LEVETIRACETAM, VALPROATO OU FOSFENITOÍNA NO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO PERSISTENTE APÓS BENZODIAZEPÍNICO

LEVETIRACETAM, VALPROATE, OR FOSPHENYTOIN FOR BENZODIAZEPINE-REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS

LEVETIRACETAM, VALPROATO O FOSFENITOÍNA EN EL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO PERSISTENTE TRAS BENZODIAZEPÍNICO

10.56238/IIMedCientifica-104

Caroline Genaro Rodrigues
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
E-mail: carol_cgrodrigues@hotmail.com

Isadora Kennes Rojão
Instituição: Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA)
E-mail: Isadorakennes@gmail.com

Amanda Soares do Amaral
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)
E-mail: amanda.10amaral@hotmail.com

Sérgio Manoel Vasconcelos da Rocha
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)
E-mail: sergiomv97@hotmail.com

Júlia Simões
Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)
E-mail: Juulia.simoess@gmail.com

Ana Julia Apolinário Bellini
E-mail: ana.juliaa.bellini@gmail.com

Marina Carpentieri Ramos
Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)
E-mail: mcramos100@gmail.com

Georgia Boyago Theobaldo
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
E-mail: gbtheobaldo@uniara.edu.br

Lília Maria Machado Bersi
Instituição: Hospital das Clínicas de Marília - Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)
E-mail: lilia.bersi@hotmail.com

Gabriela Dorigon Tagliatelli
Instituição: Hospital das Clínicas de Marília - Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)
E-mail: gabriela_dt@outlook.com

Bruno Tolentino Foroni
Instituição: Hospital das Clínicas de Marília - Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)
E-mail: bruno_t.foroni@hotmail.com

Giovana Reina Paini
Instituição: Hospital das Clínicas de Marília - Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)
E-mail: gipaini@hotmail.com

RESUMO
INTRODUÇÃO: O estado de mal epiléptico convulsivo persistente após dose adequada de benzodiazepínico exige rápida administração de um fármaco de segunda linha. Levetiracetam, valproato e fosfenitoína são as principais alternativas, mas a escolha ideal permanece discutida. OBJETIVO: Comparar eficácia e segurança de levetiracetam, valproato e fosfenitoína no estado de mal epiléptico refratário ao benzodiazepínico. METODOLOGIA: Realizou-se revisão narrativa estruturada no PubMed, priorizando diretriz, ensaios clínicos randomizados e metanálise que compararam os fármacos utilizados como segunda linha. RESULTADOS E DISCUSSÃO: O ensaio ESETT demonstrou cessação das crises e melhora do nível de consciência em aproximadamente metade dos pacientes, sem superioridade significativa entre levetiracetam, fosfenitoína e valproato. Resultados pediátricos e ensaios comparando levetiracetam à fenitoína também não estabeleceram vantagem consistente de eficácia. A escolha deve considerar comorbidades, interações, risco cardiovascular, doença hepática e facilidade de administração. CONCLUSÃO: Os três fármacos são opções válidas após benzodiazepínico, e a seleção deve ser individualizada em vez de baseada em suposta superioridade universal.

Palavras-chave: Estado de Mal Epiléptico. Levetiracetam. Valproato. Fosfenitoína. Benzodiazepínicos.

ABSTRACT
INTRODUCTION: Persistent convulsive status epilepticus after adequate benzodiazepine dosing requires rapid administration of a second-line drug. Levetiracetam, valproate, and fosphenytoin are the main alternatives, but the ideal choice remains debated. OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of levetiracetam, valproate, and fosphenytoin in benzodiazepine-refractory status epilepticus. METHODOLOGY: A structured narrative review was conducted on PubMed, prioritizing guidelines, randomized clinical trials, and meta-analyses that compared the drugs used as second-line agents. RESULTS AND DISCUSSION: The ESETT trial demonstrated seizure cessation and improvement in level of consciousness in approximately half of the patients, with no significant superiority among levetiracetam, fosphenytoin, and valproate. Pediatric results and trials comparing levetiracetam to phenytoin also did not establish a consistent efficacy advantage. The choice should consider comorbidities, interactions, cardiovascular risk, liver disease, and ease of administration. CONCLUSION: All three drugs are valid options after benzodiazepine, and selection should be individualized rather than based on supposed universal superiority.

Keywords: Status Epilepticus. Levetiracetam. Valproate. Fosphenytoin. Benzodiazepines.

RESUMEN
INTRODUCCIÓN: El estado de mal epiléptico convulsivo persistente después de una dosis adecuada de benzodiacepinas requiere la administración rápida de un fármaco de segunda línea. El levetiracetam, valproato y fosfenitoína son las principales alternativas, pero la opción ideal sigue siendo debatida. OBJETIVO: Comparar la eficacia y seguridad del levetiracetam, valproato y fosfenitoína en el estado de mal epiléptico refractario a benzodiacepinas. METODOLOGÍA: Se realizó una revisión narrativa estructurada en PubMed, priorizando directrices, ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis que compararon los fármacos utilizados como agentes de segunda línea. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: El ensayo ESETT demostró cese de crisis y mejora del nivel de conciencia en aproximadamente la mitad de los pacientes, sin superioridad significativa entre levetiracetam, fosfenitoína y valproato. Los resultados pediátricos y ensayos que compararon levetiracetam con fenitoína tampoco establecieron una ventaja de eficacia consistente. La selección debe considerar comorbilidades, interacciones, riesgo cardiovascular, enfermedad hepática y facilidad de administración. CONCLUSIÓN: Los tres fármacos son opciones válidas después de benzodiacepinas, y la selección debe individualizarse en lugar de basarse en una supuesta superioridad universal.

Palabras clave: Estado de Mal Epiléptico. Levetiracetam. Valproato. Fosfenitoína. Benzodiacepinas.

1 INTRODUÇÃO

O estado de mal epiléptico convulsivo é uma emergência neurológica na qual o tratamento deve ser iniciado rapidamente para reduzir morbidade e risco de refratariedade (GLAUSER *et al.*, 2016). Os benzodiazepínicos constituem a primeira linha, mas a persistência da atividade convulsiva exige um medicamento antiepiléptico de segunda linha administrado sem atraso desnecessário (GLAUSER *et al.*, 2016).

Levetiracetam, valproato e fosfenitoína são amplamente utilizados nessa etapa e apresentam perfis farmacológicos distintos, o que torna relevante comparar eficácia e segurança em vez de presumir equivalência clínica absoluta (KAPUR *et al.*, 2019; CHAMBERLAIN *et al.*, 2020). O objetivo desta revisão foi comparar levetiracetam, valproato e fosfenitoína no estado de mal epiléptico persistente após benzodiazepínico e identificar fatores práticos para escolha do fármaco (WANG *et al.*, 2023).

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa estruturada realizada em setembro de 2026. Foram pesquisados no PubMed os termos “Status Epilepticus”, “Benzodiazepine Refractory”, “Levetiracetam”, “Valproate”, “Fosphenytoin”, “Phenytoin” e “Second-Line Treatment”.

Foram incluídos diretriz baseada em evidências, ensaios clínicos randomizados e metanálise diretamente relacionados ao tratamento de segunda linha. Todas as referências utilizadas estão indexadas no PubMed.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ESETT comparou diretamente levetiracetam, fosfenitoína e valproato em pacientes com estado de mal epiléptico convulsivo refratário ao benzodiazepínico e encontrou sucesso do desfecho primário em 47%, 45% e 46%, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (KAPUR *et al.*, 2019). A análise do ESETT por faixa etária demonstrou resultados semelhantes em crianças, adultos e idosos, sem evidência de que um dos três medicamentos apresente superioridade consistente em qualquer grupo etário (CHAMBERLAIN *et al.*, 2020).

Em pediatria, o ensaio EcLiPSE não demonstrou superioridade significativa do levetiracetam sobre a fenitoína para cessação das crises, embora tenha reforçado a viabilidade do levetiracetam como alternativa de segunda linha (LYTTLE *et al.*, 2019). O estudo ConSEPT também não encontrou

diferença estatisticamente significativa entre levetiracetam e fenitoína na interrupção clínica do estado de mal epiléptico em crianças (DALZIEL *et al.*, 2019).

Metanálise de ensaios randomizados comparando levetiracetam e valproato confirmou taxas semelhantes de cessação das crises, admissão em terapia intensiva, eventos adversos e mortalidade (WANG *et al.*, 2023). Diante da eficácia comparável, a escolha deve considerar o contexto clínico, pois o levetiracetam apresenta poucas interações e administração simples, o valproato exige cautela em doença hepática e condições mitocondriais, e a fosfenitoína requer atenção a hipotensão e distúrbios de condução cardíaca (GLAUSER *et al.*, 2016; KAPUR *et al.*, 2019).

A ausência de resposta a qualquer uma dessas opções deve levar à rápida reavaliação diagnóstica e progressão para protocolos de estado de mal epiléptico refratário, evitando múltiplos atrasos sequenciais entre as etapas terapêuticas (GLAUSER *et al.*, 2016).

4 CONCLUSÃO

Levetiracetam, valproato e fosfenitoína apresentam eficácia global semelhante como segunda linha no estado de mal epiléptico persistente após benzodiazepínico.

Nenhum dos três deve ser considerado universalmente superior. A seleção deve ser rápida e individualizada conforme comorbidades, interações medicamentosas, contraindicações e experiência institucional.

REFERÊNCIAS

CHAMBERLAIN, J. M. *et al.* Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. The Lancet, v. 395, n. 10231, p. 1217-1224, 2020.

DALZIEL, S. R. *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. The Lancet, v. 393, n. 10186, p. 2135-2145, 2019.

GLAUSER, T. *et al.* Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults. Epilepsy Currents, v. 16, n. 1, p. 48-61, 2016.

KAPUR, J. *et al.* Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 22, p. 2103-2113, 2019.

LYTTLE, M. D. *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. The Lancet, v. 393, n. 10186, p. 2125-2134, 2019.

WANG, S. *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam versus valproate in patients with established status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. Heliyon, v. 9, n. 2, e13380, 2023.