

PROFILAXIA INTERMITENTE NA CONVULSÃO FEBRIL COM DIAZEPAM VIA ORAL

MARILISA M. GUERREIRO * — MARISTELA COSTA ** — M. ANGELA BELLOMO **
SÍLVIA H. SABINO ** — EDNÉA A. SILVA *** — ANNA E. SCOTONI ***

RESUMO — Apresentamos a profilaxia intermitente com diazepam via oral como opção de tratamento para convulsão febril. Justificamos essa proposta diante dos importantes efeitos colaterais que ocorrem com as duas medicações classicamente usadas na profilaxia contínua (fenobarbital e valproato). Foram tratados 19 pacientes. Obtivemos resultados favoráveis, pois apenas um caso apresentou recorrência de convulsão febril em vigência de dose adequada do diazepam. Houve efeitos colaterais transitórios em 36,8% da nossa casuística.

PALAVRAS-CHAVE: convulsão febril, profilaxia medicamentosa intermitente, diazepam (via oral).

Intermittent prophylaxis in febrile seizures with oral diazepam

SUMMARY — Intermittent prophylaxis with oral diazepam is presented as an optional treatment for febrile seizures. This proposition is justified by the severe side effects of the currently used chronic anticonvulsant drug therapy in febrile seizures (phenobarbital and valproate). Nineteen patients aged between 3 months and 5 years were treated. They had either simple or complex febrile seizures. Sixteen patients had at least one prognostic factor for recurrence of febrile seizures: first febrile seizure before 15 months of age, positive family history for epilepsy or febrile seizures, occurrence of a complex febrile seizure or abnormal neurological examination. Three patients had none (cases 8, 12 and 13). We recommended 2.5mg b.i.d. for children younger than 12 months, 5mg b.i.d. for children older than 12 months and younger than 3 years, and 7.5 b.i.d. for children older than 3 years. The results showed that only one patient had febrile convulsions while taking adequate diazepam dosage. Transient side effects occurred in 36.8% of the cases.

KEY WORDS: febrile seizures, intermittent drug prophylaxis, diazepam (oral administration).

Convulsão febril ocorre na infância, geralmente entre os 3 meses e 5 anos de idade, associada a febre e na ausência de infecção intracraniana ou de outra causa neurológica definida, excluindo-se as crianças que tenham tido previamente convulsões afebris. Convulsões febris não devem ser confundidas com epilepsia, que se caracteriza por crises epiléticas afebris recorrentes^{6,11,14}. A primeira convulsão febril ocorre em média aos 23 meses. Geralmente é única, tem duração menor que 5 minutos e costuma ser tônico-clônica generalizada (convulsão febril simples); pode, no entanto, durar mais que 15 minutos e/ou ser focal e/ou recorrer em 24 horas (convulsão febril complexa ou complicada)¹². A maioria dos autores concorda em que crianças normais que apresentem convulsão febril simples, independente do número de crises, não precisam receber tratamento^{6,7,13}. Propõem a profilaxia anticonvul-

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo: * Professor Assistente; ** Aluna do 6º ano; *** Pós-Graduada.

Dra. Marilisa M. Guerreiro — Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP - Caixa Postal 6111 - 13081 Campinas SP - Brasil.

sivante nas seguintes condições: na presença de desenvolvimento neurológico anormal; quando a convulsão febril é complicada ou seguida por anormalidades neurológicas transitórias ou persistentes; ou quando há história familiar imediata de epilepsia.

Feita a opção por tratamento, há atualmente duas escolhas: profilaxia contínua com fenobarbital ou valproato e profilaxia intermitente com diazepam. Como as duas medicações empregadas na profilaxia contínua apresentam evidentes e importantes efeitos colaterais^{1,5,10,15}, a profilaxia intermitente com diazepam parece a melhor opção⁴. Entretanto, os registros da literatura^{8,10} que apresentam esta alternativa propõem o uso do diazepam via retal, apresentação não disponível em nosso meio.

Realizamos este estudo com a finalidade de avaliar o efeito do diazepam via oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Fizeram parte da nossa casuística todas as crianças entre 3 meses e 5 anos que apresentaram convulsão febril e que procuraram atendimento médico no Ambulatório de Epilepsia Infantil do Hospital das Clínicas da UNICAMP, no período de novembro-1989 a maio-1991. Todas as crianças foram seguidas prospectivamente. Nosso protocolo propõe o seguimento dos casos por tempo mínimo de 24 meses; portanto, continuamos acompanhando-os. Foram incluídas convulsões febris simples ou complicadas, independentes dos antecedentes pessoais ou neurológicos, sendo excluídas aquelas precedidas por crises epilépticas afebris.

Nos casos que chegaram já recebendo tratamento, em geral fenobarbital, procedemos da seguinte maneira: explicamos aos pais os benefícios da troca de tratamento e, se concordassem, fazíamos a retirada lenta da profilaxia contínua, no intervalo de 1 a 2 meses. Introduzimos a profilaxia intermitente com diazepam via oral imediatamente, pois a profilaxia contínua estava em subdose em três pacientes (casos 5, 9 e 17) e três deles não se encontravam controlados com esse regime terapêutico, apesar de receberem doses adequadas (casos 14, 15 e 19). O outro paciente (caso 11) apresentava indicação de troca de medicação por causa de efeito colateral do fenobarbital (hiperatividade).

Os pais foram orientados para o uso de diazepam via oral nas seguintes doses: 5 mg ao dia para crianças até 12 meses; 10 mg ao dia para crianças de 1 a 3 anos; e, 15 mg ao dia para crianças de 3 a 5 anos, dividindo a dose em duas tomadas diárias⁹. Orientamos para a introdução da medicação ao primeiro sinal de febre, mantendo-a até a certeza do controle completo do processo infeccioso (geralmente por 2 ou 3 dias consecutivos), quando então deveria ser suspensa. Também orientamos para que os antitérmicos habitualmente usados fossem ministrados como de costume e para que a criança fosse levada ao pediatra para ser consultada. Se houvesse eventual indicação de outras medicações, como por exemplo antibióticos, esses deveriam ser dados normalmente, seguindo a orientação pediátrica.

Nenhum exame complementar fez parte de nosso protocolo. Entretanto, a maioria dos pacientes foi submetida à realização de eletrencefalograma. Outros exames complementares foram solicitados conforme se julgou necessário, por exemplo: potencial evocado auditivo, na suspeita de hipoacusia; tomografia computadorizada craniana, no paciente que apresentava macrocefalia.

Solicitamos retornos trimestrais ou antes, se eventualmente houvesse alguma intercorrência.

RESULTADOS

Os resultados representam a análise prévia de estudo que está em prosseguimento.

Atendemos 24 meninos e 13 meninas. As idades dos pacientes na primeira consulta variaram de 7 a 65 meses, com média de 31 meses. A primeira convulsão febril ocorreu entre 6 e 55 meses, com média de 22 meses.

Doze pacientes nunca retornaram; 25 o fizeram, com tempo médio de seguimento de 8 meses e média de retornos de 2,42 por caso. Dos pacientes acompanhados, 19 fizeram uso do diazepam e 6 não o usaram por não apresentarem quadro febril. Os 19 pacientes que usaram diazepam e retornaram ao ambulatório compõem o material a ser analisado. Os dados referentes a este grupo são apresentados na Tabela 1.

Sete pacientes fizeram uso prévio de anticonvulsivantes: 5 estavam em uso de fenobarbital; 1, valproato de sódio, já tendo usado fenobarbital; 1, fenitoína, já tendo usado fenobarbital. Os 7 pacientes foram controlados com diazepam.

Tabela 1. Características das 19 crianças tratadas com diazepam via oral.

Caso	IC	ICF	Sexo	S/C	Exame Neurológico	HF	HCF	TS	Febre nº	Medic nº	R	Efeitos Colaterais	Comentários
1	7m	6m	M	S	Macrocefalia Familiar	—	+	3m	2	1	0	Hiperatividade, Insônia	Uma convulsão febril no episódio que não tomou medicação
2	10m	10m	M	C	Normal	—	—	7m	4	4*	**	Apatia	* 3 vezes inadequadamente (subdose), 1 vez adequadamente; ** recorrência nas 3 doses inadequadas
3	1a3m	9m	M	S	Hipoacusia Neuro-sensorial	—	—	6m	2	2	0	—	—
4	1a4m	6m	F	C	Normal	—	—	6m	2	1	0	—	—
5	1a6m	1a4m	F	S	Normal	—	—	4m	1	1	0	—	Profilaxia anterior com fenobarbital em subdoses
6	1a6m	1a5m	M	C	Normal	—	—	4m	4	4	0	Sonolência Excessiva	—
7	1a10m	1a10m	M	S	Normal	—	+	4m	1	1*	+	—	* recorrência logo após a ingestão da medicação
8	2a3m	2a3m	M	S	Normal	—	—	11m	4	4	0	Discreta Sonolência	—
9	2a5m	1a3m	F	S	Normal	—	—	6m	1	1	0	—	Profilaxia anterior com fenobarbital em subdoses
10	2a6m	2a4m	M	C	Normal	—	—	18m	9	9*	+	—	* recorrência usando inadequadamente (subdose)
11	2a8m	1a2m	F	S	Hiperatividade, Estrabismo, Rubéola Congênita	—	+	11m	3	2	0	—	Profilaxia anterior com fenobarbital, com piora da hiperatividade
12	2a9m	2a9m	M	S	Normal	—	—	3m	4	4	0	—	—
13	2a10m	2a5m	M	S	Normal	—	—	7m	3	3	0	Sonolência Excessiva	—
14	2a10m	1a10m	M	C	Normal	—	—	6m	6	6	0	Apatia	Profilaxia anterior com fenobarbital: não controlado. Fenitoína: não controlado.
15	3a5m	12m	M	C	Normal	—	—	13m	6	3	0	—	Profilaxia com fenobarbital: não controlado
16	3a6m	6m	F	S	Normal	—	—	14m	8	7	0	Apatia	—
17	4a5m	8m	F	S	Normal	—	—	4m	1	1	0	—	Profilaxia anterior com fenobarbital em subdoses.
18	4a6m	2a	M	S	Normal	+	—	14m	2	2	0	—	—
19	4a9m	8m	M	S	Normal	—	—	3m	4	4	0	—	Profilaxia com fenobarbital e Valproato sem controle anterior.

IC, idade cronológica na 1ª consulta; ICF, idade cronológica na 1ª convulsão febril; S/C, tipo de crise: simples (S) ou complicada (C); HF, história familiar de epilepsia em pais ou irmãos; HCF, história familiar de convulsão febril; TS, tempo de seguimento, contando-se a partir da introdução de diazepam; Febre, número de episódios febris; Medic, número de episódios febris medicados; R, recorrência de convulsão febril.

Dos 19 casos em análise, apenas um teve recorrência tomando corretamente a medicação (caso 7). Outros dois pacientes apresentaram convulsões febris, porém não tinham feito uso adequado da medicação (diazepam) por falta de compreensão. Após o acerto da dose as crises não mais se repetiram. O único paciente que teve convulsão febril em uso correto de diazepam apresentava, como antecedente, um irmão com convulsão febril. Suas convulsões febris foram simples e não havia anormalidades neurológicas.

Encontramos os seguintes efeitos colaterais do diazepam: hiperatividade e insônia em 1 caso; sonolência excessiva em 2 casos: sonolência discreta em 1 caso; apatia em 3 casos. Os demais não tiveram qualquer queixa. Não houve dificuldade em se usar a medicação por causa de vômitos.

COMENTÁRIOS

A importância do tema convulsão febril é evidente, pois 2 a 5% da população infantil apresenta pelo menos uma convulsão febril nos primeiros 5 anos de vida^{7,14}. Encontramos predomínio de meninos (24:13) e média da primeira convulsão febril aos 22 meses, o que concorda com a literatura¹².

Classicamente, a profilaxia para convulsão febril é feita com fenobarbital ou valproato. Outras medicações como fenitoína ou carbamazepina não se mostraram eficazes em vários estudos realizados^{2,3,16}. O fenobarbital é a droga mais usada. Entretanto seu uso apresenta vários efeitos colaterais: hiperatividade, instabilidade emocional ou agressividade, distúrbios do sono, sonolência excessiva e eritema cutâneo^{1,10,15}. A diminuição da performance cognitiva após vários meses de uso representa desvantagem importante do fenobarbital, tendo sido demonstrado que após a retirada da droga o Q.I. não retorna aos valores normais⁵. Portanto, questiona-se a validade da profilaxia contínua com fenobarbital em entidade tão benigna quanto é a convulsão febril. A segunda escolha para a profilaxia contínua é valproato. Os efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais, sedação, ataxia e eritema cutâneo¹⁸. Uma complicação rara mas quase sempre fatal é hepatite fulminante, fato que limita seu uso principalmente em crianças pequenas¹. Isto também nos faz questionar a validade desta profilaxia contínua.

Pelas razões citadas, buscamos outra forma de tratamento e encontramos a proposta da profilaxia intermitente com diazepam feita há mais de 10 anos, evidenciando resultados favoráveis e comparáveis¹⁰ ou, mesmo, superiores¹⁷ aos resultados obtidos com fenobarbital em termos de eficácia. Entretanto, os autores utilizaram diazepam via retal, apresentação não disponível em vários países, o que limitou a maior propagação dessa profilaxia. Porter¹⁶ observou que os benzodiazepínicos atingem níveis plasmáticos protetores rapidamente, quando administrados via oral ou retal. Entretanto, alegou a necessidade do uso retal pois, em crianças com doenças agudas, a estase gástrica e os vômitos são frequentes.

Como não dispomos da apresentação de diazepam em supositórios e levando-se em conta a dificuldade do uso da solução contida em ampolas para emprego via retal, realizamos o presente estudo com a finalidade de apreciarmos o efeito do diazepam via oral. Nossos primeiros resultados foram aparentemente satisfatórios, pois apenas um paciente apresentou convulsão febril em vigência do tratamento adequado e mesmo aqueles que não estavam controlados com profilaxia contínua passaram a ter controle completo com diazepam. O único paciente que teve convulsão febril na vigência do tratamento apresentou-a logo após a ingestão da medicação, o que sugere, provavelmente, não ter havido tempo hábil para que o diazepam atingisse nível sérico adequado.

Após administração oral o diazepam é rapidamente absorvido no homem, atingindo máxima concentração sérica em aproximadamente 1 ou 2 horas¹⁸. A rápida elevação da temperatura com a impossibilidade do tratamento é causa apontada contra o uso da profilaxia intermitente^{10,17}. Entretanto, nossos resultados sugerem que este fato não ocorre com frequência. Problemas gástricos também não foram frequentes em nossos pacientes, pois não houve caso no qual vômitos prejudicassem a ingestão da droga. Não dispomos em nosso meio da apresentação líquida de diazepam, motivo pelo qual usamos comprimidos e programamos as dosagens segundo a faixa etária.

O benefício do tratamento na convulsão febril é a prevenção da sua recorrência. Assim, devemos levar em consideração os fatos de risco para ela; primeira convulsão febril em crianças menores de 15 meses, história familiar de epilepsia e/ou convulsão febril, ocorrência de convulsão febril complicada e presença de anormalidades neurológicas^{9,12}. A maioria dos nossos casos apresentou um ou mais destes fatores. Apenas três pacientes (casos 8, 12, e 13) não apresentavam qualquer fator de risco e não

precisariam de tratamento pelo seu baixo risco de recorrência, segundo as indicações da literatura. Entretanto, tratamos indiscriminadamente todas as crianças com convulsão febril, pois o tratamento não foi considerado anti-ético por não trazer efeitos colaterais de importância.

Nossos resultados justificam-se não só pela inclusão desses três casos mas, também, pelo pequeno tempo de seguimento (média de 7,5 meses entre as 19 crianças analisadas). Em contrapartida, nossos dados não são inadequados, pois tivemos média de 3,4 episódios febris por paciente. Além disso, sabemos que a recorrência, quando ocorre, acontece em cerca de metade dos casos nos primeiros 6 meses de acompanhamento¹².

Quanto aos efeitos colaterais do diazepam, encontramos: 1 paciente com hiperatividade e insônia, 2 com sonolência excessiva, 1 com sonolência discreta e 3 que ficaram apáticos. Efeitos colaterais, portanto, ocorreram em 36,8% dos nossos casos. Porém, foram transitórios e rapidamente desapareceram com a suspensão da medicação. Knudsen⁸ também observou que não há efeitos colaterais graves, registrando efeitos colaterais leves e transitórios em 65% de suas 152 crianças tratadas com diazepam via retal.

Finalmente, nossa casuística é pequena e não podemos encerrar o assunto. Entretanto, este estudo mostra uma nova opção no tratamento profilático de convulsão febril em nosso meio e serve de alerta contra o uso indiscriminado de fenobarbital para entidade tão benigna como a convulsão febril. Evidentemente, há críticas pertinentes, por não se tratar de trabalho duplo-cego, randomizado e controlado.

REFERÊNCIAS

1. Addy DP. Prophylaxis and febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1981, 56:81-83.
2. Antony JH. Drug treatment of recurrent febrile seizures. *AJDC* 1984, 138:507-508.
3. Antony JH, Hawke SHB. Phenobarbital compared with carbamazepine in prevention of recurrent febrile convulsions. *Am J Dis Child* 1983, 137:892-895.
4. Dianese G. Prophylaxis of febrile convulsions: searching for the best. *Arch Dis Child* 1986, 61:621-622.
5. Forwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990, 322:364-369.
6. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. *Pediatrics* 1980, 66:1009-1012.
7. Hauser WA. The natural history of febrile seizures. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 5.
8. Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* 1985, 106:487-490.
9. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short-term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985, 60:1045-1049.
10. Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Arch Dis Child* 1978, 53:660-663.
11. Millichap JG. The definition of febrile seizures. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 1.
12. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978, 61:720-727.
13. Nelson KB, Ellenberg JH. The role of recurrences in determining outcome in children with febrile seizures. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 19.
14. Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990, 27:127-131.
15. Pilgaard S, Hansen FJ, Perregaard P. Prophylaxis against febrile convulsions with phenobarbital. *Acta Pediat Scand* 1981, 70:67-71.
16. Porter RJ. Pharmacokinetic basis of intermittent and chronic anticonvulsant drug therapy in febrile seizures. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 107.
17. Thorn I. Prevention of recurrent febrile seizures: intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 119.
18. Wallace SJ. Prevention of recurrent febrile seizures using continuous prophylaxis: sodium valproate compared with phenobarbital. In Nelson KB, Ellenberg JH (eds): *Febrile Seizures*. New York: Raven Press, 1981, p 135.