

Data de Submissão: 28/03/2018
Data de Aprovação: 11/06/2018

ARTIGO ORIGINAL

Estado de mal epiléptico. Diagnóstico e tratamento

Status epilepticus. Diagnosis and treatment

Paulo Breno Noronha Liberalesso¹

Palavras-chave:

Epilepsia,
Diagnóstico,
Terapêutica,
Resultado do
Tratamento.

Resumo

Estado de mal epiléptico é definido como uma crise epiléptica contínua com duração superior a 30 minutos ou crises sequenciais sem recuperação da consciência entre elas. Como a maioria das crises são de breves, protocolos de tratamento do estado de mal epiléptico têm usado cinco minutos de definição para minimizar as evoluções neurológicas adversas. Estado de mal epiléptico é uma emergência neurológica e seu tratamento precoce está relacionado com menor mortalidade e morbidade neurológica. O objetivo deste artigo é revisar os principais aspectos desta doença e apresentar de forma didática o tratamento clínico/farmacológico.

Keywords:

Epilepsy,
Diagnosis,
Therapeutics,
Treatment Outcome.

Abstract

Status epilepticus is defined as more than 30 minutes of either continuous seizure activity or two or more sequential seizures without full recovery of consciousness between seizures. Since most seizures are brief, status epilepticus treatment protocols have been using a 5 minute threshold definition to minimize neurological adverse outcomes. Status epilepticus is a neurological emergency and its early treatment is related to lower mortality and neurological morbidity. The aim of this article is to review the main aspects of this disease and present didactically the clinical and pharmacological treatment.

¹ Doutor - Médico do Departamento de Neurologia Pediátrica e Laboratório de Epilepsia do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Paulo Breno Noronha Liberalesso.
Departamento de Neurologia do Hospital Pequeno Príncipe. Rua Mauá, nº 719, Apartamento 202, Torre A. Bairro Alto da Glória, Curitiba, Paraná, Brasil. CEP: 80030-200.

INTRODUÇÃO

A definição de estado de mal epiléptico (EME) permaneceu controversa por muitos anos e, ainda hoje, definições conceitualmente distintas podem ser observadas na literatura. EME foi inicialmente compreendido como uma condição neurológica anormal e suficientemente prolongada ou que recorresse a intervalos curtos capazes de produzir uma condição epiléptica duradoura e invariável¹.

Na prática clínica, EME é definido como uma crise epiléptica com duração igual ou superior a 30 minutos ou crises epilépticas subentrantes sem recuperação completa da consciência. O conceito temporal da definição (30 minutos) é baseado em estudos prognósticos, estando significativamente relacionado ao aumento da mortalidade e morbidade neurológica.

Do ponto de vista semiológico, pode ser classificado em “convulsivo”, no qual há manifestações motoras evidentes e exuberantes e “não convulsivo”, caracterizado pela ausência de manifestações motoras ou manifestações motoras discretas². Contudo, crises epiléticas com duração superior a 5 minutos têm risco elevado para atingirem duração de 30 minutos.

Assim, de modo operacional, o EME pode ser definido como uma crise epiléptica contínua ou crises intermitentes sem recuperação da consciência com duração superior a 5 minutos. Em crianças menores de 5 anos de idade, o tempo considerado para conceituar o EME deve ser de 10 minutos³.

Embora não seja consenso entre os autores e haja mais de uma definição na literatura, o EME com duração superior a 2 horas é denominado EME refratário. O EME super-refratário é aquele cuja crise epiléptica tem duração superior a 24 horas após o início dos fármacos anestésicos, incluindo os casos em que há recorrência do EME durante a retirada ou suspensão da anestesia⁴.

EPIDEMIOLOGIA

A utilização de diferentes critérios e definições conceituais dificulta a avaliação e comparação da prevalência do EME. Dados da década de 1960 já demonstravam que o EME era uma das complicações mais frequentes em crianças com epilepsia. Um estudo europeu demonstrou que até 27% das crianças epilépticas com menos de 16 anos apresentaram pelo menos um episódio de EME e que o risco era maior nos primeiros anos após o diagnóstico da epilepsia⁵.

Pacientes gravemente enfermos internados em ambiente de terapia intensiva e com estado rebaixado de consciência representam um grupo particular de risco. Um estudo realizado com 236 pacientes em estado de coma e sem nenhuma manifestação motora sugestiva de crise epiléptica demonstrou que 8% destes indivíduos cumpriam critérios eletrográficos para o diagnóstico de EME não convulsivo⁶. Dados mais recentes demonstram que EME é a emergência neurológica mais frequente na pediatria, ocorrendo em 40% dos casos nos primeiros dois anos de vida⁷.

Em 12% dos casos, o EME é a primeira manifestação da epilepsia na infância. A mortalidade desta condição está intimamente relacionada ao tempo de duração do EME, à etiologia e à precocidade do início do tratamento medicamentos. O EME febril é o mais frequente na população pediátrica, enquanto as encefalites virais representam a forma sintomática aguda mais incidente. Nas crianças com epilepsia previamente diagnosticada, malformações cerebrais representam a etiologia remota mais comum no EME⁸.

Dados a respeito do risco de recorrência de EME na infância são escassos. Um estudo prospectivo com 95 crianças com idade média de 29 meses e que haviam apresentado o primeiro episódio de EME demonstrou risco de recorrência de 3% nos casos de EME febril, 4% nos casos idiopáticos, 44% nos casos sintomáticos e 67% nos pacientes com doenças neurológicas progressivas^{9,10}.

ETIOLOGIA

A etiologia do EME na pediatria pode ser subdividida em (a) forma sintomática aguda - decorre de um insulto recente ao SNC, (b) forma sintomática remota - decorre de um insulto precoce e mais antigo ao SNC e (c) forma criptogênica - quando a causa do EME não pode ser claramente identificada.

As principais causas de EME na infância são os quadros febris (EME febril), suspensão abrupta de fármacos antiepilepticos (FAE), falta de adesão ao tratamento e baixos níveis séricos em pacientes previamente diagnosticados. No EME febril as crises raramente remitem espontaneamente, sendo indicada uma abordagem medicamentosa com FAE precoce.

Distúrbios agudos que afetem diretamente ou indiretamente o sistema nervoso central são causas relativamente frequentes de EME, como o tocotraumatismo, encefalite viral, meningite bacteriana, distúrbios hidroeletrolíticos e traumatismo craniocefálico^{1,7,8,11}.

Alguns fármacos utilizados rotineiramente na pediatria também podem induzir a crises epilépticas e EME como a penicilina, lidocaína, aminofilina, n-acetilcistina, metronidazol, opioides, teofilina, imipenem, isoniazida, clozapina, ciclofosfamida, propoxifeno e outros antibióticos betalactâmicos.

Com o desenvolvimento tecnológico dos métodos de neuroimagem, particularmente dos estudos de ressonância de alta definição, distúrbios do desenvolvimento cortical, anteriormente subdiagnosticados, vêm sendo cada vez mais relacionados a casos de EME na infância. Nos casos de EME epiléptico no período neonatal, é importante ressaltarmos a possibilidade da presença de erros inatos no metabolismo^{1,7,8,11}.

CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Teoricamente, haveriam tantos tipos de EME quantos os tipos de crises epilépticas existentes, uma vez que qualquer crise epiléptica, convulsiva ou não convulsiva, poderia se prolongar assumindo um caráter duradouro e invariável.

O EME de ausência típica é o modelo teórico clássico do EME não convulsivo e sua fisiopatologia está fortemente relacionada à exacerbação de fenômenos inibitórios por inibição neuronal síncrona. O mecanismo fisiopatológico envolvido é a hiperpolarização mediada por GABA-B atuando por meio da abertura dos canais de cálcio do tipo T, seguida de despolarização neuronal cíclica.

O neurotransmissor GABA-B acopla-se ao receptor específico na membrana pós-sináptica provocando abertura dos canais de potássio via proteína G, hiperpolarização da membrana pós-sináptica e abertura de canais de cálcio tipo T. A abertura destes canais de cálcio específicos provoca influxo deste íon, desencadeando a liberação de mais GABA e, assim, alimentando o início de um novo ciclo inibitório^{12,13}. Não é claro até o momento se este modelo de inibição retroalimentado pelas conexões tálamo-corticais é capaz de provocar lesão neuronal permanente¹⁴.

A fisiopatologia do EME convulsivo não é totalmente compreendida, embora estudos em modelos animais demonstrem que, além das alterações sistêmicas (hipoxia, hipercapnia, hipoglicemias, queda do fluxo sanguíneo cerebral e hipertermia), a própria atividade elétrica anormal e duradoura seja capaz de provocar lesão neuronal irreversível, particularmente no córtex entorrinal, hipocampo, amígdala, células de Purkinje e núcleos talâmicos.

Os mecanismos fisiopatogênicos e de lesão estão relacionados à excitotoxicidade mediada pelos receptores glutamatérgicos AMPA e NMD, que provocam aumento do influxo neuronal de cálcio, disfunção do sistema energético mitocondrial, ativação intracelular de determinadas enzimas como lipases, proteases, endonucleases e óxido-nítrico-sintetase, produção de radicais livres e liberação de ácidos graxos. Os neurônios permanentemente lesados liberam neurotransmissores excitatórios, principalmente glutamato, retroalimentando o processo^{15,16}.

Embora a falha nos mecanismos de controle dos fenômenos excitatórios esteja presente em todos os casos, os motivos pelos quais alguns EME tornam-se refratários ou super-refratários ainda não são completamente compreendidos. Um dos mecanismos mais recentemente identificados e relacionados à evolução do EME é a presença de receptores dispostos ao longo da membrana axonal e que apresentam características altamente dinâmicas, sofrendo exteriorização e internalização durante o curso da crise.

Assim, com a evolução temporal do EME, receptores sensíveis aos neurotransmissores inibitórios (GABA) vão sofrendo internalização, enquanto receptores sensíveis aos neurotransmissores excitatórios (glutamato) sofrem exteriorização na membrana axonal, o que acaba por perpetuar o fenômeno ictal¹⁷.

Outros dois mecanismos importantes envolvidos na manutenção do fenômeno ictal e morte neuronal durante o EME são a falência do sistema mitocondrial, desencadeando necrose celular e apoptose, e os fenômenos

inflamatórios capazes de alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e, consequentemente, o fluxo local de potássio e a excitabilidade neuronal^{18,19}.

TRATAMENTO^{1,20-22}

O EME corresponde a uma emergência médica na qual a mortalidade e a morbidade neurológica estão intimamente relacionadas à precocidade e eficácia do tratamento. Assim, é fundamental que, além da crise em si, as repercussões e complicações sistêmicas decorrentes do EME sejam precocemente identificadas e controladas.

Os protocolos terapêuticos mais recentes dividem o tratamento do EME em três estágios. No “estágio 1” (estado de mal epiléptico precoce) o tratamento deve ser realizado com benzodiazepínicos. Se a crise permanece mesmo após a utilização destes fármacos, o paciente entra no “estágio 2” (estado de mal epiléptico estabelecido) e a terapia passa a ser realizada com FAE específicos incluindo fenitoína, fenobarbital e valproato de sódio. Se as crises persistem ao uso destes medicamentos por mais de 2 horas, tem início o “estágio 3” (estado de mal epiléptico refratário), quando anestesia geral passa a ser formalmente recomendada até que o EEG apresente traçado compatível com surto-supressão ou que haja controle clínico e eletrográfico do EME^{1,4,22}.

De forma meramente didática, podemos dividir a abordagem terapêutica do EME em sete passos:

Passo 1: determinação clínica da etiologia da crise¹

- Exame neurológico sucinto, preferencialmente antes do início do tratamento medicamentoso.
- Coleta de informações básicas: histórico prévio de epilepsia, interrupção ou uso irregular de FAE, histórico recente de traumatismo crânioencefálico, suspeita ou quadro clínico sugestivo de distúrbio metabólico, infecção do SNC ou intoxicação medicamentosa.

Passo 2: exames primários de investigação¹

- Crise convulsiva no setor de emergência pediátrica: coletar hemograma, glicemia, sódio, potássio, cálcio, magnésio e gasometria arterial.
- Crise convulsiva com duração incerta ou superior a 30 minutos: coletar enzimas hepáticas (TGO e TGP), amilase, ureia e creatinina.
- Sinais ou suspeita de infecção do sistema nervoso central: coletar líquido cefalorraquidiano somente após controle do evento epiléptico e estabilização completa do paciente.
- Suspeita de lesão estrutural aguda ou subaguda do sistema nervoso central: realizar exame de neuroimagem, preferencialmente tomografia de crânio, emergencial.
- Em casos específicos e/ou suspeita de quadro de intoxicação: exame toxicológico e nível sérico de FAE.

Passo 3: medidas gerais de tratamento¹

- Utilizar sempre leito ou maca com proteção lateral a fim de evitar quedas e acidentes.

- Se necessário, introduzir cânula orofaríngea entre os dentes para prevenir laceração da língua e aspirar a boca frequentemente para reduzir o risco de pneumonia aspirativa.

- Monitorização frequente dos principais sinais vitais: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura.

- Manter vias aéreas desobstruídas e, se necessário, administrar oxigênio sob máscara com fluxo de 2 a 3 litros/minuto.

- Obter acesso venoso, evitando acesso central caso as manifestações motoras do EME sejam exacerbadas, devido ao risco elevado de pneumotórax iatrogênico.

Passo 4: medidas farmacológicas¹

Fármacos de primeira linha

Sem acesso venoso: diazepam retal (0,5 mg/kg - dose máxima de 10 mg); midazolam oral (0,5 mg/kg - dose máxima de 10 mg); midazolam nasal (0,2 mg/kg - dose máxima de 10 mg); midazolam intramuscular (0,2 mg/kg - dose máxima de 10 mg). Dose adicional pode ser administrada após 5 minutos²⁰.

Com acesso venoso: diazepam (0,3 mg/kg endovenoso - dose máxima de 10 mg); midazolam 0,2 mg/kg - dose máxima de 15 mg). Dose adicional pode ser administrada após 5 minutos²⁰.

Fármacos de segunda linha

Fenitoína (15 a 20 mg/kg, endovenoso - velocidade máxima de infusão de 1 mg/kg/minuto, até 50 mg/minuto). Dose adicional de 10 mg/kg pode ser administrada após 15 minutos²⁰.

Fenobarbital (20 mg/kg, endovenoso - velocidade máxima de infusão de 2 mg/kg/minuto, até 100 mg/minuto. Dose adicional de 20 mg/kg pode ser administrada após 15 minutos²⁰.

Valproato de sódio (20 a 40 mg/kg, endovenoso, infundido em 10 minutos²⁰.

Fármaco de terceira linha

A partir deste momento o atendimento deve ser realizado preferencialmente em unidades de terapia intensiva e sob monitoração eletrográfica contínua.

Midazolam continuo: infusão rápida de 0,1 a 0,3 mg/kg, via endovenosa, seguido de manutenção de 0,05 a 0,4 mg/kg/hora^{1,20-22}. Sua principal vantagem é o início de ação rápido e a elevada potência antiepileptica. Contudo, os benzodiazepínicos apresentam tolerância precoce e elevado risco de recorrência de crise após sua suspensão²².

Tiopental: infusão de 100 a 250 mg em 20 segundos, via endovenosa, seguido de infusões rápidas adicionais de 50 mg a cada 2 a 3 minutos até controle clínico e eletrográfico da crise^{1,20-22}.

Pentobarbital: infusão rápida de 5 a 7 mg/kg, via endovenosa, com velocidade máxima de infusão de 50 mg/minuto, seguido de infusões rápidas adicionais de 1 a 5 mg/kg a cada 2 a 3 minutos até controle clínico e eletrográfico da crise. Dose de manutenção de 0,5 a 5 mg/kg/hora^{1,20-22}.

As principais vantagens no uso do tiopental ou do pentobarbital são a elevada potência antiepileptica, relativa segurança e longo tempo de experiência. Por outro lado, estes fármacos apresentam farmacocinética de ordem zero, o que torna comum quadros de intoxicação, e sua rápida redistribuição pode provocar acúmulo corporal e meia vida prolongada²².

Propofol: infusão rápida de 2 mg/kg, via endovenosa, seguido de manutenção de 5 a 10 mg/kg/hora. Suas principais vantagens são a elevada potência antiepileptica, baixa interação farmacológica com outros medicamentos e o rápido início e término de ação, o que permite maior controle sobre possíveis efeitos colaterais. Embora possa provocar diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, estes efeitos são menos frequentes e têm menor intensidade quando comparado com a infusão continua de midazolam, tiopental e pentobarbital²².

Quetamina: infusão rápida de 1,5 mg/kg, via endovenosa, seguido de manutenção de 0,01 a 0,05 mg/kg/hora. Embora seja uma alternativa frequentemente utilizada no EME, há poucos estudos consistentes sobre sua eficácia e segurança na faixa etária pediátrica. Contudo, tem grande efeito neuroprotector, uma vez que é um potente antagonista do glutamato^{1,20-22}.

Lidocaína: infusão rápida de 1 a 2 mg/kg, via endovenosa, seguida de manutenção de 6 mg/kg/hora²⁰.

As doses de manutenção destes fármacos anestésicos devem ser tituladas, a fim de manter o controle clínico e eletrográfico da crise ou até que seja atingido padrão de surto-supressão no EEG. Não há evidências seguras na literatura a respeito de qual fármaco anestésico é o mais eficaz no controle do EME na infância, nem por quanto tempo devam ser mantidas estas medicações e nem de como deva ser realizado o esquema de redução e suspensão após o controle clínico e eletrográfico do EME¹.

Após a utilização destes fármacos anestésicos, caso haja falha no controle da crise, não há dados seguros sobre a eficácia de outros tratamentos, podendo ser utilizados topiramato em altas doses (até 30 mg/kg/dia, via enteral), hipotermia terapêutica, levetiracetam, lacosamida, esteroides, imunoterapia e dieta cetogênica^{21,22}.

Embora corticoides e ACTH sejam utilizados há muitos anos no tratamento do EME, pouco se sabe a respeito de seus mecanismos de ação e eficácia. No EME super-refratário já foi demonstrada a presença de anticorpos contra elementos neuronais, como por exemplo canais de potássio voltagem-dependentes, o que poderia explicar a eficácia da imunoterapia em alguns casos²³.

Dieta cetogênica vem sendo utilizada para tratamento de epilepsias clinicamente refratárias desde a década de 1920. Contudo, sua indicação no EME super-refratário é controversa, não havendo protocolos bem definidos. A primeira série de pacientes com EME tratados com sucesso com dieta cetogênica foi publicada em 2003²⁴ e, desde então, poucos estudos bem conduzidos foram realizados sobre o tema^{21,22}.

Em estudos experimentais, como no modelo da pilocarpina com ratos em EME, a hipotermia terapêutica reduziu tanto o tempo total de crise como a apoptose neuronal, sugerindo que seu uso possa estar relacionado à neuroproteção e melhora do prognóstico neurológico^{25,26}.

O EME corresponde a uma das principais e mais frequentes emergências no pronto-atendimento pediátrico. Deste modo, protocolos clínicos devem ser utilizados de forma rotineira nestes setores com o intuito de padronizar o atendimento e reduzir a mortalidade e morbidade neurológica.

REFERÊNCIAS

1. Liberalesso P. Manual de Diagnóstico e Tratamento das Epilepsias na Infância. 1ª ed. Curitiba: UTP; 2010.
2. Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. Status Epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology. New York: Raven Press; 1983. p. 15-35.
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonal RL. It's time to revised the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
4. Shorvon SD, Trinka E. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. *Epilepsy Behav*. 2015;49:1-3.
5. Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*. 2002;52(3):303-10.
6. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-5.
7. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
8. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74(8):636-42.
9. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT. An inception cohort of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 1995;36(Suppl 4):31.
10. Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, Moshe SL. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol*. 1992;31(6):598-604.
11. Foreman B, Hirsch LJ. Epilepsy emergencies: diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2012;30(1):11-41.
12. Ong J, Kerr DI. Recent advances in GABAB receptors: from pharmacology to molecular biology. *Acta Pharmacol Sin*. 2000;21(2):111-23.
13. Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12(4):326-42.
14. Boggs JG. Mortality Associated with Status Epilepticus. *Epilepsy Curr*. 2004;4(1):25-7.
15. Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relationship to ictal physiological events. *Arch Neurol*. 1973;28(1):10-7.
16. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973;28(1):1-9.
17. Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(5):550-6.
18. Cock HR, Tong X, Hargreaves IP, Heales SJ, Clark JB, Patsalos PN, et al. Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res*. 2002;48(3):157-68.
19. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 3):33-9.
20. Coan AC, Montenegro MA, Guerreiro MM. Crises epilépticas e o estado de mal epiléptico. In: Rodrigues MM, Vilanova LCP, eds. Tratado de Neurologia Infantil. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 51-65.
21. Gläuser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48-61.
22. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
23. Vezzani A, Balosso S, Aronica E, Ravizza T. Basic mechanisms of status epilepticus due to infection and inflammation. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 12):56-7.
24. Francois LL, Manel V, Roussele C, David M. Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children. *Arch Pediatr*. 2003;10(4):300-6.
25. Yu L, Zhou Y, Chen W, Wang Y. Mild hypothermia pretreatment protects against pilocarpine-induced status epilepticus and neuronal apoptosis in immature rats. *Neuropathology*. 2011;31(2):144-51.
26. Marchi N, Fan Q, Ghosh C, Fazio V, Bertolini F, Betto G, et al. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus. *Neurobiol Dis*. 2009;33(2):171-81.