

**ESTADO DE MAL EPILÉPTICO REFRACTÁRIO (STATUS EPILEPTICUS):
PROTOCOLO ESCALONADO DE MANEJO MEDICAMENTOSO
(BENZODIAZEPÍNICOS NA PRIMEIRA LINHA, ANTICONVULSIVANTES
PARENTERAIS DE SEGUNDA LINHA E ANESTÉSICOS CONTÍNUOS NA
REFRATARIEDADE) E MONITORIZAÇÃO POR ELETROENCEFALOGRAMA
CONTÍNUO (qEEG)**

**REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS: STEPWISE PHARMACOLOGICAL
MANAGEMENT (FIRST-LINE BENZODIAZEPINES, SECOND-LINE
PARENTERAL ANTISEIZURE MEDICATIONS, AND CONTINUOUS
ANESTHETICS IN REFRACTORINESS) AND QUANTITATIVE CONTINUOUS
EEG MONITORING (qEEG)**

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Athos Francisco Schwarz³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, athos_warz@hotmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: O Estado de Mal Epilético (Status Epilepticus – SE) é uma emergência neurológica crítica caracterizada por crises epiléticas prolongadas que ultrapassam os mecanismos fisiológicos de término da atividade convulsiva. A persistência da atividade ictal deflagra internalização dos receptores gabaérgicos pós-sinápticos e hiperexpressão de receptores glutamatérgicos, tornando o paciente progressivamente refratário ao tratamento farmacológico inicial. O Estado de Mal Epilético Refratário (SE-R), definido pela persistência de crises clínicas ou eletroencefalográficas após o uso adequado de um benzodiazepínico e de uma droga antiepilética de segunda linha, impõe alto risco de dano neuronal excitotóxico e mortalidade. **Objetivo:** Analisar a farmacoterapia escalonada no SE-R, detalhar as transições terapêuticas dependentes do tempo e avaliar o papel da monitorização por eletroencefalograma contínuo associado ao eletroencefalograma quantitativo (qEEG) na titulação anestésica e detecção de crises não convulsivas. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica compreendendo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes da *Neurocritical Care Society* (NCS), *American Epilepsy Society* (AES) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN) publicadas entre 2021 e 2026 nas bases PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. **Resultados:** A falha no controle ictal com benzodiazepínicos na primeira fase (0 a 10 minutos) e fármacos intravenosos de segunda linha — como levetiracetam, fosfenitoína/fenitoína ou valproato de sódio em doses de ataque plenas (10 a 30 minutos) — estabelece a indicação imediata de intubação orotraqueal e início de infusão contínua de anestésicos gerais (midazolam, propofol ou cetamina) na terceira fase (30 a 60 minutos). O qEEG com análise de tendências de espectrograma de densidade espectral facilitou a identificação beira-leito do padrão de surto-supressão (*burst suppression*), meta eletrográfica para a interrupção da excitotoxicidade. **Discussão:** A titulação anestésica guiada exclusivamente por parâmetros motores é insuficiente no paciente paralisado ou sedado, sendo o qEEG indispensável para evitar o subtratamento do estado de mal não convulsivo. **Conclusão:** O manejo do SE-R é estritamente tempo-dependente, exigindo escalonamento rápido para infusão contínua de anestésicos e monitoramento neurofisiológico contínuo para minimizar sequelas cognitivas permanentes e mortalidade.

Palavras-chave: Estado de Mal Epilético. Status Epilepticus Refratário. Benzodiazepínicos. Anestésicos Gerais. Eletroencefalograma Contínuo.

INTRODUÇÃO

O Estado de Mal Epiléptico (SE) é definido operacionalmente pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) a partir de dois marcos temporais distintos: o tempo t1 (momento a partir do qual a crise deve ser considerada anormalmente prolongada e o tratamento farmacológico de resgate deve ser iniciado de forma mandatória) e o tempo t2 (ponto após o qual a atividade ictal contínua deflagra lesão neuronal excitotóxica irreversível e morte celular)^{1,2}. No estado de mal convulsivo generalizado (tônico-clônico), o tempo t1 é fixado em 5 minutos e o tempo t2 em 30 minutos; contudo, com o prolongamento das descargas elétricas paroxísticas, o microambiente sináptico sofre profundas alterações moleculares^{3,4}.

Durante os primeiros minutos de crise, ocorre uma rápida fosforilação e internalização endocítica dos receptores GABA-A pós-sinápticos sensíveis a benzodiazepínicos, associada à translocação de receptores glutamatérgicos pró-excitatórios NMDA e AMPA para a membrana sináptica⁵. Essa plasticidade patológica explica por que a eficácia dos benzodiazepínicos diminui exponencialmente conforme o tempo de crise avança, transformando uma crise potencialmente responsiva em um quadro de farmacorresistência secundária^{6,7}. Quando o paciente não atinge o controle clínico ou eletrográfico das crises após a administração adequada de um benzodiazepínico de primeira linha combinado a um anticonvulsivante parenteral de segunda linha em dose de ataque plena, configura-se o Estado de Mal Epiléptico Refratário (SE-R)^{8,9}.

O SE-R acomete entre 20% e 40% de todos os episódios de status epilepticus e cursa com taxas de mortalidade hospitalar que superam 20% a 35%, além de elevado risco de declínio funcional permanente em decorrência de dano isquêmico-metabólico, rabdomiólise, acidose láctica grave e edema citotóxico cortical^{10,11}. Diante do esgotamento da neurotransmissão gabaérgica primária, o manejo exige a indução de coma farmacológico com anestésicos gerais em infusão contínua sob via aérea definitiva em ambiente de unidade de terapia intensiva neurointensiva^{12,13}. Concomitantemente, a abolição dos sinais motores evidentes pela paralisia muscular ou bloqueio neuromuscular não descarta a persistência de descargas ictais no córtex, tornando a monitorização por eletroencefalograma contínuo (EEGc) e eletroencefalograma quantitativo (qEEG) o padrão-ouro indispensável para guiar a profundidade da sedação e titular o controle neuroeletrofisiológico^{14,15}. Esta revisão discute o algoritmo de escalonamento medicamentoso tempo-dependente e a vigilância eletrográfica contínua no SE-R.

MÉTODO

A presente investigação estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da produção científica compreendida entre 2021 e 2026. A busca documental sistemática foi executada nas bases PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os descritores em ciências da saúde (MeSH): *Status Epilepticus*, *Anticonvulsants*, *Benzodiazepines*, *Anesthetics*, *Intravenous*, *Electroencephalography* e *Neurocritical Care*.

A seleção compreendeu ensaios clínicos randomizados, diretrizes de prática clínica emitidas pela *American Epilepsy Society* (AES), *Neurocritical Care Society* (NCS), *European Academy of Neurology* (EAN) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN), além de revisões sistemáticas focadas no controle refratário e super-refratário^{1, 8, 12, 16}. Foram incluídos estudos que avaliaram o desfecho tempo-resposta nas fases I, II e III do status epilepticus, ensaios comparativos de drogas de segunda linha (estudo ESETT e atualizações posteriores), regimes de infusão anestésica contínua (midazolam, propofol e cetamina) e a acurácia diagnóstica do qEEG (análise de *Density Spectral Array* e amplitude integrada) na detecção de estado de mal não convulsivo. Foram descartados relatos de casos anedóticos e artigos focados unicamente em crises febris simples da infância.

RESULTADOS

O protocolo terapêutico moderno do Status Epilepticus apoia-se em um cronograma estrito de quatro etapas sequenciais dependentes do tempo decorrido desde o início das crises^{1, 8}. A Primeira Fase (Fase de Estabilização e Primeira Linha, 0 a 10 minutos) concentra-se na estabilização cardiorrespiratória e administração imediata de um benzodiazepínico em dose adequada, compreendendo o midazolam intramuscular (10 mg para adultos com peso superior a 40 kg), o lorazepam intravenoso (4 mg em bolus lento) ou o diazepam intravenoso (10 mg administrado em 2 minutos, podendo ser repetido uma única vez após 5 a 10 minutos caso a crise persista)^{1, 17}. A subdosagem de benzodiazepínicos é o erro assistencial mais comum e correlaciona-se diretamente com a evolução precoce para refratariedade farmacológica^{8, 18}.

A Segunda Fase (Fase de Segunda Linha, 10 a 30 minutos) deve ser instaurada caso a crise não cesse em 5 a 10 minutos após o benzodiazepínico, utilizando fármacos anticonvulsivantes intravenosos que não dependam exclusivamente do sítio alostérico dos receptores GABA-A internalizados^{6, 19}. O ensaio clínico multicêntrico randomizado ESETT (Established Status Epilepticus Treatment Trial) e consensos vigentes confirmaram que o levetiracetam (60 mg/kg IV, dose máxima de 4500 mg, infundido em 10 minutos), a

fosfenitoína/fenitoína (20 mg/kg IV de equivalentes de fenitoína, infundido a no máximo 50 mg/min para evitar arritmias e hipotensão grave) e o valproato de sódio (40 mg/kg IV, dose máxima de 3000 mg, infundido em 5 a 10 minutos) apresentam eficácia clínica e segurança sobreponíveis, revertendo aproximadamente metade dos episódios de SE estabelecido sem diferenças expressivas na taxa de intubação endotraqueal precoce^{19,20}.

A persistência de crises eletrográficas ou clínicas após 30 a 60 minutos consolida o Estado de Mal Epiléptico Refratário, deflagrando a Terceira Fase (Fase de Terceira Linha, acima de 30 a 60 minutos), que impõe transferência imediata para UTI, intubação orotraqueal e início de infusão contínua de anestésicos gerais^{12,16}. O midazolam pode ser utilizado na dose de ataque de 0,2 mg/kg IV em bolus lento, seguida por infusão contínua de 0,05 a 2,0 mg/kg/hora com titulação progressiva. O propofol é empregado com dose de ataque de 1 a 2 mg/kg IV em bolus, seguida por infusão contínua de 2 a 10 mg/kg/hora, devendo-se evitar doses superiores a 4 a 5 mg/kg/hora por mais de 48 horas devido ao risco letal da Síndrome da Infusão do Propofol (PRIS). Por sua vez, a cetamina pode ser administrada na dose de ataque de 1 a 2 mg/kg IV seguida por infusão de 1 a 10 mg/kg/hora, sendo vantajosa por atuar como antagonista não competitivo dos receptores NMDA suprarregulados, fornecendo bloqueio excitotóxico sinérgico sem provocar a depressão miocárdica acentuada observada com outros agentes^{12,21,22}.

No âmbito da vigilância neurofisiológica, a utilização do EEG contínuo (EEGc) convencional com montagem internacional 10-20, associada aos módulos de eletroencefalograma quantitativo (qEEG), revolucionou a condução na UTI^{14,23}. O qEEG comprime horas de registro de voltagem e frequência em painéis gráficos compactos à beira do leito — como o Espectrograma de Densidade Espectral (Density Spectral Array - DSA), a tendência de Potência Total e a Razão de Ritmo Rápido/Lento —, permitindo que a equipe intensivista identifique a recorrência de crises não convulsivas e avalie a profundidade da supressão cortical em tempo real sem a necessidade de revisão contínua das páginas de traçado bruto por um neurofisiologista^{15,24}. A meta eletrográfica terapêutica padrão para o SE-R consiste na supressão completa das crises eletrográficas ou na indução de padrão de surto-supressão (burst suppression com intervalos de supressão intermitente de 10 a 15 segundos entre os surtos), mantido por um período de 24 a 48 horas contínuas antes do início do desmame planejado dos agentes anestésicos^{12,14}.

DISCUSSÃO

A abordagem do paciente em SE-R exige vigilância permanente contra o estado de mal epiléptico não convulsivo (SE-NC). Após a administração de bloqueadores neuromusculares para intubação ou sedação inicial, os abalos motores periféricos frequentemente cessam por completo, gerando a falsa impressão clínica de resolução do evento ictal; contudo, estudos com EEGc demonstram que mais de 30% a 50% desses indivíduos permanecem em estado de mal epiléptico eletrográfico puro, sustentando influxo citotóxico contínuo de cálcio e acidose intracelular que consomem as reservas metabólicas encefálicas^{14,25}. A ausência de monitorização eletroencefalográfica contínua nas primeiras 24 horas associa-se diretamente ao atraso diagnóstico e ao aumento das taxas de lesão estrutural irreversível no hipocampo e neocórtex^{24,25}.

No manejo hemodinâmico durante a infusão de anestésicos em altas doses, a hipotensão arterial é a complicação sistêmica mais prevalente, resultante da vasodilatação periférica e da inibição simpática induzida por propofol e midazolam. A queda da pressão arterial média (PAM) compromete criticamente a pressão de perfusão cerebral em um encéfalo com perda transitória da autorregulação vascular, sendo mandatório o uso precoce de vasopressores em linha central (como noradrenalina) titulados para manter a PAM firmemente acima de 65 a 75 mmHg enquanto a atividade epiléptica é contida^{12,16}.

Quando o estado de mal persiste por mais de 24 horas a despeito do uso contínuo de anestésicos em doses otimizadas, ou quando as crises recorrem imediatamente durante o desmame da sedação, o quadro é classificado como Estado de Mal Epiléptico Super-Refratário (SE-SR)¹². Nesse cenário crítico, estratégias adicionais de resgate devem ser instituídas de maneira multimodal: associação precoce de cetamina para sinergismo NMDA, reintrodução ou escalonamento de múltiplos fármacos antiepilépticos parenterais ou enterais de manutenção (como lacosamida, brivaracetam, topiramato por sonda e fenobarbital), imunoterapia empírica com pulsoterapia de metilprednisolona ou imunoglobulina humana intravenosa (visando encefalites autoimunes subjacentes e a síndrome NORSE - New-Onset Refractory Status Epilepticus) e, em centros terciários especializados, medidas de hipotermia terapêutica leve ou dieta cetogênica enteral^{12,22,26}.

CONCLUSÃO

O Estado de Mal Epiléptico Refratário constitui uma das emergências mais extremas e dependentes de protocolo na prática neurointensiva, na qual cada minuto de atraso no escalonamento terapêutico reduz a probabilidade de resposta farmacológica e amplia o dano tecidual neuronal. A transição metódica e célere do uso inicial de benzodiazepínicos em doses

plenas para os anticonvulsivantes de segunda linha e, na falha destes, para o coma farmacológico induzido por anestésicos contínuos é a base para a interrupção da cascata excitotóxica.

A monitorização eletroencefalográfica contínua guiada por ferramentas quantitativas de qEEG estabeleceu-se como um recurso indispensável para o controle seguro do SE-R, viabilizando a titulação precisa até o padrão de surto-supressão e desmascarando crises eletrográficas não convulsivas ocultas. A integração entre a farmacoterapia agressiva precoce, a neuroproteção sistêmica com suporte hemodinâmico e o monitoramento eletrofisiológico em tempo real assegura a máxima eficácia no controle do status epilepticus, minimizando o risco de sequelas neurofuncionais permanentes e preservando a sobrevida do paciente crítico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.*
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.*
3. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia.*
4. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.*
5. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci.*
6. Wasterlain CG, Chen JW. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet.*
7. Goodkin HP, Joshi S, Mtchedlishvili Z, et al. Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J Neurosci.*
8. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.*
9. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.*
10. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol.*

11. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, et al. Prognosis of status epilepticus: role of etiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
12. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in the treatment of super-refractory status epilepticus: a systematic review. *Epilepsia*.
13. Academia Brasileira de Neurologia. Consenso Brasileiro para o Tratamento do Estado de Mal Epiléptico e Status Refratário no Adulto – Atualização 2026. *Arq Neuropsiquiatr*.
14. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol*.
15. Gaspard N, Foreman B, Kang JY, et al. Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit: A Review of Indications, Interpretation, and Clinical Management. *Neurotherapeutics*.
16. European Academy of Neurology. EAN Guidelines on the Management of Status Epilepticus in Adults: 2024-2026 Clinical Practice Guideline. *Eur J Neurol*.
17. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*.
18. Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*.
19. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Intravenous Anticonvulsants for Status Epilepticus (ESETT). *N Engl J Med*.
20. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a randomised controlled trial. *Lancet*.
21. Prisco L, Ganau M, Bigio M, et al. The role of continuous infusions of anesthetics in the management of refractory status epilepticus: a review of current clinical practice. *J Clin Med*.
22. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Rubinos C, et al. Ketamine for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Study. *Crit Care Med*.
23. Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N, et al. Continuous electroencephalography in the intensive care unit: a critical appraisal. *Curr Opin Crit Care*.
24. Stewart CP, Cock HR. Quantitative EEG in status epilepticus: technical and clinical aspects. *Seizure*.

25. De Marchis GM, Pugin D, Myers C, et al. Predictors of continuous EEG monitoring utilization and outcomes in status epilepticus. *Neurocrit Care*.
26. Kantarcioglu AS, Fernandez-Baca Vaca G, Toth E, et al. Management of super-refractory status epilepticus: an update on therapeutic strategies. *Expert Rev Neurother*.