo o estado de mal clínica e electroencefalograficamente dentro de 24-48 horas após início da ketamina [44];

- Uma criança de 13 anos em estado de mal generalizado refractário a diazepam, fenitoína, fenobarbital, anestesia a pentobarbital, lorazepam, lidocaína, valproato e propofol, com duração de 4 semanas, respondeu à administração de ketamina (2 ug/kg) endovenosa após 90 minutos do bólus, ficando sem crises clínicas e eléctricas durante 15 minutos, respondendo novamente a outra dose de bólus. A doente continuou a ter várias crises epilépticas clínicas ou eléctricas diariamente, havendo necessidade de aumentar a perfusão de ketamina até 7,5 ug/kg/hora. A doente recuperou com defeito cognitivo, defeito de memória a curto-prazo, e atrofia na RMCE após 3 meses, atribuídos ao estado de mal prolongado [31].

- Uma mulher de 22 anos em estado de mal não controlado com benzodiazepinas, fenitoína, tiopental e propofol, respondeu após associação de ketamina endovenosa à perfusão de midazolam (bólus de 0,5 mg/kg em 1 minutos, seguido de infusão a 0,4 mg/kg/hora, gradualmente aumentada para 1,6 mg/kg/hora em 3 horas e para 2,4-3,2 mg/kg/hora em 8 dias; dose cumulativa durante 14 dias de 32g) [32];

- Um homem de 23 anos em estado de mal refractário a anti-epilépticos convencionais e barbitúricos, foi eficazmente controlado após início de tratamento com ketamina endovenosa [33];

- Uma mulher de 44 anos com neurosífilis recebeu uma infusão contínua final de ketamina a 7,5 mg/kg/hora durante 3 dias (bólus de 2 mg/kg em 2 minutos e perfusão inicial de 2 mg/kg/hora seguido de aumento gradual 0,5-1 mg/kg/hora a cada 6-8 horas), com eficácia na resolução do estado de mal refractário a lorazepam, fenitoína, ácido valpróico e baixa dose de propofol. No entanto, esta doente recuperou com defeito cognitivo global, afasia, apatia, embotamento afectivo e

redução do volume cortical ligeiro a moderado na RMCE, num follow-up de 3 meses, levantando a preocupação dos efeitos tóxicos da ketamina a longo prazo, tal como observado em modelos animais [45].

- **ISOFLURANO E DESFLURANO**

O possível mecanismo de acção destes gases anestésicos é a potenciação dos receptores GABAérgicos. Deve ser administrado em ambiente muito reservado, de forma a evitar a intoxicação do pessoal envolvido. Num estudo retrospectivo sobre tratamento do estado de mal refractário com estes anestésicos inalados, sete doentes iniciaram esta terapêutica, um a 103 dias após início do estado de mal refractário (média de 19 dias). Independentemente do tipo de crise, isoflurano e desflurano, consistentemente pararam as descargas epilépticas através do atingimento de um padrão de surto-supressão dentro de minutos após início da terapêutica inalatória. Quatro doentes tiveram um bom resultado e três morreram. As complicações durante a terapêutica anestésica inalatória foram hipotensão (7/7), atelectasias (7/7), infecções (5/7), ileus paralítico (3/7) e trombose venosa profunda (2/7) (Mirsattari et al, 2004) [tradução [123](#)].

- **PARALDEÍDO**

O mecanismo de acção do paraldeído é desconhecido e parece ser relativamente seguro em relação a efeitos adversos cardiovasculares. Existe risco de formação de cristais em recipientes de plásticoe, por isso, tem de ser manuseado e preparado a fresco em recipientes de vidro. Paraldeído rectal em crianças em estado de mal resistente às benzodiazepinas parece ser menos eficaz do que a fenitoína endovenosa (Chin e tal, 2008) [tradução [123](#)].

- **ETOMIDATO**

Outro anestésico cujo mecanismo de acção não é conhecido, e com perfil cardiovascular relativamente favorável. O seu uso no estado de mal refractário foi reportado em oito doentes (Yeoman e tal, 1989), aos quais foi administrado um bólus de 0,3 mg/kg, e aumento posterior até 7,2 mg/kg/h durante cerca de 12 dias. Ocorreu hipotensão em cinco doentes e dois morreram. A inibição reversível da síntese de cortisol com o etomidato é um problema, limitando o seu uso e implicando substituição hormonal durante o tratamento [tradução [123](#)].

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA NÃO SEDATIVA

- **LIDOCAÍNA**

O uso da lidocaína, um anti-arrítmico de classe Ib modelador dos canais de sódio, no estado de mal refractário, foi revisto em 1997 (Walker & Slovis, 1997). Bólus inicial de 5 mg/kg e perfusão até 6 mg/kg/hora foram mencionadas (doses superiores não devem ser administradas de forma a manter de lidocaína sérica <5 mg/L e evitar a indução de crises) (Hamano et al, 2006). Num estudo retrospectivo pediátrico que incluiu 57 episódios de estados de mal refractários (37 doentes) houve uma resposta em 36% e não se verificaram efeitos adversos graves (Hamano et al, 2006) [tradução de [123](#)].

- **VERAPAMIL**

Verapamil é um bloqueador dos canais de cálcio e também inibe a P-glicoproteína, um transportador de várias drogas que pode diminuir a disponibilidade dos anti-epilépticos no parênquima cerebral (Potschka e tal, 2002). Existem poucos casos clínicos sobre o seu uso em humanos. Esta medicação parece ser segura sob monitorização cardíaca até doses de 360 mg/dia (Iannetti e tal, 2005) [tradução de [123](#)].

- **MAGNÉSIO**

É um agente frequentemente usado para tratamento de crises epilépticas relacionadas com a eclâmpsia, mas também tem sido usado no tratamento do estado de mal epiléptico refractário (Fisher e tal, 1998; Robakis & Hirsh, 2006) mas com resultados fracos mesmo com níveis séricos de 14 mM. O racional desta prescrição tem a ver com o bloqueio dos canais de NMDA pelos iões de magnésio (Hope & Blumenfeld, 2005) [tradução de [123](#)].

- **DIETA CETOGÉNICA**

A dieta cetogénica tem sido prescrita principalmente em crianças para controlo de crises epilépticas refractárias à terapêutica. O uso da dieta citogénica como último recurso no tratamento do estado de mal refractário tem sido ocasionalmente descrito: 3/6 crianças (Francois e tal, 2003) e um adulto (Bodenant e tal 2008) responderam à dieta cetogénica. Esta intervenção terá efeito de forma subaguda, após vários dias a semanas de esquema dietético [tradução de [123](#)].

- **TRATAMENTO IMUNOMODELADOR**

Uma vez que o estado de mal refractário parece ser, por vezes, consequência de processos imunológicos (Holtkamp e al, 2005), um ciclo de tratamento imunomodelador é muitas vezes considerado neste contexto, mesmo na ausência de uma etiologia autoimune definitiva (Robakis & Hirsch, 2006): corticóides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), plasmáfereze, imunoglobulinas endovenosas, podem ser usadas isoladamente ou em combinação sequencial [tradução de [123](#)].

INTERVENÇÃO NÃO FARMACOLÓGICA

- **IMPLANTAÇÃO AGUDA DE ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO**

Implantação aguda de estimulação do nervo vago tem sido reportada no estado de mal refractário (Winston e tal, 2001; Patwardhan e tal, 2005; De Herdt e tal, 2009). A estimulação foi geralmente iniciada no bloco operatório, e a intensidade progressivamente adaptada durante alguns dias até 1,25 mA (com diferentes regimes, dependendo dos outros parâmetros), permitindo controlo subagudo das crises epiléticas. Um episódio de bradicardia/assistolia fo descrito (De Herdt e tal, 2009).

Se identificação do foco epilético definitivo, cirurgia ressectiva também pode ser considerada em casos seleccionados (Lhatoo & Alexopoulos, 2007) [tradução de [123](#)].

- **ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

A estimulação magnética transcraniana (TMS) de baixa frequência (0,5 Hz) a 90% do limiar motor de repouso mostrou ser bem sucedido, quando usada durante cerca de 2 meses num doente com epilepsia parcial contínua, mas o efeito da descontinuação, implicou a necessidade do seu uso repetitivo (Misawa et al, 2005). Mais recentemente, a TMS foi usada num regime de combinação de estimulação de alta frequência por curta duração (até 100 Hz) e estimulação de baixa frequência (1 Hz) de forma mais prolongada, a 90-100% do limiar motor em sete doentes em estado de mal imples, com resultados heterogéneos (Rotwnberg e tal, 2009) [tradução de [123](#)].

- **ELECTROCONVULSIVOTERAPIA**

Foram reportados casos de estado de mal extremamente resistentes tratados com electroconvulsivoterapia. Um caso recente demonstra a aplicação de três sessões de electroconvulsivoterapia num adulto em estado mal, administradas em três dias, resultando numa melhoria moderada. Acredita-se que o mecanismo está relacionado com modificações da libertação sináptica dos neurotransmissores (Cline & Ross, 2007) [tradução de [123](#)].

- **HIPOTERMIA TERAPÊUTICA**

A hipotermia terapêutica, que tem sido usada cada vez mais frequentemente em doentes em estado pós-anóxia cerebral, tem sido reportada em várias séries de casos de estado de mal refratário (Corry et al, 2008). Os mecanismos de acção considerados são a redução da necessidade energética, redução neurotransmissão excitotóxica e efeitos neuroprotectores. Quatro adultos em estado de mal epilético foram submetidos a hipotermia até 31-34º através de um sistema endovascular por cerca

de 90 horas, e, posteriormente, reauecidos durante 2-50 horas. As crises epilépticas foram controladas em dois doentes, um dos quais morreu; um dos outros dois doentes cujas crises persistiram, também acabou por falecer. Os efeitos adversos possíveis estão relacionados com desequilíbrios ácido-base e hidro-electrolítico, disfunção da coagulação incluindo trombose, doenças infecciosas, arritmias cardíacas e íleus paralítico (Corry et al, 2008; Cereda et al, 2009) [tradução de [123](#)].

Estas abordagens terapêuticas raramente são consideradas e apenas devem ser praticadas, em contexto de estado de mal refractário persistente ou super-refratário na nova terminologia, após todas as outras medidas farmacológicas convencionais terem sido esgotadas (benzodiazepinas, anti-epilépticos convencionais e anestésicos). Estas medidas extraordinárias acabam por ter uma pequena influência no resultado final, uma vez que o principal factor que influencia o prognóstico no estado de mal é a causa subjacente, em vez da abordagem terapêutica. Como tal, a segurança de qualquer intervenção terapêutica deve ser uma das principais preocupações médica, lembrando a antiga máxima “**Primum non nocere**”.

p) O estado de mal convulsivo generalizado está associado a alterações fisiopatológicas cerebrais e sistémicas graves, resultantes das exigências metabólicas das crises repetitivas ou prolongadas. Muitas das alterações sistémicas resultam de marcada activação autonómica por libertação massiva de catecolaminas provocando taquicardia, hipertensão, dilatação pupilar e hipertermia. As alterações sistémicas agrupadas em metabólicas, autonómicas, renais, cardíacas e respiratórias, podem distribuir-se por duas fases uma inicial de compensação e uma terminal de descompensação^{92,94-96} (vidé ANEXO IX).

q) Finalmente, um modelo pragmático de protocolo de abordagem do EME convulsivo generalizado no adulto, em formato “check-list” é proposto no Anexo X.

r) Os outros tipos de EM estão incluídos no protocolo do anexo XI, baseando-se as recomendações em casos clínicos.