

BMJ Best Practice

Estado de mal epiléptico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Novidades	32
Acompanhamento	33
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	33
Diretrizes	35
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
Referências	36
Aviso legal	40

Resumo

- ◇ Afecção neurológica que oferece risco de vida, definida como atividade convulsiva contínua ou convulsões repetitivas com duração de 5 minutos ou mais sem recuperação da consciência.
- ◇ O estado de mal epilético (EME) convulsivo generalizado, em seus subtipos sutil ou observável, constitui a variante mais frequente.
- ◇ O diagnóstico do EME não convulsivo pode ser difícil, mas o reconhecimento é crucial, pois o término rápido ajuda a prevenir lesões cerebrais graves, especialmente em pacientes com comprometimento da consciência.
- ◇ Na maioria dos casos, o tratamento deve anteceder qualquer investigação mais detalhada e deve ser iniciado assim que houver suspeita de EME.
- ◇ O tratamento envolve uma abordagem escalonada de medicamento a fim de interromper as convulsões clínicas e eletrográficas.
- ◇ Apresenta alta taxa de mortalidade e pode provocar complicações graves se não tratado imediatamente.

Definição

O estado de mal epiléptico (EME) convulsivo generalizado e o não convulsivo são uma emergência médica e neurológica definida como atividade convulsiva contínua ou convulsões repetitivas com duração igual ou superior a 5 minutos com recuperação da consciência sem intervenção.[1] Tradicionalmente, o EME é definido por episódios com duração igual ou superior a 30 minutos;[2] no entanto, esse período foi reduzido a 5 minutos para enfatizar a gravidade da condição e a necessidade de tratamento urgente.

No estudo de 2017 da International League Against Epilepsy (ILAE) sobre a classificação das convulsões, crises convulsivas são denominadas convulsões 'tônico-clônicas focais para bilaterais', se forem focais no início, e 'tônico-clônicas generalizadas', se forem generalizados no início.[3] Como, no EME, o momento de início da convulsão pode ser desconhecido quando o paciente se apresenta para atendimento clínico SE e como os dois tipos de EME convulsivo são tratados de forma idêntica, para os fins deste tópico, serão utilizadas as categorias EME convulsivo e EME não convulsivo generalizados.

Epidemiologia

A incidência do estado de mal epiléptico (EME) é de 10 a 60 por 100,000 pessoas-ano.[9] O EME ocorre igualmente em homens e mulheres. Embora o EME possa ocorrer em qualquer idade, sua distribuição temporal é bimodal, afetando as extremidades etárias, com riscos mais elevados no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade. A incidência é maior em populações mais pobres.[9]

O EME pode ocorrer igualmente em pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia ou como primeira convulsão não provocada em pacientes sem histórico conhecido de epilepsia. Nos pacientes com epilepsia, o EME ocorre com maior probabilidade naqueles com convulsões refratárias de manifestação focal, independentemente de etiologia estrutural conhecida.[10]

Etiologia

As causas do estado de mal epiléptico (EME) são variadas. Além da epilepsia, qualquer insulto neurológico ou anormalidade sistêmica capaz de induzir uma convulsão pode teoricamente provocar o EME.

A causa isolada mais comum do EME é a não adesão ou abstinência de medicamentos anticonvulsivantes.[11] Outras etiologias comuns são: acidente vascular cerebral (AVC) e hemorragia cerebral, abuso de álcool, supressão de medicamentos/drogas, overdose e toxicidade, infecção do sistema nervoso central (SNC), tumores cerebrais, trauma, anormalidades metabólicas, convulsão febril, epilepsia refratária e parada cardíaca.[12] Uma causa rara de convulsões de manifestação focal é a encefalite de Rasmussen, uma doença mediada imunologicamente que geralmente ocorre em crianças com idade <10 anos (embora adolescentes e adultos possam ser afetados). Está associada com disfunção neurológica progressiva e convulsões refratárias.[13]

Um grande número de casos de EME é classificado como idiopático, a maioria dos quais termina com o diagnóstico de epilepsia.

Fisiopatologia

O estado de mal epiléptico (EME) ocorre quando os mecanismos que interrompem a atividade convulsiva falham. Essa falha pode surgir de uma excitação excessiva e anormalmente persistente ou de uma inibição ineficaz.[2] Em modelos animais, mostrou-se que a atividade convulsiva com duração >30 minutos causa lesão cerebral, especialmente em estruturas límbicas como o hipocampo. Essa lesão é predominantemente decorrente do acúmulo de neurotransmissores excitatórios, em especial o glutamato. Outros mecanismos contribuintes para a lesão neuronal incluem hipertermia, hipóxia, acidose láctica e hipoglicemia.[14]

Classificação

Proposta para classificação clínica e eletroencefalográfica revisada das crises epiléticas[4]

Uma classificação amplamente aceita do EME tem como base as características clínicas e eletroencefalográficas do paciente.[5] Ela é clinicamente determinada pela presença ou ausência de atividade motora (generalizada ou focal) e por consciência intacta. A classificação e a terminologia dos tipos de convulsão comuns estão de acordo com a International League Against Epilepsy (ILAE).[3] [4] [6]

Com sintomas motores proeminentes:

- EME tônico-clônico generalizado ou EME tônico-clônico focal em evolução
 - Anteriormente conhecido como EME convulsivo generalizado (EMECCG)
 - Os pacientes exibem atividade motora tônico-clônica paroxística ou contínua, que pode ser simétrica ou assimétrica. Este tipo de EME inclui crises generalizadas primárias (convulsões tônico-clônicas generalizadas) e crises secundariamente generalizadas (convulsões tônico-clônicas focais que evoluem para bilaterais).
- EME motor focal consciente
 - Anteriormente conhecido como EME parcial simples
 - Convulsões motoras localizadas na parte do corpo na qual se originaram. Geralmente, os pacientes apresentam atividade clônica focal. A atividade motora contínua com retenção da consciência pode ser persistente (conhecida como epilepsia parcial contínua), possivelmente com duração de horas, dias ou até mesmo períodos mais longos.

Sem sintomas motores proeminentes:

- EME cognitivo com consciência comprometida
 - Anteriormente conhecido como EME não convulsivo
 - Os pacientes exibem uma grande variedade de manifestações clínicas, incluindo coma, obnubilação, confusão, desorientação, alteração afetiva, comportamento bizarro, delírios, alucinações e paranoia.[7]
- Ausência de EME

- Os pacientes podem apresentar confusão sutil ou alteração de comportamento, mas ainda ser capazes de andar e interagir. Pode ser típico, atípico ou com mioclonia. As convulsões de pequeno mal são crises de ausência.
- EME focal com consciência comprometida
 - Anteriormente conhecido como EME parcial complexo
 - Os pacientes apresentam consciência comprometida, com ou sem outros sintomas (isto é, sensoriais, autonômicos, comportamentais).
- EME focal consciente
 - Anteriormente conhecido como EME parcial simples
 - Os pacientes retêm a consciência, com sintomas sensoriais, autonômicos, cognitivos contínuos ou outros sintomas vivenciais. As auras de convulsão em curso (aura contínua) se enquadram nesta categoria.

Em 2009 e 2017, uma comissão com apoio da ILAE emitiu relatórios que revisavam o sistema de terminologia e classificação usado para a descrição das convulsões individuais e das síndromes epiléticas.[3] [8] Estes não alteraram a abordagem geral quanto ao diagnóstico e ao manejo de convulsões e epilepsia, mas alteraram a nomenclatura: "focal" em lugar de "parcial"; "consciente" em lugar de "simples"; e "consciência comprometida" em lugar de "complexa".

Prevenção primária

Para pacientes com história de convulsões, a prevenção do EME é feita por meio de rigorosa adesão aos medicamentos anticonvulsivantes. Para pacientes com história de abuso de drogas ou de álcool, a abstinência tende a prevenir a ocorrência do EME.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem sem teto de 45 anos de idade é encontrado inconsciente na rua. Ele apresenta rigidez, com tremores contínuos nos membros, espuma na boca e incontinência urinária. Ao dar entrada no pronto-socorro, ele havia parado de tremer, mas ainda estava inconsciente. A rigidez e os tremores voltaram alguns minutos depois. Dois frascos vazios de medicamentos são encontrados em seu bolso, rotulados como fenitoína e ácido valproico.

Caso clínico #2

Uma menina de 15 anos de idade acorda desorientada e confusa. Ela permanece na cama, olhando continuamente em torno do quarto como se estivesse sonhando acordada. Ao ser questionada sobre seu comportamento estranho, ela parece não entender e responde com palavras ininteligíveis. Nos últimos 3 anos, ela tem tido espasmos corporais sutis no início da manhã e, segundo seus professores, frequentemente fica com olhar fixo e distraída em sala de aula.

Outras apresentações

O estado de mal epiléptico (EME) pode variar consideravelmente quanto ao quadro clínico. Os pacientes podem apresentar períodos prolongados de confusão, desorientação, perda de memória ou alterações de personalidade, sem nenhuma outra manifestação motora associada (EME focal com consciência comprometida, antigamente conhecido como EME parcial complexo). Além disso, os pacientes podem apresentar contração repetitiva de um músculo, de um grupo de músculos ou de um membro inteiro, sem que haja alteração no estado de consciência ou da percepção, ou, raramente, apenas alterações subjetivas ou afasia isolada (EME focal consciente, antigamente conhecida como EME parcial simples).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O quadro clínico do estado de mal epiléptico (EME) é altamente variável. A maioria dos tipos está associada à alteração completa ou parcial do estado de consciência, o que limita a anamnese aos membros da família ou amigos. Uma história médica pertinente inclui adesão aos medicamentos, enfermidades recentes, história de alcoolismo e consumo recente de drogas. O conhecimento destes possíveis fatores desencadeantes pode ajudar a direcionar o tratamento de emergência do EME. Além disso, como o EME é considerado uma emergência na maioria dos casos, a avaliação ABCDE e o exame clínico devem preceder a anamnese completa.

EME convulsivo generalizado

Os pacientes com EME generalizado geralmente são trazidos para o pronto-socorro por uma ambulância. Caracteristicamente, o exame físico revela um paciente inconsciente com convulsões intermitentes ou contínuas, inicialmente com fases tônicas e clônicas, e geralmente seguidas por atividade motora mais sutil. A atividade motora pode se tornar assimétrica, assíncrona ou descontínua. Uma história prévia de epilepsia ou de EME irá ajudar o médico a confirmar o diagnóstico. Essa condição é facilmente reconhecida pelos médicos em decorrência da visível manifestação motora.

O tratamento é indicado com urgência para prevenir complicações graves e morte. Quando a atividade motora melhora, é necessário monitoramento com eletroencefalograma (EEG) para diferenciar entre EME sutil persistente e confusão pós-ictal. Nesse caso, é altamente recomendada uma consulta neurológica.

EME não convulsivo

Normalmente, pacientes com EME não convulsivo focal com consciência comprometida (antigamente conhecido como parcial complexo) apresentam alteração do nível de consciência. Eles também podem exibir atividades alteradas ou estranhas, como automatismos da face e dos membros, postura distônica e inquietação. Por outro lado, pacientes com a forma de ausência do EME não convulsivo geralmente apresentam confusão ou torpor, sem atividade motora aparente. Além da mudança de comportamento ou afetiva, o restante do exame neurológico pode não revelar outros sinais observáveis. Devido ao fato de os achados motores serem limitados ou até mesmo ausentes, geralmente é indicado o monitoramento com EEG para confirmar o diagnóstico. Nesse caso, é altamente recomendada uma consulta neurológica.

EME focal consciente

No caso de EME focal consciente (antigamente, EME parcial simples), o paciente geralmente apresenta atividade unilateral contínua ou atividade clônica focal com clara percepção sensorial. O exame físico também pode ser normal no caso de convulsões sensoriais ou autonômicas, já que estas são sensações subjetivas. Em outros casos raros, o paciente pode apresentar afasia isolada. Uma história de lesões cerebrais estruturais focais pode ser sugestiva deste diagnóstico. Em alguns casos, o EEG pode ser útil para confirmar o diagnóstico. Crianças com convulsões neurológicas progressivas e refratárias devem ser submetidas a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica seriada para avaliar alterações atróficas típicas da encefalite de Rasmussen.[13]

O EME parcial simples raramente é considerado uma emergência médica. Entretanto, o EME parcial simples ocasionalmente pode ser severamente debilitante. Exames de imagens cranioencefálicas podem revelar uma lesão estrutural que explica a origem dessas convulsões. No caso de lesões farmacorresistentes ou estruturais, é altamente recomendada uma consulta neurológica.

Testes diagnósticos

Os sinais vitais devem ser verificados, inclusive o estado de oxigenação, por oximetria de pulso (com gasometria arterial, se necessário), bem como o nível de glicose sérica. Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado e o sangue deve ser enviado para a verificação de função hepática, função renal, eletrólitos, cálcio, fósforo, magnésio, hemograma completo, toxicologia e níveis séricos de medicamento anticonvulsivante. Uma tomografia computadorizada (TC) da cabeça pode ser indicada quando houver suspeita de lesão estrutural, como acidente vascular cerebral (AVC), abscesso ou trauma. No caso de imunossupressão, ou quando sinais de meningismo estiverem presentes (febre, rigidez de nuca), uma punção lombar é indicada.

O monitoramento contínuo com EEG é essencial para o diagnóstico e o tratamento do EME, para:

- Diagnosticar de imediato os pacientes sem atividade convulsiva observável
- Orientar o tratamento
- Definir o prognóstico.

O EME convulsivo generalizado e o EME não convulsivo são emergências neurológicas que requerem manejo urgente. Nenhum dos testes diagnósticos deve interferir ou atrasar o tratamento.

Fatores de risco

Fortes

não adesão aos medicamentos anticonvulsivantes

- Em um amplo estudo retrospectivo, a baixa adesão ao medicamento anticonvulsivante foi a causa isolada mais comum do estado de mal epiléptico (EME) em pacientes com história de epilepsia.[11]
- Um possível mecanismo são as convulsões de rebote provocadas pela abstinência aguda de medicamentos anticonvulsivantes.

alcoolismo crônico

- O abuso de álcool é um fator de risco conhecido para o EME, o qual pode ser a primeira manifestação de convulsões relacionadas ao álcool. A abstinência alcoólica também é um fator de risco para o EME.
- O EME relacionado a bebidas alcoólicas tem um desfecho mais favorável que o EME decorrente de outras causas, mas a recuperação desses pacientes geralmente é marcada por um estado pós-ictal prolongado.[15]

Fracos

epilepsia refratária

- A epilepsia crônica ou refratária é um fator de risco para o desenvolvimento do EME. Isso foi observado em diversos ensaios clínicos envolvendo pacientes com epilepsia farmacorresistente.[16]

causas tóxicas ou metabólicas

- Os exemplos incluem distúrbios no metabolismo de água, glicose e eletrólitos.

processos que causam a lesão direta da estrutura cortical

- Os exemplos incluem lesão cerebral hipóxico-isquêmica, trauma cranioencefálico, acidente vascular cerebral (AVC – isquêmico, hemorrágico), hemorragia subaracnoide, tumores, abscesso cerebral e outras infecções cerebrais (meningite, encefalite).

uso de medicamentos

- Inclui abuso de substâncias de certos medicamentos restritos ou drogas recreativas como cocaína e algumas anfetaminas. Além disso, certos medicamentos prescritos (por exemplo, teofilina, bupropiona, tramadol ou isoniazida) podem raramente precipitar o EME.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem baixa adesão ao medicamento anticonvulsivante e alcoolismo crônico.

- A presença de fatores de risco é identificada por meio de anamnese detalhada obtida de indivíduos que acompanham o paciente, de cuidadores e outros, bem como de registros hospitalares.

convulsões tônico-clônicas persistentes ou repetitivas com nível de consciência alterado (estado de mal epiléptico [EME] convulsivo generalizado) (comum)

- Pode apresentar convulsões tônico-clônicas persistentes com perda completa da consciência ou convulsões tônico-clônicas repetitivas sem recuperar o estado de consciência inicial.
- Embora o EME convulsivo generalizado seja facilmente reconhecido por suas manifestações motoras (classificado como EME observável), alguns pacientes podem progredir para uma apresentação com atividade motora mínima ou não aparente (classificado como EME sutil). A atividade motora pode se tornar assimétrica, assíncrona e até mesmo descontínua. Tal atividade motora pode ficar limitada a espasmos ou a contrações involuntárias de um músculo ou membro. Nesse caso, o monitoramento contínuo com eletroencefalograma (EEG) é necessário, pois confirma o diagnóstico de EME generalizado sutil persistente.

estado alterado de consciência/confusão (EME não convulsivo) (comum)

- Um paciente com EME não convulsivo pode exibir uma grande variedade de manifestações clínicas, incluindo coma, percepção ou afetividade alterada, sonolência, delírios, alucinações e paranoia. O EME não convulsivo é subdividido nos tipos de convulsão generalizado (de ausência) ou focal (focal com consciência comprometida).
- O diagnóstico do EME não convulsivo pode ser difícil e depende de EEG. Qualquer paciente com alteração prolongada de personalidade ou psicose de início recente deve ser investigado com um EEG, já que estas características podem representar o EME não convulsivo. O médico deve estar ciente desta situação, pois o tratamento agressivo para este grupo (especialmente pacientes com EME focal com consciência comprometida) é tão importante quanto para o paciente com convulsões óbvias.^[17]

Outros fatores de diagnóstico

atividade motora focal prolongada ou sintomas sensoriais ou autonômicos com consciência intacta (EME focal consciente) (incomum)

- Um paciente com EME focal frequentemente apresenta uma atividade motora isolada. Isso pode envolver espasmos ou contrações involuntárias de um ou mais grupos musculares.
- De forma menos comum, sintomas sensoriais como formigamento ou dormência, ou sintomas autonômicos como desconforto abdominal ou náusea, podem ser as únicas queixas relatadas pelo paciente.

baixa saturação de oxigênio (incomum)

- Hipoxemia na oximetria de pulso pode ser o resultado ou a causa do EME.
- O tratamento imediato desta condição potencialmente letal é crucial para evitar complicações irreversíveis.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
nível de medicamento anticonvulsivante no sangue <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes que já apresentam epilepsia, a baixa adesão é a causa isolada mais comum para o estado de mal epiléptico (EME). 	pode ser subterapêutico ou ausente
análise toxicológica <ul style="list-style-type: none"> A análise toxicológica deve ser realizada em todos os casos para revelar qualquer abuso/overdose de substâncias que possam causar convulsões e EME. 	pode ser positivo para bebidas alcoólicas ou substância potencialmente epileptogênica
perfil metabólico completo <ul style="list-style-type: none"> Desequilíbrio eletrolítico grave, hipoglicemia e hiperglicemia são causas tratáveis e reversíveis de convulsões e do EME. 	pode exibir glicose anormal ou outras anormalidades eletrolíticas
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Um resultado anormal no hemograma completo pode esclarecer a causa do EME. Por exemplo, a plaquetopenia pode indicar hemorragia intracraniana, ou a elevação dos leucócitos pode indicar infecção como a causa. 	pode exibir níveis anormais de eritrócitos, leucócitos e plaquetas
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Arritmias ou isquemia cardíaca podem ser o resultado do EME prolongado (e, em casos raros, sua causa). O tratamento precoce dessas potenciais complicações é de alta prioridade. 	pode exibir ritmo cardíaco anormal ou evidências de isquemia cardíaca
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> O EEG será mais eficaz na avaliação do EME não convulsivo e no monitoramento da resposta ao tratamento quando o paciente está iatrogenicamente comatoso. A presença de descarga ictal irá confirmar o diagnóstico de EME generalizado sutil persistente. No EME de ausência, descargas de ponta-e-onda contínuas geralmente estão presentes, enquanto no EME parcial complexo, são tipicamente observadas descargas focais rítmicas ou semirrítmicas. Nas crises não epiléticas psicogênicas (CNEP), o EEG é normal durante os ataques. O excesso de artefatos musculares e de movimento é tipicamente observado. 	descargas ictais generalizadas ou focais, intermitentes ou contínuas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Distúrbios metabólicos (acidose ou alcalose) podem ser uma complicação do EME. O reconhecimento e o tratamento precoces dessas condições são de alta importância. 	pode exibir valores anormais na presença de acidose ou alcalose

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> Comparada com a ressonância nuclear magnética (RNM), a TC é mais rápida e mais fácil de realizar no pronto-socorro para descartar lesões estruturais. 	<p>pode exibir hemorragia, evidências de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, edema e tumor, hidrocefalia</p>
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada quando há suspeita de encefalite ou meningite, após uma TC da cabeça. 	<p>pode exibir leucocitose, proteína alta e/ou glicose baixa na presença de infecção</p>
ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, não indicada em quadro agudo. As imagens seriadas podem demonstrar alterações consistentes com a encefalite de Rasmussen em pacientes (geralmente crianças) com convulsões parciais simples associadas à doença neurológica permanente progressiva. 	<p>pode exibir hemorragia, evidências de AVC isquêmico, edema e tumor; hidrocefalia; imagens seriadas mostram a disseminação das alterações de sinal e atrofia dentro dos hemisférios afetados, se houver suspeita de encefalite de Rasmussen</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Estado de mal epiléptico (EME) não epiléptico psicogênico	<ul style="list-style-type: none"> Definido como episódios prolongados ou repetidos de crises não epiléticas psicogênicas. Pode se manifestar como eventos motores violentos mimetizando o EME convulsivo (mais comum) ou eventos não responsivos sutis que mimetizam o EME não convulsivo (menos comum). Os sinais físicos que podem favorecer o diagnóstico do EME não epiléptico psicogênico são fechamento ocular persistente, grau variável de responsividade, atividade motora assíncrona e descontínua, impulso pélvico, ausência do estado pós-ictal e duração prolongada do ataque. Uma história psiquiátrica precedente também favorece o diagnóstico do EME não epiléptico psicogênico. 	<ul style="list-style-type: none"> O único método para diferenciar o EME epiléptico do não epiléptico é o vídeo-EEG (eletroencefalograma). O registro de vídeo-EEG de um evento não epiléptico psicogênico não mostrará nenhuma atividade epileptiforme.
Delirium	<ul style="list-style-type: none"> Este estado agudo de declínio cognitivo e perceptivo pode mimetizar o EME não convulsivo. Em sua definição mais ampla, pode incluir todos os estados alterados de consciência ou confusão que são mais comumente referidos como encefalopatia. A encefalopatia pode ser secundária a causas metabólicas, tóxicas ou infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> A distinção entre o EME não convulsivo e a encefalopatia pode ser uma tarefa desafiadora, mesmo para um especialista em epilepsia bem treinado. Os padrões do EEG geralmente são confusos, especialmente no caso de encefalopatias metabólicas como a hepática e a renal. Os achados de exames laboratoriais como nível alto de aminotransferases hepáticas ou de amônia, em conjunção com a avaliação clínica e do EEG, podem ajudar a alcançar um diagnóstico correto. A realização de EEGs em pacientes com alterações mentais agudas é altamente recomendada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Coma	<ul style="list-style-type: none"> • Definido como um estado de ausência de responsividade cognitiva e motora. • O EME não convulsivo pode ser diagnosticado erroneamente como coma.[12] A distinção é crucial, pois o coma geralmente é irreversível, enquanto o EME não convulsivo em geral é tratável. 	<ul style="list-style-type: none"> • O EEG pode ser muito útil na distinção entre o coma e o EME não convulsivo. Entretanto, certos padrões periódicos do EEG podem apresentar dificuldade para serem diferenciados dos padrões ictais. Esses padrões do EEG são comumente observados no coma hepático ou pós-anóxico. • A realização de EEGs em todos os pacientes com um diagnóstico presumido de coma é altamente recomendada.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento do estado de mal epiléptico (EME) convulsivo, o tipo mais comum de EME, deve ser iniciado imediatamente para evitar dano neurológico e morte. O EME convulsivo é considerado uma emergência neurológica, pois apresenta um risco elevado de mortalidade e morbidade. A duração prolongada do EME convulsivo também está correlacionada a uma refratariedade maior em relação à terapia, implicando em um pior desfecho. Os principais objetivos do tratamento agudo incluem a cessação da atividade convulsiva e a proteção das vias aéreas; as complicações devem ser evitadas e tratadas. Condições subjacentes devem ser tratadas simultaneamente, sobretudo se contribuírem para o EME. O tratamento de outras formas do EME depende do subtipo diagnosticado.

Medidas de suporte

O tratamento deve ser concomitante à avaliação clínica e às investigações. O manejo do EME convulsivo e não convulsivo deve iniciar com medidas básicas de suporte à vida (vias aéreas, respiração, circulação, incapacidade e avaliação neurológica), como em qualquer outra emergência médica aguda.^[18]

As vias aéreas do paciente devem ser protegidas. Apesar de breve hipóxia, a maioria dos pacientes respira com eficiência durante o EME, se as vias aéreas estiverem desobstruídas. Manter as vias aéreas protegidas pode ser difícil durante a ocorrência de convulsões. O bloqueio neuromuscular é uma opção em casos extremos. Deve ser usado um medicamento de curta ação como o vecurônio. Bloqueadores neuromusculares de curta ação são preferíveis porque permitem a avaliação de convulsões persistentes imediatamente após a intubação.^[18]

Deve ser fornecido oxigênio a 100% através de cânula nasal ou máscara de não reinalação.

Os sinais vitais devem ser verificados:

- Deve ser usado o resfriamento passivo se a temperatura corporal exceder 40 °C (104 °F).^[19] No EME, a hipertermia é mais comumente resultante da atividade convulsiva que um sintoma secundário a infecções subjacentes.
- Se houver hipotensão, devem ser usados hidratação e vasopressores.

Deve ser estabelecido um acesso intravenoso e o sangue deve ser enviado para exames laboratoriais (função hepática, função renal, eletrólitos, cálcio, fósforo, magnésio, hemograma completo, toxicologia e níveis de medicamentos anticonvulsivantes séricos).^[20]

O nível de glicose sérica deve ser medido e a tiamina seguida de glicose devem ser administrados se houver preocupação sobre a deficiência de tiamina e hipoglicemia (por exemplo, suspeita de abuso de álcool).^{[18] [21]}

Em casos extremos de acidose, deve ser usado o bicarbonato.^[20]

EME convulsivo generalizado

A cascata de tratamento tem como objetivo interromper a ocorrência de convulsões clínicas e eletrográficas.

- O lorazepam intravenoso é a terapêutica inicial mais comumente utilizada.^[22] O diazepam intravenoso é uma alternativa ao lorazepam intravenoso; o midazolam intramuscular pode ser

administrado de forma rápida e é pelo menos tão seguro e eficaz quanto o lorazepam intravenoso para cessar convulsões no ambiente pré-hospitalar.[22] [23] O diazepam retal é uma alternativa, se não houver nenhum acesso intravenoso e o midazolam intramuscular não estiver disponível; este é comumente administrado para uso doméstico em epilepsias pediátricas.[24] Preparações intranasais ou bucais do midazolam estão se tornando amplamente disponíveis e são alternativas úteis para uso doméstico ou quando não houver acesso intravenoso disponível. Depressão da consciência e do estímulo respiratório dose-dependente pode resultar de benzodiazepínicos. Doses mais elevadas de benzodiazepínicos podem ser necessárias para eliminar o EME em pacientes que tomam benzodiazepínicos ou barbitúricos cronicamente (por causa de possível tolerância cruzada), com atenção ao fato de que pode haver exacerbação da depressão do SNC.

- Se os benzodiazepínicos não interromperem as convulsões, as próximas opções são a fenitoína, a fosfenitoína, o ácido valproico ou o levetiracetam.[18] [25] A infusão de fenitoína pode resultar em irritação venosa e em dano tecidual se o medicamento não diluído for administrado através de um cateter venoso de calibre pequeno. Além disso, uma complicação rara do uso intravenoso de fenitoína é a síndrome da luva púrpura: uma descoloração escura que se estende do local da injeção até o membro distal e que está associada a dor e inchaço. A fosfenitoína é um pró-fármaco da fenitoína hidrossolúvel que tem menos complicações relacionadas à infusão, mas é significativamente mais cara. Hipotensão e arritmias podem ocorrer como resultado da fenitoína e da fosfenitoína em altas taxas de infusão.
- Se as doses acima não interromperem o EME, poderão ser administradas doses adicionais do medicamento anticonvulsivante intravenoso (ou seja, fenitoína, fosfenitoína, ácido valproico ou levetiracetam).
- Se o EME persistir, pode-se administrar o fenobarbital. Entretanto, se a duração do EME for prolongada, essa etapa é às vezes omitida, dando-se início então à anestesia geral.[26] Vale ressaltar que a depressão dose-dependente da consciência e o estímulo respiratório podem decorrer do uso de benzodiazepínicos e barbitúricos.
- Se o EME persistir, a próxima etapa é entubar e iniciar a anestesia geral. O paciente deve ser ventilado e colocado em monitoramento contínuo com EEG enquanto a anestesia geral é iniciada. As doses de manutenção de anticonvulsivantes devem ser mantidas. O midazolam e o propofol são os melhores agentes iniciais para anestesia geral.[27] Mas outros agentes podem ser utilizados, inclusive o pentobarbital e o tiopental (nota: o pentobarbital é um metabólito ativo do tiopental).[28]

O monitoramento contínuo com EEG deve ser solicitado em pacientes que:

- Recebem bloqueadores neuromusculares de ação prolongada
- Receberam doses iniciais de anticonvulsivantes, mas permanecem inconscientes
- Apresentam EME refratário que requer terapia mais prolongada.

O EEG deve ser verificado frequentemente e a dose do agente anestésico deve ser ajustada.

- Desfecho primário: cessação da descarga ictal do EEG.
- Desfecho secundário: padrão de surto-supressão (se a pressão arterial estiver estável).

O agente anestésico geral deve ser reduzido gradualmente após uma duração mínima de 12 horas. Se houver reincidência clínica ou eletrográfica das convulsões, a infusão deve ser reintroduzida por outras 12 a 24 horas.

Se houver hipotensão, dopamina ou dobutamina devem ser usadas como tratamento de suporte.

EME não convulsivo

Generalizado ou focal com consciência comprometida:

- Mesma abordagem do EME generalizado. Em crianças, pode-se usar o ácido valproico em vez de fenobarbital.[29] [30] [31]

Ausência:

- O lorazepam, o diazepam ou o ácido valproico administrados por via intravenosa são as intervenções de primeira linha. Outras opções incluem midazolam intramuscular ou intravenoso ou clobazam oral.[24] [29] [30] [32] Há relatos também de que o levetiracetam intravenoso e a lacosamida intravenosa eliminam o estado de mal epiléptico com crise de ausência.[33] [34] A fenitoína e a fosfenitoína não devem ser usadas.

EME focal consciente

As possíveis causas do EME focal consciente (antigamente, EME parcial simples) são numerosas, e o tratamento deve ser orientado pela etiologia subjacente. O uso de anticonvulsivantes constitui a intervenção de primeira linha. Eles irão interromper as convulsões focais ou, pelo menos, ajudar a impedir sua propagação. Alguns médicos preferem o uso de fenitoína e fenobarbital primeiro, mas outro anticonvulsivante pode ser usado.

O EME focal consciente é raramente considerado uma emergência médica. Entretanto, deve-se observar que o EME focal consciente ocasionalmente pode ser intensamente debilitante; nesse caso, justifica-se uma intervenção agressiva. Exames de imagens cranioencefálicas podem revelar uma lesão estrutural que explica a origem dessas convulsões. No caso de lesões farmacorresistentes ou estruturais, é altamente recomendada uma consulta neurológica.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
estado de mal epiléptico convulsivo generalizado		
	1a	cuidados de suporte + oxigênio
	mais	tiamina + glicose (se hipoglicêmico)
	mais	benzodiazepínico
	2a	fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam
	3a	fenobarbital
	4a	anestesia geral
estado de mal epiléptico não convulsivo		

Agudo (resumo)		
■ focal com consciência comprometida (parcial complexo): adultos	1a	cuidados de suporte + oxigênio
	mais	tiamina + glicose (se hipoglicêmico)
	mais	benzodiazepínico
	2a	fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam
	3a	fenobarbital
■ focal com consciência comprometida (parcial complexo): crianças	4a	anestesia geral
	1a	cuidados de suporte + oxigênio
	mais	glicose intravenosa (se hipoglicêmico)
	mais	benzodiazepínico
	2a	fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam + cuidados de suporte
■ de ausência	3a	anestesia geral
	1a	cuidados de suporte + oxigênio
	mais	glicose intravenosa (se hipoglicêmico)
	mais	anticonvulsivante
estado de mal epiléptico focal consciente (parcial simples)		
	1a	tratamento orientado pela etiologia subjacente

Opções de tratamento

Agudo

estado de mal epiléptico convulsivo
generalizado

1a cuidados de suporte + oxigênio

» Devem ser iniciadas medidas de suporte básico de vida, incluindo manter as vias aéreas desimpedidas, a administração de oxigênio a 100% por máscara ou cânula nasal, e a correção da hipotensão, da hipertermia, das anormalidades na glicose e nos eletrólitos, e da potencial deficiência de tiamina. O eletrocardiograma (ECG) deve ser monitorado.[18]

» O tratamento do EME, especialmente o EME convulsivo, sempre deve ser monitorado rigorosamente em um ambiente de cuidados intensivos. Isto se deve à possibilidade de a maioria dos medicamentos anticonvulsivantes deprimir os sistemas respiratório e cardiovascular.

mais tiamina + glicose (se hipoglicêmico)

Opções primárias

» **tiamina**: adultos: 100 mg por via intravenosa em dose única

-e-

» **glicose**: Crianças ≤2 anos de idade: (12.5% de glicose em água) 4 mL/kg em bolus intravenoso; crianças ≥2 anos de idade: (25% de glicose em água) 2mL/kg em bolus intravenoso; adultos: (50% de glicose em água) 50 mL em bolus intravenoso

» Em adultos hipoglicêmicos (glicose <60 mg/dL), deve-se, em primeiro lugar, administrar uma dose intravenosa de tiamina, seguida por um bolus intravenoso de glicose.[18] Em crianças, geralmente, a tiamina não é necessária.[18]

mais benzodiazepínico

Opções primárias

» **lorazepam**: 0.1 mg/kg (máximo de 4 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **diazepam**: 0.15 a 0.2 mg/kg (máximo 10 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

Agudo

OU

» **midazolam**: peso corporal 13-40 kg: 5 mg por via intramuscular em dose única; peso corporal >40 kg: 10 mg por via intramuscular em dose única

Opções secundárias

» **diazepam**: 0.2 a 0.5 mg/kg (máximo 20 mg/dose) por via retal em dose única

» Recomenda-se um benzodiazepínico se a convulsão persistir por 5 minutos ou mais.

» Normalmente, usa-se o lorazepam se houver acesso intravenoso, sendo o diazepam intravenoso uma alternativa. O midazolam intramuscular pode ser administrado de forma rápida e é seguro e eficaz no ambiente pré-hospitalar. O midazolam intramuscular pode ter eficácia superior em comparação com o lorazepam intravenoso em adultos com estado de mal epiléptico convulsivo sem acesso intravenoso estabelecido. O diazepam está disponível como gel retal e pode ser administrado se não houver acesso intravenoso e não for possível administrar o midazolam intramuscular.^[18] O midazolam intranasal ou oral também são alternativas, se disponíveis, e se não houver acesso intravenoso.

» Depressão da consciência e do estímulo respiratório dose-dependente pode resultar de benzodiazepínicos. Para o diazepam via retal, doses mais baixas podem ser necessárias em pacientes em tratamento de manutenção com barbitúricos (para evitar depressão excessiva do sistema nervoso central), e doses mais altas podem ser necessárias em pacientes em tratamento de manutenção com benzodiazepínicos (por causa da possível tolerância).

» Um estudo observacional demonstrou que um atraso de mais de 10 minutos na administração de benzodiazepínicos (após o início da convulsão) está associado a maior risco de mortalidade em crianças com EME. ^[35]

2a

fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam

Opções primárias

» **fosfenitoína**: 20 mg EP/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única

Agudo

As doses de fosfenitoína são expressadas como unidades equivalentes à fenitoína sódica (EP). Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **fenitoína**: 20 mg/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única. Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **ácido valproico**: 40 mg/kg (máximo 3000 mg/dose) por via intravenosa em dose única

OU

» **levetiracetam**: 60 mg/kg (máximo 4500 mg/dose) por via intravenosa em dose única

» Não há nenhuma terapia de segunda linha baseada em evidências ou preferencial. As opções são fosfenitoína, fenitoína, ácido valproico ou levetiracetam.

» A fosfenitoína e a fenitoína são igualmente eficazes. A fosfenitoína é um pró-fármaco hidrossolúvel da fenitoína. Ela é completamente convertida em fenitoína dentro de 10 a 15 minutos.

» Em um paciente com cateter venoso de calibre pequeno, a infusão de fenitoína pode resultar em irritação venosa e em dano tecidual. O acesso vascular com cateter de calibre maior está associado a menos complicações.

» Se a dose inicial não interromper o EME, doses adicionais do medicamento anticonvulsivante podem ser administradas.

3a fenobarbital

Opções primárias

» **fenobarbital**: 15 mg/kg por via intravenosa em dose única

» Na maioria dos casos, deve-se administrar fenobarbital se o EME persistir após o tratamento com benzodiazepínicos e fenitoína (ou outras terapias de segunda linha). Entretanto, se a duração do EME for prolongada, essa etapa é às vezes omitida, dando-se início então à anestesia geral.

Agudo

4a anestesia geral

Opções primárias

» **midazolam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

OU

» **propofol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

Opções secundárias

» **pentobarbital**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

» Se as convulsões continuarem apesar de tratamento farmacológico apropriado, deve-se realizar uma indução em sequência rápida com anestesia geral. O paciente deve ser ventilado e colocado em monitoramento contínuo com EEG enquanto a anestesia geral é iniciada. As doses de manutenção de medicamentos anticonvulsivantes devem ser mantidas.

» Midazolam e propofol são os melhores agentes iniciais, mas outros agentes também podem ser usados.

estado de mal epilético não convulsivo

■ focal com consciência comprometida (parcial complexo): adultos

1a cuidados de suporte + oxigênio

» Devem ser iniciadas medidas de suporte básico de vida, incluindo manter as vias aéreas desimpedidas, a administração de oxigênio a 100% por máscara ou cânula nasal, e a correção da hipotensão, da hipertermia, das anormalidades na glicose e nos eletrólitos, e da potencial deficiência de tiamina. O ECG do paciente deve ser monitorado.[18]

» O tratamento do EME sempre deve ser monitorado rigorosamente em um ambiente de cuidados intensivos, pois a maioria dos medicamentos anticonvulsivantes pode deprimir os sistemas respiratório e cardiovascular.

mais tiamina + glicose (se hipoglicêmico)

Opções primárias

» **tiamina**: 100 mg por via intravenosa em dose única

-e-

Agudo

» **glicose**: (50% de glicose em água) 50 mL em bolus intravenoso

» Em adultos hipoglicêmicos (glicose <60 mg/dL), deve-se, em primeiro lugar, administrar uma dose intravenosa de tiamina, seguida por um bolus intravenoso de glicose.[18]

mais

benzodiazepínico

Opções primárias

» **lorazepam**: 0.1 mg/kg (máximo de 4 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **diazepam**: 0.15 a 0.2 mg/kg (máximo 10 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **midazolam**: peso corporal 13-40 kg: 5 mg por via intramuscular em dose única; peso corporal >40 kg: 10 mg por via intramuscular em dose única

Opções secundárias

» **diazepam**: 0.2 a 0.5 mg/kg (máximo 20 mg/dose) por via retal em dose única

» Recomenda-se um benzodiazepínico se a convulsão persistir por 5 minutos ou mais.

» Normalmente, usa-se o lorazepam se houver acesso intravenoso, sendo o diazepam intravenoso uma alternativa. O midazolam intramuscular pode ser administrado de forma rápida e é seguro e eficaz no ambiente pré-hospitalar. O midazolam intramuscular pode ter eficácia superior em comparação com o lorazepam intravenoso em adultos com estado de mal epiléptico convulsivo sem acesso intravenoso estabelecido. O diazepam está disponível como gel retal e pode ser administrado se não houver acesso intravenoso e não for possível administrar o midazolam intramuscular.[18] O midazolam intranasal ou oral também são alternativas (se disponíveis) se não houver acesso intravenoso.

» Depressão da consciência e do estímulo respiratório dose-dependente pode resultar de benzodiazepínicos. Para o diazepam via retal, doses mais baixas podem ser necessárias

Agudo

em pacientes em tratamento de manutenção com barbitúricos (para evitar depressão excessiva do sistema nervoso central), e doses mais altas podem ser necessárias em pacientes em tratamento de manutenção com benzodiazepínicos (por causa da possível tolerância).

2a **fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam**

Opções primárias

» **fosfenitoína**: 20 mg EP/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única. As doses de fosfenitoína são expressadas como unidades equivalentes à fenitoína sódica (EP). Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **fenitoína**: 20 mg/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única. Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **ácido valproico**: 40 mg/kg (máximo 3000 mg/dose) por via intravenosa em dose única

OU

» **levetiracetam**: 60 mg/kg (máximo 4500 mg/dose) por via intravenosa em dose única

» Não há nenhuma terapia de segunda linha baseada em evidências ou preferencial. As opções são fosfenitoína, fenitoína, ácido valproico ou levetiracetam.

» A fosfenitoína e a fenitoína são igualmente eficazes. A fosfenitoína é um pró-fármaco hidrossolúvel da fenitoína. Ela é completamente convertida em fenitoína dentro de 10 a 15 minutos. Em um paciente com cateter venoso de calibre pequeno, a infusão de fenitoína pode resultar em irritação venosa e em dano tecidual. O acesso vascular com cateter de calibre maior está associado a menos complicações.

» Se a dose inicial não interromper o EME, doses adicionais do medicamento anticonvulsivante podem ser administradas.

3a **fenobarbital**

Agudo

Opções primárias

» **fenobarbital**: 15 mg/kg por via intravenosa em dose única

» Na maioria dos casos, deve-se administrar fenobarbital se o EME persistir após o tratamento com benzodiazepínicos e fenitoína (ou outras terapias de segunda linha). Entretanto, se a duração do EME for prolongada, algumas vezes essa etapa é dispensada e a anestesia geral é iniciada.

4a

anestesia geral

Opções primárias

» **midazolam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

OU

» **propofol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

Opções secundárias

» **pentobarbital**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

» Se as convulsões continuarem apesar de tratamento farmacológico apropriado, deve-se realizar uma indução em sequência rápida com anestesia geral.

» O paciente deve ser ventilado e colocado em monitoramento contínuo com EEG enquanto a anestesia geral é iniciada. As doses de manutenção de medicamentos anticonvulsivantes devem ser mantidas.

» Midazolam e propofol são os melhores agentes iniciais, mas outros agentes também podem ser usados.

■ **focal com consciência comprometida (parcial complexo): crianças**

1a

cuidados de suporte + oxigênio

» Devem ser iniciadas medidas de suporte básico de vida, incluindo manter as vias aéreas desimpedidas, a administração de oxigênio a 100% por máscara ou cânula nasal, e a correção da hipotensão, da hipertermia, das anormalidades na glicose e nos eletrólitos, e da potencial deficiência de tiamina. O ECG do paciente deve ser monitorado.[18]

» O tratamento do EME sempre deve ser monitorado rigorosamente em um ambiente

Agudo

de cuidados intensivos, pois a maioria dos medicamentos anticonvulsivantes pode deprimir os sistemas respiratório e cardiovascular.

mais glicose intravenosa (se hipoglicêmico)

Opções primárias

» **glicose**: crianças <2 anos de idade: (12.5% de glicose em água) 4 mL/kg em bolus intravenoso; crianças ≥2 anos de idade: (25% de glicose em água) 2mL/kg em bolus intravenoso

» Em crianças hipoglicêmicas (glicose <60 mg/dL), deve-se administrar um bolus intravenoso de glicose.[18]

mais benzodiazepínico

Opções primárias

» **lorazepam**: 0.1 mg/kg (máximo de 4 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **midazolam**: peso corporal 13-40 kg: 5 mg por via intramuscular em dose única; peso corporal >40 kg: 10 mg por via intramuscular em dose única

OU

» **diazepam**: 0.15 a 0.2 mg/kg (máximo 10 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

Opções secundárias

» **diazepam**: 0.2 a 0.5 mg/kg (máximo 20 mg/dose) por via retal em dose única

» Recomenda-se o uso de benzodiazepínicos se a convulsão persistir por 5 minutos ou mais.

» Dá-se preferência ao lorazepam se houver acesso intravenoso, sendo o diazepam intravenoso uma alternativa. O midazolam intramuscular é preferido se não houver acesso intravenoso. O diazepam está disponível como gel retal e pode ser administrado se não houver acesso intravenoso e não for possível administrar o midazolam intramuscular.[18]

» Depressão da consciência e do estímulo respiratório dose-dependente pode resultar de benzodiazepínicos. Para o diazepam retal,

Agudo

doses mais baixas podem ser necessárias em pacientes em tratamento de manutenção com barbitúricos (para evitar depressão excessiva do sistema nervoso central [SNC]) e doses mais altas podem ser necessárias em pacientes em tratamento de manutenção com benzodiazepínicos (por causa da possível tolerância).

» Um estudo observacional demonstrou que um atraso de mais de 10 minutos na administração de benzodiazepínicos (após o início da convulsão) está associado a maior risco de mortalidade em crianças com EME. [35]

2a **fosfenitoína/fenitoína ou ácido valproico ou levetiracetam + cuidados de suporte**

Opções primárias

» **fosfenitoína**: 20 mg EP/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única. As doses de fosfenitoína são expressadas como unidades equivalentes à fenitoína sódica (EP). Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **fenitoína**: 20 mg/kg (máximo 1500 mg/dose) por via intravenosa em dose única. Os sinais vitais e o ECG devem ser monitorados.

OU

» **ácido valproico**: 40 mg/kg (máximo 3000 mg/dose) por via intravenosa em dose única

OU

» **levetiracetam**: 60 mg/kg (máximo 4500 mg/dose) por via intravenosa em dose única

» Não há nenhuma terapia de segunda linha preferencial baseada em evidências. As opções são fosfenitoína, fenitoína, ácido valproico ou levetiracetam.

» A fosfenitoína e a fenitoína são igualmente eficazes. A fosfenitoína é um pró-fármaco hidrossolúvel da fenitoína. Ela é completamente convertida em fenitoína dentro de 10 a 15 minutos. Em um paciente com cateter venoso de calibre pequeno, a infusão de fenitoína pode resultar em irritação venosa e em dano tecidual.

Agudo

O acesso vascular com cateter de calibre maior está associado a menos complicações.

» Se a dose inicial não interromper o EME, doses adicionais do medicamento anticonvulsivante podem ser administradas.

3a anestesia geral

Opções primárias

» **midazolam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

OU

» **propofol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

Opções secundárias

» **pentobarbital**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose anestésica

» Se as convulsões continuarem apesar de tratamento farmacológico apropriado, deve-se realizar uma indução em sequência rápida com anestesia geral.

» O paciente deve ser ventilado e colocado em monitoramento contínuo com EEG enquanto a anestesia geral é iniciada. As doses de manutenção de medicamentos anticonvulsivantes devem ser mantidas.

» Midazolam e propofol são os melhores agentes iniciais, mas outros agentes também podem ser usados.

■ de ausência

1a cuidados de suporte + oxigênio

» Devem ser iniciadas medidas de suporte básico de vida, incluindo manter as vias aéreas desimpedidas, a administração de oxigênio a 100% por máscara ou cânula nasal, e a correção da hipotensão, da hipertermia, das anormalidades na glicose e nos eletrólitos, e da potencial deficiência de tiamina. O ECG do paciente deve ser monitorado.^[18]

» O tratamento do EME sempre deve ser monitorado rigorosamente em um ambiente de cuidados intensivos, pois a maioria dos medicamentos anticonvulsivantes pode deprimir os sistemas respiratório e cardiovascular.

mais glicose intravenosa (se hipoglicêmico)

Opções primárias

Agudo

mais

» **glicose**: Crianças ≤ 2 anos de idade: (12.5% de glicose em água) 4 mL/kg em bolus intravenoso; crianças ≥ 2 anos de idade: (25% de glicose em água) 2mL/kg em bolus intravenoso; adultos: (50% de glicose em água) 50 mL em bolus intravenoso

» Em crianças hipoglicêmicas (glicose < 60 mg/dL), deve-se administrar um bolus intravenoso de glicose.[18]

anticonvulsivante

Opções primárias

» **lorazepam**: 0.1 mg/kg (máximo de 4 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **diazepam**: 0.15 a 0.2 mg/kg (máximo 10 mg/dose) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida uma vez, se necessário

OU

» **ácido valproico**: 40 mg/kg (máximo 3000 mg/dose) por via intravenosa em dose única

Opções secundárias

» **midazolam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **clobazam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **levetiracetam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **lacosamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O lorazepam, o diazepam ou o ácido valproico por via intravenosa são opções adequadas se a convulsão não terminar depois da administração inicial dos cuidados de suporte.

» Outras opções incluem midazolam intramuscular ou intravenoso ou clobazam

Agudo

oral.[24] [29] [30] [32] Há relatos também de que o levetiracetam intravenoso e a lacosamida intravenosa eliminam o estado de mal epiléptico com crise de ausência.[33] [34]

» A fenitoína e a fosfenitoína não devem ser usadas.

estado de mal epiléptico focal consciente (parcial simples)**1a****tratamento orientado pela etiologia subjacente**

» Como as causas potenciais do EME parcial simples são numerosas, o tratamento deve ser orientado pela etiologia subjacente.

» O uso de anticonvulsivantes constitui a intervenção de primeira linha. Isso não irá interromper as convulsões focais, mas irá ajudar a impedir sua propagação. Alguns médicos preferem o uso de fenitoína e fenobarbital primeiro, mas pode ser usado outro anticonvulsivante.

Novidades

Topiramato

O topiramato bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes, intensifica a transmissão de ácido gama-aminobutírico (GABA), bloqueia os receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) de glutamato e inibe a anidrase carbônica. Foi considerado eficaz na interrupção do EME em alguns pacientes quando outros medicamentos falharam.[36]

benzodiazepínicos intranasais

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu ao spray nasal de diazepam estatuto de medicamento órfão para o tratamento de convulsões agudas múltiplas em todas as faixas etárias. Em um pequeno estudo retrospectivo de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) apresentando EME, o diazepam intranasal comparou-se favoravelmente à formulação intravenosa.[37] A administração intranasal de diazepam pode ser uma alternativa prática à administração convencional do medicamento agudo no EME, especialmente em pacientes sem acesso intravenoso. O midazolam intranasal também está em desenvolvimento.

Ganaxolona

Ganaxolona é um análogo sintético de alopregnanolona, um neuroesteroide endógeno que modula o neurotransmissor cerebral GABA. Em ensaios pré-clínicos, a ganaxolona intravenosa gerou resultados positivos no EME resistente a benzodiazepínicos.[38] O FDA concedeu a designação de medicamento órfão à ganaxolona intravenosa para o tratamento do EME.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes que estão se recuperando do estado de mal epiléptico (EME) devem ser acompanhados clinicamente e devem ser mantidos com anticonvulsivantes. Nenhum exame regular (por exemplo, eletroencefalograma [EEG]) é necessário, mas a verificação dos níveis séricos de anticonvulsivantes é comumente feita para orientar a titulação e avaliar a adesão.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser instruídos sobre os riscos do EME, e a importância da adesão ao tratamento com anticonvulsivantes deve ser reforçada. Diazepam retal pode ser prescrito para permitir uma intervenção mais rápida para convulsões prolongadas (5 a 10 minutos) ou para crises repetitivas sem recuperação da consciência.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
deficits neurológicos focais	curto prazo	baixa
Podem melhorar com o tempo.		
disfunção cognitiva (mais notadamente deficits de memória)	curto prazo	baixa
Menor probabilidade de melhorar com o tempo.		
problemas comportamentais	curto prazo	baixa
Menor probabilidade de melhorar com o tempo.		

Prognóstico

Preditores de mortalidade intra-hospitalar

Um estudo sobre o EME pediátrico indicou mortalidade intra-hospitalar de cerca de 3%.^[39] Uma taxa de letalidade similar, de 3.45%, foi relatada em um grande estudo de coorte de âmbito nacional que incluiu pacientes de todas as idades.^[40] Nesse estudo, os preditores de mortalidade incluíram idade avançada, índice de comorbidade mais elevado, uso de ventilação mecânica e lesão cerebral hipóxica. Estudos mais antigos relataram taxas de letalidade mais elevadas. Vários outros estudos revelaram que uma etiologia sintomática aguda (como acidentes vasculares cerebrais ou lesões pós-anóxicas) e maior duração do EME costumam prever um pior prognóstico. O EME relacionado a bebidas alcoólicas ou à baixa adesão terapêutica tem um desfecho mais favorável que o EME por outras causas, mas a recuperação desses pacientes geralmente é marcada por um estado pós-ictal prolongado.^{[10] [41]}

Acompanhamento em longo prazo

O acompanhamento em longo prazo é raramente estudado, mas um estudo constatou que 7 em cada 8 sobreviventes do EME refratário (tratados com protocolo padronizado com coma induzido com pentobarbital) permaneciam estáveis por uma média de 2.9 anos após a alta hospitalar.[42] Um relatório mais recente mencionou uma taxa de recorrência em 1 ano de 17% para o EME pediátrico.[39] Os pacientes em recuperação do EME geralmente continuam a apresentar deficit neurológico, especialmente de memória e em outras áreas cognitivas. Provavelmente, isso é secundário à lesão excitotóxica de um ou ambos os hipocampos.[43]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Diagnostic assessment of the child with status epilepticus

Publicado por: American Academy of Neurology; Child Neurology Society

Última publicação em: 2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Epilepsies: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2016

EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults

Publicado por: European Federation of Neurological Societies

Última publicação em: 2010

Artigos principais

- Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, et al. Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment. New York, NY: Raven Press; 1983:15-35.
- Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. Neurology. 1990 May;40(5 suppl 2):S9-S13.
- Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. J Child Neurol. 2007 May;22(5 suppl):S9-S13.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. [Texto completo](#)
- Cascino GD. Generalized convulsive status epilepticus. Mayo Clin Proc. 1996 Aug;71(8):787-92.
- Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. Neurology. 2003 Jan 28;60(2):332-4.
- Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. Neurology. 2007 Aug 28;69(9):886-93.

Referências

1. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia. 1999 Jan;40(1):120-2.
2. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med. 1998 Apr 2;338(14):970-6.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522-30. [Texto completo](#)
4. International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981 Aug;22(4):489-501.
5. Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, et al. Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment. New York, NY: Raven Press; 1983:15-35.
6. 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. 2015 Oct;56(10):1515-23. [Texto completo](#)

7. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol.* 2007 Apr;6(4):329-39.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MG, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):676-85. [Texto completo](#)
9. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ.* 2005 Sep 24;331(7518):673-7.
10. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology.* 1990 May;40(5 suppl 2):S9-S13.
11. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):1029-35.
12. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol.* 2007 May;22(5 suppl):S9-S13.
13. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005 Mar;128(pt 3):454-71.
14. Meldrum BS, Vigouroux RA, Rage P, et al. Hippocampal lesions produced by prolonged seizures in paralyzed artificially ventilated baboons. *Experientia.* 1973 May 15;29(5):561-3.
15. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia.* 1993 Nov-Dec;34(6):1033-7.
16. Shinnar S. Who is at risk for prolonged seizures? *J Child Neurol.* 2007 May;22(5 suppl):S14-S20.
17. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1999 Jul;16(4):314-22.
18. Glauser T, Shinnar S, Gloss D. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. [Texto completo](#)
19. Cascino GD. Generalized convulsive status epilepticus. *Mayo Clin Proc.* 1996 Aug;71(8):787-92.
20. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol.* 2007 Sep 17;339(12):792-8.
21. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs.* 2005;19(9):759-68.
22. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al; Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998 Sep 17;339(12):792-8. [Texto completo](#)

23. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600. [Texto completo](#)
24. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007 Dec;9(4):353-412.
25. Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):464-71.
26. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988 Feb;38(2):202-7.
27. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1417-25.
28. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1249-51.
29. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol*. 2007 Oct;22(10):1191-7.
30. Olsen KB, Tauboll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;187:51-4.
31. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007 Sep;16(6):527-32.
32. Korff CM, Nordli DR Jr. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Sep;3(9):505-16. [Texto completo](#)
33. Altenmüller DM, Kühn A, Surges R, et al. Termination of absence status epilepticus by low-dose intravenous levetiracetam. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1289-90. [Texto completo](#)
34. d'Orsi G, Pacillo F, Trivisano M2, et al. Lacosamide in absence status epilepticus. *Seizure*. 2014 May;23(5):397-8. [Texto completo](#)
35. Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 22.
36. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):332-4.
37. Inokuchi R, Ohashi-Fukuda N, Nakamura K, et al. Comparison of intranasal and intravenous diazepam on status epilepticus in stroke patients: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(7):e555. [Texto completo](#)

38. Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, et al. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1870-4. [Texto completo](#)
39. Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand*. 2007 Apr;115(4 suppl):S21-4.
40. Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):886-93.
41. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):931-40.
42. Yaffe K, Lowenstein DH. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology*. 1993 May;43(5):895-900.
43. Jambaque I, Hertz-Pannier L, Mikaeloff Y, et al. Severe memory impairment in a child with bihippocampal injury after status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Mar;48(3):223-6. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Ronald P. Lesser, MD

Professor of Neurology and Neurosurgery

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: RPL's wife holds shares in Abbott Laboratories, which makes Depakote, a brand formulation of valproate/divalproex. RPL holds shares in Abbvie, Express Scripts, Halgene, Halyard Health, Hospira, Johnson and Johnson (which makes Topamax, a brand formulation of topiramate), Merck and Company, and Pfizer (which makes Dilantin and Cerebyx, brand formulations of phenytoin and fosphenytoin, respectively).

Emily Johnson, MD

Assistant Professor of Neurology

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: EJ declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Ronald P. Lesser and Dr Emily Johnson would like to gratefully acknowledge Dr Mohammad Koubeissi and Dr Nabil Azar, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: NJA declares that he has no competing interests. MZK declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Yvonne Hart, MBBS

Consultant Neurologist

John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: YH has been reimbursed by UCB Pharma Ltd, Janssen-Cilag Ltd, Pfizer Ltd, and Eisai Ltd for attending conferences; has taught at meetings sponsored by the above companies and by GlaxoSmithKline Services Unlimited; and has received payment for advisory board work from UCB Pharma Ltd, Janssen-Cilag Ltd, Eisai Ltd, and GlaxoSmithKline Services Unlimited.