

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica

Approach to Convulsive Status Epilepticus in Children and Adolescents

João Nuno Carvalho ^{1,*}, Marta Martins ¹, Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Inês Carrilho ³, José Paulo Monteiro ^{1,2}

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Resumo

O estado de mal epiléptico é uma emergência neurológica com consequências potencialmente graves, sobretudo quando não tratado de forma adequada e atempada. Constituiu-se, no âmbito da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, um grupo de trabalho para elaborar recomendações actualizadas para a abordagem diagnóstica e terapêutica no serviço de urgência ao estado de mal convulsivo em crianças e adolescentes. Nestas recomendações não foram incluídos o estado de mal convulsivo refractário e o estado de mal convulsivo no período neonatal.

O tratamento deve ser estratificado, consoante o tempo desde o início do estado de mal convulsivo, nas seguintes fases: estabilização inicial (0-5 minutos após início da crise), primeira linha (5-20 minutos; pré-hospitalar e/ou hospitalar), segunda linha (20-40 minutos) e terceira linha (estado de mal refractário). Para tratamento de primeira linha, as benzodiazepinas são recomendadas: em contexto pré-hospitalar, midazolam intrabucal ou intranasal são as opções preferenciais, com diazepam rectal e midazolam intramuscular como alternativas; em contexto hospitalar, midazolam ou diazepam por via endovenosa. O levetiracetam foi considerado a opção preferencial no estado de mal convulsivo resistente às benzodiazepinas, sendo a fenitoína, o valproato e o fenobarbital opções alternativas, a escolher em casos particulares, consoante as especificidades do doente em questão. O tratamento da doença de base tem importantes implicações prognósticas, devendo utilizar-se terapêutica antimicrobiana, imunomoduladora ou suplementos metabólicos caso a clínica sugira uma etiologia potencialmente responsiva.

Com este documento, propomos um novo protocolo de abordagem ao estado de mal convulsivo em idade pediátrica para aplicação no serviço de urgência, actualizando aspectos relativos à avaliação diagnóstica e estratégia terapêutica.

Abstract

Status epilepticus is a neurological emergency with potentially severe consequences, even more so if not timely and adequately treated. A task force (from the Portuguese Society of Pediatric Neurology) was formed to elaborate updated guidelines for the diagnostic and therapeutic approach to convulsive status epilepticus in the emergency department. Refractory and neonatal convulsive status epilepticus were not included in these recommendations.

Treatment should be stratified according to the time since the beginning of con-

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 1-2, January-March · April-June 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;
Criança;
Estado de Mal Epiléptico;
Epilepsia.

Keywords:

Adolescent;
Child;
Epilepsy;
Status Epilepticus.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

João Nuno Carvalho
Rua Florbela Espanca,
nº 6, 2º direito
1700-195 Lisboa, Portugal
soujoao@hotmail.com

Recebido / Received: 2020-04-08

Aceite / Accepted: 2020-05-25

Publicado / Published: 2020-10-09

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200014/2020>

vulsive status epilepticus: initial stabilization (0-5 minutes since the beginning of seizure), first-line (5-20 minutes; pre-hospital and/or in-hospital setting), second-line (20-40 minutes) and third-line (refractory status epilepticus). As first-line treatment, benzodiazepines are recommended: in pre-hospital setting, intrabuccal or intranasal midazolam are the preferred options, with rectal diazepam and intramuscular midazolam as alternatives; in hospital, intravenous midazolam or diazepam. Levetiracetam was considered the preferential option for benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus. Phenytoin, valproate and phenobarbital are alternatives, its choice depending on the patient's individual characteristics. Treatment of the underlying cause is determinant on prognosis, so the empirical institution of antimicrobial or immunomodulating drugs or of metabolic supplements should be considered whenever the clinical characteristics suggest a potentially responsive etiology.

With this document, we propose a novel protocol for the emergency department approach to convulsive status epilepticus in pediatric patients, updating its diagnostic evaluation and treatment strategies.

Introdução

O estado de mal (EM) epiléptico é uma emergência neurológica com consequências potencialmente graves, sobretudo quando não tratado de forma adequada e atempada. Em 2007 foi publicado o primeiro protocolo português para o tratamento do EM em idade pediátrica,¹ com a validação científica da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

Perante os desenvolvimentos que desde então se têm verificado, não só referentes ao tratamento, mas também à investigação diagnóstica destes doentes, parece-nos pertinente actualizar as recomendações já existentes.

O protocolo terapêutico proposto aplica-se ao EM convulsivo (EMC). Nos restantes tipos de EM epiléptico, particularmente naqueles que se associam a prognósticos menos graves, a agressividade no tratamento e a própria escolha dos fármacos deverão ser adaptadas, ponderando riscos e benefícios das várias opções terapêuticas no doente em causa. Ainda que fora do âmbito directo destas recomendações, é importante referir a importância de diagnosticar e tratar o EM não-convulsivo pois, apesar de por vezes pouco exuberante e difícil de reconhecer, pode também ter consequências graves. Por outro lado, dada a escassa evidência que guia o tratamento do EM refractário, optámos por limitar estas recomendações ao tratamento do EMC no serviço de urgência, não incorporando uma abordagem protocolada ao EM refractário, em contexto de cuidados intensivos. Decidimos não incluir neste protocolo o EMC em recém-nascidos, uma vez que se trata de uma população

com muitas especificidades e para a qual a abordagem diagnóstica e terapêutica é diferente.

Definição

A definição clássica de EM consistia numa crise epiléptica prolongada no tempo ou repetida com muita frequência sem recuperação do estado de consciência entre os episódios.² A partir de evidência de estudos experimentais em animais, alguns autores defendiam um limite temporal de 30 minutos para considerar uma crise suficientemente prolongada para causar lesão neuronal irreversível.³ Assim surgiu a definição comum de EMC como uma convulsão com duração superior a 30 minutos.^{4,5}

Nas últimas décadas surgiram propostas de definições operacionais baseadas na necessidade de intervenção terapêutica mais precoce.⁶⁻⁸ As recomendações foram assim evoluindo no sentido de encurtar o tempo necessário até ao início do tratamento, diminuindo-o de 30 para 5 minutos.⁸

Em 2015 a Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) propôs, na sua revisão acerca do EM, uma nova definição tendo em conta a fisiopatologia e as implicações clínicas relativas ao tratamento.⁹

Esta nova definição é conceptual, baseando-se em dois marcos temporais para a sua operacionalização, t1 e t2. t1 é a duração mínima de uma crise para ser considerada anormalmente prolongada. t2 é o tempo desde o início da crise a partir do qual existe o risco de consequências a longo prazo. É importante ter em consideração que estes marcos temporais são aproximações,

baseadas em conhecimento limitado. O tempo de crise a partir do qual ocorre lesão cerebral pode, por isso, variar consoante as circunstâncias clínicas e não deve ser entendido de forma absoluta.⁹

Assim, o EM é uma condição resultante da falência dos mecanismos responsáveis pelo término da crise ou de novos mecanismos que levam a uma crise anormalmente prolongada (após tempo t1). Esta pode ter consequências a longo prazo quando a sua duração ultrapassa o tempo t2, incluindo morte ou lesão neuronal e disrupção de redes neuronais, dependendo do tipo e duração da crise.⁹ Desta forma, deve ser iniciado tratamento emergente quando a duração da crise atinge t1, devendo evitar-se que esta persista até t2, marco temporal a partir do qual se podem esperar consequências a longo prazo. Nas crises tónico-clónicas generalizadas t1 corresponde a 5 minutos e t2 a 30 minutos e nas crises focais com alteração da consciência t1 representa 10 minutos e t2 mais do que 60 minutos.⁹

O EM refractário define-se como actividade ictal que persiste após a administração de terapêutica inicial de primeira linha (benzodiazepinas) e de segunda linha (antiepilépticos).¹⁰

O EM super-refractário é definido como a presença de crises contínuas ou intermitentes mais de 24 horas após a introdução de terapêutica de terceira linha (anestésico) ou a recorrência de crises após a sua suspensão.¹⁰

Epidemiologia

O EM em idade pediátrica tem uma incidência estimada em 17 a 23 casos por cada 100 000 crianças/ano, com um pico de incidência no primeiro ano de vida.^{11,12}

A forma mais frequente é o EM febril, responsável por cerca de um terço dos casos.^{11,13,14} As crianças com epilepsia conhecida têm maior risco de apresentar um episódio de EM, sendo este a forma de apresentação em cerca de 10% dos casos.^{15,16} Episódios anteriores de estado de mal e início de crises no primeiro ano de vida são factores de risco para a sua recorrência.^{11,16}

A morbi-mortalidade associada ao EM é muito significativa, situando-se a mortalidade a longo prazo entre os 2,3% e os 11%.¹⁷ Por outro lado, 6%-30% dos doentes pediátricos apresentam novos défices neurológicos após um EM.¹⁷ As sequelas neurológicas incluem défices motores e cognitivos, alterações do comportamento e recorrência das crises, sendo muitas vezes difícil de distinguir entre as consequências directas da crise prolon-

gada e as decorrentes da doença de base.¹⁸

A etiologia do EM é o principal determinante do prognóstico, estando os EM sintomáticos agudos e remotos associados a um pior prognóstico.^{17,19} Embora sem uma associação tão clara, a idade do doente, o tempo até à instituição do tratamento e a duração do EM podem ter também implicações no prognóstico a longo prazo.^{17,19}

Fisiopatologia

O EM epiléptico é mais do que crises prolongadas ou repetidas, sendo a sua tendência à auto-perpetuação (e, como tal, à refractariedade) reconhecida desde o século XIX.²⁰ As razões que fazem com que certas crises terminem espontaneamente e que outras crises persistam são desconhecidas.

Múltiplos estudos em animais e seres humanos têm vindo a revelar que o tempo até à introdução de fármacos antiepilépticos (nas suas várias fases) é um importante determinante da refractariedade do estado de mal e do prognóstico global.²¹

À medida que a crise se vai prolongando, os receptores GABA-A da membrana pós-sináptica são internalizados e desfosforilados, os receptores glutamatérgicos NMDA migram para a membrana celular e os receptores AMPA tornam-se permeáveis ao cálcio. Estes processos, associados à migração de canais de cloro e potássio, promovem a hiperexcitabilidade neuronal.^{22,23} Para além disso, a persistência das crises associa-se também a disfunção mitocondrial, destruição da barreira hemato-encefálica e inflamação, conduzindo a excitotoxicidade e lesão e morte neuronal.¹⁰

Classificação

De acordo com o último documento da ILAE sobre a definição e classificação do EM⁹, este deve ser classificado segundo 4 eixos: semiologia (baseada primariamente nas manifestações motoras e alteração da consciência) (**Tabela 1**), etiologia, electroencefalograma (EEG) (baseado na localização, morfologia, evolução temporal e factores modificadores) e idade (até 1 mês, 1 mês aos 2 anos, 2 aos 12 anos, 12 aos 59 anos, >=60 anos). A classificação sob qualquer um destes eixos pode ter implicações terapêuticas e prognósticas. Numa fase precoce da abordagem, não é raro que seja apenas possível classificar segundo a semiologia e a idade, uma vez que o EEG poderá não estar disponível de imediato e a etiologia poderá não ser conhecida.

Tabela 1. Classificação semiológica (eixo 1) do estado de mal epiléptico (adaptado de Trinka et al⁷)

Com fenomenologia motora proeminente	
Estado de mal convulsivo (ou tónico-clónico)	Generalizado Início focal com evolução para convulsivo bilateral Desconhecido se focal ou generalizado
Estado de mal mioclónico	Com coma Sem coma
Estado de mal focal motor	Crises focais motoras (jacksonianas) repetidas Epilepsia parcial contínua Estado de mal versivo Estado de mal óculo-clónico Parésia ictal
Estado de mal tónico	
Estado de mal hiperclínico	
Sem fenomenologia motora proeminente (não-convulsivo)	
Estado de mal não-convulsivo com coma (incluindo estado de mal subtil)	
Estado de mal não-convulsivo sem coma	Generalizado <ul style="list-style-type: none"> • Ausências típicas • Ausências atípicas • Ausências mioclónicas Focal <ul style="list-style-type: none"> • Sem alteração da consciência (aura contínua) • Estado de mal afásico • Com compromisso da consciência Desconhecido se focal ou generalizado <ul style="list-style-type: none"> • Estado de mal autonómico

Diagnóstico etiológico

Uma vez que o prognóstico depende muito da causa e algumas etiologias têm tratamento específico (e muitas vezes urgente), é crucial, simultaneamente com o tratamento agudo, uma investigação etiológica em tempo útil. A avaliação clínica completa e rigorosa é a base que permitirá orientar a investigação.

A presença de uma história (sobretudo pessoal, mas também familiar) prévia de epilepsia ou crises epiléticas é, naturalmente, um elemento orientador do plano diagnóstico. Havendo já um diagnóstico prévio de epilepsia, é essencial identificar um desencadeante potencialmente tratável, como uma doença sistémica ou alterações recentes da medicação (antiepiléptica e não só). Por outro lado, a possibilidade de coexistência de uma doença aguda do sistema nervoso central (SNC) não-relacionada não deve ser negligenciada, particularmente se houver défices neurológicos de novo, o EEG não for compatível com a síndrome epilética previamente diagnosticada ou o estado de mal for refractário.

Os antecedentes pessoais e familiares podem também constituir informações importantes para o eventual diagnóstico de uma doença crónica que possa estar associada a estado de mal epiléptico. Não havendo história prévia de epilepsia ou crises, torna-se essencial uma investigação dirigida primariamente a causas passíveis de terapêutica específica. A evidência para a realização dos vários exames complementares é pouco robusta, não havendo, com excepção da glicémia, nenhum estudo recomendado por rotina em todos os casos de estado de mal.²⁴

Nesse sentido, e sempre dependendo da clínica, os exames a considerar em todos os doentes com EM inaugural são:

- Hemograma, glicémia, função renal, ionograma (incluindo sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio), provas hepáticas, proteína C-reativa, tempos de coagulação, gasimetria, sumária de urina.
- Exame de imagem cerebral urgente, idealmente ressonância magnética, sendo tomografia computadorizada uma alternativa (particularmente urgente em crises de início focal ou história e/ou exame sugestivo de défice neurológico focal).²⁵
- EEG (na fase inicial, importante se dúvidas diagnósticas, nomeadamente se suspeita de estado de mal não-convulsivo ou de fenómenos paroxísticos não-epilépticos; no estado de mal convulsivo pode ser protelado até à cessação da convulsão).²⁶

Para além destes, os seguintes estudos poderão ser úteis em casos específicos:

- Níveis séricos dos fármacos antiepilépticos (em doentes cronicamente medicados com antiepilépticos).
- Estudo citoquímico do líquido céfalo-raquidiano (LCR) (cuidado na atribuição da pleocitose ao estado de mal, uma vez que esta, na ausência de infecção do SNC, é rara e ligeira, quase sempre inferior a 10-12 células/ μl ²⁶⁻²⁸), hemoculturas e culturas de LCR, anticorpos e PCR para vários microorganismos no LCR.
- Pesquisa de tóxicos (habitualmente no soro e/ou urina).
- Anticorpos associados a encefalopatias autoimunes (anti-NMDA-R, anti-GABA-B-R, anti-GABA-A-R, anti-AMPA, anti-GAD, anti-VGKC, anti-Gly-R, anti-MOG, anti-AQP4; onconeuronais²⁹ muito raros, mas encefalites límbicas associadas a anti-Hu descritas em idade pediátrica³⁰) no soro e LCR.
- Autoimunidade sistémica (anticorpos anti-nucleares, painel ENA, anticorpos anti-ds-DNA, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-cardiolipina, anti-be-

ta2-glicoproteína e anti-tiroideus, complemento, velocidade de sedimentação).

- Estudos metabólicos (**Tabela 2**).
- Estudos genéticos (em casos seleccionados, particularmente em estados de mal de etiologia desconhecida no lactente).

Tabela 2. Estudos metabólicos que podem auxiliar no diagnóstico etiológico de epilepsia³¹ (a considerar estudos específicos em casos de EM com clínica sugestiva)

Soro/ plasma	Amónia, ácido úrico, lactato, piruvato, aminoácidos, acilcarnitinas, homocisteína, cobre, ceruloplasmina, transferrina deficiente em hidratos de carbono, actividade enzimática da biotinidase, glucocerebrosidade, arilsulfatase-A, actividade enzimática PPT1/TPP1, ácidos gordos de cadeia muito longa
Urina	Ácidos orgânicos, metabólitos da creatina, semialdeído alfa-aminoadípico, purinas e pirimidinas, oligossacáridos, ácido siálico, sulfocisteína
LCR	Lactato, piruvato, aminoácidos, aminas biogénicas, tetrahydrobiopterina, tetrahydrofolato

EM - estado de mal; PPT1 - palmitoil tioesterase 1; TPP1 - tripeptidil peptidase 1)

Tratamento

Tendo em conta a última definição de EM epiléptico proposta pela ILAE,⁹ é incontornável que os protocolos de tratamento sejam também organizados consoante o tempo desde o início do EMC. Assim, podemos estruturar a abordagem terapêutica nas seguintes fases (**Fig. 1**):

estabilização inicial (0-5 minutos após início da crise), tratamento de primeira linha (5-20 minutos; pré-hospitalar e hospitalar), tratamento de segunda linha (20-40 minutos) e tratamento de terceira linha (estado de mal refractário).

No que respeita ao tratamento de primeira linha, as benzodiazepinas são a classe farmacológica recomendada.^{31,32} As alternativas recomendadas na maioria das *guidelines* são diazepam, midazolam e lorazepam, não havendo evidência robusta que permita distinguir estes três fármacos a nível de eficácia, segurança e tolerabilidade.³³ Por razões operacionais incluímos o diazepam e o midazolam, uma vez que estes, ao contrário do lorazepam, estão amplamente disponíveis nos hospitais portugueses. A forma de administração depende do local onde são prestados os primeiros cuidados, hospitalar ou pré-hospitalar. Em ambiente hospitalar, havendo facilidade de acesso venoso, recomenda-se a administração de midazolam ou diazepam endovenosa (EV). No contexto pré-hospitalar, na ausência de acesso venoso, a ligeira maior rapidez de resposta com a benzodiazepina EV não é compensada pelo atraso na administração do fármaco,³³ pelo que recomendamos o midazolam intrabucal (IB) ou intranasal (IN) como primeiras opções, dada a sua forma de administração menos traumática, sendo o midazolam intramuscular (IM) e o diazepam rectal boas alternativas. Neste âmbito, é de referir a importância da prescrição de benzodiazepinas não-EV

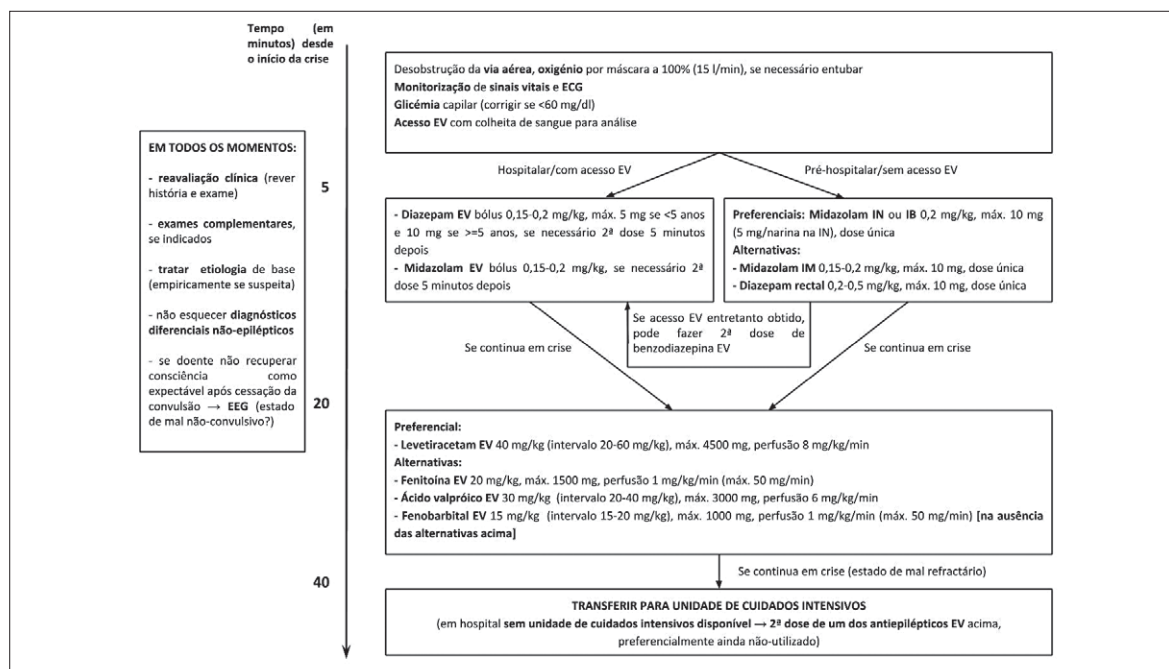


Figura 1. Tratamento do estado de mal convulsivo em idade pediátrica no serviço de urgência”.

e capacitação dos cuidadores para a sua administração em doentes epiléticos com maior risco de crises convulsivas prolongadas, tal como realçado em alguns estudos.^{34,35} Escolhemos o midazolam IB e IN como opções preferenciais, mesmo não sendo comercializadas em Portugal essas duas formas de administração do fármaco. Fizemo-lo porque, em contexto de cuidados médicos pré-hospitalares, pode ser administrada a formulação EV por qualquer uma dessas vias, nas doses recomendadas na **Fig. 1**, e porque consideramos que seria importante a comercialização dessas formulações no mercado português, de forma a que possam ser administradas na comunidade. No momento actual, em Portugal, a única benzodiazepina não-EV para tratamento de crises convulsivas prolongadas que temos disponível para prescrever a cuidadores é o diazepam rectal.

Em EMC resistentes às benzodiazepinas, a maioria das recomendações sugere a fenitoína (e/ou fosfenitoína), o fenobarbital, o ácido valpróico e o levetiracetam, não havendo evidência consistente que permita distingui-los em termos de eficácia.³⁶ Se, por um lado, uma meta-análise de 2014 sugere uma menor eficácia da fenitoína relativamente às outras três alternativas,³⁶ por outro, os ensaios randomizados multicêntricos *EcLIPSE*³⁷ e *ConSEPT*,³⁸ ambos comparando a eficácia do levetiracetam e da fenitoína em idade pediátrica e com resultados publicados em 2019, não mostraram diferenças entre os dois fármacos. Tendo em conta a eficácia equivalente entre o levetira-

cetam e a fenitoína demonstrada nestes ensaios e o perfil farmacocinético, interações farmacológicas e efeitos adversos de cada um (**Tabela 3**), o levetiracetam deve ser o fármaco preferencialmente utilizado. A fenitoína, o ácido valpróico e o fenobarbital são alternativas. O ácido valpróico deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos com crises de etiologia desconhecida ou com suspeita de doença metabólica, particularmente mitocondrial. O fenobarbital, dado o seu perfil de segurança mais desfavorável, será uma alternativa aceitável apenas em caso de indisponibilidade ou contra-indicação dos outros três antiepiléticos de segunda linha. A lacosamida tem vindo também a ser utilizada e estudada, havendo uma revisão sistemática de 2017³⁹ que sugere a sua eficácia e segurança, mas, pelo facto de ainda não haver evidência muito forte, não está incluída nas grandes recomendações internacionais. Apesar da recomendação do levetiracetam como preferencial, os outros fármacos incluídos no tratamento de segunda linha são alternativas a considerar em cada caso, fazendo depender essa escolha da síndrome epilética, história farmacológica (com particular atenção aos antiepiléticos previamente utilizados) e comorbilidades do doente.

É de referir ainda a existência de um ensaio actualmente em curso, o *ESETT*,⁴⁰ que visa comparar fenitoína, levetiracetam e valproato no tratamento do EM resistente a benzodiazepinas em crianças com mais de 2 anos e adultos (com estratificação por idade, incluindo

Tabela 3. Efeitos secundários e aspectos farmacocinéticos mais relevantes dos fármacos antiepiléticos recomendados

Antiepilético	Efeitos secundários	Aspectos farmacocinéticos
Midazolam	Depressão respiratória, sonolência	Início de acção rápido, eliminação rápida, metabolização hepática, formulação EV passível de administração IN ou IB
Diazepam	Depressão respiratória, sonolência	Início de acção rápido, eliminação lenta, metabolização hepática
Levetiracetam	Alterações de comportamento, sonolência, cefaleias, tonturas	Farmacocinética linear, sem interações clinicamente significativas com outros antiepiléticos, excreção renal (ajustar dose se função renal alterada), conversão EV-oral 1/1
Fenitoína	Arritmias (incluindo assistolia), hipotensão (reduzir velocidade de perfusão se ocorrer), tromboflebitis, hepatotoxicidade, sonolência	Farmacocinética menos previsível, interações farmacológicas (CBZ, VPA, TPM, CLB e ETX, entre outros), conversão EV-oral 1/1, precipita se diluído em soro contendo dextrose
Valproato	Encefalopatia (cuidado em crianças com menos de 3 anos ou quando suspeita de doença hereditária do metabolismo, particularmente mitocondrial), hiperamoniemia, toxicidade hepática e pancreática, trombocitopenia, teratogenicidade, hipotensão ligeira	Farmacocinética menos previsível (ligação às proteínas, atenção à albumina), interações farmacológicas (FT, FB, CBZ e LMT, entre outros), conversão EV/oral 1/1 (excepto se forma de libertação prolongada, cujas doses equivalentes são 8%-20% mais altas que a de libertação normal)
Fenobarbital	Depressão respiratória, sedação marcada, alterações cognitivas, hipotensão	Farmacocinética menos previsível, interações farmacológicas (VPA, CBZ, LMT, TPM e CLB, entre outros), conversão EV-oral 1/1

CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; ETX - etossuximida; EV - endovenosa; FB - fenobarbital; FT - fenitoína; IB - intrabucal; IN - intranasal; LMT - lamotrigina; TPM - topiramato; VPA - ácido valpróico

um grupo dos 2 aos 18 anos). Este estudo comparativo, sendo randomizado, multicêntrico e duplo-cego, poderá fornecer algumas respostas numa área onde a evidência de qualidade continua a escassear.

Paralelamente ao tratamento do EMC, a identificação e tratamento da sua causa podem ser cruciais no prognóstico do doente, pelo que os exames complementares e eventuais tratamentos empíricos não devem ser adiados, se a suspeita clínica o justificar. As infecções do SNC, e até mesmo sistémicas, podem estar na base do EM, pelo que, quando a clínica o sugerir, é crucial o tratamento atempado com um antimicrobiano adequado. Em determinadas situações, quando há suspeita de uma causa inflamatória/autoimune ou em casos de EM refractário sem causa identificada, deve ser considerada terapêutica imunomoduladora, como a corticoterapia, a imunoglobulina EV e a plasmáfereze¹⁰. Em casos específicos, particularmente em lactentes, podem ser consideradas terapêuticas empíricas para doenças hereditárias do metabolismo que se possam apresentar como EM epiléptico. Neste âmbito, piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, biotina e ácido fólico devem ser ponderados em EM de causa desconhecida refractários à terapêutica antiepiléptica.^{31,41}

Conclusão

O estado de mal epiléptico é uma emergência neurológica comum em idade pediátrica e pode associar-se a um mau prognóstico. Sendo a causa do estado de mal o principal determinante da mortalidade e morbilidade a longo prazo, um diagnóstico etiológico atempado pode evitar ou minimizar muitas sequelas. Por outro lado, a escolha e o momento de administração dos fármacos tem importantes implicações prognósticas, pelo que é crucial que esta abordagem seja padronizada, com base nos conhecimentos mais actuais.

A evolução do conhecimento, sobretudo a nível da imunologia e genética, tem vindo a alterar a abordagem diagnóstica a estes doentes, muitas vezes com importantes implicações no tratamento da doença de base. Neste particular, é importante destacar as encefalopatias autoimunes, cada vez mais caracterizadas imunológica e clinicamente, como uma etiologia passível de intervenção específica e que pode justificar imunoterapia empírica.

No que respeita ao tratamento, sendo importante reconhecer as limitações da evidência disponível, têm havido estudos recentes que nos permitem comparar melhor a eficácia e segurança de alguns fármacos. Neste

âmbito, há que destacar os resultados dos ensaios *ConSEPT*³⁸ e *EclIPSE*,³⁷ que, ao mostrar uma eficácia semelhante entre o levetiracetam e a fenitoína, nos levaram a decidir pelo levetiracetam como opção preferencial em EMC resistentes às benzodiazepinas. A fenitoína, o valproato e o fenobarbital são opções alternativas, que poderão ser escolhidas em casos particulares, consoante as especificidades do doente em questão. Continuamos, contudo, sem evidência de diferenças significativas de eficácia entre os fármacos recomendados no tratamento de primeira linha, pelo que a preferência que manifestamos no contexto pré-hospitalar se baseou, sobretudo, na facilidade de administração.

Com este trabalho, pretendemos introduzir um novo protocolo de abordagem ao EMC em idade pediátrica que possa servir de guia para aplicação no serviço de urgência, actualizando alguns aspectos relativos à abordagem terapêutica e à avaliação diagnóstica. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Monteiro J, Carrilho I. Tratamento do estado de mal epiléptico em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port.* 2007;38:163-8.
- Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure.* 2017;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
- Meldrum B, Horton R. Physiology of Status Epilepticus in Primates. *Arch Neurol.* 1973;28:1-9. doi: 10.1001/archneur.1973.00490190019001.
- Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:592-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA.* 1993;270:854-9. doi: 10.1001/jama.1993.03510070076040.
- Towne A, Pellock J, Ko D, DeLorenzo R. Determinants of Mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35:27-34. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x.
- DeLorenzo R, Garnett L, Towne A, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of Status Epilepticus with Prolonged Seizure Episodes Lasting from 10 to 29 Minutes. *Epilepsia.* 1999;40:164-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02070.x.

8. Lowenstein D, Bleck T, Macdonald R. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
10. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012.
11. Chin R, Neville B, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott R. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69043-0.
12. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Bedford H, Scott R. The Epidemiology of Convulsive Status Epilepticus in Children: A Critical Review. *Epilepsia*. 2007;48:1652-63. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01175.x.
13. Singh R, Stephens S, Berl M, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cca2.
14. Gurcharran K, Grinspan Z. The burden of pediatric status epilepticus: Epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.021.
15. Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol*. 1999;45:618-23. doi: 10.1002/1531-8249(199905)45:53.0.co;2-3.
16. Berg A, Shinnar S, Testa F, Levy SR, Frobish D, Smith SN, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology*. 2004;63:1027-1034. doi: 10.1212/01.wnl.0000138425.54223.dc.
17. Jafarpour S, Stredny C, Pinatino J, Chapman K. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2018;68:52-61. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.019.
18. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Scott R. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:769-79. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70546-4.
19. Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl.2):155-169. doi: 10.1111/epi.14515.
20. Trouseau A. Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel Dieu, Paris. London: The New Sydenham Society; 1868.
21. Gaínza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf A. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. *Seizure*. 2019;68:22-30. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.021.
22. Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S. Status Epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a022830. doi: 10.1101/cshperspect.a022830.
23. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Naylor D, Eavey R, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus-pathophysiology and principles of treatment. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1378:166-73. doi: 10.1111/nyas.13147.
24. Riviello J Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67:1542-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000243197.05519.3d.
25. Harden C, Huff J, Schwartz T, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:1772-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000285083.25882.0e.
26. Freilich E, Schreiber J, Zelleke T, Gaillard W. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:655-61. doi: 10.1097/MOP.0000000000000152.
27. Johnson K, Michelson K, Lyons T, Nigrovic LE, Landschaft A, Loddenkemper T, et al. Pediatric status epilepticus: how common is cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection? *Seizure*. 2014;23:573-575. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.015.
28. Frank L, Shinnar S, Hesdorffer D, Shinnar RC, Pellock JM, Gallentine W, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEB-STAT) study. *J Pediatr*. 2012;161:1169-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.008.
29. Wright S, Vincent A. Pediatric Autoimmune Epileptic Encephalopathies. *J Child Neurol*. 2017;32:418-8. doi: 10.1177/0883073816685505.
30. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013;80:2226-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e9c3.
31. van Karnebeek C, Sayson B, Lee J, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic evaluation of epilepsy: a diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol*. 2018;9:1016. doi: 10.3389/fneur.2018.01016.
32. Au C, Branco R, Tasker R. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr*. 2017; 93 (Suppl 1):84-94. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.004.
33. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10;1:CD001905. doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub3.
34. Wait S, Lagae L, Arzimanoglou A, Beghi E, Bennett C, Cross JH, et al. The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in the community: what happens in practice? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:14-23. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.07.002.
35. Vigeveno F, Kirkham FJ, Wilken B, Raspall-Chaure M, Grebla R, Lee D, et al. Effect of rescue medication on seizure duration in non-institutionalized children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:56-63. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.07.017.
36. Yasiry Z, Shorvon S. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167-74. doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.007.
37. Lyttle M, Rainford NE, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:2125-34. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30724-X.
38. Dalziel S, Borland M, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:2135-45. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
39. Strzelczyk A, Zollner J, Willems L, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;58:933-50. doi: 10.1111/epi.13716.
40. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl 6):89-92. doi: 10.1111/epi.12288.
41. Agadi S, Quach MM, Haneef Z. Vitamin-Responsive Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:510529. doi: 10.1155/2013/510529.