

*Journal of
Epilepsy and
Clinical
Neurophysiology*

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(4):164-175

Estado de Mal Epiléptico em Adultos: Revisão e Proposta de Protocolo

Milena de Albuquerque^a, Fernando Cendes^b

Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – HC-UNICAMP

RESUMO

Introdução: Estado de mal epiléptico (EME) é uma condição potencialmente grave, com uma incidência aproximadamente 90.000 casos por ano no Brasil. Infelizmente ainda não há consenso sobre vários de seus aspectos, desde sua definição ao seu tratamento. **Objetivos e métodos:** Esta revisão reuniu os dados da literatura mais significativos entre 1960 e 2011, em português, inglês e um artigo em espanhol, pesquisados no PUBMED, periódicos CAPES, ILAE, AAN. O termo “status epilepticus” foi combinado com “definition”, EEG, “classification”, “causes”, “treatment”, “guidelines”, monitorização (EEG), “controlled clinical trial”, “randomized controlled trial”, “multicentre study”, “meta analysis”, “cross over study”. **Resultados:** A definição e a classificação do EME são variadas, mas procurou-se objetivá-las, assim como o seu tratamento, na tentativa de elaborar um protocolo atualizado para pacientes adultos. Poucos trabalhos randomizados foram encontrados, e a maioria é sobre tratamento pré-hospitalar e fase inicial do EME. **Discussão:** Pouco se tem a respeito da fase refratária, sendo essa parte do nosso protocolo baseada em outros artigos de revisão, relatos de casos e opinião de especialistas. Mais estudos sobre essa fase do tratamento, além de consenso sobre a definição, classificação são necessários para tentar uniformizar e objetivar o tratamento desta condição.

Unitermos: estado de mal epiléptico; tratamento; protocolos clínicos; revisão.

ABSTRACT

Status epilepticus in adult patients: Review and therapeutic proposal

Introduction: *Status epilepticus* (SE) is a serious condition with an incidence of approximately 90,000 cases per year in Brazil. Unfortunately, there is still no consensus on several of its aspects, from its definition to its treatment. **Objectives and Methods:** This review brought together the most significant data in the literature between 1960 and 2011, in Portuguese, in English and one article in Spanish, searched in PubMed CAPES journals, ILAE, AAN. The term status epilepticus was combined with definition, EEG, classification, causes, treatment, guidelines, monitoring (EEG), controlled clinical trial, randomized controlled trial, multicentre study, meta-analysis, cross over study. **Results:** The definition and classification of SE are varied, but we tried to objectify them, as well as its treatment in an attempt to develop an updated protocol for adult patients. Few randomized trials were found, and most of them are about pre-hospital treatment and initial phase of SE. **Discussion:** Little has been studied properly about the refractory phase, and this part of our protocol is based in other review articles, case reports and expert opinion. Further studies on this phase of treatment, and consensus on the definition and classification are necessary to standardize the treatment of this condition.

Keywords: *status epilepticus*; treatment; clinical protocols; review.

^a MD, Médica Neurologista e Residente em Neurofisiologia Clínica pelo Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, HC-UNICAMP

^b MD, PhD. Professor Titular e Chefe do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas, HC-UNICAMP. Especialização em Epileptologia, Neurofisiologia Clínica e PhD em Neurociências pelo Montreal Neurological Institute and Hospital McGill University.

Received Oct. 29, 2011; accepted Nov. 23, 2011.

Alguns estudos experimentais mais antigos demonstram que pode ocorrer dano neuronal irreversível após 30 minutos de atividade epiléptica contínua¹. Sendo assim, alguns autores adotam a definição clássica de Estado de Mal Epiléptico (EME) como um evento clínico caracterizado por crises epilépticas prolongadas, de 30 minutos ou mais de duração.^{2,3}

Entretanto, ainda não há acordo sobre a definição de EME^{4,5}. Em 1962, durante o décimo “*Marseilles Colloquium*”, “*status epilepticus*” foi definido como um estado epiléptico duradouro⁶. A *International League Against Epilepsy (ILAE)* definiu EME, primeiramente em 1964, como “sempre que uma crise persistir por um período de tempo suficiente ou for repetida o bastante para produzir uma condição epiléptica fixa e duradoura”⁷ e, posteriormente em 1981, como “sempre que uma crise persistir por um período de tempo suficiente ou for repetida o bastante para que a recuperação entre os ataques não ocorra”⁸. Há autores que fazem seus protocolos com base na união entre as definições acima citadas².

Para a prática clínica, essa definição de 30 minutos traz alguns problemas, uma vez que o tratamento específico não pode ser adiado por esse período quando se busca o sucesso terapêutico e a prevenção de dano cerebral⁹, pois muitos acreditam atualmente que um período mais curto de atividade de crises já possa causar dano neuronal e que seja improvável que as crises parem espontaneamente após cinco minutos¹⁰. Uma crise secundariamente generalizada pode durar por volta de 3 a 5 minutos em adultos¹¹. Sugere-se que a definição de EME seja baseada no conhecimento sobre o tempo de dano neuronal em relação ao tipo de crise prolongada e o ponto no qual a crise tem menos chance de parar espontaneamente⁹.

Diante disso, foram sugeridas definições operacionais de EME como “crise com duração maior que cinco até sete minutos ou crises recorrentes com recuperação pobre da consciência entre os ataques apesar da duração”^{10,12}. Mais recentemente, em 2001, a *ILAE* definiu EME como “uma crise que não mostra sinais de cessar após uma duração que abrange a maior parte das crises daquele tipo na maioria dos pacientes ou crises recorrentes sem reassumir a função de base interictal do sistema nervoso central”, não somente alteração da consciência, mas incluindo qualquer déficit neurológico persistente entre as crises¹³.

Também ainda não há atualmente um consenso sobre a duração para as alterações eletroclínicas incorporadas nos critérios diagnósticos de EME não convulsivo (EMENC), assim como não há definição apropriada para EME refratário⁴. Foram sugeridas as seguintes definições para este último: falência de dois^{14,15} ou três^{12,16} anticonvulsivantes associada à duração mínima de uma hora^{14,17,18} ou duas horas^{15,19} ou à despeito do tempo decorrido desde a instalação^{3,12}.

Em alguns pacientes, as crises podem persistir além desse período. Surgiu, então, a definição de EME super-refratário: “EME que continua ou recorre 24 horas ou mais após o início da terapia anestésica, incluindo casos que recorrem na redução ou na retirada da anestesia”^{20,21}.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão dos dados publicados sobre estado de mal epiléptico em adultos e propor um protocolo de tratamento a ser utilizado de forma uniforme no serviço do HC-UNICAMP.

MÉTODOS

Foram pesquisados artigos publicados entre 1960 e 2011, em inglês e português, nas bases de dados PUBMED, periódicos CAPES, ILAE, AAN. O termo *status epilepticus* foi combinado com “definition”, EEG, “classification”, “causes”, “treatment”, “guidelines”, monitorização (EEG), “controlled clinical trial”, “randomized controlled trial”, “multicentre study”, “meta analysis”, “cross over study”.

RESULTADOS

Classificação

O termo EME pode ser usado para descrever crises contínuas de qualquer tipo. Há muitas propostas de classificação sugeridas²². Uma⁶ classifica EME em Generalizado (tônico-clônico, mioclônico, ausência, atônico e acinético) e Parcial (simples ou complexa). Outra versão²³ divide entre EME generalizado (evidente ou sutil) e EMENC (parcial simples, parcial complexo e ausência).

A classificação da *ILAE* de 2001²⁴ está descrita na Tabela 1, a seguir, e a de 2006²⁵, na Tabela 2.

Tabela 1. Tipos de crises contínuas.

| |
|---|
| EME Generalizado |
| EME Generalizado Tônico-clônico |
| EME Clônico |
| EME de Ausência |
| EME Tônico |
| EME Mioclônico |
| EME Focal |
| <i>Epilepsia partialis continua</i> de Kojevnikov |
| Aura contínua |
| EME Límbico (psicomotor) |
| EME Hemiconvulsivo com hemiparesia |

Adaptado de 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.

Tabela 2. ILAE Task Force 2006.

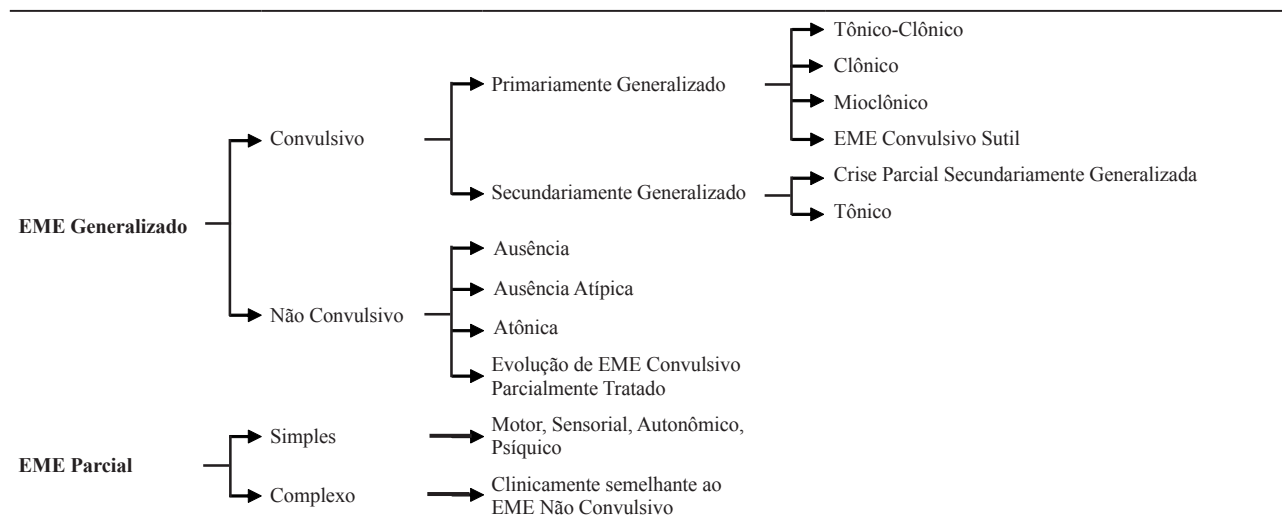
| | |
|---|--|
| <p>Epilepsia partialis Continua (EPC) Como na Síndrome de Rasmussen Como nas lesões focais Como componente de Erros Inatos do Metabolismo</p> | <p>EME Tônico Clônico</p> |
| <p>EME área motora suplementar</p> | <p>EME Ausência EME Ausência típica e atípica EME Ausência Mioclônica</p> |
| <p>Aura contínua</p> | <p>EME Mioclônico</p> |
| <p>EME focal discognitivo (psicomotor, parcial complexo) EME temporal mesial EME neocortical</p> | <p>EME Tônico EME Sutil</p> |

Adaptado de Engel Jr. J. Report of the ILAE Core Group. Epilepsia 2006; 47:1558-68.

Em 2002, o Ministério da Saúde do Brasil publicou a seguinte classificação em seu Protocolo de Unidade de Emergência (Tabela 3)².

Em 2005, alguns autores²⁶ propuseram uma classificação semiológica (Tabela 4).

Tabela 3. Tipos de EME.



Adaptado de Matos EP. Protocolos da unidade de emergência/Hospital São Rafael – Monte Tabor, Ministério da Saúde. 10. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002:123.

Tabela 4. Classificação Semiológica.

| | | |
|---|--|--|
| <p>EME Aura EME Aura Somatossensitiva EME Aura Visual EME Aura Auditiva EME Aura Olfatória EME Aura Gustativa EME Aura Psíquica EME Aura Autonômica EME Aura Abdominal</p> | <p>EME Discognitivo EME Dialeptico EME Delirante EME Afásico</p> | <p>EME Motor Complexo EME Automotor EME Hipermotor EME Gelástico</p> |
| <p>EME Autonômico</p> | <p>EME Motor EME Motor Simples EME Tônico EME Espasmo Epiléptico EME Versivo EME Mioclônico EME Cônico EME Tônico-Clônico</p> | <p>EME Especial EME Atônico EME Astático EME Hipomotor EME Acinético EME Mioclônico Negativo</p> |

Adaptado de Rona S, Rosenow F, Arnold S, Carreño M, Diehl B, Ebner A, Fritsch B, Hamer HM, Holthausen H, Knake S, Kruse B, Noachtar S, Pieper T, Tuxhorn I, Lüders HO. A semiological classification of status epilepticus. Epileptic Disord 2005; 7(1):5-12.

Há ainda outras formas propostas, com orientação terapêutica e semiológica, conforme as Tabelas 5 e 6 a seguir²⁷.

Tabela 5. Uma classificação clínica (para crianças acima de 5 anos e adultos).

| | |
|---|--|
| <p>EME Generalizado Convulsivo (EMEGC)</p> <p>Tônico-Clônico (franco ou sutil) ou Clônico-Tônico-Clônico: Com início Focal (clínico ou EEG) Com início Generalizado (clínico ou EEG)</p> <p>Tônico Clônico Mioclônico Multifocal (clínico ou EEG) Generalizado (clínico ou EEG)</p> <hr/> <p>Tratar vigorosamente com infusão IV rápida de altas doses de anti-convulsivantes. O tipo de crise determina a escolha do anticonvulsivante. Exceções incluem intolerância a uma droga em particular.</p> <p>EME Parcial Complexo (Límbico)</p> <p>Tratar como EME GC de início focal</p> | <p>EME Ausência (Estupor espícula-onda)</p> <p>Tratamento controverso, geralmente com benzodiazepínicos IV</p> <hr/> <p>EME Eletrográfico</p> <p>Generalizado com comprometimento da consciência: Geralmente uma forma de EME Sutil; tratar como EME GC</p> <p>Generalizado sem comprometimento da consciência: Sem necessidade de tratamento IV</p> <p>Durante o sono: Sem necessidade de tratamento IV</p> <p>Focal: Sem necessidade de tratamento IV</p> <hr/> <p>EME Unilateral</p> <p>Com propagação para hemiconvulsão: tratar como EME GC</p> <p><i>Epilepsia partialis continua</i>: Sem necessidade de tratamento IV</p> |
|---|--|

Adaptado de Wasterlain CG, Chen JW. Definition and Classification of Status Epilepticus in Status epilepticus: mechanisms and management. Wasterlain CG and Treiman DM. Massachusetts Institute of Technology. USA; 2006. p. 11-16.

Tabela 6. Uma outra classificação semiológica do EME.

| | |
|---|--|
| <p>Tipo de EME</p> <p>Generalizado Convulsivo:</p> <p>Evidente Sutil</p> <hr/> <p>Não convulsivo com perda de consciência (dialéptico):</p> <p>Com perda completa da consciência Com perda parcial da consciência</p> <hr/> <p>Parcial:</p> <p>Convulsivo Não Convulsivo</p> <hr/> <p>Tipo de crise</p> <p>Motor:</p> <p>Simples Tônico Clônico Mioclônico</p> <p>Complexo Versivo Distônico Automatismos Outros</p> <p>Inibitório Paralítico Atônico</p> | <p>Motor (Inibitório):</p> <p>Astático Acinético Mioclônico negativo Afásico</p> <hr/> <p>Sensitivo:</p> <p>Somatossensitivo: simples, complexo Auditivo: simples, complexo Visual: simples, complexo Olfatório: simples, complexo Gustativo: simples, complexo</p> <hr/> <p>Psíquico:</p> <p>Com manifestações cognitivas Sem manifestações cognitivas</p> <hr/> <p>Autônômico</p> <p>Dialéptico:</p> <p>Com perda completa da consciência Com perda parcial da consciência</p> <hr/> <p>Modificadores:</p> <p>esquerda, direita, bilateral, simétrica, assimétrica, axial, generalizada sintomas e locais específicos</p> <hr/> <p>Indicar sequência</p> <p>Indicar duração, especialmente para perda de consciência</p> <hr/> <p>Indicar frequência, padrão de recorrência, precipitantes, gravidade e déficits pós ictais</p> |
|---|--|

Adaptado de Wasterlain CG, Chen JW. Definition and Classification of Status Epilepticus in Status epilepticus: mechanisms and management. Wasterlain CG and Treiman DM. Massachusetts Institute of Technology. USA. 2006; 11-16.

Em 2008, o consenso Europeu¹⁸ adotou a classificação apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 Classificação do EME

| |
|---|
| <p>1. EMENC ocorrendo nas síndromes epiléticas infantil e neonatal</p> <p>1a. Síndrome de Ohtahara</p> <p>1b. Síndrome de West</p> <p>1c. Encefalopatia Mioclônica Grave da Infância (EMGI; Síndrome de Dravet)</p> <p>1d. EMENC em outras formas de epilepsia neonatal ou infantil</p> |
| <p>2. EMENC ocorrendo somente na infância</p> <p>2a. EMENC na epilepsia precoce benigna occipital da infância (Síndrome de Panayiotopoulos)</p> <p>2b. EMENC em outras formas de encefalopatias, síndromes e etiologias epiléticas da infância (Cromossomo 20 em anel, Síndrome Angelman, Síndrome Rett, Epilepsia Mioclônico-Astática, outras encefalopatias mioclônicas da infância)</p> <p>2c. EME elétrico no sono de ondas lentas (EMES)</p> <p>2d. Síndrome de Landau-Kleffner</p> |
| <p>3. EME Convulsivo ocorrendo somente na infância</p> <p>3a. EME Febril</p> |
| <p>4. EMENC ocorrendo na infância e na vida adulta com encefalopatia.</p> <p>4a. EMENC na síndrome de Lennox-Gastaut</p> <p> IIIi. EME ausência atípica</p> <p> IIIii. EME tônico</p> <p>4b. Outras formas de EMENC em pacientes com dificuldade de aprendizado ou desenvolvimento cerebral comprometido (criptogênico ou sintomático) sem encefalopatia epilética.</p> <p>4c. EME Ausência típica em epilepsia idiopática generalizada</p> <p>4d. EME parcial complexo:</p> <p> IIIi. Límbico</p> <p> IIIii. Não límbico</p> <p>4e. EMENC na fase pós ictal de crises tônico clônicas</p> <p>4f. EME Sutil (EME mioclônico ocorrendo no estágio tardio de um EME convulsivo)</p> <p>4g. Aura contínua [com sintomas: (i) sensitivos, (ii) sensitivos especiais, (iii) autonômicos, (iv), cognitivos].</p> |
| <p>5. Formas convulsivas de EME ocorrendo na infância e na vida adulta</p> <p>5a. EME tônico-clônico</p> <p>5b. Epilepsia partialis continua (EPC; EME parcial simples motor)</p> <p>5c. EME mioclônico</p> |
| <p>6. EMENC ocorrendo na vida adulta tardia</p> <p>6a. De novo EME de ausência de início tardio</p> |
| <p>7. Síndromes limítrofes^a</p> <p>7a. Alguns casos de encefalopatia epilética</p> <p>7b. Alguns casos de coma por lesão cerebral aguda com mudanças epileptiformes no EEG</p> <p>7c. Alguns casos de distúrbio comportamental epilético ou psicose</p> <p>7d. Alguns casos de estado confusional induzido ou metabólico com alterações epileptiformes no EEG</p> |

^a Síndromes limítrofes são definidas como casos em que não está claro o que estendeu as anormalidades epileptiformes eletrográficas contínuas contribuindo para o declínio clínico.

Adaptado de Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49:1277-85.

Epidemiologia

A incidência anual de EMEGC varia de 3,6 a 6,6 por 100.000 e de EMENC de 2,6 a 7,8 por 100.000 na Europa^{4,28-30}. Nos Estados Unidos, um estudo prospectivo, incluindo todas as formas de EME, mostrou uma taxa de incidência de 41 por 100.000^{4,31}. No Brasil, sugere-se a ocorrência em torno de 90.000 casos de EME por ano³².

A taxa de mortalidade associada ao EME é muito variável, podendo atingir até 58%, dependendo da etiologia

e da faixa etária acometida^{32,33}. Em estudo recente nos Estados Unidos, preditores de mortalidade intra-hospitalar foram ventilação mecânica, doença cérebro vascular, sexo feminino, idade avançada e um maior índice de comorbidades^{4,34}. As taxas de mortalidade do EMENC após dano cerebral profundo são altas e geralmente por consequência do próprio dano cerebral^{4,35}.

A mortalidade relacionada somente à crise prolongada é baixa e na faixa de 1-2%, mas varia dependendo da causa e da duração do seguimento³³, uma vez que

em estudos prospectivos populacionais pode chegar a 22%^{31,33}.

Em artigo de revisão recente³⁶, foi visto que a incidência de EMEGC com necessidade de hospitalização está diminuindo. A incidência de EME parece ser ligeiramente maior no sexo masculino, e até três vezes maior na população negra. A idade também é um fator dominante, com essa incidência formando um gráfico em forma de U, com picos na infância e nos idosos.

EME de início parcial contribui com a maioria dos episódios. Um estudo epidemiológico³¹ encontrou 69% dos casos em adultos e 64% em crianças como de início parcial, seguido por EME secundariamente generalizado em 43% dos adultos e 36% das crianças.

Causas

Deve-se investigar a etiologia do EME o mais precocemente possível, pois o imediato diagnóstico e a instituição precoce do tratamento favorecerão uma melhor evolução do paciente com menor possibilidade de lesão neuronal e sequelas³².

Dentre as etiologias mais comuns de EME nos adultos estão: uso irregular de anticonvulsivantes, álcool (geralmente retirada), infecção do SNC, epilepsia refratária, trauma, tumor, AVC agudo, distúrbios metabólicos, encefalopatia aguda hipóxico-isquêmica e indeterminada³⁷.

Há causas menos comuns, como imunológicas (encefalite paraneoplásica, encefalopatia de Hashimoto, encefalite receptor Anti-NMDA, encefalite receptor Anti-VGKC, encefalite Rasmussen, Púrpura trombótica trombocitopênica, encefalite límbica anticorpo negativa), doenças mitocondriais (Doença de Alpers, Epilepsia de lobo occipital, MELAS, Síndrome de Leigh, MERRF), doenças infecciosas (bactérias atípicas: Bartonella, Neurosífilis, Coxiella Burnetti/febre Q, Pneumonia por Mycoplasma, Shigellosis, Chlamydia psittaci; Doença priônica: Doença de Creutzfeldt-Jacob; Outras: Paracoccidiodomicose, Murcomicose; Infecções virais: HIV e infecções relacionadas, Arbovirose, JC virus, Encefalite por Varicella, Encefalite por Sarampo, Encefalite por Rubéola, Polioencefalomielite), doenças genéticas (Síndrome de Angelman, Porfiria, Doença de Wilson, Displasia cortical focal, Sturge Weber, Esclerose Tuberosa, CADASIL), drogas (tiagabina, cefalosporinas, isoniazida, bupropiona, antipsicóticos, lítio), toxinas (fruta carambola, cocaína, ecstasy), e iatrogênicas³⁸.

Fisiopatologia

A redução da inibição e a persistência da excitação neuronal criam interações que produzem e sustentam a atividade epiléptica contínua (4). Durante essa atividade, ocorrem mudanças dinâmicas nas funções dos receptores GABA e NMDA denominadas “tráfego de receptores”⁴.

Ocorre redução gradual dos receptores GABA_A na membrana sináptica, além de internalização do receptor em vesículas endocíticas e sua subsequente degradação⁴. Esse processo resulta em diminuição da inibição GABAérgica endógena, dando origem à atividade epiléptica contínua⁴. Perda de receptores GABA_A pós-sinápticos é um fator fisiopatológico relevante no processo de farmacoresistência das drogas como benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol⁴. 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 excitabilidade neuronal e sustenta o EME⁴. Entretanto, a expressão aumentada de receptores de glutamato pode ser um alvo farmacológico útil no manejo medicamentoso de estágios mais avançados de EME⁴. EME ausência com espícula-onda 3Hz é induzido por inibição excessiva e não leva a dano neuronal como visto no caso de excitação excessiva⁴.

Segundo Cherian e Thomas³⁹ ao citar Lothman⁴⁰, o EMEGC pode ser dividido em dois estágios: o primeiro é caracterizado por crises tônico-clônicas generalizadas associadas com aumento da atividade autonômica (hipertensão, hiperglicemia, sudorese, salivação, hipertermia). Durante essa fase, o fluxo sanguíneo cerebral é aumentado pelo aumento das demandas metabólicas (fase de compensação). Após 30 minutos, começa a segunda fase, caracterizada pela falência da autoregulação cerebral, queda do fluxo sanguíneo cerebral, aumento da pressão intracraniana, hipotensão, hipoglicemia, hipóxia, acidose, hiponatremia, hipo/hipercalcemia, coagulação intravascular disseminada, leucocitose (descompensação).

Diagnóstico

O diagnóstico de EME não é difícil quando os sinais motores são evidentes. Entretanto, isso acontece apenas em uma parte dos pacientes, enquanto outros tipos clínicos são de difícil diagnóstico, como no caso do EME sutil ou EME parcial complexo³³. Tem-se demonstrado que após o controle do EME convulsivo, 14% dos pacientes persistem com EMENC³³.

O Eletroencefalograma (EEG) é extremamente útil no diagnóstico e no seguimento do EME²². O EMEGC pode ser rapidamente diagnosticado, mas o EEG pode estabelecer o diagnóstico em condições não tão fáceis²². Pode também ser usado para confirmar se o EME acabou, ou se ainda podem haver crises mais sutis (22). Pacientes com EME que não se recuperam prontamente e completamente devem ser monitorizados por pelo menos 24h após um episódio para assegurar registro de possíveis crises recorrentes²². O monitoramento também é recomendado se aparecem descargas periódicas no EEG de paciente com alteração do nível de consciência que não teve crises evidentes, pois sugerem a possibilidade de EME prévio, e a monitorização

cuidadosa pode esclarecer a etiologia das descargas e permitir a detecção de EME recorrente²².

Entretanto, o EEG sozinho geralmente não pode sempre responder se o paciente está em EME e precisa ser interpretado dentro do contexto clínico^{41,42}, pois há um número de padrões periódicos (como “*periodic lateralized epileptiform discharges*” – PLEDs, “*bilateral independent PLEDs*” – BIPLEDs, “*generalized periodic epileptiform discharges*” – GPEDs, ondas trifásicas e “*stimulus-induced rhythmic periodic or ictal discharges*” – SIRPIDs) que são controversos se são ou não ictais⁴². No caso de EMENC, o EEG é necessário para sua definição, mas ainda há muita controvérsia no que o eletroencefalografista identifica como crises⁴³.

O EEG de EME geralmente mostra ritmicidade ou pelas atividades epileptiformes ou teta e delta, generalizadas ou lateralizadas, aumentando e diminuindo em algum grau⁴³. Mas no caso de EMENC, Kaplan⁴³ sugere a seguinte definição: alteração da consciência ou do comportamento de base, por no mínimo 30 minutos sem movimentos convulsivos e a presença de um ou mais dos padrões de EEG: 1 – atividade epileptiforme repetitiva, focal ou generalizada, ou atividade teta ou delta rítmicas, mais de 2 por segundo; 2 – Conforme descrito no item 1, no mínimo 1 por segundo, mas com melhora ou resolução da atividade e melhora clínica após infusão venosa de antiepiléptico; 3 – uma evolução temporal de atividade epileptiforme ou rítmica a mais de 1 por segundo com mudança da localização ou da frequência com o tempo⁴³.

TRATAMENTO

Benzodiazepínicos (fase extra-hospitalar)

Em artigo de revisão recente⁴⁴, é destacada a importância do tratamento extra-hospitalar do EME, levando em consideração que essa condição deve ter seu tratamento iniciado o mais rapidamente possível. Mesmo intra-hospitalar, quando se tem dificuldade em obter acesso venoso, outras vias de administração de anticonvulsivantes devem ser consideradas. Neste artigo⁴⁴ foram revisados estudos controlados, randomizados, duplo-cego e placebo controlados que concluíram que diazepam (DZP) e lorazepam (LZP) intravenoso (IV) têm maior benefício que placebo, com tendência ao LZP ser melhor^{45,46}; DZP via retal (VR) é melhor que placebo⁴⁷; midazolam (MDZ) bucal foi tão efetivo quanto DZP VR⁴⁸. Entretanto, a via de administração nessas condições vai depender da capacidade do cuidador ou de quem for prestar os primeiros-socorros, talvez sendo mais seguras e precisas as vias bucal, retal e nasal⁴⁴. Levando-se em consideração as propriedades físico-químicas e de farmacocinética das drogas, prefere-se que o MDZ seja administrado intramuscular e DZP e LZP por outras vias⁴⁴. Apesar do MDZ injetável administrado por

via bucal ser de rápida absorção, pode haver dificuldade em manter a solução em contato com a mucosa durante uma emergência, ainda mais se considerarmos o fato de ter que colocar um objeto ou os dedos na boca de um paciente em crise⁴⁴. Dentre os três benzodiazepínicos citados até o momento, o DZP tem a mais rápida e consistente absorção via retal^{49,50}. Via nasal, DZP e MDZ são mais rapidamente absorvidos que LZP^{49,50}. Essa via de administração de formulações comerciais injetáveis pode gerar desconforto, pois a cavidade nasal pode segurar no máximo 0,5ml, mas os grandes volumes necessários para administrar dose clinicamente relevante resultam em vazamento para fora do nariz ou para o esôfago⁴⁴. Outro problema de se usar uma solução parenteral por via nasal é a irritação que seu pH ácido provoca, o que pode ser melhorado com o uso de aerossóis contendo uma solução de MDZ em ciclodextrina (maior concentração da solução, menor volume instilado e pH menos ácido)⁵¹. Deve-se ainda ter cuidado com os possíveis efeitos colaterais nessas situações, como sonolência e depressão respiratória⁵¹ fora do ambiente hospitalar. Nesses estudos, as doses de MDZ bucal foram de 5mg (pacientes <50kg) ou 10mg (pacientes >50kg)⁴⁸; MDZ solução injetável usada intranasal 0,2 mg/kg⁴⁹; DZP gel via retal 15mg⁵² ou 0,2 a 0,5mg/kg⁴⁷. A administração via nasal foi feita com uma seringa conectada a um cateter de plástico, metade da dose em cada narina, gota a gota, ou com uso de aerossóis e solubilizante específico (ciclodextrina) em menor dose; a administração via bucal foi feita também com uma seringa conectada a um cateter de plástico, devendo-se instilar a solução entre os dentes cerrados e a mucosa jugal⁵¹.

Até o momento foram realizados alguns estudos a esse respeito apenas, em crianças e que não necessariamente estavam em EME; não existe ainda formulação adequada de MDZ para administração via nasal e muito menos treinamento específico da população de cuidadores, bombeiros, médicos e enfermeiros que prestam socorro em ambulância que torne essa prática viável extra-hospitalar no momento. Entretanto, intra-hospitalar, enquanto ainda não se conseguiu punccionar acesso venoso, essa prática torna-se outra opção de tratamento.

Intra-hospitalar

O paciente deve estar em um leito com grades ou proteção lateral para evitar quedas e traumatismo craniano, mantendo vias aéreas pérvias^{2,32}. Pode-se inserir uma cânula de Guedel entre os dentes durante a fase clônica, prevenindo mordeduras e lacerações na língua, e realizar aspiração das vias aéreas para evitar pneumonia aspirativa^{2,32}. 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^{2,32} e se possível evitar o uso de

bloqueador neuromuscular de ação prolongada que possa alterar o exame neurológico⁵³; manter paciente monitorizado com eletrocardiograma e oxímetro e solicitar EEG tão logo quanto possível^{2,32,53}. Devem ser obtidos 2 acessos venosos calibrosos, e, paralelamente ao tratamento medicamentoso, investigar a etiologia do EME o mais precocemente possível, sendo recomendado história e exame clínico minucioso à procura de infecções sistêmicas, exame neurológico, avaliação do fundo de olho e coleta de material para realização de: hemograma, VHS, PCR, glicemia, dosagem de sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio, dosagem sérica de anticonvulsivantes (se o paciente fizer uso), função hepática e função renal, gasometria arterial, CPK, troponina, urina e “screening” toxicológico no sangue e na urina^{2,32, 53}. Realizar teste de glicemia capilar quando possível^{32,53}. Assim que as crises forem abortadas, deve-se proceder à investigação com tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) de crânio e punção de líquido cefalorraquidiano (LCR) se necessário^{2,32,53}.

Na impossibilidade de se obter glicemia capilar ou se paciente hipoglicêmico, com história de etilismo, sugere-se, simultaneamente, injetar tiamina 100 a 250mg e infundir de 40 a 60ml de glicose a 50% via intravenosa com intenção de impedir lesões cerebrais por hipoglicemia e interromper o EME caso seja essa sua etiologia^{2,32,53}. Em relação ao tratamento com anticonvulsivantes há poucos ensaios clínicos controlados⁵⁴.

Tratamento inicial

Em um grande estudo⁵⁵ duplo-cego randomizado e comparativo para o tratamento de EME (generalizado evidente ou sutil) foram avaliados 4 tratamentos intravenosos (lorazepam 0,1mg/kg, fenobarbital 15mg/kg, diazepam 0,15mg/kg seguido por fenitoína 18mg/kg e somente 18mg/kg de fenitoína). Lorazepam foi mais efetivo que fenitoína, mas não melhor de modo estatisticamente significativo do que fenobarbital ou diazepam seguido de fenitoína, apesar de ser mais fácil de usar.

Tratamento EME refratário

Ainda não há consenso sobre o que é EME refratário^{4,54}, se o paciente que falhou com uma ou duas drogas deve receber uma segunda ou terceira ou logo anestesia geral intravenosa e qual seria utilizada, sua dose de ataque e manutenção, qual deveria ser o padrão de EEG que se espera com esses anestésicos, por quanto tempo deve-se manter a infusão, quais antiepilépticos devem ser iniciados antes de começar reduzir o anestésico, qual padrão de EEG indica sucesso ou falha ao se interromper o EME, quantas vezes deve-se induzir coma se EME voltar após reduzir o anestésico e por quanto tempo se deve continuar a tentar parar o EME refratário⁵⁴.

Muitos protocolos recomendam fenobarbital como terceira droga^{2,4,5,53,54}, mas há uma tendência a recorrer à anestesia geral intravenosa após falha do benzodiazepínico inicial, embora não esteja ainda nos guidelines⁵⁴, sendo que o lugar de alguns agentes como valproato, topiramato e levetiracetam ainda está indeterminado⁵⁶.

Também não há consenso sobre qual anestésico escolher^{54,57}. Não foram feitos estudos prospectivos randomizados comparando pentobarbital, tiopental, midazolam e propofol no tratamento de EME refratário⁵⁴. Recentemente foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, simples-cego⁵⁸ comparando propofol (bôlus de 2mg/kg, depois titulação até surto supressão no EEG ou 5mg/kg/h) com barbitúricos (pentobarbital bôlus de 5mg/kg IV, depois titulação até surto supressão no EEG ou 2mg/kg/h; tiopental bôlus de 2mg/kg IV, depois titulação até surto supressão no EEG ou 4mg/kg/h). Foram 3 anos de estudo com apenas 24 pacientes acima de 16 anos. Infecções e hipotensão não foram diferentes entre os grupos; barbitúricos estiveram associados com maior tempo de ventilação mecânica; ocorreu uma síndrome de infusão por propofol não fatal (quando ocorre um ou mais dos seguintes de forma inexplicada: acidose metabólica, rabdomiólise, bradicardia, insuficiência cardíaca, hipercalemia, insuficiência renal, lipemia, outras arritmias)⁵⁹ em um paciente e outro morreu após isquemia intestinal após uso de barbitúricos. Não houve diferença significativa no controle do EME refratário e na sua mortalidade entre propofol e barbitúricos.

Há outro estudo recente, com 193 pacientes, porém do tipo revisão sistemática, comparando a eficácia de midazolam (0,2mg/kg bôlus e manutenção média entre 0,04 a 0,4 mg/kg/h), pentobarbital (13mg/kg inicial e manutenção média entre 0,25 a 5,28 mg/kg/h) e propofol (1,0mg/kg bôlus e manutenção média 0,94 a 4,94 mg/kg/h) em pacientes em EMEGC e EMENC (exceto EME parcial simples e ausência). Os resultados mostraram que a mortalidade não foi associada com a escolha da medicação ou sua titulação, mas com a duração das crises, maior idade, etiologia e APACHE2 score; pentobarbital era titulado baseado na supressão da atividade de base ao EEG (padrão surto supressão ou isométrico), enquanto os outros, de acordo com supressão de crises no EEG; tratamento com pentobarbital foi associado à menor frequência de falência do tratamento em curto prazo, mudança para outro anestésico, mas uma maior frequência de hipotensão⁶⁰. Não há dados, além da opinião de especialistas, de quanto tempo esses anestésicos devem ser mantidos, variando de 12 a 48 horas⁵⁴.

Em relação ao padrão do EEG esperado, esse mesmo estudo⁶⁰ mostrou que a supressão da atividade de base foi associada à menor recorrência de cri-

ses, mas à maior frequência de hipotensão, do que apenas supressão das crises sem supressão da base no EEG.

Outras drogas também usadas foram revisadas recentemente^{21,61} incluindo anestésicos inalatórios como isoflurano e desflurano, etomidato, lidocaína, verapamil e paraldeído, mas não há estudos grandes e definitivos publicados, assim como para o uso de sulfato de magnésio, ketamina, piridoxina²¹ e lacosamida⁶². Há ainda relatos de casos ou pequenas séries de tratamentos não farmacológicos como hipotermia, dieta cetogênica, estimulação de nervo vago, estimulação magnética transcraniana, eletroconvulsoterapia, cirurgia de ressecção de urgência e troca de LCR por ar, mas sem estudos controlados^{21,61}. Se o EME for considerado de origem incerta ou associado com anticorpos, nos pacientes ainda refratários, há relatos de casos com resposta ao uso de imunomoduladores e plasmaférese^{21,61}.

Em relação ao EMENC, sugere-se uma abordagem menos agressiva^{54,63}. Para o EME sutil, o tratamento inicial seria o mesmo já discutido⁵⁵, mas para outros tipos de EMENC, baseia-se em dados retrospectivos e empíricos relatados a seguir⁶³.

EME ausência típica e ausência “de novo” de início tardio geralmente respondem bem aos benzodiazepínicos^{54,63}, podem ter a dose repetida e eventualmente o uso em bólus de ácido valpróico IV ou fenobarbital IV é recomendado^{54,63}. EME ausência atípica pode não responder bem a benzodiazepínicos, podendo ser necessários fenobarbital IV ou ácido valpróico IV⁶³.

A resposta ao tratamento inicial de EME parcial simples e parcial complexo depende se o paciente já tem epilepsia (resposta aos benzodiazepínicos tende a ser boa, podendo-se repetir a dose e prosseguir com fenitoína 15-18mg/kg IV se necessário), ou se é uma condição nova⁶³. Neste último caso os pacientes costumam ser refratários ao tratamento de primeira linha e deve-se prosseguir com fenobarbital (20mg/kg, velocidade 50mg/kg/min) ou ácido valpróico (25-45mg/kg, velocidade 6mg/kg/min)⁶³. Se mesmo assim o EME persistir, pode-se tentar topiramato enteral⁶³ (300 a 1600mg/dia, relato de 06 casos)⁶⁴ ou levetiracetam⁶³. Caso o EME continue, o uso de anestésicos pode ser considerado nos pacientes jovens⁶³.

O EMENC em paciente comatoso necessita de EEG para ser identificado e em muitos casos avançados o EEG pode apresentar anormalidades contínuas ou periódicas, embora seu papel casual no coma permaneça obscuro em muitos casos⁶⁵. Até hoje não há consenso se se deve tratar EMENC em paciente comatoso esperando uma melhora uma vez que esses padrões de EEG podem refletir os estágios finais de um cérebro, o que depende muito da etiologia e

da evolução do caso, além de não haver certeza se se trata de uma alteração ictal ou interictal⁶⁵.

CONCLUSÃO/DISCUSSÃO

Há muitas controvérsias na literatura e poucas evidências a respeito desse tema, desde sua definição até seu tratamento. Levando em consideração a fisiopatologia do EME e as complicações cardiorrespiratórias advindas de um tempo prolongado de CTEG, na prática clínica, sugerimos considerar como EME crises com duração acima de 5 a 7 minutos ou que durem mais que a maioria das crises do paciente ou crises recorrentes entre as quais o paciente não reassume a função neurológica de base interictal. A refratariedade do EME pode ser considerada em relação ao tempo e/ou resposta aos anticonvulsivantes.

Apesar de inúmeras classificações, elas são importantes na medida em que podem contribuir na determinação da etiologia e tratamento. De modo geral, uma classificação simples para a prática poderia ser a divisão entre EME Convulsivo (tônico-clônico, clônico, tônico, mioclônico, sutil) e Não Convulsivo (as ausências, parcial simples, parcial complexo). Importante lembrar-se das causas mais frequentes e que podem ser tratadas prontamente, como uso inadequado de anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia e lembrar das causas incomuns como encefalites autoimunes que podem se beneficiar de imunoterapia.

O diagnóstico pode ser mais desafiador nos casos de pacientes comatosos ou em EME sutil, devendo o paciente ser atendido em local que disponibilize de EEG e, de preferência, de monitorização contínua, lembrando que a correlação do exame com a história e a clínica do paciente é fundamental para o diagnóstico de EME. Apesar disso, se o paciente estiver em coma profundo, fica difícil a correlação exata entre EEG e EME.

Existem inúmeros relatos de casos e poucos estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados, controlados em relação ao tratamento, principalmente para os casos refratários. Nestes, ainda ficaria inviável eticamente um estudo placebo controlado. O protocolo sugerido a seguir (Figuras 1 e 2) foi feito com base nos protocolos mais atuais citados nesta revisão, nacionais e internacionais, considerando as medicações existentes no Brasil, e os poucos estudos randomizados encontrados. O tratamento dos casos refratários e do EMENC é baseado na opinião de especialistas e em relatos de casos. Certamente esse assunto necessita de maiores estudos, para que se possa elaborar um protocolo com melhores níveis de evidência.

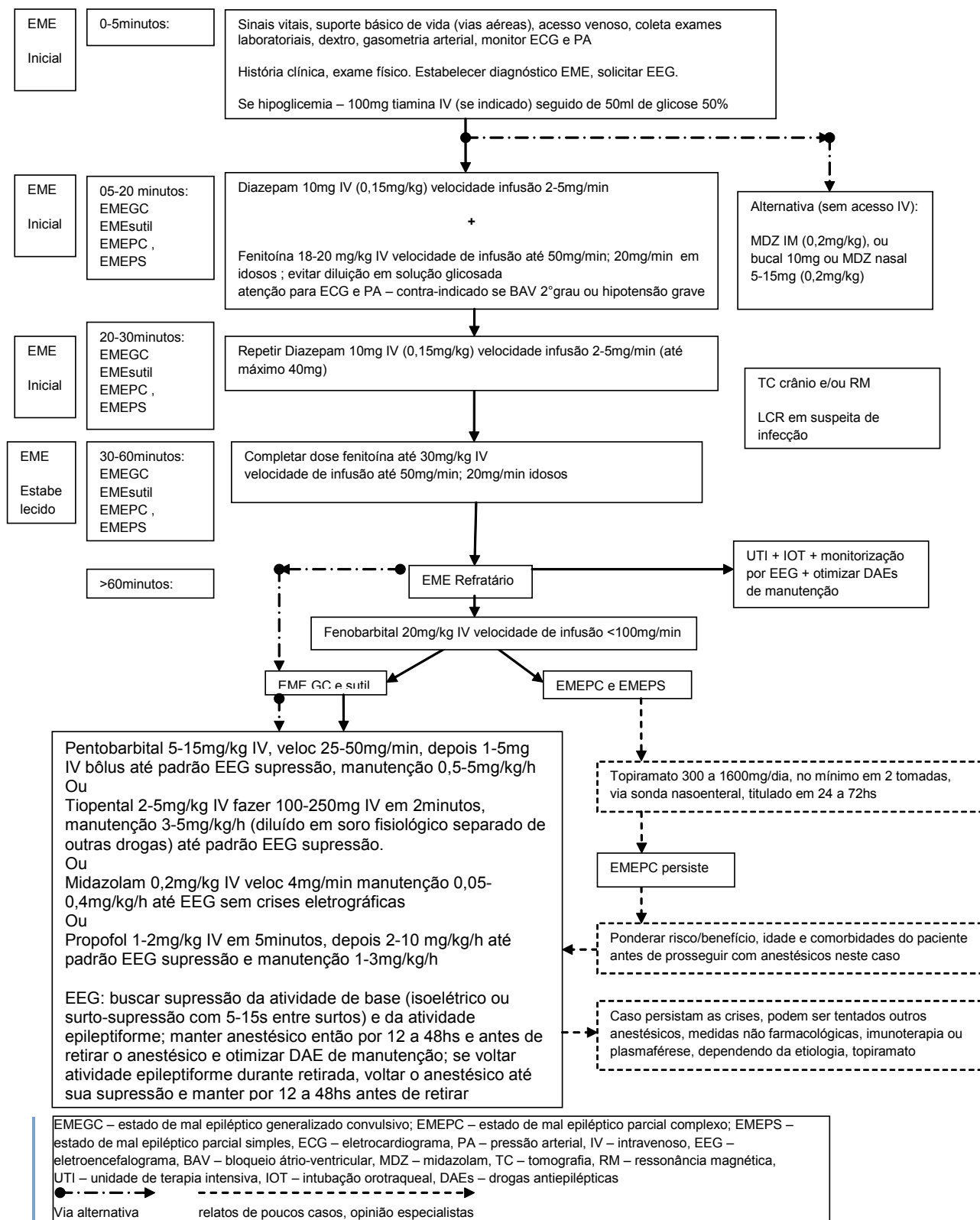


Figura 1. Proposta de Protocolo para Tratamento de EME em adultos.

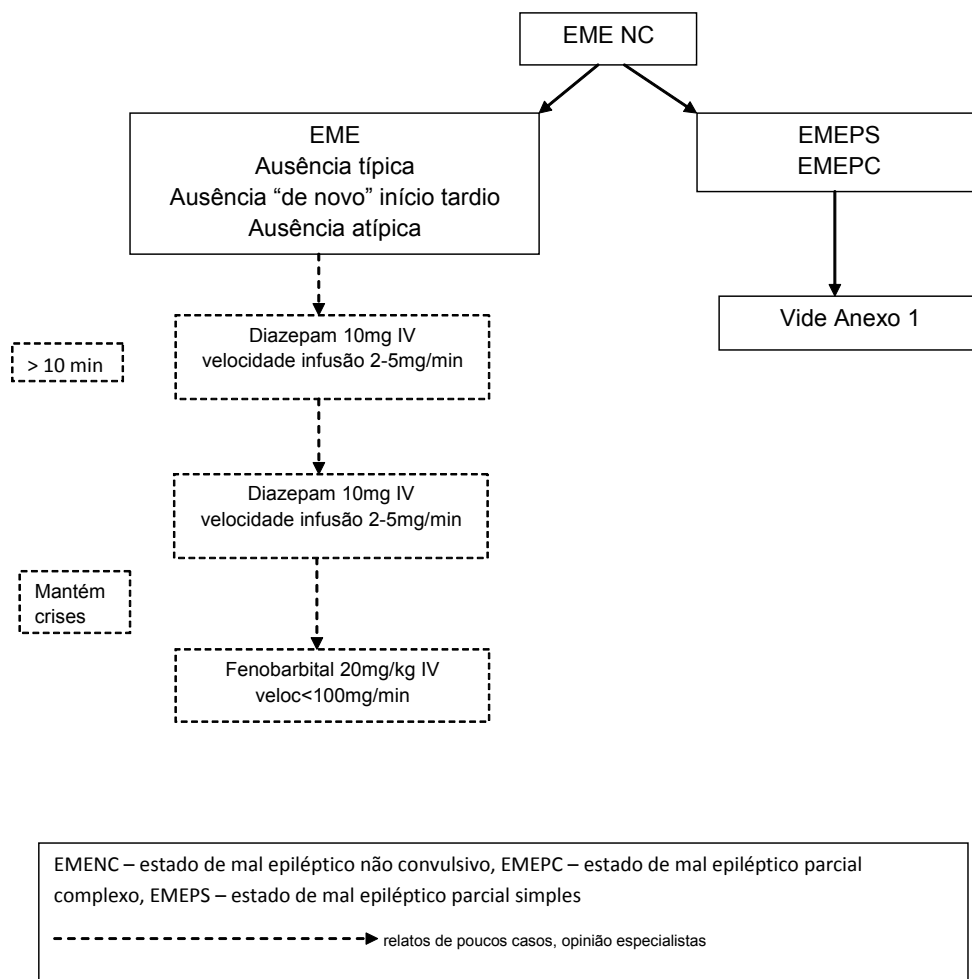


Figura 2. Proposta protocolo EMENC

REFERÊNCIAS

- Meldrum BS, Brierley, JB. Prolonged Epileptic Seizures in Primates. Ischemic cell change and it's relation to ictal physiological events. Arch Neurol. 1973; 28:10-17.
- 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.
- America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus.. Epilepsy Foundation of America. JAMA 1993; 270(7):854-9.
- Meierkord, H, Boon P, Engelsens 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.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigevano F, Tinuper P. Treatment of Status Epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia, 2006; 47(Suppl. 5):9-15.
- Gastaut H. Classification of Status Epilepticus. Adv. Neurol. 1983; 34:15-35.
- Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: Comission on Terminology of International League Against Epilepsy. Epilepsia 1964; 5:297-306.
- Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: Comission on Terminology of International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22:489-501.
- Gullapalli D and Bleck TP. Status Epilepticus in Current Clinical Neurology. Critical Care Neurology and Neurosurgery. Soarez JI. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, 2004: 449-68.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the Definition of Status Epilepticus. Epilepsia 1999; 40(1):120-2.
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. Neurology 1994; 44:1403-7.
- Lowenstein H, Alldredge BK. Status epilepticus. N. Engl. J. Med. 1998; 338:970-6.
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42:1212-8.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol 2002; 59:205-10.
- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia 2001; 42:380-6.
- Cascino GD. Generalized convulsive status epilepticus. Mayo Clin Proc 1996; 71:787-92.
- Hanley DF, Kross JF. Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. Clin Ther 1998; 20:1093-105.
- Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. Epilepsia 2008; 49:1277-85.

19. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, OMeeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39:18-26.
20. Shorvon SD, Trinka E. Proceedings of the 3rd London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 5).
21. 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(10):2802-18.
22. Sirven JI, Waterhouse E. Management of Status Epilepticus. *Am Fam Physician*. 2003 Aug 1; 68(3):469-76.
23. Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus *J Clin Neurophysiol*. 1995; 12:343-62.
24. 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.
25. Engel Jr. J. Report of the ILAE Core Group. *Epilepsia* 2006; 47:1558-68.
26. Rona S, Rosenow F, Arnold S, Carreño M, Diehl B, Ebner A, Fritsch B, Hamer HM, Holthausen H, Knake S, Kruse B, Noachtar S, Pieper T, Tuxhorn I, Lüders HO. A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7(1):5-12.
27. Wasterlain CG, Chen JW. Definition and Classification of Status Epilepticus in Status epilepticus: mechanisms and management. Wasterlain CG and Treiman DM. Massachusetts Institute of Technology. USA. 2006; 11-16.
28. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55:693-7.
29. 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.
30. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44:964-8.
31. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46:1029-35.
32. Garzon E. Estado de Mal Epiléptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl 2):7-11.
33. Garzon E, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12:337-45.
34. Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology* 2007; 69:886-93.
35. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003; 61:1066-73.
36. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Cause. A Systematic Review. *Arch Neurol* 2010; 67(8):931-40.
37. Bleck TP. Less Common Etiologies of Status Epilepticus. *Epilepsy Currents*. 2010; 10 (2):31-33.
38. Tan RYL, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: A Systematic Review. *Epilepsy Research*. 2010; 91:111-22.
39. Cherian A, Thomas SV. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12:140-53.
40. Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990; 40(5 Suppl 2):13-23.
41. Korabathina K, Benbadis SR. EEG diagnosis of nonconvulsive status epilepticus: generalized periodic patterns-status or not? *Expert Rev Neurother*. 2007; 7:1643-1644.
42. Brenner RP. How useful is EEG and EEG monitoring in the acutely ill and how to interpret it? *Epilepsia* 2009; 50(12):34-7.
43. Kaplan, PW. The EEG of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:221-229.
44. Lowenstein DH, Cloyd J. Out-of-hospital treatment of status epilepticus and prolonged seizures. *Epilepsia* 2007; 48(8):96-8.
45. Lowenstein DH, Alldredge BK, Allen F, Neuhaus J, Corry M, Gottwald M, O'Neil N, Ulrich S, Isaacs SM, Gelb A. The prehospital treatment of status epilepticus (PHTSE) study: design and methodology. *Control Clin Trials*. 2001; 22:290-309.
46. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MB, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2005; 345: 631-7.
47. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, Matsuo F, Sharp GB, Conry JA, Bergen DC, Bell WE. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338:1869-75.
48. Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:623-6.
49. Malinovsky J-M, Lejus C, Servin F, Lepage JY, Le Normand Y, Testa S, Cozian A, Pinaud M. Plasma concentrations of midazolam after I.V., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth*. 1993; 70:617-20.
50. Wermeling DP, Miller JL, Archer SM, Manaligod JM, Rudy AC. Bioavailability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41:1225-31.
51. Armijo JA, Herranz JL, Pena-Pardo MA, Adín J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol* 2004; 38:458-68.
52. Cloyd JC, Lalonde RL, Beniak TE, Novack GD. A single-blind, crossover comparison of the pharmacokinetics and cognitive effects of a new diazepam rectal gel with intravenous diazepam. *Epilepsia* 1998; 39:520-6.
53. Mauricio EA, Freeman WD. Status epilepticus in the elderly: differential diagnosis and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7:161-6.
54. Seif-Eddeine H, Treiman DM. Problems and Controversies in Status Epilepticus. Expert Commentary & Five-year View. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(12):1747-58.
55. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 339(12):792-8.
56. Bleck TP. Intensive care unit management of patients with status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48(8):59-60.
57. Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2007; 48(8):52-5.
58. 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.
59. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009; 37:3024-30.
60. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43(2):146-153.
61. Rossetti A. Novel anesthetics and other treatment strategies for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50(12):51-3.
62. Rosenow F, Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2008; 1(1):25-32.
63. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6:329-39.
64. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60:332-4.
65. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*, 2010; 51(2):177-90.

Endereço para correspondência:

Milena de Albuquerque
 Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia
 Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
 CEP 13083-887, Campinas, São Paulo, Brasil
 Email: milena_albuq@yahoo.com.br