

CONDUTAS TERAPÊUTICAS NO ESTADO DE MAL EPILEPTICO REFRATÁRIO: ANÁLISE CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

Thiago Vinícius De Sousa Truppel¹, Ryan Cardoso Cesario²

^{1, 2} Universidade Federal do Mato Grosso

(thiagotruppel@hotmail.com)

RESUMO

O estado de mal epiléptico refratário (RSE) constitui uma emergência neurológica associada a elevada morbimortalidade e complexidade terapêutica, caracterizada pela persistência das crises após uso adequado de benzodiazepínicos e anticonvulsivantes intravenosos de segunda linha. O presente estudo realizou revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar criticamente as principais estratégias terapêuticas empregadas no RSE e no super-refratário (SRSE), comparando eficácia, perfil de segurança e implicações prognósticas. Foram selecionados artigos indexados no PubMed que abordaram agentes anestésicos intravenosos, terapias adjuvantes e desfechos clínicos. A literatura demonstra ausência de superioridade inequívoca entre midazolam, propofol e pentobarbital, embora diferenças farmacodinâmicas influenciem perfil hemodinâmico e tempo de supressão eletroencefalográfica (Reznik et al., 2016). Ketamina e intervenções metabólicas emergem como alternativas promissoras em SRSE (Cornwall et al., 2023). Conclui-se que a escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando fisiopatologia, efeitos adversos e contexto clínico (Nelson & Varelas, 2018; Samanta et al., 2020).

INTRODUÇÃO

O estado de mal epiléptico (SE) é definido como atividade epiléptica contínua ou recorrente sem recuperação intercrítica adequada, configurando emergência neurológica tempo-dependente. Quando o quadro não responde à administração apropriada de benzodiazepínicos seguida de fármacos antiepiléticos intravenosos, estabelece-se o estado de mal epiléptico refratário (RSE) (Nelson & Varelas, 2018). A fisiopatologia envolve internalização de receptores GABA-A e aumento da atividade glutamatérgica mediada por NMDA, contribuindo para refratariedade progressiva (Samanta et al., 2020).

OBJETIVOS

Analisar criticamente as principais condutas terapêuticas empregadas no manejo do estado de mal epiléptico refratário e super-refratário, comparando agentes anestésicos intravenosos e terapias adjuvantes quanto à eficácia na supressão das crises, impacto prognóstico e perfil de segurança.

METODOLOGIA

Revisão narrativa baseada em artigos científicos indexados no PubMed, incluindo revisões clínicas, revisões sistemáticas e análises comparativas publicadas até 2023. Foram utilizados descritores como 'refractory status epilepticus', 'intravenous anesthetics' e 'super-refractory', priorizando estudos que comparassem eficácia e desfechos clínicos.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Após falha das linhas iniciais, empregam-se infusões contínuas de anestésicos intravenosos como midazolam, propofol e pentobarbital (Reznik et al., 2016). O midazolam possui início rápido, porém pode apresentar taquifilaxia. O propofol permite titulação previsível, mas associa-se à síndrome da infusão de propofol. O pentobarbital apresenta alta eficácia na supressão elétrica, embora com maior risco hemodinâmico. Em SRSE, a ketamina atua como antagonista NMDA, oferecendo alternativa mecanisticamente distinta (Cornwall et al., 2023).

DISCUSSÃO

O estado de mal epiléptico refratário (RSE) configura-se após falha de benzodiazepínico e ao menos um anticonvulsivante intravenoso de segunda linha, refletindo progressiva perda de responsividade farmacológica durante a atividade ictal sustentada (NELSON, 2018). A transição para refratariedade está associada a alterações neurobiológicas dinâmicas, incluindo internalização de receptores GABA-A sinápticos e aumento relativo da expressão funcional de receptores excitatórios NMDA, fenômeno que perpetua a hiperexcitabilidade cortical e reduz a eficácia de agentes GABAérgicos convencionais (SAMANTA, 2020).

A terapia de terceira linha fundamenta-se na indução de anestesia intravenosa contínua, com o objetivo de cessação completa das descargas ictais ou indução de padrão eletroencefalográfico de “burst suppression”, embora não haja consenso absoluto quanto à profundidade ideal de supressão elétrica (REZNIK, 2016). Estudos comparativos observacionais demonstram que midazolam, propofol e pentobarbital apresentam taxas semelhantes de controle ictal inicial, mas diferem significativamente quanto ao perfil hemodinâmico e às complicações associadas (REZNIK, 2016).

O midazolam é frequentemente utilizado como agente inicial devido ao início de ação rápido e relativa previsibilidade farmacocinética. Entretanto, o desenvolvimento de tolerância farmacodinâmica durante infusão contínua, associado à redução da disponibilidade funcional de receptores GABA-A em crises prolongadas, pode levar à necessidade de escalonamento progressivo de dose ou troca terapêutica (SAMANTA, 2020). Esse fenômeno limita sua eficácia sustentada em parte dos pacientes com RSE prolongado (NELSON, 2018).

O propofol apresenta potente ação anticonvulsivante mediada por modulação GABAérgica e bloqueio adicional de canais iônicos, permitindo supressão elétrica rápida e titulação precisa conforme monitorização eletroencefalográfica contínua (REZNIK, 2016). Contudo, sua utilização prolongada está associada a hipotensão dose-dependente e risco da síndrome da infusão de propofol, caracterizada por acidose metabólica, rabdomiólise e instabilidade

cardiovascular, especialmente em infusões de alta dose por tempo prolongado (REZNIK, 2016).

O pentobarbital demonstra elevada eficácia na obtenção de supressão elétrica profunda e sustentada, frequentemente alcançando padrão de “burst suppression” consistente. Todavia, apresenta maior incidência de hipotensão grave, necessidade de suporte vasopressor contínuo e maior tempo de ventilação mecânica quando comparado a midazolam e propofol (REZNIK, 2016). Além disso, o prolongamento da permanência em terapia intensiva associa-se a maior risco de complicações infecciosas e metabólicas (CORNWALL, 2023).

Importante destacar que, apesar das diferenças nos perfis de segurança, não há evidência robusta de superioridade de qualquer anestésico intravenoso em termos de mortalidade ou desfecho funcional favorável, sugerindo que o prognóstico esteja mais relacionado à etiologia subjacente e à duração total do estado epiléptico do que ao agente específico utilizado (CORNWALL, 2023).

No estado super-refratário (SRSE), definido pela persistência das crises após 24 horas de anestesia geral ou recorrência durante retirada do anestésico, a falha progressiva da modulação GABAérgica reforça a importância da neurotransmissão glutamatérgica na manutenção da atividade ictal (SAMANTA, 2020). Nesse cenário, a ketamina surge como alternativa mecanisticamente racional por antagonizar receptores NMDA, atuando em via distinta dos anestésicos tradicionais (CORNWALL, 2023).

Revisões sistemáticas demonstram que a ketamina pode contribuir para redução da atividade ictal em proporção relevante de pacientes com SRSE, particularmente quando introduzida de forma relativamente precoce após falha de outros anestésicos (CORNWALL, 2023). Além disso, seu perfil hemodinâmico potencialmente mais estável constitui vantagem comparativa em pacientes com instabilidade cardiovascular significativa (CORNWALL, 2023). Contudo, a maioria dos dados deriva de estudos retrospectivos e séries de casos, limitando a capacidade de inferência causal (NELSON, 2018).

Outro ponto crítico refere-se à ausência de padronização quanto ao alvo eletroencefalográfico ideal e ao tempo ótimo de manutenção da anestesia contínua, fatores que dificultam comparações diretas entre protocolos terapêuticos e introduzem heterogeneidade metodológica relevante na literatura disponível (REZNIK, 2016).

Dessa forma, embora midazolam, propofol e pentobarbital apresentem eficácia comparável na supressão ictal inicial, suas diferenças farmacológicas e de segurança orientam a individualização terapêutica. A ketamina representa alternativa promissora no SRSE com fundamentação fisiopatológica consistente, mas permanece carente de validação por ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica (NELSON, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo do estado de mal epiléptico refratário exige abordagem individualizada e monitorização intensiva. A ausência de ensaios clínicos randomizados comparativos limita

recomendações definitivas, reforçando a necessidade de pesquisas multicêntricas para consolidação de diretrizes baseadas em evidência.

REFERÊNCIAS

NELSON, S. E.; VARELAS, P. N. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. Continuum, 2018.

SAMANTA, D. et al. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. Indian Pediatrics, 2020.

REZNIK, M. E.; BERGER, K.; CLAASSEN, J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. Journal of Clinical Medicine, 2016.

CORNWALL, C. D. et al. Outcomes and Treatment Approaches for Super-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. JAMA Neurology, 2023.