



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Estado de mal epilético: casuística de uma Unidade de Cuidados Intensivos não especializada em doentes neurocríticos**

**Bruno Filipe Oliveira Esteves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Vítor Alexandre Pereira Gonçalves Branco

**Covilhã, maio de 2016**



## Resumo

O estado de mal epilético é uma emergência neurológica ocasionalmente diagnosticada e tratada fora do ambiente de unidades especializadas em cuidados neurocríticos e cuja abordagem por vezes requer a aplicação de procedimentos intensivos. Com este trabalho pretende-se descrever a casuística de estado de mal epilético num serviço de Medicina Intensiva polivalente, quanto a número de casos, demografia e comorbilidades dos doentes, forma de estado de mal, diagnóstico etiológico, métodos de monitorização e tratamento, assim como os resultados vitais e funcionais. Para o efeito, foi realizado um estudo transversal e retrospectivo englobando todos doentes adultos diagnosticados e tratados por estado de mal epilético na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira ao longo dos últimos 10 anos.

Obtiveram-se dados referentes a 30 processos clínicos de doentes com idades compreendidas entre os 24 e 92 anos, sendo 70% deles do sexo masculino. Os principais fatores desencadeantes de estado de mal epilético identificados foram a lesão cerebral pós-anóxica (33.3%), as doenças cerebrovasculares (10.0%) e os distúrbios hidroeletrólíticos (10.0%). Em termos semiológicos, o estado de mal epilético convulsivo generalizado foi a forma de apresentação mais frequente, tendo ocorrido em 50% dos casos. Em 56.7% dos doentes a duração do episódio ictal foi superior a 60 minutos.

Na abordagem direcionada à cessação da atividade epilética destacou-se uma elevada heterogeneidade na escolha das opções terapêuticas. De entre as diversas estratégias medicamentosas adotadas, verificou-se que os doentes a quem o diazepam foi administrado como primeira linha de tratamento, associado a outros fármacos antiepiléticos, apresentaram uma evolução clínica mais favorável quando comparados com os doentes a quem este medicamento não foi administrado. Por outro lado, a administração de fenitoína, sobretudo de forma isolada como primeira linha, esteve associada a pior prognóstico e a uma maior mortalidade. A percentagem de doentes refratários às duas primeiras linhas de tratamento foi de 40%.

Constatou-se que o estado de mal epilético está associado a uma elevada mortalidade, estimada em 43.3% durante o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos ou em 50% se considerado o intervalo até à alta hospitalar. Relativamente aos fatores de prognóstico, este estudo estabeleceu uma relação estatisticamente significativa entre o tipo de evolução clínica com a idade, etiologia e duração do estado de mal epilético. Apurou-se ainda que o indicador SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), sobrestimou a mortalidade, ao passo que o indicador STESS (Status Epilepticus Severity Score) subestimou o

prognóstico. Verificou-se também que os doentes permaneceram internados em média 11.6 dias na Unidade de Cuidados Intensivos e que a duração total do internamento hospitalar foi de 29.2 dias.

Na sequência deste trabalho, deve ser equacionada uma reavaliação da abordagem de primeira linha a implementar nos casos de estado de mal epilético que dão entrada no Centro Hospitalar Cova da Beira e deve ser considerada a criação de um protocolo interno de forma a uniformizar os procedimentos.

## **Palavras-chave**

Estado de Mal Epilético; Cuidados Intensivos; Anestesia Geral.

# Abstract

Status epilepticus is a neurological emergency occasionally diagnosed and treated outside the departments specialized in neurological care and whose approach often requires the application of intensive procedures. This work aims to describe status epilepticus case-by-case in an intensive care unit, as the number of cases, demographics and comorbidities of patients, semiology, etiology, monitoring and treatment methods as well as the vital and functional outcomes. To this purpose, we designed a cross-sectional and retrospective study encompassing all adult patients diagnosed and treated by status epilepticus in the Intensive Care Unit of Cova da Beira Hospital Center over the past 10 years.

Data were obtained regarding 30 medical records of patients aged between 24 and 92 years. Among them, 70% of them were male. The main triggering factors identified were anoxic brain injury (33.3%), cerebrovascular disease (10.0%) and electrolyte disturbances (10.0%). Generalized convulsive status epilepticus was the most frequent form of presentation, occurring in 50% of the cases. In 56.7% of the patients, the ictal episode duration was greater than 60 minutes.

In the approach directed to cease seizures it was found a high heterogeneity when selecting the therapeutic option. Among the various therapeutic strategies adopted, it was found that patients who received diazepam as first the line-therapy in combination with other antiepileptic drugs, showed a more favorable clinical outcome when compared with the patients to whom this drug was not administered. On the other hand, phenytoin administration, especially as first-line therapy, was associated with poor prognosis and increased mortality. The percentage of refractory patients to the first two lines of treatment was 40%.

It was noted that the status epilepticus is associated with a high mortality rate, estimated at 43.3% during the Intensive Care Unit stay or 50% if considered the time interval until discharge. In what concerns to prognostic factors, this study established a statistically significant relationship between the type of clinical evolution and age, etiology and duration of status epilepticus. It was also found that the score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) overestimated the mortality and the score STESS (Status Epilepticus Severity Score) underestimated the prognosis. Patients remained hospitalized an average of 11.6 days in the Intensive Care Unit and that the total duration of hospitalization was 29.2 days.

Following this study, the first-line therapy to treat status epilepticus in the Cova da Beira Hospital Center should be re-evaluated and it should be considered the creation of an internal protocol to standardize procedures.

## **Keywords**

Keywords: Status Epilepticus; Intensive Care; General Anesthesia.

# Índice

1. Introdução	1
1.1 Objetivos	4
2. Métodos	5
2.1. Pacientes e tipo de estudo	5
2.2. Definição de variáveis	5
2.3. Análise estatística	7
3. Resultados	8
3.1. Caracterização da população	8
3.2. Caracterização do EME	9
3.3. Indicadores de prognóstico	11
3.4. Meios complementares de diagnóstico	12
3.5. Abordagem terapêutica	13
3.6. Monitorização	17
3.7. Resultados da intervenção	17
4. Discussão	21
5. Perspetivas futuras	25
6. Bibliografia	26
Anexo 1 - Cópia do parecer da Comissão de Ética do CHCB	33
Anexo 2 - Protocolo de surto-supressão em vigor no CHCB	37



# Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição dos doentes em estudo por faixa etária.

Figura 2 - Classificação etiológica de EME.

Figura 3 - Classificação semiológica de EME.

Figura 4 - Distribuição dos doentes em função do indicador STESS.

Figura 5 - Distribuição dos valores do SAPS II às 24h de internamento na UCI.

Figura 6 - Linhas de tratamento dirigidas ao EME administradas ao longo do internamento no CHCB e respetivos resultados.

Figura 7 - Distribuição dos valores de mRs (“modified Rankin scale”) estimados no momento da alta hospitalar.



# Lista de Tabelas

Tabela 1- Dimensões operacionais t1 e t2 sugeridas pela ILAE na definição de EME.

Tabela 2 - Distribuição dos casos EME por fator desencadeante.

Tabela 3 - Distribuição dos doentes segundo os achados no EEG.

Tabela 4 - Três primeiras linhas de medicamentos administrados no tratamento de EME.

Tabela 5 - Fármacos utilizados como primeira escolha na indução de anestesia.

Tabela 6 - Principais complicações decorrentes do internamento.

Tabela 7 - Distribuição de variáveis em estudo distribuídas em função do tipo de evolução clínica dos doentes.



# Lista de Acrónimos

BiS	Índice Biespectral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
EEG	Eletroencefalograma
EME	Estado de Mal Epilético
GLED	Descargas epileptiformes periódicas generalizadas
ILAE	Liga Internacional Contra a Epilepsia - International League Against Epilepsy
IV	Intravenoso
mRs	Modified Rankin Scale
ONR	Ordem para não reanimar
PL	Punção lombar
PLED	Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas
RM	Ressonância magnética
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Surto-supressão
STESS	Status Epilepticus Severity Score
TAC	Tomografia computadorizada
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos



# 1. Introdução

O Estado de Mal Epilético (EME) foi classicamente definido como sendo uma crise epilética prolongada ou a ocorrência de sucessivas crises sem a recuperação da consciência entre si (1, 2). Numa tentativa de dotar o termo com uma dimensão mais operacional, a Liga Internacional Contra a Epilepsia - *International League Against Epilepsy* (ILAE) redefiniu o conceito de EME, incorporando nele uma referência à fisiopatologia, às suas consequências e a dois instantes temporais: um que marca o momento a partir do qual a crise epilética é anormalmente prolongada e outro a partir do qual se considera haver consequências a longo prazo. Assim, de acordo com esta proposta, o EME foi definido como “uma condição resultante da falha dos mecanismos responsáveis pelo termo das crises epiléticas ou da ativação de mecanismos que levam a crises epiléticas anormalmente prolongadas” (após instante t1). Trata-se de uma condição que pode ter consequências a longo prazo (após instante t2), incluindo morte, dano e alterações nas redes neuronais, dependendo do tipo e duração das crises epiléticas” (3). A duração exata de t1 e t2 continua a ser alvo de investigação, contudo, a ILAE sugeriu diferentes valores consoante o tipo de apresentação clínica de EME, tendo por base a evidência científica atualmente disponível (Tabela 1).

Tabela 1- Dimensões operacionais t1 e t2 sugeridas pela ILAE (3) na definição de EME em função da apresentação semiológica.

	Dimensão operacional 1 (t1)	Dimensão operacional 2 (t2)
EME com crises tónico-clónicas (convulsivo)	5 min	30 min
EME focal com comprometimento do estado de consciência.	10 min	>60 min
Estado de ausência	10-15 min	Desconhecido
Restantes apresentações semiológicas de EME	Desconhecido	Desconhecido

Estima-se que a incidência de EME nos países industrializados seja 10 a 40/100 000/ano, o que lhe confere o estatuto de segunda emergência neurológica mais frequente, logo após o acidente vascular cerebral (4,5).

O EME pode surgir no contexto de uma síndrome epilética, tanto na sua primeira manifestação, como em doentes já com o diagnóstico estabelecido e a quem foi prescrita uma medicação para controlo das crises. Nestes últimos, os regimes de baixa adesão à terapêutica contribuem para cerca de 34% dos casos de EME (6). Para além da associação com

a epilepsia, o EME pode ser secundário a outras entidades nosológicas, tais como as doenças cerebrovasculares, tumores intracranianos, infeções do sistema nervoso central, traumatismo craniano, intoxicações, abstinência alcoólica, distúrbios metabólicos, hipóxia ou anóxia cerebral, doenças neurodegenerativas, consumo de medicamentos que baixam o limiar para crise epiléptica, febre em idade pediátrica, entre outras (3,4,6,7).

Presume-se que em termos semiológicos existem tantos tipos de EME quanto os tipos de crise epiléptica (8). Numa tentativa de sistematizar as diferentes formas de apresentação, a ILAE propôs uma classificação para o EME baseada principalmente na presença de atividade motora e nas alterações produzidas no nível de consciência (3). De acordo com esta classificação, são distinguidos dois grandes grupos consoante o EME esteja ou não associado a sintomas motores proeminentes. Dentro do grupo em que esses sintomas estão presentes, destaca-se, pela sua gravidade e frequência, o EME convulsivo generalizado que se caracteriza pela presença de descargas elétricas distribuídas por ambos os hemisférios cerebrais e que se manifesta na forma de contrações musculares involuntárias do tipo tónico-clónico, acompanhadas por comprometimento do estado de consciência. O segundo grupo, também designado por EME não convulsivo (3, 7), engloba uma forma de EME designada por “subtil”, caracterizada por ocorrer em doentes comatosos e por apresentar manifestações motoras pouco perceptíveis, apesar da atividade epiléptica a nível cerebral se manter presente.

O EME convulsivo e as formas de EME não convulsivo associadas a um grave comprometimento do estado de consciência são emergências neurológicas (5, 9) cujo tratamento assenta na estabilização das funções vitais e na administração de sucessivas linhas de fármacos destinados a suprimir a atividade epiléptica, escolhidas de acordo com a idade do doente, a duração do episódio ictal e a resposta à terapêutica. Tendo em conta que uma atuação atempada evita o desenvolvimento de mecanismos de farmacorresistência associados ao aparecimento de mais complicações e a uma maior mortalidade (10, 11), o tratamento do EME deve iniciar-se a partir do ambiente pré-hospitalar. Neste contexto, estão recomendadas terapêuticas que dispensam a ingestão voluntária do fármaco por parte do doente ou a necessidade de garantir acessos venosos e que, ainda assim, permitam uma rápida biodisponibilidade do fármaco. A prioridade deve ser dada ao midazolam administrado por via bucal ou, em alternativa, ao diazepam administrado por via retal (12).

No ambiente hospitalar, a primeira linha de tratamento consiste na administração intravenosa (IV) de benzodiazepinas, com prioridade para o uso de lorazepam (6, 7, 9, 11) ou, em alternativa, o clonazepam (9) ou o diazepam associado à fenitoína (7). A administração intramuscular de midazolam também se encontra indicada como primeira abordagem (6, 9). Perante a ausência de resposta terapêutica, a segunda linha de tratamento consiste na administração de outros antiepiléticos, com destaque para a fenitoína e fosfenitoína (6, 7, 12), embora também possam ser utilizadas alternativas como o ácido valpróico, o levetiracetam ou o fenobarbital. Calcula-se que cerca de 23 a 43% dos doentes são refratários

ao tratamento descrito apesar de instituído corretamente (5). Tendo em conta o carácter urgente do tratamento do EME convulsivo e das formas não convulsivas associadas a grave comprometimento do estado de consciência, alguns autores recomendam que não se deve investir nas primeiras linhas de tratamento mais do que 30 minutos desde o início da atividade ictal nem se deve experimentar vários fármacos antiepiléticos até se obter uma resposta terapêutica (5). Nestas circunstâncias, o doente deve ser submetido a uma terceira linha de tratamento que consiste na administração de anestésicos gerais, em colaboração com os cuidados intensivos. Pretende-se, com esta abordagem tirar, partido dos efeitos neuroprotetores associados à anestesia profunda através do uso de midazolam, tiopental ou propofol, não existindo atualmente evidência que privilegie a utilização de uma destas alternativas (6). Da mesma forma, também não existe consenso relativamente às metas terapêuticas a alcançar (5, 6, 11). Habitualmente está recomendada a titulação do anestésico até se atingir o padrão eletroencefalográfico de surto-supressão, caracterizado pela presença de surtos com um a dois segundo de duração alternados por um “silêncio” no ritmo de base durante 10 segundos, ao longo de 24 a 48 horas (6). No entanto, outros objetivos têm sido propostos desde a simples supressão da crise epilética até à supressão total da atividade cerebral expressa na forma de uma linha isométrica no eletroencefalograma (EEG) (5,6,13).

Quando as crises epiléticas reaparecem com o alívio da anestesia ou quando estão presentes mesmo após 24h após o início do tratamento anestésico o EME é considerado super-refratário (7). Apesar de não haver consenso relativamente à abordagem terapêutica a implementar, é considerada boa prática administrar outros anestésicos gerais de segunda linha ainda não usados, podendo ainda ser benéfica a introdução de outros medicamentos (ex. topiramato, lacosamida, pregabalina, lidocaína e o magnésio) ou tratamentos não farmacológicos (dieta cetogénica, estimulação vagal, estimulação magnética transcraniana, terapia electroconvulsiva, hipotermia cerebral e a estimulação auditiva com música clássica). Em casos excepcionais em que é possível localizar uma lesão cerebral circunscrita, pode haver indicação cirúrgica para o seu tratamento (5).

Enquanto que o EME convulsivo exige uma atuação imediata e o envolvimento dos cuidados intensivos, o EME não convulsivo pode ser tratado de forma mais conservadora, desde que não esteja associado a um grave comprometimento do estado de consciência (5, 9). Em particular, nos casos refratários ao tratamento com os fármacos de primeira e segunda linha, deve haver um elevado limiar que justifique a progressão da marcha terapêutica em direção aos anestésicos. Tendo em conta que os riscos associados ao seu uso podem ser superiores aos eventuais benefícios e considerando os riscos inerentes à entubação e imobilização dos doentes, devem ser administrados outros antiepiléticos de segunda linha ainda não usados antes de se ponderar o recurso à anestesia (12).

Apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas ao nível da abordagem terapêutica, calcula-se que o EME esteja associado a uma mortalidade que varia entre 1.9% e

40%, sendo os principais fatores preditores de mau prognóstico a idade, a duração do EME e a ocorrência de certos tipos de etiologia (4). O EME também se associa a uma elevada morbidade. Após a ocorrência de EME, cerca de 63% dos doentes retomam o estado funcional basal mas caso o EME seja refratário às primeiras linhas de tratamento essa percentagem desce para os 21% (5).

Os dados epidemiológicos disponíveis baseiam-se em trabalhos internacionais, sendo escassos os estudos realizados em Portugal que se debrucem sobre o tema, sobretudo em população não pediátrica (14, 15). Neste contexto, o presente trabalho procura trazer um contributo para a compreensão da realidade do EME em Portugal.

## **1.1 Objetivos**

Com este estudo pretende-se descrever a casuística de EME na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), entre janeiro de 2006 e novembro de 2015, quanto a número de casos, demografia e comorbilidades dos doentes, forma de EME, diagnóstico etiológico, métodos de monitorização e tratamento, assim como os resultados vitais e funcionais.

## 2. Métodos

### 2.1. Pacientes e tipo de estudo

Para a caracterização da casuística de EME foi realizado um estudo transversal e retrospectivo através da recolha e análise dos dados clínicos disponíveis nos sistemas informáticos SClinic®, Clinisoft® e Alert®, assim como nos relatórios de alta dos doentes hospitalizados no CHCB e a quem foi feito o diagnóstico de EME, no período temporal compreendido entre 1 de janeiro de 2006 e 30 de novembro de 2015. Os doentes foram selecionados com base numa lista administrativa do CHCB que continha os números de processos clínicos associados simultaneamente ao código 345 da nona edição da classificação internacional de doenças e ao internamento na UCI ou na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) a cargo da UCI, pelo menos por uma ocasião durante a hospitalização.

Foram excluídos do estudo os doentes presentes na lista que não reuniam os critérios de diagnóstico para EME, doentes cujos dados do processo clínico não continham informação suficiente para caracterizar as variáveis em estudo e os doentes com idade inferior a 16 anos.

A informação recolhida de cada processo clínico foi relativa ao género, idade, proveniência, motivo de internamento, comorbilidades, medicação habitual, doenças neurológicas prévias, episódios de EME no passado, etiologia, apresentação clínica, intervenções realizadas para salvaguardar as funções vitais, meios complementares de diagnóstico realizados, resultados do indicador SAPS II (“Simplified Acute Physiology Score”) (16), tratamento dirigido ao EME, métodos de monitorização neurológica, complicações decorrentes do internamento, duração e resultado do internamento na UCI/UAVC, duração total do internamento, estado funcional do doente no momento da alta e recorrência de EME nos 6 meses subsequentes.

Este trabalho foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira (anexo 1).

### 2.2. Definição de variáveis

Definiu-se EME como sendo a ocorrência de uma crise epiléptica de duração igual ou superior a cinco minutos ou presença de crises epilépticas sucessivas sem que houvesse recuperação de consciência entre cada uma delas. Para a caracterização do EME foram utilizadas as propostas da ILAE no que se refere à classificação etiológica e semiológica de EME (3). No que diz respeito à classificação etiológica, foram consideradas as categorias “agudo” (quando o EME surgiu imediatamente na sequência de um distúrbio neurológico),

“remoto” (quando se verificou a existência de latência entre um distúrbio neurológico e o aparecimento das crises epiléticas); “progressivo” (quando o EME surgiu na sequência de um quadro clínico de base, com agravamento contínuo e evolução arrastada no tempo) e “EME enquadrado em síndromes eletroclínicas”. Os casos em que não foi possível identificar a causa do EME foram agrupados sob o termo “criptogénico”. Relativamente à classificação semiológica, nas situações em que a forma de apresentação evoluiu ao longo do tempo, foi considerada apenas a categoria semiológica associada a pior prognóstico.

As comorbilidades dos doentes foram quantificadas usando o Índice de Comorbilidades de Charlson Ajustado à Idade (17).

Como indicadores de prognóstico, foram utilizados o SAPS II e o STESS (Status Epilepticus Severity Score) (18). Foi considerado que o STESS era indicador de bom prognóstico se o seu valor fosse igual a 0, 1 ou 2; e indicador de mau prognóstico se o seu valor estivesse compreendido entre 3 e 6.

A duração da atividade epilética foi estimada com base em referências temporais presentes nos processos clínicos e/ou relatórios de EEG que apontavam para o início e fim da crise. Os resultados foram enquadrados em três intervalos de tempo: inferior a 30 minutos, entre 30 a 60 minutos e superior a 60 minutos.

Para avaliação do nível de consciência dos doentes durante a instalação das crises epiléticas foi considerado o estado de depressão mais profundo que se observou no decorrer do episódio. Para o efeito, foram utilizadas as seguintes categorias: “vigilância”, “confusão”, “obnubilação”, “estupor” e “coma”.

Em relação aos procedimentos, foram considerados relevantes os resultados do EEG, tomografia computadorizada (TAC), ressonância magnética (RM) e punção lombar (PL), os quais foram classificados em função das alterações apresentadas. Nos casos em que o doente se submeteu a algum dos exames por mais do que uma vez durante o internamento, foram considerados apenas os dados relativos ao primeiro exame realizado.

De entre as intervenções efetuadas para preservar as funções vitais foram avaliadas a necessidade de intubação, o tipo de ventilação e a administração de agentes vasopressores ou inotrópicos. Relativamente ao tratamento dirigido para a cessação da atividade epilética, foram registados os fármacos usados nas diferentes linhas de tratamento e a resposta dos doentes à terapêutica instituída com base nas observações descritas nos processos clínicos. A resposta foi considerada refratária se o EME persistiu após administração intravenosa nas doses adequadas das duas primeiras linhas de medicamentos.

Os métodos de monitorização neurológica considerados foram a observação clínica sem recurso a exames, a observação clínica conjugada com avaliações intermitentes de EEG, utilização de EEG contínuo e a utilização do Índice Biespetral (BiS).

O resultado final do internamento da UCI/UAVC foi classificado em “melhoria” (geralmente associada a transferência para outro serviço dentro do Centro Hospitalar); “transferência para um centro de referência” e “morte”. A avaliação funcional dos doentes no momento da alta hospitalar foi feita com uma estimativa da escala mRs ( Modified Rankin Scale), consoante os registos clínicos presentes nos processos (19). Consideraram-se como de mau prognóstico os casos de EME cujo mRs no momento da alta foi igual ou superior a quatro.

O tempo de internamento total foi definido pela diferença, em dias, entre a data de admissão que antecedeu ou coincidiu com o episódio de EME e a data de alta hospitalar subsequente ao EME. A duração do internamento na UCI foi calculada de forma análoga. No caso dos doentes que foram admitidos na UAVC a cargo da UCI ou na UAVC em estreita colaboração com a UCI, considerou-se o tempo de internamento conjunto em ambos os serviços.

No cálculo da incidência de EME foi considerado como denominador a população da Cova da Beira com base nos censos de 2011 (n=87 869) (20). Para isso, assumiu-se que todos os casos de EME desta região foram tratados na UCI/UAVC do CHCB, tendo em conta que esta é a única instituição da Cova da Beira que se encontra habilitada para tratar emergências neurológicas.

## **2.3. Análise estatística**

No tratamento dos dados estatísticos foi utilizado a 23<sup>a</sup> versão do programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS). A estatística descritiva de variáveis qualitativas foi apresentada em frequências absolutas (n) e relativas (%), ao passo que as variáveis quantitativas foram descritas utilizando a média e o desvio padrão quando tinham distribuição normal, de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Como forma de verificar a significância estatística entre as variáveis de natureza nominal foi utilizado o teste de Qui-quadrado, o teste exato de Fisher ou o teste t de Student, consoante o seu grau de adequação à análise das variáveis em questão. Foram considerados como estatisticamente significativos os testes cujos valores de p não ultrapassaram o nível de significância de 5%.

## 3. Resultados

### 3.1. Caracterização da população

Foram consultados os processos clínicos de 67 doentes. Trinta e dois deles foram excluídos por não renuírem os critérios usados na definição de EME e cinco foram omitidos por não apresentarem informação suficiente para descrever as variáveis em estudo. Após seleção, obtiveram-se os dados de 30 processos clínicos, sendo 30.0% dos doentes do sexo feminino (n=9) e 70.0 % do sexo masculino (n=21). Com base nestes valores, estimou-se que a incidência de EME na Cova da Beira seja de 3.4 casos/ano/100 000 habitantes.

A idade dos doentes incluídos no estudo estava compreendida entre os 24 e 92 anos (média: 67 anos; desvio padrão: 15.88). A faixa etária com maior incidência de EME foi a que se encontra no intervalo temporal entre os 56 e 65 anos (26.7%, n=8) (Figura 1).

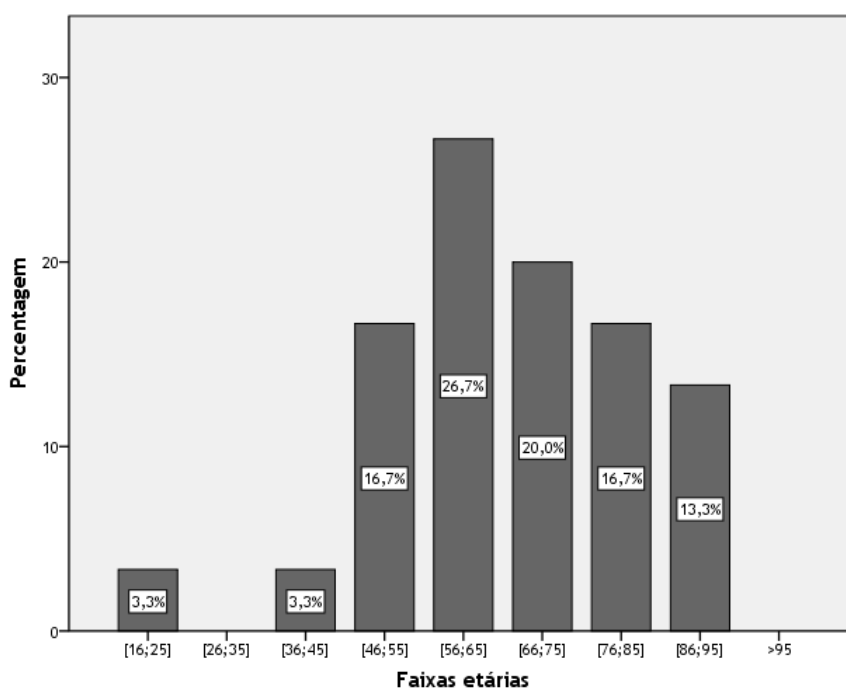


Figura 1 - Distribuição dos doentes em estudo por faixa etária.

O Índice de Comorbilidades de Charlson Ajustado à Idade apresentou um valor máximo de 12 e o mínimo de zero. A média foi de 4.8 (desvio padrão 2.55), o que corresponde a uma sobrevivência estimada a 10 anos de 21.4% (21). Ainda em relação aos antecedentes pessoais, verificou-se que 46.7% (n=14) dos doentes tinham antecedentes de doença neurológica. Destes, 50.0% (n=7) desenvolveram pelo menos uma doença cerebrovascular, 42.9% (n=6) tinham um diagnóstico de epilepsia e 14.3% (n=2) apresentaram um quadro demencial. Outras doenças neurológicas identificadas num número residual de doentes incluíram o meningioma

(7.1%, n=1), o hematoma subdural (7.1%, n=1) e a lesão medular (7.1%, n=1). Nenhum dos doentes em estudo tinha antecedentes de EME.

Antes da ocorrência do EME, verificou-se que 23.3% dos doentes (n=7) consumiam cronicamente medicamentos com potencial para baixar o limiar convulsivo (7). As xantinas foram os fármacos mais utilizados por estes doentes (42.5%, n=3), seguidas do tramadol (28.6%, n= 2). Os restantes medicamentos incluíram o baclofeno (14.3%, n=1), a clozapina (14.3%, n=1) e o haloperidol (14.3%, n=1). Apesar de 23.3% dos doentes (n=7) estarem medicados cronicamente com benzodiazepinas, não se observou qualquer caso de retirada abrupta destes medicamentos e consequente desenvolvimento de EME. Da mesma forma, 3.3% dos doentes (n=1) estavam medicados com carbamazepina, mas não se verificou uma relação causal entre o consumo deste medicamento com o aparecimento de formas de EME não convulsivo, tal como se encontra descrito na literatura. No que respeita ao álcool, verificou-se que 26.7% dos doentes (n=8) tinham um historial de consumo excessivo de bebidas alcoólicas, mas em apenas dois casos (6.7%) o EME surgiu no contexto de uma síndrome de abstinência.

### **3.2. Caracterização do EME**

As crises epiléticas (acompanhadas ou não de EME) motivaram o internamento no CHCB de 26.7% dos doentes (n=8). Nos restantes casos, os doentes foram admitidos por outros motivos e apresentaram crises epiléticas no decorrer da hospitalização. Deste grupo de doentes, os principais motivos de admissão foram as infeções do trato respiratório (30.0%, n=9) e infeções cutâneas agravadas com quadros de septicémia (10.0%, n=3). Relativamente ao contexto onde se iniciou o EME, verificou-se que 36.7% (n=11) dos casos instalaram-se na UCI, 20.0% (n=6) em ambulatório, 10.0% (n=3) no serviço de urgência, 3.3% (n=1) na UAVC e 30.0% (n=9) ocorreram nos restantes internamentos do CHCB. Nestes últimos, verificou-se que o internamento de Medicina Interna foi o local de proveniência do maior número de casos (16.7%, n=5).

O fator que desencadeou mais casos de EME foi a paragem cardiorrespiratória acompanhada por lesão cerebral pós-anóxica (33.3%, n=10). Os restantes desencadeantes encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos casos EME por fator desencadeante.

Fator desencadeante de EME	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Pós-anóxica (assistolia)	10	33.3
Cerebrovascular	3	10.0
Distúrbio hidroeletrólítico	3	10.0
Síndrome de abstinência alcoólica	2	6.7
Dose subterapêutica de antiiepilético	1	3.3
Pós-traumática	1	3.3
Infeção cerebral	1	3.3
Toxinas endógenas (encefalopatia hepática)	1	3.3
Hipoglicémia	1	3.3
Multifatorial (envolvimento simultâneo de mais do que uma das causas listadas anteriormente)	4	13.3
Desconhecido	3	10.0

De acordo com a classificação proposta pela ILAE (3), as etiologias mais frequentes foram aquelas englobadas na categoria “agudo” (80.0%, n=24), seguida das causas “remotas” e do “EME no contexto de síndrome eletroclínica” (em ambas 6.7%, n=2). As causas menos frequentes foram as “criptogénicas” e as “progressivas” (Figura 2).

Em termos semiológicos, 50.0% dos doentes (n=15) apresentaram EME convulsivo generalizado, 23.3% (n=7) manifestaram EME focal motor, 16.7% (n=5) desenvolveram a forma subtil do EME e em 10.0% (n=3) verificou-se a presença de EME mioclónico (Figura 3).

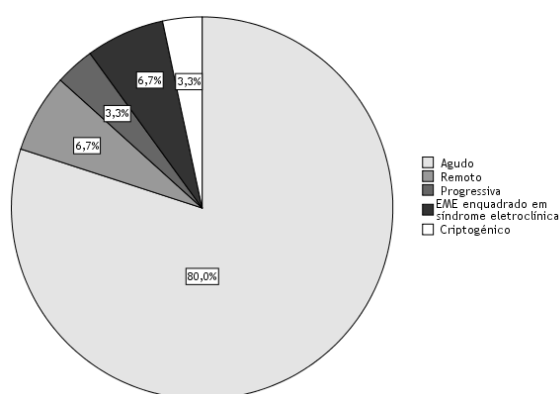


Figura 2 - Classificação etiológica de EME.

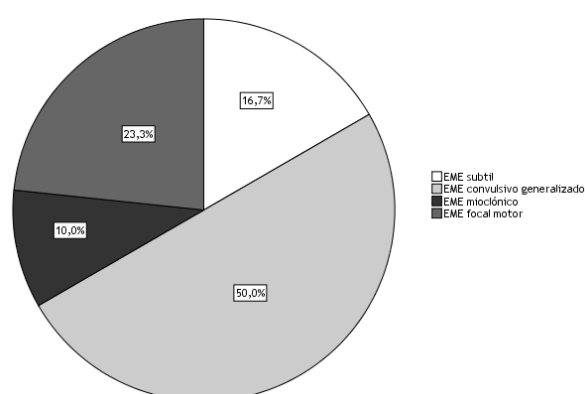


Figura 3 - Classificação semiológica de EME.

No decorrer do episódio de EME, 90.0% dos doentes (n=27) apresentaram como nível mais profundo do grau de consciência o estado de coma. Nos restantes, verificou-se confusão (3.3%, n=1), obnubilação da consciência (3.3%, n=1) e estupor (3.3%, n=1).

Estimou-se que em 56.7% dos casos (n=17) a duração da crise epiléptica foi superior a 60 minutos, em 3.3% (n=1) prolongou-se por um intervalo de tempo compreendido entre os 30 e os 60 minutos e em 10.0% (n=3) a crise epiléptica permaneceu ativa durante menos de 30 minutos. Os dados consultados não permitiram estimar a duração da atividade epiléptica em nove doentes (30.0%).

### 3.3. Indicadores de prognóstico

A pontuação do indicador STESS mais frequentemente observada foi STESS=2 (36.7%, n=11). Contudo, o grupo de doentes com pontuação STESS $\geq$ 3, associada a uma maior severidade de EME, perfaz a maioria da amostra (56.7%, n=17).

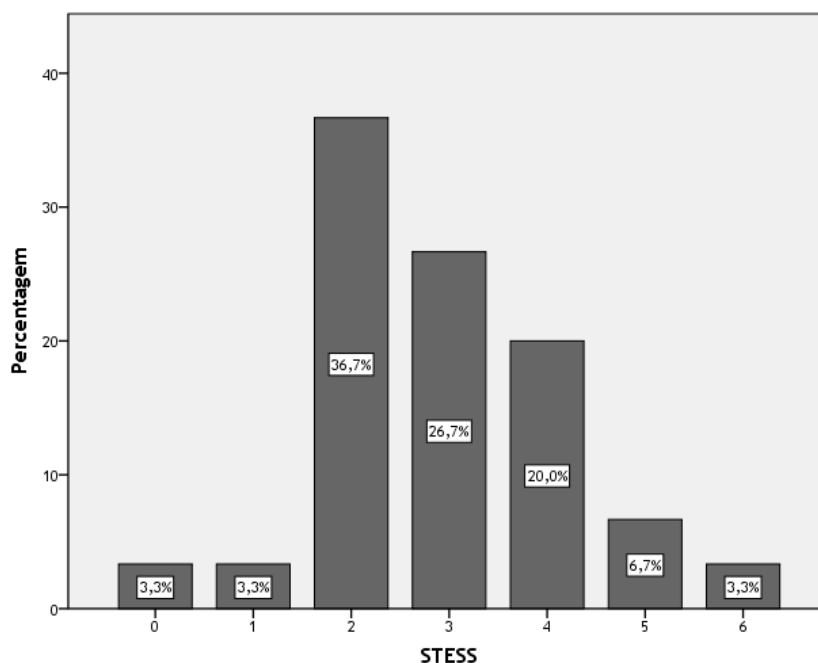


Figura 4- Distribuição dos dentes em função do indicador STESS.

Em relação ao SAPS II, verificou-se uma variação de resultados entre os valores 23 e 96, com uma média de 58.6 e desvio-padrão de 19.00. Este valor médio, aproximado às unidades, está associado a uma mortalidade hospitalar previsível de 66.1% (22).

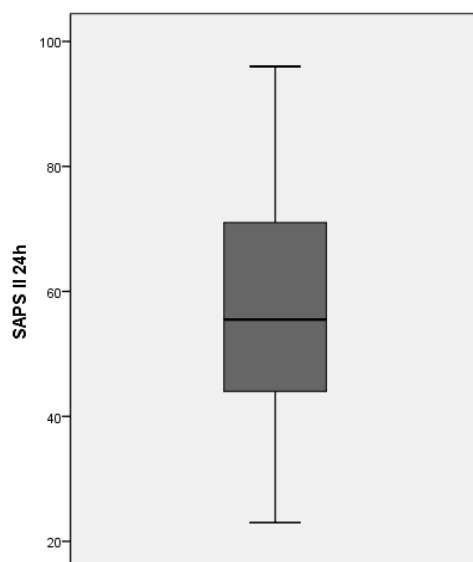


Figura 5- Distribuição dos valores do SAPS II às 24h de internamento na UCI.

### 3.4. Meios complementares de diagnóstico

Nas primeiras horas após a instalação do EME foi realizado EEG em 70.0% dos doentes (n=21). Verificou-se um predomínio dos padrões caracterizados por lentificação (focal ou generalizada) da atividade cerebral (Tabela 3). O padrão de surto-supressão foi identificado em 13.3% dos casos (n=4) e a mesma percentagem de doentes apresentou descargas epileptiformes periódicas generalizadas ou lateralizadas. Um dos doentes (3.3%) não apresentou atividade cerebral durante a realização do EEG.

Tabela 3- Distribuição dos doentes segundo os achados no EEG.

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Lentificação generalizada	4	13.3
Lentificação focal	3	10.0
Lentificação do ritmo de base acompanhada por atividade paroxística	5	16.7
Descargas epileptiformes periódicas generalizadas (GLED)	2	6.7
Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLED)	2	6.7
Surto-supressão	4	13.3
Inatividade cerebral	1	3.3
Não realizado	9	30.0

Em 86.7% dos doentes (n=26) foi realizada pelo menos uma TAC cranioencefálica durante o internamento. No primeiro exame realizado após a instalação do EME, a maioria dos doentes apresentava sequelas de lesões prévias (53.8%, n=14), ao passo que alterações de

novo foram identificadas em 15.4% dos casos (n=4). Em 26.9% dos doentes (n=7) não se observaram alterações estruturais.

Solicitou-se uma Ressonância Magnética Nuclear em 10.0% dos doentes (n=3), mas o exame foi concluído em apenas 6.7% dos doentes (n=2). Em todos eles identificaram-se sequelas de lesões prévias, sem alterações *de novo*.

O recurso à Punção Lombar foi observado em 23.3% dos casos (n=7), tendo sido registadas alterações no líquido cefalorraquidiano em 6.7% doentes (n=2).

### 3.5. Abordagem terapêutica

Apesar de todos os doentes incluídos no estudo terem sido admitidos pelo menos uma vez na UCI durante o internamento associado ao EME, verificou-se que o tratamento desta condição não ocorreu nesta unidade em três casos (10.0%): dois deles foram tratados na UAVC sob supervisão da UCI e um doente foi tratado no internamento de Medicina Interna.

Na abordagem à manutenção das funções vitais verificou-se que a maioria dos doentes (80.0%, n=24) necessitou de entubação endotraqueal e em 6.7% (n=2) foi realizada traqueostomia. Em 20.0% dos casos (n=6) não foi necessário qualquer tipo de abordagem para garantir a patência da via aérea.

Oitenta por cento dos doentes (n=24) necessitaram de suporte ventilatório, ao passo que 13.3% (n=4) realizaram oxigenoterapia e 6.7% (n=2) não necessitaram de suplementação com oxigénio.

A utilização de vasopressores para garantir a estabilidade hemodinâmica justificou-se em 33.3% dos casos (n=10). O fármaco mais utilizado foi a dopamina (n=6), seguida da noradrenalina (n=5).

Independentemente do contexto onde se iniciou o tratamento dirigido à cessação da atividade epilética, verificou-se que a primeira linha de tratamento mais utilizada foi o diazepam (26.7%, n=8). Nestes doentes, a via de administração intravenosa foi utilizada com maior frequência, tendo-se recorrido à via retal por uma ocasião. Os restantes fármacos usados como primeira linha foram a fenitoína IV, o ácido valpróico IV, o levetiracetam IV e, em cinco doentes, optou-se pela anestesia profunda (Figura 6). A primeira linha de tratamento permitiu o controlo da atividade epilética em 13.3% (n=4) dos doentes, 75.0% dos quais (n=3) foram tratados com um anestésico geral. Nenhum dos doentes respondeu à administração isolada de diazepam (IV ou retal) e todos os doentes a quem foi administrada fenitoína como primeira linha acabaram por morrer no decurso do internamento.

A fenitoína IV e o ácido valpróico IV destacaram-se como os fármacos mais vezes utilizados como segunda linha (respetivamente 30.4%, n=7 e 21.7%, n=5), seguidos do levetiracetam IV e da anestesia profunda com recurso a midazolam IV e propofol IV . Não foi administrado tratamento anticonvulsivante adicional em 26.1% (n=6) dos doentes submetidos consecutivamente às duas primeiras linhas de tratamento.

De acordo com os critérios adotados, 40.0% dos doentes (n=12) foram refratários ao tratamento e necessitaram de abordagens terapêuticas adicionais. Nestes casos, verificou-se predominantemente o uso de anestésicos gerais. A resposta ao tratamento ocorreu em 33.3% dos doentes (n=4) a quem foram administradas três linhas de medicamentos e em 50.0% dos doentes (n=3) a quem foram administradas quatro ou mais fármacos. A tabela 4 apresenta as diferentes combinações de medicamentos usadas nas três primeiras linhas de tratamento. Antes de se progredir para a anestesia, verificou-se o uso de mais do que dois antiepilético intravenosos em 16.7% dos doentes (n=5).

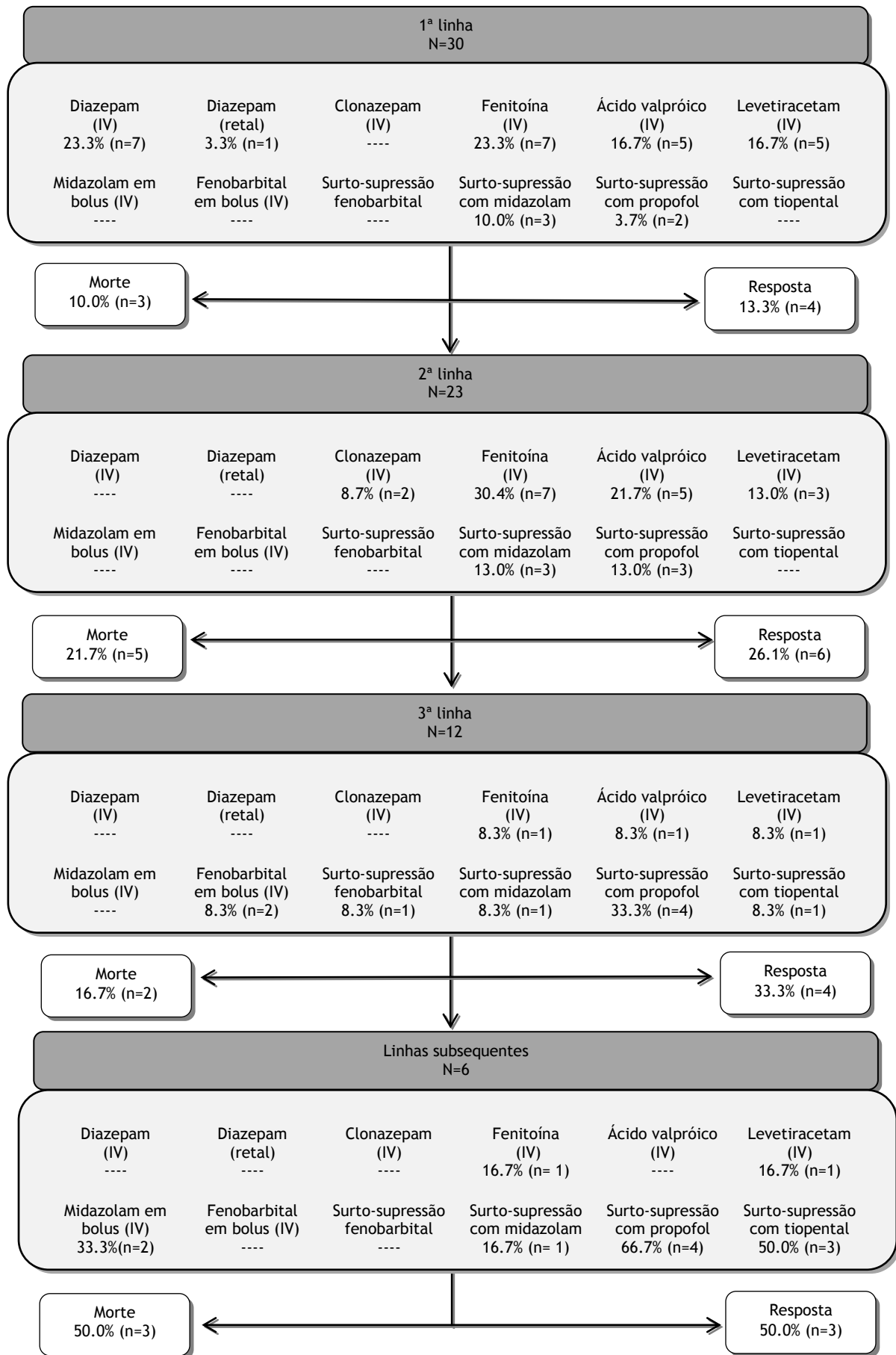


Figura 6 - Linhas de tratamento dirigidas ao EME administradas ao longo do internamento no CHCB e respectivos resultados.

Tabela 4 - Três primeiras linhas de medicamentos administrados no tratamento de EME. SS: protocolo de surto-supressão; DZP: diazepam; FENI: fenitoína; VAL: ácido valpróico; LEV: levetiracetam; MID: midazolam; PRO: propofol; CLZ: clonazepam; FENO: fenobarbital; Ø: não foi administrado medicação adicional devido a resposta à terapêutica ou morte do doente.

		Primeira linha n=30						
		DZP	FENI	VAL	LEV	SS MID	SS PRO	
Segunda linha n=23	CLZ	3.3% (n=1)	----	----	----	----	----	VAL
		3.3% (n=1)	----	----	----	----	----	FENI
	FENI	3.3% (n=1)	----	----	6.7% (n=2)	----	----	Ø
		----	----	3.3% (n=1)	----	----	----	SS FENO
		----	----	3.3% (n=1)	----	3.3% (n=1)	----	SS PRO
		----	----	3.3% (n=1)	----	----	----	SS TIO
	VAL	3.3% (n=1)	----	----	----	----	----	SS PRO
		----	3.3% (n=1)	----	----	----	----	SS MIDA
		6.7% (n=2)	----	----	----	----	----	Bolus IV de FENO
		3.3% (n=1)	----	----	----	----	----	LEV
	LEV	3.3% (n=1)	----	----	----	----	----	SS PRO
		----	3.3% (n=1)	3.3% (n=1)	----	----	----	Ø
SS MID	----	6.7% (n=2)	----	3.3% (n=1)	----	----	Ø	
SS PRO	----	3.3% (n=1)	3.3% (n=1)	3.3% (n=1)	----	----	Ø	
Ø	----	6.7% (n=2)	----	3.3% (n=1)	6.7% (n=2)	6.7% (n=2)	Ø	
								Terceira linha n=12

No âmbito dos cuidados intensivos, verificou-se a indução de anestesia profunda em 66.7% dos doentes (n=20), independentemente da linha onde foi utilizada. Para o efeito, foi ativado o protocolo de surto-supressão em vigor no serviço (anexo 2), tendo-se verificado que o anestésico escolhido por mais ocasiões em primeiro lugar foi o propofol (n=11), seguido do midazolam (n=8). O tiopental assim como o fenobarbital foram utilizados apenas por uma ocasião como anestésico de primeira linha (Tabela 5).

Tabela 5 - Fármacos utilizados como primeira escolha na indução de anestesia.

	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Propofol	11	36.7
Midazolam	7	23.3
Tiopental	1	3.3
Fenobarbital	1	3.3
Total	20	66.7
Não usado	10	33.3

### 3.6. Monitorização

Optou-se por uma monitorização clínica do estado neurológico em 30% dos doentes (n=9) e em 53.3% (n=16) conjugou-se esta avaliação com a realização periódica de EEG. Em 16.7% dos casos (n=5) foi feita uma monitorização por EEG de forma contínua. O recurso ao BiS não se verificou em qualquer um dos casos.

### 3.7. Resultados da intervenção

Cerca de 96.6% (n=29) dos doentes desenvolveram complicações no decurso do internamento (Tabela 6). As mais frequentes foram as infeções respiratórias (40.0%, n=12), a insuficiência respiratória (40.0%, n=12) e as alterações do equilíbrio hidroeletrólítico ou ácido-base (40.0%, n=12), seguidos da lesão renal aguda ou da agudização da insuficiência renal crónica (26.7%, n=8) e dos quadros de sépsis (26.7%, n=8).

Em média, os doentes permaneceram 11.6 dias na UCI/UAVC (desvio padrão: 16.80; máximo: 92 dias; mínimo: um dia). Como resultado, houve melhoria do quadro clínico inicial em 50.0% dos doentes (n=15), 43.3% dos doentes morreram (n=13) e um doente (3.3%) foi transferido para um centro de referência.

Considerando a duração total do internamento não só na UCI/UAVC mas também nos outros serviços, verificou-se que a duração média da permanência hospitalar foi de 29.2 dias (desvio padrão: 27.97; máximo: 100 dias; mínimo: dois dias). No momento da alta, verificou-se o óbito de 15 doentes (50.0%) e em 10.0% (n=3) houve recuperação do estado basal (Figura 7). De entre as mortes, foram identificados três casos de ordem para não reanimar (ONR).

Tabela 6 - Principais complicações decorrentes do internamento.

	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Infeção respiratória	12	40.0
Insuficiência respiratória	12	40.0
Distúrbio hidroeletrólítico ou ácido-base	12	40.0
Sépsis (sem choque)	8	26.7
Lesão renal aguda/ agudização de insuficiência renal crónica	8	26.7
Choque	7	23.3
Infeção do trato urinário	6	20.0
Disritmia	5	16.7
Úlcera de pressão	4	13.3
Distúrbio gastrointestinal	4	13.3
<i>Delirium</i>	3	10
Exantema ou prurido	3	10
Septicémia (sem sépsis)	2	6.7
Hemorragia digestiva	2	6.7
Derrame pleural	2	6.7
Anemia	2	6.7
Alterações da função hepática	2	6.7
Polineuropatia do doente crítico	1	3.3
Hiperglicemia	1	3.3
Pneumotórax iatrogénico	1	3.3
Coagulação intravascular disseminada	1	3.3
Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto	1	3.3

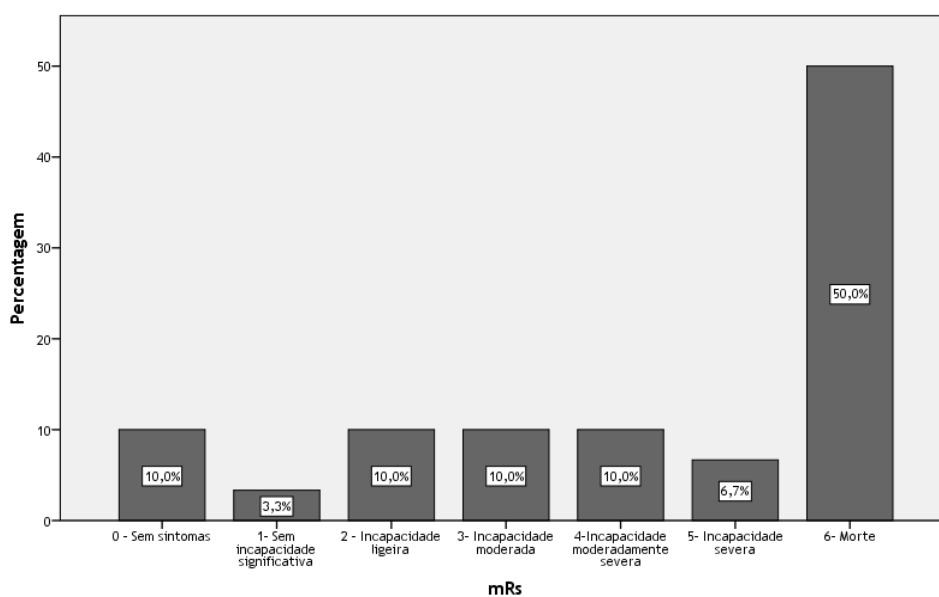


Figura 7 - Distribuição dos valores de mRs (“modified Rankin scale”) estimados no momento da alta hospitalar.

Em termos percentuais houve um predomínio dos casos associados a uma evolução desfavorável (66.7%, n=20) avaliada pela escala mRs (Figura 7), ao passo que um resultado funcional favorável verificou-se em 33.3% (n=10) dos doentes. Nenhum dos sobreviventes desenvolveu um novo episódio de EME nos seis meses seguintes à alta hospitalar.

As tabelas 7 apresenta algumas das variáveis em estudo distribuídas em função do tipo de evolução clínica dos doentes. Foi possível relacionar o resultado funcional de forma estatisticamente significativa com a idade, fator precipitante, duração do EME e a administração de diazepam.

Tabela 7 - Distribuição de variáveis em estudo distribuídas em função do tipo de evolução clínica dos doentes. Fisher: teste exato de Fisher; t-Student: teste t de Student; a negrito estão os valores de  $p < 0.05$ .

		Evolução favorável (mRs $\leq$ 3)	Evolução desfavorável (mRs $\geq$ 4)	Valor de p	Teste
Número de doentes (n)		10	20	----	----
Idade	[16;25]	10.0% (n=1)	0.0% (n=0)	<b>0.007</b>	Fisher
	[36;45]	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	[46;55]	0.0% (n=0)	25.0% (n=5)		
	[56;65]	60.0% (n=6)	10.0% (n=2)		
	[66;75]	0.0% (n=0)	30.0% (n=6)		
	[76;85]	10.0% (n=1)	20.0% (n=4)		
	[86;95]	20.0% (n=2)	10.0% (n=2)		
Género	Masculino	80.0% (n=8)	65.0% (n=13)	0.675	Fisher
Nível de consciência	Confusão	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)	1	Fisher
	Obnubilação	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	Estupor	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	Coma	100.0% (n=10)	85.0% (n=17)		
Índice de Comorbilidades de Charlson Ajustado à Idade (média)		4.0	5.2	0.231	t-Student
Classificação semiológica	EME subtil	30.0% (n=3)	10.0% (n=2)	0.052	Fisher
	EME CG	50.0% (n=5)	50.0% (n=10)		
	EME mioclónico	20.0% (n=2)	5.0% (n=1)		
	EME focal motor	0.0% (n=0)	35.0% (n=7)		
Fator precipitante	Hipoglicémia	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)	<b>0.014</b>	Fisher
	Pós-anóxica (assistolia)	10.0% (n=1)	45.0% (n=9)		
	Cerebrovascular	0.0% (n=0)	15.0% (n=3)		
	Dose subterapêutica de antiepilético	10.0% (n=1)	0.0% (n=0)		
	Pós-traumática	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	Abstinência alcoólica	20.0% (n=2)	0.0% (n=0)		
	Infeção cerebral	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	Toxinas endógenas	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	Distúrbio hidroeletrolítico	10.0% (n=1)	10.0% (n=2)		
	Desconhecido	30.0% (n=3)	0.0% (n=0)		
Multifatorial	20.0% (n=2)	10.0% (n=2)			
STESS $\geq$ 3		60.0% (n=6)	55.0% (n=11)	1	Fisher
SAPS II (valor médio)		51.3	61.8	0.204	t-Student
Contexto	Ambulatório	40.0% (n=4)	10.0% (n=2)	0.124	Fisher
	Internamento medicina	20.0% (n=2)	15.0% (n=3)		
	Outras especialidades	0.0% (n=0)	20.0% (n=4)		
	Serviço de urgências	10.0% (n=1)	10.0% (n=2)		
	UCI	20.0% (n=2)	45.0% (n=9)		
	UAVC	10.0% (n=1)	0.0% (n=0)		
Administração de diazepam		60.0% (n=6)	10.0% (n=2)	<b>0.007</b>	Fisher
Administração de clonazepam		10.0% (n=1)	5.0% (n=1)	1	Fisher
Administração de fenitoína (em qualquer linha)		40.0% (n=4)	60.0% (n=12)	0.442	Fisher
Administração de fenitoína (como 1ª linha, sem ser associada ao diazepam)		0.0% (n=0)	35.0% (n=7)	0.064	
Administração de ácido valpróico		50.0% (n=5)	30.0% (n=6)	0.425	Fisher
Administração de levetiracetam		40.0% (n=4)	30.0% (n=6)	0.690	Fisher
Administração de fenobarbital (bolus IV)		20.0% (n=2)	0.0% (n=0)	0.103	Fisher
Administração de midazolam (bolus IV)		20.0% (n=2)	0.0% (n=0)	0.103	Fisher
Surto-supressão com propofol		30.0% (n=3)	50.0% (n=10)	0.440	Fisher
Surto-supressão com midazolam		10.0% (n=1)	35.0% (n=7)	0.210	Fisher
Surto-supressão com tiopental		10.0% (n=1)	15.0% (n=3)	1	Fisher
Surto-supressão com fenobarbital		0.0% (n=0)	5.0% (n=1)	1	Fisher
Duração do EME (em minutos)	<30	30.0% (n=3)	0.0% (n=0)	<b>0.042</b>	Fisher
	Entre 30 e 60	0.0% (n=0)	5.0% (n=1)		
	>60	50.0% (n=5)	65.0% (n=12)		

## 4. Discussão

Este trabalho estima que a incidência de EME na Cova da Beira seja de 3.4 casos/ano/100 000 habitantes. Este valor é bastante inferior ao observado noutros estudos que apontam para, pelo menos, mais do triplo desta incidência (5). Uma possível explicação para esta diferença pode residir em limitações de ordem metodológica subjacentes ao trabalho, visto terem sido incluídos no estudo apenas doentes que estiveram internados na UCI/UAVC. Desta forma, podem ter sido excluídos casos de EME não refratário ao tratamento, nos quais não se justificou o envolvimento dos cuidados intensivos. Além disso, foram excluídos do estudo alguns doentes que presumivelmente tiveram EME mas cujos respetivos processos clínicos não continham informação suficiente para caracterizar as variáveis em estudo. Outro aspeto a ter em consideração diz respeito ao facto do ponto de partida do estudo terem sido listas administrativas que, de alguma forma, se encontram vulneráveis à subnotificação de casos. Uma quarta explicação relaciona-se com um possível subdiagnóstico das formas de EME pouco perceptíveis em termos clínicos, nomeadamente o EME subtil. Alguns estudos epidemiológicos estimam que esta forma de EME pode ocorrer em cerca de 8% de todos os doentes em coma e, nestas circunstâncias, o seu diagnóstico só pode ser feito eletroencefalograficamente (23).

Relativamente aos fatores de prognóstico, este estudo estabeleceu uma relação estatisticamente significativa com a idade, etiologia e duração do EME. Verificou-se que os doentes com idade compreendida entre os 56 e 65 anos apresentam melhor prognóstico do que os doentes na faixa etária imediatamente anterior ou ulterior. Essas diferenças tendem a esbater-se nas faixas etárias mais avançadas. Quanto ao fator precipitante, verificou-se que a lesão cerebral pós-anóxica e os eventos cerebrovasculares estão particularmente associados a um mau prognóstico e que, em contrapartida, o EME que aparece em contexto de uma síndrome de abstinência alcoólica tende a apresentar uma evolução favorável. Apesar de não ter sido possível determinar a duração exata do EME, verificou-se que os intervalos temporais considerados relacionam-se com um pior prognóstico quando englobam os tempos mais prolongados. A bibliografia consultada considera que a idade se relaciona inversamente com o prognóstico e apresenta conclusões idênticas à deste estudo relativamente à etiologia e duração do EME (4, 11). Para além destas três variáveis, alguns trabalhos consideram o género masculino como um elemento de pior pronóstico (4), algo que este estudo não pode confirmar.

Foram encontradas algumas diferenças nas frequências relativas das causas de EME entre este trabalho e as referências bibliográficas. Enquanto o presente estudo aponta como principal causa de EME a lesão cerebral pós-anóxica (33.3%), as doenças cerebrovasculares

(10.0%) e os distúrbios hidroeletrólítico (10.0%), as etiologias descritas na bibliografia como mais frequentes são a baixa adesão do tratamento antiepilético (34.0%), as doenças cerebrovasculares (22.0%) e a lesão cerebral pós-anóxica (18.0%) (6). Foram apuradas frequências relativas inferiores no que respeita ao EME associado ao abuso de álcool (6.7% e 13.0%, respetivamente), e idênticas relativamente ao traumatismo craniano e infeção do sistema nervoso central (aproximadamente 3.0% em ambos os casos) (6). Em termos de classificação etiológica, este estudo aponta as causas agudas como sendo responsáveis por 80.0% dos casos de EME, enquanto trabalhos anteriormente publicados sugerem um valor inferior (48.0% a 63.0%) (13).

A caracterização do EME quanto à apresentação semiológica demonstra que 50.0% dos doentes teve convulsões tónico-clónicas generalizadas, o que representa uma percentagem enquadrada no intervalo descrito previamente noutros estudos (37.0% a 70.0%) (13). Esta forma de apresentação esteve tendencialmente presente nas pessoas que tiveram uma evolução clínica menos favorável, contudo, não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis. Para avaliar a validade destes resultados importa ter em consideração que a descrição semiológica foi feita por diferentes profissionais de saúde e que se observou algum grau de subjetividade nessa caracterização.

Este trabalho também permite associar o EME a uma comorbilidade basal considerável, apurada através do Índice de Comorbilidades de Charlson Ajustado à Idade. A presença de antecedentes de natureza neurológica destacou-se por ser particularmente prevalente (46.7%).

Verificou-se ainda que o EME teve graves implicações nas funções vitais dos doentes, quantificáveis pela constatação de que 90.0% deles apresentou coma no decorrer do episódio ictal, 80.0% necessitou de entubação endotraqueal e de suporte ventilatório e que foram utilizados agentes vasopressores para garantir a estabilidade hemodinâmica de 33.3% dos casos.

Na abordagem direcionada à cessação da atividade epilética destacou-se uma elevada heterogeneidade na escolha das opções terapêuticas e identificaram-se algumas divergências face ao descrito na bibliografia consultada. O lorazepam IV é amplamente assumido como a referência no tratamento de primeira linha ao EME, no entanto, verificou-se que o fármaco mais vezes administrado foi o diazepam IV. A evidência científica atualmente disponível sugere benefício no uso deste medicamento caso seja associado à fenitoína IV, tendo-se objetivado que, nestas circunstâncias, a administração conjunta de ambos os fármacos pode ser tão eficaz quanto a administração de lorazepam IV (24). No entanto, os resultados obtidos demonstram que esta associação apenas se verificou em duas situações e em nenhuma delas a administração foi concomitante mas sim consecutiva ao longo das três primeiras linhas de tratamento.

A eficácia da administração isolada de diazepam IV como primeira linha tem menor sustentação científica quando comparada com o lorazepam IV (25) e isso pode explicar o motivo pelo qual não se verificou a cessação da atividade epilética após o seu uso. Contudo, os doentes a quem este fármaco foi administrado acabaram por receber tratamentos antiepiléticos adicionais (ácido valpróico IV, levetiracetam IV, clonazepam IV ou fenitoína IV) e apresentaram uma evolução clínica mais favorável quando comparados com os doentes a quem este medicamento não foi administrado. Estas observações sugerem que o diazepam IV é uma alternativa viável na abordagem ao EME, não de forma isolada, mas associado com outros fármacos. Tendo em conta que a administração conjunta de fenitoína IV com diazepam IV já demonstrou ser benéfica (24), deverão ser realizados estudos randomizados para avaliar a viabilidade da associação do diazepam IV com outras alternativas.

Apesar de não haver significância estatística, verificou-se que os doentes que receberam fenitoína IV tendencialmente apresentaram uma evolução clínica pouco favorável, sobretudo no subgrupo a quem este medicamento foi administrado como primeira linha, no qual se verificou a morte em todos os casos ao longo do internamento. Os estudos atualmente disponíveis não avaliaram o prognóstico associado ao uso de fenitoína IV quando comparada com o tratamento de referência, no entanto, se for assumido que a ausência de resposta ao tratamento se associa a um pior prognóstico, esta observação encontra-se em sintonia com as conclusões apuradas num estudo randomizado que sugeriu que a administração fenitoína IV como primeira linha, sem estar associada ao diazepam IV, é menos eficaz na cessação da atividade epilética quando comparada com outras alternativas (24).

Importa salientar que as conclusões apuradas por este estudo não estão isentas de vieses. De entre os possíveis fatores de confundimento destaca-se o tempo de latência entre o início da atividade epilética e o início do tratamento, visto que este elemento também pode ter influência no prognóstico. Como esse intervalo de tempo não foi contabilizado, existe a possibilidade do fármaco associado a melhor prognóstico ter sido administrado precocemente quando comparado com outros medicamentos cuja utilização como primeira linha pode ter sido mais tardia. Assim, uma importante limitação deste estudo diz respeito à ausência de uma variável que quantifique este intervalo de tempo.

Em concordância com o sugerido em revisões bibliográficas previamente publicadas (6, 7, 12), a fenitoína IV, o ácido valpróico IV e o levetiracetam IV foram usados frequentemente como uma das alternativas no tratamento de segunda linha e o recurso à anestesia geral foi predominante como medida terapêutica de terceira linha. O trabalho não permitiu estabelecer relações estatisticamente significativas entre o tipo de evolução clínica e a administração destes medicamentos.

Na avaliação da resposta terapêutica verificou-se que 40.0% dos doentes foram refratários ao tratamento, o que representa uma percentagem idêntica à sugerida por outros

autores (entre 23.0 a 43.0%) (5). No entanto, importa salientar que os critérios utilizados neste trabalho na definição de EME refratário não dizem respeito à ausência de resposta a uma benzodiazepina e um antiepilético de segunda linha, mas sim à ausência de resposta às duas primeiras linhas de tratamento, independentemente dos fármacos utilizados. Outro ponto importante a considerar nesta avaliação diz respeito ao facto da definição de resposta à terapêutica proposta neste trabalho não incorporar critérios eletroencefalográficos que permitissem excluir a existência de EME subtil.

Para além da clínica base, verificou-se que cerca de 96.7% dos doentes desenvolveu quadros patológicos adicionais no decorrer do internamento, sendo os mais frequentes a infeção e a insuficiência respiratória. Para compreender este fenómeno importa ter em consideração que cerca de 80.0% dos doentes necessitou de entubação endotraqueal e que a maioria deles permaneceu vulnerável em ambiente de cuidados intensivos cerca de 11.6 dias, em média.

Este trabalho demonstra que o EME está associado a uma elevada morbilidade e mortalidade. No momento da alta da UCI/UAVC a mortalidade dos doentes que desenvolveram EME foi estimada em 43.3% e, até à alta hospitalar, em 50.0%. Ambos os valores são superiores ao intervalo compreendido entre 1.9 e 40.0% descrito na bibliografia (4). Verificou-se ainda que o indicador SAPS II, ao prever em média uma mortalidade hospitalar de 66.1%, sobrestimou a mortalidade realmente observada. A morbilidade avaliada com recurso ao mRs demonstra que a maioria dos sobreviventes apresentou algum tipo de incapacidade no momento da alta hospitalar. Na interpretação deste indicador é importante ter em consideração que o valor de mRs foi estimado *a posteriori* com base nos dados presentes nos processos clínicos dos doentes e que não foi determinado o mRs basal antes da ocorrência do EME.

No geral, verificou-se que 66.7% dos doentes com EME apresentou uma evolução clínica desfavorável. No entanto, o STESS apresentou um valor igual ou superior a três em apenas 56.7% dos doentes. Com base nos critérios definidos, pode deduzir-se que este indicador subestimou o prognóstico dos doentes.

Em média, os doentes permaneceram hospitalizados cerca 29.2 dias, podendo concluir-se desta forma que as etiologias associadas ao EME acarretam um consumo de recursos económicos, logísticos e humanos não negligenciáveis.

## 5. Perspetivas futuras

Apesar das limitações inerentes a um estudo retrospectivo, este trabalho fornece algumas pistas sobre a forma de abordagem ao EME no CHCB. Na sequência deste trabalho, deve ser equacionada uma reavaliação da abordagem de primeira linha a implementar nos casos de EME, nomeadamente através de uma maior aposta no lorazepam IV ou, em alternativa, na associação de diazepam IV com fenitoína IV. A criação de um protocolo interno para atuação em caso de EME seria uma solução a considerar no sentido de uniformizar os procedimentos. Para avaliar o impacto da introdução do novo esquema terapêutico ao nível da mortalidade e morbilidade, deve ser realizado um estudo prospetivo que, para além das variáveis presentes neste trabalho, determine a duração exata do EME e o tempo de latência até ao início do tratamento, devendo ser incluídos todos os doentes, mesmo os que não necessitaram do envolvimento dos cuidados intensivos.

Tendo em conta a maior incidência e o prognóstico mais reservado do EME nas faixas etárias mais avançadas e considerando o progressivo envelhecimento da população portuguesa, é expectável que o número de casos, morbilidade e mortalidade associadas ao EME aumentem nas próximas décadas em Portugal. Desta forma, devem ser realizados mais trabalhos de investigação noutras regiões do país de forma a acompanhar a evolução do EME e a estabelecer pontos de partida para o planeamento de uma estratégia global na sua abordagem.



## 6. Bibliografia

1. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
2. Treatment of Convulsive Status Epilepticus - Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270(7):854.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti A, Scheffer I, 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(10):1515-1523.
4. Rosenow F, Hamer H, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(s8):82-84.
5. Rossetti A, Lowenstein D. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *The Lancet Neurology*. 2011;10(10):922-930.
6. Betjemann J, Lowenstein D. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*. 2015;14(6):615-624.
7. Mendes-Ribeiro J, Antunes A, Bentes C, Dias C, Bento C, Campos M. Estado de mal epiléptico: Proposta de normais e recomenda es no  mbito da LPCE [Internet]. *Epilepsia.pt*. 2012 [cited 23 November 2015]. Available from: [http://www.epilepsia.pt/lmgs/pages/page\\_105/comisso-de-estado-de-mal\\_lpce\\_v2.pdf](http://www.epilepsia.pt/lmgs/pages/page_105/comisso-de-estado-de-mal_lpce_v2.pdf)
8. Gastaut H. Dictionary of epilepsy, part 1 (definitions). World Health Organization. 1973.
9. Rossetti A, Bleck T. What's new in status epilepticus?. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1359-1362.
10. L scher W. Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(s8):74-77.
11. Thomas S, Cherian A. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):140.
12. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care - NICE clinical guideline 137 [Internet]. *Nice.org.uk*. 2012 [cited 23 November 2015]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

13. Arif H, Hirsch L. Treatment of Status Epilepticus. *Seminars in Neurology*. 2008;28(03):342-354.
14. Santos M, Nzwalo H, Monteiro J, Fonseca M. Convulsive status epilepticus in the pediatric emergency department: five year retrospective analysis. *Acta Médica Portuguesa*. 2012 ;25(4):203-206.
15. Oliveira D, Oliveira MJ, Alves V, Temudo T. Status epilepticus in the childhood. A review of seven years. *Rev Neurol*. 2000 Mar 1-15;30(5):414-8.
16. Le Gall J. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957.
17. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-383.
18. Rossetti A, Logroscino G, Bromfield E. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006;66(11):1736-1738.
19. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*. 2016;2(5):200-215.
20. Instituto Nacional de Estatística. População residente por Local de residência e Sexo [Internet]. Ine.pt. 2015 [cited 23 November 2015]. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0005889&contexto=pi&selTab=tab0](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0005889&contexto=pi&selTab=tab0)
21. Scott Moses M. Charlson Comorbidity Index [Internet]. Fpnotebook.com. 2015 [cited 23 November 2015]. Available from: <http://www.fpnotebook.com/prevent/Exam/ChrlsnCmrbdtyIndx.htm>
22. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Calculator - ClinCalc.com [Internet]. ClinCalc.com. 2015 [cited 23 November 2015]. Available from: <http://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx>
23. Towne A, Waterhouse E, Boggs J, Garnett L, Brown A, Smith J et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-340.

24. Treiman D, Meyers P, Walton N, Collins J, Colling C, Rowan A et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus - Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339:792-798.
25. Prasad M, Krishnan P, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;.

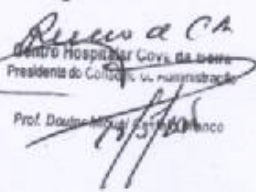


## **Anexo 1**

**Cópia do parecer da Comissão de Ética do CHCB**



*12/med  
celcs/brj*

Parecer:	<b>Despacho:</b>  Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutora Mariana Gonçalves
----------	---

**ASSUNTO:** Projecto de Investigação nº 12/2015 - "Estado de mal epiléptico - Casuística de uma Unidade de Cuidados Intensivos não especializada em doentes neurocríticos"

<b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração <b>DE:</b> Gabinete de Investigação e Inovação	<b>N.º</b> 47/GII <b>Data</b> 07/05/2015
--	---

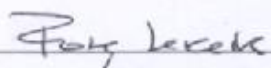
Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Bruno Filipe Oliveira Esteves, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Estado de mal epiléptico - Casuística de uma Unidade de Cuidados Intensivos não especializada em doentes neurocríticos", a realizar na Unidade de Cuidados Intensivos, deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 30/2015, emitido pela Comissão de Ética.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Com os melhores cumprimentos, *para saia*

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,

  
 (Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/MA



## **Anexo 2**

**Protocolo de surto-supressão em vigor no CHCB**



# ESTADO DE MAL EPILÉTICO

## PROTOCOLO DE SURTO-SUPRESSÃO

Descrição Geral: anestesia profunda até atingir “silêncio” EEG.

- 1. Neurologista e intensivista colocam a indicação:**
  - TCE com HIC refractária a terapêuticas médica e cirúrgica máximas;
  - Status epilepticus (estado de mal epilético).
- 2. Equipamento necessário**
  - Ventilação mecânica; Monitor cardíac; Linha arterial; PVC
  - BIS (Bi-Spectral Index)
  - Monitorização EEG, com capacidade para monitorizar surto-supressão
  - (Monitor Pressão Intra-Craneana - se caso de HIC)
- 3. Avaliar o estado clínico do doente e assegurar, antes de iniciar a terapêutica:**
  - Ventilação, mantendo  $SpO_2 > 95\%$ ;
  - Normovolemia, mantendo  $PVC > 5 \text{ mmHg}$  com fluidoterapia (NaCl);
  - Se monitor PIC, assegurar Pressão de Perfusão Cerebral (PAM-PIC)  $> 70 \text{ mmHg}$ ;
  - Se PIC não medida, assegurar PAM  $> 80-90 \text{ mmHg}$  (PIC normal  $< 20 \text{ mmHg}$ ): fluidoterapia, seguida de vasopressores (Dopamina ou Noradrenalina);
  - Iniciar monitor BIS

#### 4. Administrar Terapêutica conforme prescrição:

Midazolam	Propofol	Tiopental
- <u>Dose de carga:</u> 0.2 mg/kg (máx. 10 mg) e.v., perfusão em 2 minutos;	- <u>Dose de carga:</u> 2-5 mg/kg e.v., perfusão em 1 minuto;	- <u>Dose de carga:</u> (3-)5-(10-20) mg/kg e.v., perfusão em 5 minutos;
- <u>Dose de manutenção:</u> 0.1-0.4 mg/kg/hora	- <u>Dose de manutenção:</u> 5-10 mg/kg/hora	- <u>Bólus:</u> (3-)5 mg/kg/5 minutos
Alvo: BIS índice 10-20 BSR razão supressão 70-80%	Alvo: BIS índice 10-20 BSR razão supressão 70-80%	Alvo: BIS índice 10-20 BSR razão supressão 70-80%
		- <u>Dose de manutenção:</u> (0.5-1)-3-5 mg/kg/hora
		Alvo: BIS índice 10-20 BSR razão supressão 70-80%

- 5. Monitorizar estado neurológico**
  - BIS;
  - Pupilas podem variar de diâmetro ou ser não-reactivas: alterações no exame pupilar devem ser notificadas ao médico;
  - Reflexos de pestanejo e de tosse abolidos: oclusão ocular; colírio lubrificante 4/4 h;
  - Monitorizar PIC e respostas ao tratamento;
  - Se EEG, traçado surto-supressão: 10-12'' de linhas isoelectricas;  $< 6$  surtos /minuto;
- 6. Monitorização e medidas gerais**
  - Respiratória
    - Parâmetros ventilador, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>
    - Posicionamentos 2/2 h; Cabeceira a 30°; Aspiraões só quando necessário
  - Hemodinâmico
    - PAM; PVC; PAM; Electrólitos(diariamente e sempre que necessário)
  - Medidas gerais
    - Drenagem gástrica passiva ou nutrição entérica apenas de baixo débito;
    - Manter normotermia 36-37.5° C ou aceitar ligeira hipotermia  $> 35.5^\circ \text{ C}$ ;
    - Profilaxia de gastropatia de stress; Profilaxia de trombose venosa profunda;
    - Fisioterapia: mobilizações passivas, conforme tolerado.
- 7. Descontinuação do coma, por indicação médica (mínimo 12 h; média 24-48-96 h)**
  - “Desmame” do fármaco: redução de dose 3/3 h em fracções de 25%
  - Sob monitorização EEG
  - Se recomeçam convulsões, reintroduzir o último fármaco utilizado.