



REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE
DIRECÇÃO NACIONAL DOS HOSPITAIS

ESPECIALIDADE: NEUROLOGIA	PROTOCOLO Nº 1
TÍTULO: ESTADO DE MAL EPILEPTICO	Nº 10 páginas
	CID: G41

Luanda, Setembro de 2021

1- INTRODUÇÃO

O Estado de Mal epiléptico (EME) é considerado a forma mais extrema de uma crise epiléptica, e está associado a falha dos mecanismos de supressão das crises e/ou ao início dos mecanismos anormais que prolongam as crises epilépticas¹.

O EME é uma urgência neurológica, o que obriga os profissionais de saúde a terem conhecimento das características da sua apresentação, para poderem tratar e estabilizar os pacientes, visando diminuir possíveis complicações, pois quando tais características não são reconhecidas, o índice de mortalidade é bastante elevado².

A prevalência do EME é de aproximadamente 14 pacientes por cada 100.000 indivíduos, com maior frequência em sujeitos maiores de 60 anos. Nas crianças estima-se que a incidência do EME oscila entre 17-23 por cada 100.000 crianças, e destes 10-14% desenvolvem EME refratário, e uma mortalidade que varia entre 16-42.5%³⁻⁴.

2- DEFINIÇÃO

A ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à actividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona do cérebro, é denominada de Crise epiléptica. Considera-se que as crises epilépticas breves, duram menos de 5 minutos, e as crises prolongadas duram entre 5 - 30 minutos¹.

Estado de Mal Epiléptico (EME) é a presença de crises epilépticas de cinco ou mais minutos de duração, ou a ocorrência de duas ou mais crises sem recuperação da consciência entre uma e outra¹.

3- EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que até 150.000 casos de EME ocorrem anualmente nos Estados Unidos da América (EUA), com 55.000 mortes associadas.

A incidência anual do EME é de 3-7 por 100.000 habitantes na Europa^{9,10,11}. Em África, existem poucos estudos epidemiológicos, entretanto, um estudo no Quênia reportou uma incidência de EME de 35/100.000 habitantes por ano em crianças¹³, não obstante a isso, acredita-se que estes dados sejam maiores, existindo para tal uma subnotificação¹⁴.

A mortalidade associada ao EME é muito variada, podendo atingir 58%, dependendo da etiologia e da faixa etária acometida, e com predominância entre os idosos^{15,16}. Estudos recentes sugerem que a incidência do EME é até três vezes maior na população negra, com ligeira predominância para o sexo masculino¹⁷.

4- CAUSAS / FACTORES DE RISCO

As causas podem ser variadas, entretanto, deve-se investigar a etiologia do EME o mais rápido possível, pois o diagnóstico e a instituição precoce do tratamento favorecem uma melhor evolução dos pacientes, evitando deste modo a possibilidade de ocorrerem lesões neuronais e sequelas neurológicas⁷.

As etiologias para o EME são diversas, dentre elas destacam-se as seguintes: Uso irregular de anti-epilépticos, álcool (geralmente a retirada), infecções do Sistema Nervoso Central (SNC), epilepsia refratária, trauma crânio-encefálico, tumor cerebral, AVC

agudo, distúrbios metabólicos, encefalopatia aguda hipóxico-isquêmica e causas indeterminadas^{7,18}.

Em resumo a etiologia do EME pode ser classificado da seguinte forma¹:

- a) Conhecida (sintomática), que pode ser aguda (AVC, intoxicação, malária, encefalite, etc.), remota (pós-traumática, pós-encefalite, pós-AVC), progressiva (tumor cerebral, doença de Lafora, demência), e EME em síndrome eletroclínicas;
- b) Desconhecidas (criptogénicas).

Os principais factores de risco associados ao EME, incluem: história de encefalopatia aguda, deficiência neurológica e de aprendizagem, exposição a malária e ao HIV, histórico de convulsão febril, irmãos com histórico de crises epiléticas, parentes com crises epiléticas, eventos perinatais adversos, malnutrição e deficits neurológicos focal¹⁴.

5- CLASSIFICAÇÃO / MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O termo EME pode ser usado para descrever crises contínuas de qualquer tipo⁷.

Existem várias propostas de classificação sugeridas pela ILAE, com destaque para a de 2001²¹, e a de 2006²², porém a classificação mais atual, aceite pela ILAE, é de 2015, proposta por Trinka e colaboradores¹, que considera as suas características clínicas, a semiologia (tabela 1).

Tabela 1: Classificação do Estado do Mal Epilético (EME)	
Semiologia	
A. Presença de sintomas proeminentemente motores	
1.	EME convulsivo
a.	Convulsivo generalizado
b.	Início focal com evolução bilateral
c.	Início desconhecido focal ou generalizado
2.	EME mioclónico
a.	Com coma
b.	Sem coma
3.	Focal Motora
a.	Crises focais motoras repetitivas (jacksoniana)
b.	Epilepsia parcial contínua
c.	EME versivo
d.	EME oculoclónico
e.	Paresia ictal focal
4.	EME tónico
5.	EME hipercinético
B. Sem sintomas motores proeminentes	
1.	EME não convulsivo
1A.	Com coma
1B.	Sem coma
2.	EME generalizado
2A.	EME ausência típica
2B.	EME de ausência atípica
2C.	EME ausência mioclónica
3.	Focal
3A.	Sem comprometimento da consciência
3B.	EME de afasia
3C.	Com comprometimento da consciência
4.	De início desconhecido focal ou generalizado
4A.	EME autonômico

6- FISIOPATOLOGIA

A redução da inibição e a persistência da excitação neuronal criam interações que produzem e sustentam a actividade epiléptica contínua^{7,23}. Durante essa actividade, mudanças dinâmicas ocorrem nas funções dos receptores GABA e NMDA denominadas “tráfego de receptores”²³. Ocorre redução gradual dos receptores GABA na membrana sináptica, além da internalização do receptor em vesículas endocíticas e sua subsequente degradação⁷. Esse processo resulta em diminuição da inibição GABAérgica endógena, dando origem à actividade epiléptica contínua⁷. A Perda de receptores GABA pós-sinápticos é um factor fisiopatológico relevante no processo de farmacorresistência das drogas como benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol. Em contraste, os receptores NMDA são progressivamente transportados para a membrana sináptica, resultando em um número crescente desses receptores na sinapse. Esse processo facilita a excitação neuronal e sustenta o EME⁷.

7- DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EME não é difícil quando os sinais motores são evidentes. No entanto, os outros tipos clínicos são de difícil diagnóstico, como caso de MEM não convulsivo¹⁵.

7.1 – Exames laboratoriais:

Dentro da abordagem integral do paciente em EME se devem solicitar exames laboratoriais, com objectivo de determinar as causas do Estado de Mal Epiléptico. Os exames comumente solicitados, são os seguintes: Hemograma, gasometria arterial, glicemia, CPK (em suspeita de eventos paroxísticos não epilépticos), função hepática, função renal, e exame do líquido cefalorraquidiano (LCR)^{6,26}.

É importante salientar que a solicitação de exames laboratoriais deve ser complementada com a avaliação clínica, buscando conhecer os antecedentes patológico do paciente, e identificar possíveis factores desencadeantes como a supressão dos fármacos anti-epilépticos².

7.2- O Electroencefalograma (EEG) é extremamente útil no diagnóstico e no seguimento do EME⁷. Pode inclusive ser usado para confirmar se o EME terminou, ou se ainda podem haver crises mais sutis²⁴.

7.3 – Exames imagiológicos

A realização de imagens diagnósticas deve ser feita em pacientes sem diagnóstico etiológico ou que se suspeite de uma lesão intracerebral estrutural. Por esta razão sugere-se realizar Tomografia Computadoriza Crânio-Encefálica (TC-CE), quando disponível²⁷.

O exame de Ressonância Magnética (RM) cerebral, deverá ser realizado em Hospitais de nível terciário, ou quando necessário, encaminhar o paciente para um centro em que se possa realizar o exame imagiológicos assim que o EME estiver estabilizado².

Nos casos de suspeita de infecções do SNC ou na presença de lesões tumorais, é recomendável considerar o uso de contraste²⁷.

8- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de Estado de Mal Epiléptico pode ser considerado, erroneamente, em várias circunstâncias. As crises não epiléticas de origem psiquiátrica e alguns distúrbios do movimento podem mimetizar o EME convulsivo²⁸. Encefalopatia de várias causas (pós-anóxica, metabólica, tóxica, doença de Creutzfeldt-Jakob) podem ser erroneamente consideradas como EME não convulsivo, principalmente devido à interpretação errônea do electroencefalograma (EEG). No entanto, em geral, o diagnóstico de Estado de Mal Epiléptico pode ser confirmado ou rejeitado com base em uma análise combinada dos dados clínicos e do EEG²⁸.

9- TRATAMENTO

O protocolo de tratamento do EME deve seguir uma sequência pré-estabelecida que compreende primeiro, fármacos benzodiazepínicos (primeira linha), depois um agente antiepilético endovenoso (EV) (segunda linha), seguido, quando necessário, por anestesia geral (terceira linha)^{6,29}.

9.1- Cuidados gerais com os pacientes em EME

O paciente deve estar em um leito com grades ou proteção lateral para evitar quedas e traumatismo craniano, mantendo as vias aéreas^{6,31,32}. Pode-se inserir uma cânula de Guedel entre os dentes durante a fase clônica, para prevenir mordeduras e lacerações na língua, e realizar aspiração das vias aéreas para evitar pneumonia aspirativa^{6,32}.

Os sinais vitais e a temperatura devem ser monitorados frequentemente e, se necessário, proceder a intubação orotraqueal e oxigenação para prevenir a ocorrência de hipóxia^{6,33}. Manter o paciente monitorizado com eletrocardiograma e oxímetro³⁴.

Devem ser obtidos dois acessos venosos calibrosos, e, paralelamente ao tratamento medicamentoso, investigar a etiologia do EME o mais precocemente possível, sendo recomendado colher a história e realizar o exame clínico minucioso à procura de infecções sistêmicas, incluindo o exame neurológico, e coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais³⁴.

Entre os exames laboratoriais, obter sempre a glicemia capilar, e no caso de paciente hipoglicêmico, e/ou com história de etilismo, sugere-se, simultaneamente, administrar tiamina 100 a 250mg e infundir 40 a 60ml de glicose a 50% via intravenosa, com intenção de impedir lesões cerebrais por hipoglicemia e interromper o EME caso seja essa etiologia⁶ (0-5minutos).

9.1- Tratamento inicial

Dos 5-20 minutos, (autolimitado a contínuo – estado convulsivo eminente), está preconizado a observação das medidas gerais. Em caso de tratamento, sugere-se utilizar benzodiazepínicos (BZD), intramuscular (IM) ou intravenoso (IV)^{2,35}.

O uso de BZD deve estar sujeito a disponibilidade do medicamento e a via de administração mais rápida, devido a duração do efeito e ao conhecimento das possíveis complicações. Os efeitos adversos, a interação medicamentosa e a idade dos pacientes devem ser consideradas².

Ao optar-se pelo diazepam, usar EV, na dose usual de 5-10mg, conforme a necessidade, até uma dose máxima de 20mg, numa velocidade de infusão de 5mg/min, para evitar depressão respiratória. Outros benzodiazepínicos, como o midazolam e o lorazepam podem ser utilizados (gráfico 1)².

Vale lembrar que mesmo que a crise cesse, o índice de recorrência é alto, e a maioria dos pacientes irá precisar de fármacos antiepilépticos de segunda linha (20-40 minutos). Neste estágio, considerar as seguintes opções^{6,30,37}:

- a) Fenitoína, na dose de 18/mg/Kg (15-20mg/Kg), diluída em 250 ml de solução salina, numa velocidade de infusão máxima de 50mg/min, que deve ser administrada através de uma veia calibrosa ou central, com monitorização de ECG e da pressão arterial (PA);
- b) Ácido valpróico 30-40mg/kg, numa velocidade de infusão máxima de 100ml/min, diluída em 100ml de solução salina, IV;
- c) Fenobarbital 15mg/Kg, infundido numa velocidade inferior a 100mg/min, IV (Risco de depressão respiratória particularmente se associado ao diazepam);
- d) Levetiracetam 25-60mg/Kg, infusão em 5-15 minutos (risco de hipertensão arterial em crianças), IV;
- e) Lacosamida 8-9mg/Kg, infusão em 5-15 minutos (risco de bradicardia), IV.

Se as crises recorrerem, o passo seguinte (após 40 minutos da admissão, sem resposta) é a terceira linha, que utiliza anestesia geral, com intubação e ventilação.

Os medicamentos devem ser administrados em UTI, podendo ser utilizados^{7,30,37}:

- a) Midazolam (0,2mg/Kg, infusão inferior a 4mg/minutos, IV. Repetir, 0,1mg/Kg a cada 3-5 minutos até controle. Dose de manutenção: 0,05 a 0,4mg/Kg/hora); **ou**
- b) Propofol (1,5-3mg/Kg, em bolo – com atenção para a ocorrência de hipotensão e bradicardia. Dose de manutenção: 4-10mg/Kg/hora); **ou**
- c) Tiopental (3-5 mg/Kg/h, infusão em bolos, IV. Repetir 1-2mg/Kg a cada 3-5 minutos até controle das crises).

10- COMPLICAÇÕES

De um modo geral, as complicações do EME, podem ser divididas em³⁷:

- a) Complicações sistêmicas precoces: Acidose metabólica e respiratória, hipoxia, estado hiperadrenérgico, problemas cardíacos, problemas renais, e danos musculoesqueléticos;
- b) Complicações relacionadas ao tratamento: Sedação, depressão respiratória, disfunção plaquetária, angioedema, disfunção hepática, pancreatite toxica, etc.
- c) Complicações relacionadas com a permanência prolongada na unidade de cuidados intensivos: Doença tromboembólica venosa (embolia pulmonar, trombose venosa profunda), complicações pulmonares (atelectasias, traqueostomia, etc), outras complicações infecciosas (sepsis, colite pseudomembranosa, etc), Neuropatia do doente crítico.

As complicações do EME quando não reconhecidas e tratadas atempadamente, concorrem para o aumento da mortalidade.

11- PROGNÓSTICO

O EME tem um prognóstico variável, e a mortalidade pode alcançar os 58%⁴⁰.

Os factores associados a alta mortalidade incluem crises epilépticas refratárias, hipoxia ou infecção do SNC, comprometimento da consciência, maior duração do EME e idade avançada (> 70 anos).

A descompensação cardiovascular durante o EME, complicações médicas e tratamento excessivo com drogas antiepilépticas (DAE) também podem contribuir para o aumento de mortalidade. O coma com EME recorrente e disfunção de múltiplos órgãos, predisõem a mau desfecho clínico⁴⁰.

EME que duram mais de 20 horas, estão associados a alta mortalidade (cerca de 85%).

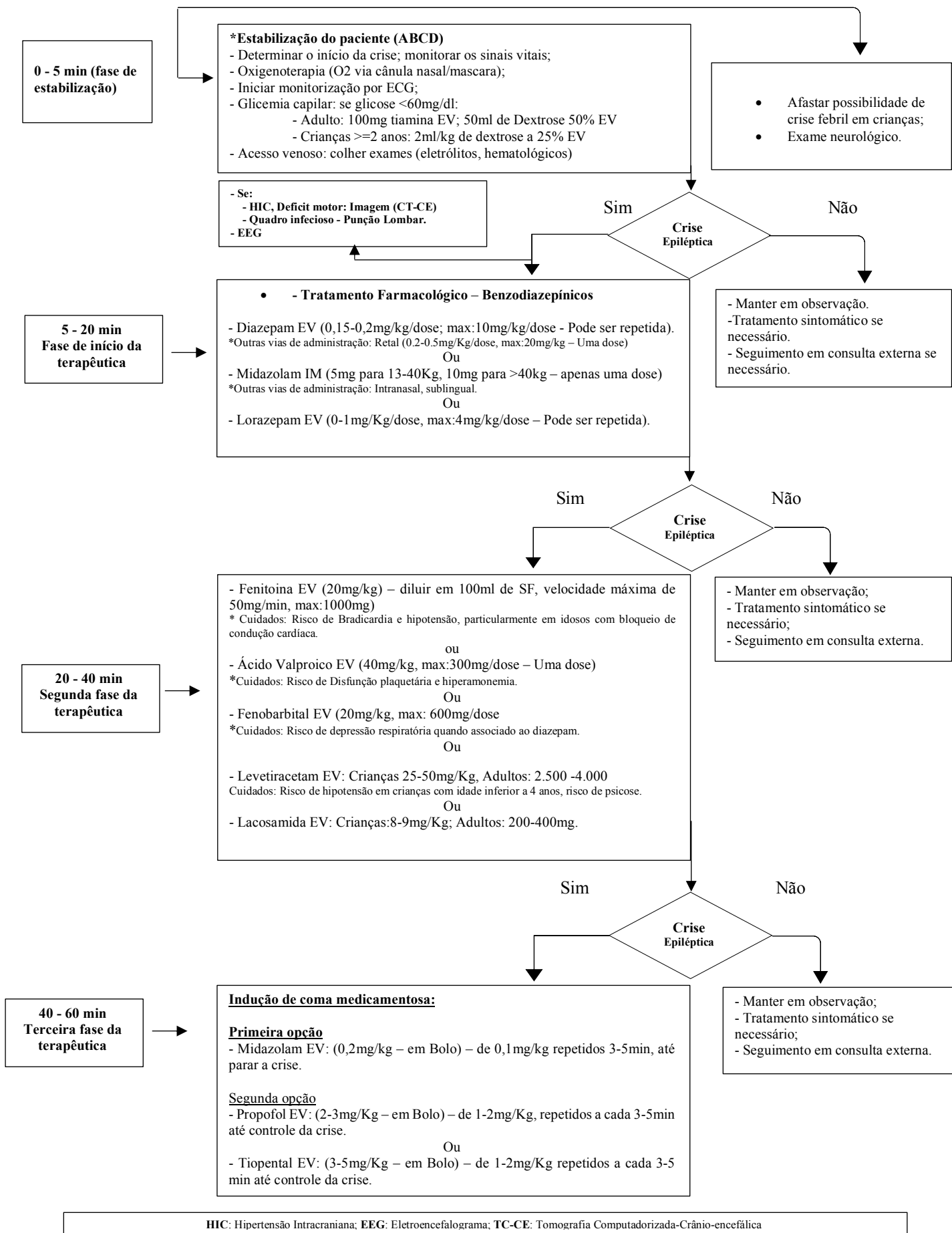
12- ASSINATURAS

Autor:	Função	Assinatura	Data
Job Monteiro C. Jama António	Médico Assistente		20/09/2021
Selma Rosa	Médica Assistente		20/09/2021
Marta Chaves	Directora de Serviço		20/09/2021
Clementina Cachequele	Médica Assistente		20/09/2021
Aprovado por	Função	Assinatura	Data

Revisto por	Função	Assinatura	Data
Miguel Bettencourt	Director de Serviço		20/09/2021
João Adilson	Director de Serviço		19/09/2021

Nº Revisão: 2

13-ANEXO - a) FLUXOGRAMA



14- BIBLIOGRAFIA

- 1- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al., A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-1523.
- 2- Vergara JP, Castro CA, ómez B, Forero E, Vergas J, et al. Treatment of status epilepticus, an expert consensus report. Colombian Neurology Association - Epilepsy Committee. *Acta Neurol Colomb* 2019;35:74-88.
- 3- Kim SJ, Lee DY, Kim JS. Neurologic outcomes of pediatric epileptic patients with pentobarbital coma. *Pediatr Neurol.* 2001;25(3):217-20.
- 4- Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia.* 2001;42(11):1461-7.
- 5- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.
- 6- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based Guideline: treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;16:48-61.
- 7- Albuquerque M, Cendes F. Estado de Mal epiléptico em Adultos: Revisão e Proposta de Protocolo. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2011;17(4):164-175
- 8- Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, et al., Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: Commission on Terminology of International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22:489-501
- 9- Meierkord, H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P and Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010; 17:348-55
- 10- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55:693-7.
- 11- Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42:714-8.
- 12- Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al.: Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurosurgical Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-547.
- 13- Newton C R, Kariuki Symon M. Status epilepticus in sub-Saharan Africa: New Findings. *Epilepsia*, 2013; 54 (Suppl.6):50-53
- 14- Kariuki Symon M, Kakooza-Mwesige A, Wagner RG. Et al. Prevalence and factors associated with convulsive status epilepticus in Africa with epilepsy. *Neurology* 2015;84:1838-1845
- 15- Garzon E, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12:337-45.
- 16- Koubeissi M, Alsheklee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology* 2007; 69:886-93.
- 17- Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Cause. A Systematic Review. *Arch Neurol* 2010; 67(8):931-40.
- 18- Bleck TP. Less Common Etiologies of Status Epilepticus. *Epilepsy Currents.* 2010; 10 (2):31-33.
- 19- Dono F, Nucera B, Lanzone J, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021;118:107887
- 20- Tan RYL, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: A Systematic Review. *Epilepsy Research.* 2010; 91:111-22.
- 21- Engel Jr. J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
- 22- Engel Jr. J. Report of the ILAE Core Group. *Epilepsia* 2006;47:1558-68.
- 23- Meierkord, H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P and Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010; 17:348-55.
- 24- Sirven JI, Waterhouse E. Management of Status Epilepticus. *Am Fam Physician.* 2003 Aug 1; 68(3):469-76.
- 25- Andraus M.E.C, Andraus C.F, Alves-Leon S .V. Periodic EEG patterns: Importance of their recognition and clinical significance. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2012;70(2):145-151.
- 26- Corral-Ansa L, Herrero JI, Falip M, Aiguabella M. Estatus epiléptico. *Med Intensiva.* 2008;32(4):174-82.

- 27- Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):751-64.
- 28- Navarro V, Fischer C, Convers P. Diferencial diagnosis of status epilepticus. *Revue Neurologique* 2009;165:321-327.
- 29- Jones S, Pahl C, Trinka E et al. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014; 14: 194-7.
- 30- Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:40-3.
- 31- Matos, EP. Protocolo de Estado de Mal Epiléptico in *Protocolos da Unidade de Emergência.* 10a ed. Hospital São Rafael – Monte Tabor, Brasília, Distrito Federal. Ministério da Saúde, 2002; 123-5.
- 32- Garzon E. Estado de Mal Epiléptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl 2):7-11.
- 33- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit. Care* 2011; 14(1):4-10.
- 34- Mauricio EA, Freeman WD. Status epilepticus in the elderly: differential diagnosis and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7:161-6.
- 35- Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, Peras- solo M, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurolog Argent.* 2013;5(2):117-28.
- 36- Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, Peras- solo M, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurolog Argent.* 2013;5(2):117-28.
- 37- Cendes F, Morita M. Purple Book, Guia práctico para tratamento de epilepsias. *Recomendações para tratamento de crises e síndromes epilépticas de um grupo de especialistas brasileiros.* Phoenix 2016: 11-85
- 38- Hocker S, Systemic complications of status epilepticus – An update, *Epilepsy Behav.* 2015:1-5
- 39- Zorlu MM, Chuang DT, Buyukozkan M, at al. Prognostic Significance of Cyclic Seizures in Status Epilepticus. *J. Clin Neurophysiol.* 2020; 1-5
- 40- Thomas S, Cherian A. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(3):140-53