

ESPASMOS EM FLEXÃO: ESTUDO CLÍNICO E ELETRENEFALOGRAFICO DE PACIENTES TRATADOS COM Ro 4-5360

MICHEL P. LISON *

DÉCIO MEGA **

Os espasmos em flexão da primeira infância foram definidos como entidade eletroclínica em 1952, quando Gibbs e Gibbs⁵ e, independentemente, Gastaut e Rémond⁴ constataram alterações eletrencefalográficas peculiares a êsses casos: a hipsarritmia ou disritmia maior.

Sorel e Dusaucy-Bauloye¹¹ relataram notável melhora dos espasmos em flexão e das alterações eletrencefalográficas em pacientes com hipsarritmia tratados com ACTH. Os resultados de Sorel e Dusaucy-Bauloye forem posteriormente confirmados por diversos autores, embora êste tratamento nem sempre evite seqüelas neurológicas graves (Marquezy e col.⁹). Markham⁸ relatou resultados favoráveis obtidos em crianças com crises mioclônicas maciças tratadas com um derivado da benzodiazepina, a 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-one. Gibbs e Anderson⁹ confirmaram, ulteriormente, os resultados de Markham.

Neesse sentido, apresentamos observações recentes de pacientes com espasmos em flexão tratados com Ro 4-5360 (Mogadon). Insistiremos particularmente sôbre a evolução eletrencefalográfica no decorrer dêste tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

O material consta de casos relativos a pacientes com espasmos em flexão, cujas idades variavam entre 4 meses e 3 anos.

Os registros eletrencefalográficos (EEG) foram feitos em aparelho Grass de 8 canais, com eletrodos colocados segundo a técnica internacional⁷. Os traçados foram obtidos em estado de vigília, sob ativação pela fotoestimulação intermitente e durante o sono, espontâneo ou induzido por barbitúrico. Todos os pacientes foram submetidos ao EEG dentro de um período não superior a dois dias antes do início do tratamento pelo Mogadon.

Iniciada a medicação, foram repetidos os exames depois de uma e duas semanas e, posteriormente, cada 30 dias. O seguimento eletrencefalográfico no caso 7

Departamento de Neurologia (Prof. J. Armbrust-Figueiredo) da Faculdade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo: * Professor Assistente; ** Instrutor.

Nota dos autores — Agradecemos a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo fornecimento do Ro 4-5360 (Mogadon).

não foi superior a duas semanas. Na análise dos resultados dos EEG consideramos os critérios estabelecidos por Samson-Dolfus¹⁰ para a caracterização da hipsarrítmia.

Utilizamos o medicamento sob a forma de comprimidos de 5 mg administrados 4 vezes ao dia. Iniciamos o tratamento com 5 ou 7,5 mg diários. As medicações anticonvulsivas usuais prescritas antes do tratamento com Mogadon foram mantidas ou diminuídas. Aumentamos apenas a dosagem de barbitúricos naqueles casos em que crises generalizadas ocorrem na vigência do tratamento benzodiazepínico.

Do ponto de vista clínico, o desenvolvimento psicomotor nunca foi satisfatório em 4 pacientes (casos 3, 4, 6 e 7). Nos três restantes o desenvolvimento foi normal até a época do aparecimento dos espasmos em flexão (casos 1 e 2) e de estado de mal epilético (caso 5).

Naqueles casos em que o desenvolvimento psicomotor mostrou-se alterado desde o nascimento, houve traumatismo de parto em dois (casos 3 e 6). Houve igualmente referência a trauma de parto nos casos 2 e 5, ocorrendo, nesse último, alterações do comportamento neonatal imediato. Em um (caso 5), aos 4 meses de idade surgiu febre elevada e estado de mal convulsivo, embora não tivesse sido feito, na ocasião, exame do líquido cefalorraqueano. Os espasmos em flexão surgiram sem causa aparente nos casos 1, 2, 4 e 7.

Além dos espasmos em flexão foram observadas outras manifestações convulsivas, antes do início do tratamento pelo Mogadon, em 6 pacientes. Tratava-se de crises tônicas generalizadas (casos 1 e 3), de clônias no hemicorpo direito (caso 2), de crises tônico-clônicas generalizadas, porém com ligeiro predomínio em um dos dimídios (casos 4 e 5) e de crise dimidiada isolada (caso 6).

O exame clínico revelou, além do retardo psicomotor evidente nos 7 casos, hipotonia em 3 (casos 3, 4 e 7) e microcefalia e hemiparesia espástica esquerda em um (caso 6).

Havia hipsarrítmia acompanhando os espasmos nos casos 1, 2, 3, 4 e 7.

Os casos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 foram submetidos a tratamento com anticonvulsivantes habituais antes do início da terapêutica benzodiazepínica. Esse tratamento sempre foi constituído pela associação de barbitúrico com anticonvulsivantes (primidone e/ou difenil-hidantoína). Os casos 2, 3 e 4 foram submetidos a tratamento com ACTH antes de terem sido medicados com Mogadon. Os intervalos entre o início dos espasmos em flexão e o início dos tratamentos com ACTH e Mogadon estão indicados no quadro 1.

Caso	Intervalo ACTH	Intervalo Mogadon
1	—	1 ano e 5 meses
2	3 meses	9 meses
3	1 mês	3 meses
4	2 meses	1 ano e 7 meses
5	—	1 mês
6	—	1 ano
7	—	5 dias

Quadro 1 — Intervalos entre o início dos espasmos em flexão e início dos tratamentos com ACTH e Mogadon.

O tempo de seguimento dos pacientes, enquanto tratados pelo Mogadon, está indicado no quadro 2.

Caso	Tempo de seguimento (semanas)
1	32
2	21
3	27
4	9
5	24
6	13
7	3

Quadro 2 — Duração do seguimento do tratamento com Mogadon.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — J. d'A. P., sexo feminino, branca, R.G. 69729, nascida em maio de 1964. O parto foi ligeiramente demorado, mas a criança chorou logo. Aos 8 meses, início de espasmos em flexão e, concomitantemente, de crises tônicas com desvio da cabeça e dos olhos, ora para a esquerda, ora para a direita. Tais crises se repetiam por mais de 20 vezes ao dia, havendo regressão rápida do desenvolvimento psicomotor. Desde o início da doença a criança foi medicada com diversos anti-convulsivantes, tendo sido associados barbitúricos (Luminaletas, Gardenalinas) com Mysoline e, posteriormente, com Comital; tomou igualmente Gammarr. Nenhuma das medicações instituídas teve influência favorável sobre as crises.

A paciente foi atendida na Clínica Neurológica em 13-6-66, quando o EEG revelou hipsarritmia (fig. 1 A). Início da administração do Mogadon (5 mg ao dia) dois dias depois, com ação nítida sobre os espasmos e as crises tônicas. Melhora

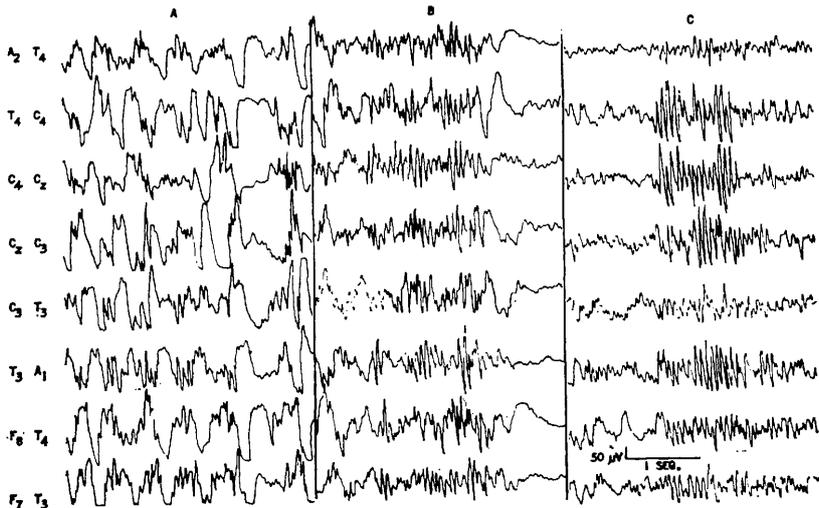


Fig. 1 — Caso 1. Em A, hipsarritmia antes do tratamento com Mogadon; em B e C, após uma e duas semanas de tratamento com Mogadon, agrupamento das alterações sob a forma de surtos de espículas síncronas.

rápida dos eletrencefalogramas, com diminuição dos elementos lentos irregulares e sincronização por ondas de amplitude uniforme, de 14-16 c/seg. (fig. 1B e 1 C). A suspensão do Mogadon em 28-6-66 acarretou piora clínica. Em 30-6-66 o EEG revelou, ao lado de surtos hipersíncronos de atividade rápida e ampla, o reaparecimento de atividade lenta e irregular (fig. 2 A). Renciciada a administração do

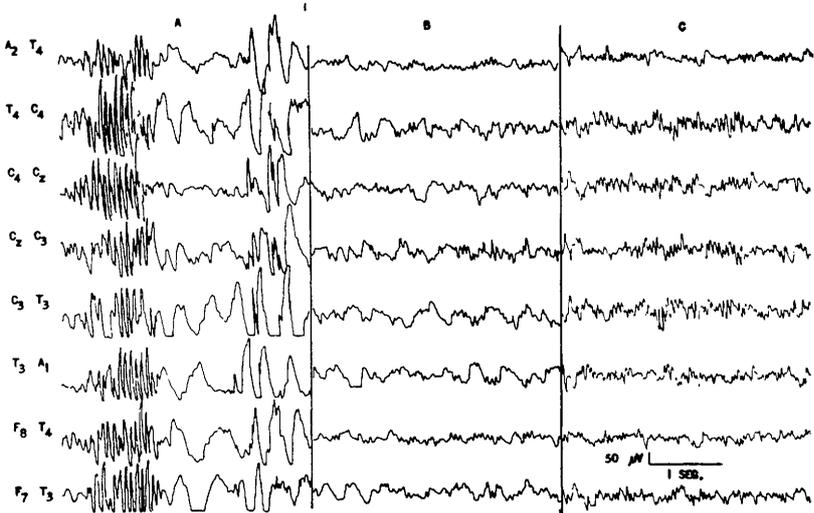


Fig. 2 — Caso 1. Em A, após dois dias de suspensão do Mogadon, reaparecimento de atividade lenta e irregular, havendo ainda alguns surtos de espículas síncronas de projeção difusa; em B e C, após 21 e 26 semanas de tratamento, melhora acentuada do ritmo de base e desaparecimento dos elementos paroxísticos difusos.

Mogadon em 1-7-66, na dosagem de 10 mg ao dia, houve melhora clínica e eletrencefalográfica. Em agosto, o traçado obtido em estado de vigília revelou complexos espícula-onda atípicos de projeção anterior, não influenciados pela fotoestimulação intermitente. Em novembro, com 12,5 mg de Mogadon ao dia, a paciente passou vários dias sem crises. Voltou a sentar-se. Os elementos rápidos hipersíncronos de elevado potencial diminuíram de frequência, sendo substituídos por períodos mais amplos de ritmos rápidos característicos de sono normal (fig. 2 B). Em dezembro, a paciente passou 10 dias sem crises, porém apresentou, a seguir, durante 4 dias, cerca de 2 ou 3 surtos de espasmos em flexão, além de uma crise tônica generalizada. O EEG manteve-se melhorado, surgindo em vigília, ondas de 3 c/seg ao nível das projeções anteriores (fig. 2 C). Em janeiro de 1967, tendo ficado três dias sem medicação, a criança voltou a apresentar crises tônicas, com ligeira piora eletrencefalográfica concomitante.

CASO 2 — C.A.M., sexo masculino, pardo, R.G. 64882, nascido em agosto de 1965, a termo, tendo demorado cerca de três minutos para chorar. Desenvolvimento psicomotor normal até os dois meses de idade. Início dos espasmos em flexão aos dois meses. Na mesma época surgiram crises caracterizadas por clonias localizadas na comissura labial, membro superior e membro inferior à direita. Regressão evidente do desenvolvimento neuromotor. Medicado com Luminaletas e Mysoline, houve ligeira melhora das crises dimidiadas; os espasmos em flexão, porém, não cederam, surgindo cerca de 15 surtos de 5 a 10 crises ao dia. Em novembro de 1965 foi constatada hirsarritmia; as alterações apresentavam tendência a se agrupar em surtos pseudoperiódicos durante o sono (fig. 3 A). Em 16 de janeiro de 1966 foi feito

tratamento com ACTH (40 U. por via endovenosa) durante 10 dias. Descansou 3 semanas, sendo administrada, a seguir, prednisona por via oral (5 mg ao dia) durante 30 dias. A seguir foi reiniciado o ACTH, 25 U. por via intramuscular durante 15 dias. Não houve melhora clínica. O EEG obtido em 24-3-66 revelou-se ainda muito alterado, porém os ritmos cerebrais estavam mais lentos e menos amplos do que em exame realizado antes do tratamento (fig. 3 B). Passou a receber Myso-

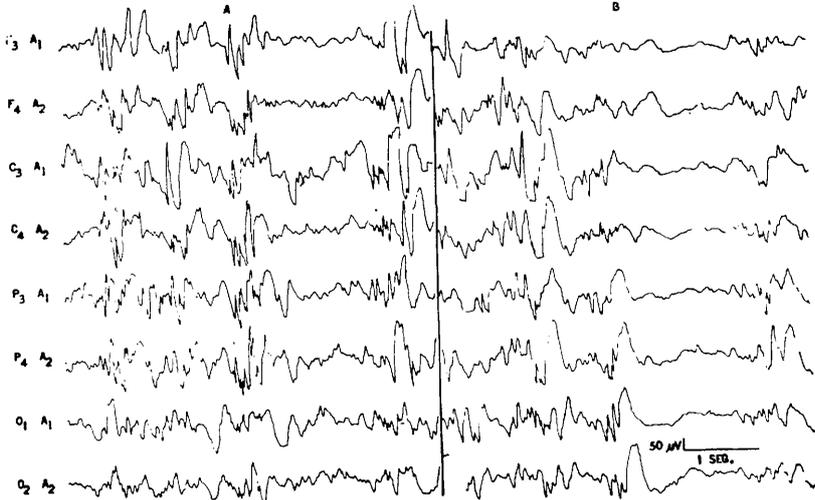


Fig. 3 — Caso 2. Em A, hipsarritmia antes do tratamento com ACTH; em B, após 9 semanas de tratamento com ACTH e prednisona, persistência das alterações difusas, ritmos cerebrais mais lentos.

line (375 mg), Gardenal (150 mg) e Epelin (50 mg) diariamente. Nenhuma melhora clínica resultou desse tratamento. EEG em 14 de julho revelou aspecto semelhante àquele realizado em novembro de 1965 (fig. 4 A).

Nessas condições o paciente foi internado, sendo iniciada a administração de Mogadon na dose de 5 mg ao dia. O Epelin foi suspenso, o Mysoline reduzido para 250 mg e o Gardenal para 100 mg. Desde o início desta terapêutica houve diminuição significativa dos espasmos em flexão. Sete dias após havia tendência à sincronização por espículas de amplitude mais uniforme, separadas por períodos de atividade irregular, de frequência predominantemente teta e delta (fig. 4 B). Em 15 dias houve acentuação da sincronização, com aparecimento, nos períodos interparoxísticos, de ondas de frequência alfa, de aspecto sinusóide de baixo potencial (fig. 4 C). Em agosto, o Mogadon foi aumentado para 10 mg ao dia. Com esta dosagem os espasmos que até então eram observados em número de 10 surtos de uma a duas crises ao dia, passaram a ter frequência de 4 a 5 surtos pouco intensos ao dia. Surgiram, no entanto, crises tônicas comprometendo os quatro membros, seguidos frequentemente por clonias dos membros superior e inferior à direita, que se repetiam 4 a 6 vezes ao dia. Em setembro, o ritmo de base durante o sono passou a ser regular, constituído por ritmo de baixa amplitude de 14-16 c/seg. Sobre este ritmo de base foram registradas descargas de espículas sincronas, de amplitude uniforme de 5 a 10 segundos de duração, seguidas por ondas lentas, sem manifestações clínicas (fig. 5 A). Nessa ocasião foi assinalada melhora do retardo psicomotor: a criança sorria, brincava, firmava o pescoço, acompanhava os objetos com os olhos. Em outubro, diminuição do número de descargas de espículas difusas notadas em setembro, surgindo surtos de poliespículas de elevado potencial, de frequência elevada e de curta duração, de projeção difusa, porém com nítido pre-

domínio em áreas posteriores. Os espasmos em flexão diminuíram em intensidade e número, porém as crises tônicas persistiam. Em novembro, desaparecimento das espículas contínuas e difusas. Persistência de surtos rápidos de poliespículas, predominando em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo (fig. 5 B). Clíni-

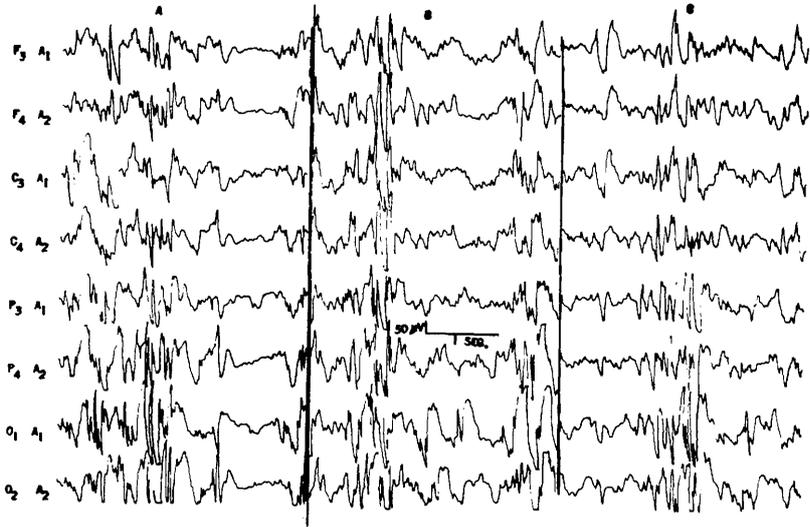


Fig. 4 — Caso 2. Em A, hipsarritmia, 12 semanas após suspensão do ACTH; em B e C, após uma e duas semanas de tratamento com Mogadon.

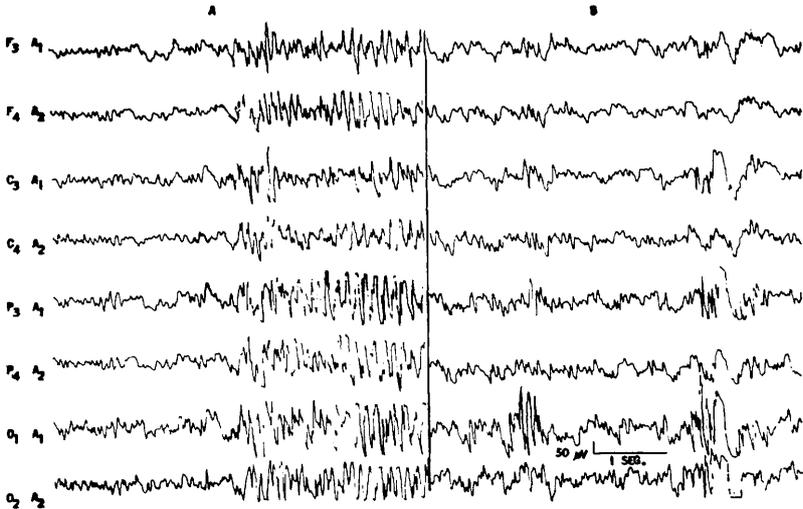


Fig. 5 — Caso 2. Em A, após 8 semanas de tratamento com Mogadon, sobre um ritmo de base regular surgem descargas de espículas difusas, síncronas, de 5-10 segundos de duração; em B, após 17 semanas de tratamento com Mogadon, desaparecimento das alterações difusas, ritmo de base regular, surtos de poliespículas predominando em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo.

camente desapareceram as crises tônicas, havendo ainda alguns surtos de espasmos em flexão. A criança já era capaz de manter-se na posição sentada. Em dezembro apresentou problema infeccioso respiratório, com febre elevada e recidiva dos espasmos em flexão (4 a 5 ao dia, de pequena amplitude) que tinham cedido por um período superior a 10 dias. Ligeira piora eletrencefalográfica.

CASO 3 — L.E.S.R., sexo masculino, branco, R.G. 64550, nascido em outubro de 1965. Parto traumático, duas circulares de cordão, cianose prolongada. No segundo dia de vida apresentou crises convulsivas tônicas generalizadas que cessaram com o uso de Mysoline, Epelin e Luminaletas. Desenvolvimento psicomotor retardado, não adquirindo tono postural. Aos 6 meses de idade iniciaram-se os espasmos em flexão. Em maio de 1966, foi iniciado tratamento de três semanas com ACTH (25 U. por dia durante 5 dias, a seguir 12,5 U.), sem qualquer influência sobre os espasmos. Em fins de junho, hipsarritmia, com aspecto periódico (fig. 6 A). A criança apresentava mais de 20 surtos de 4 a 5 crises de espasmos em flexão ao dia.

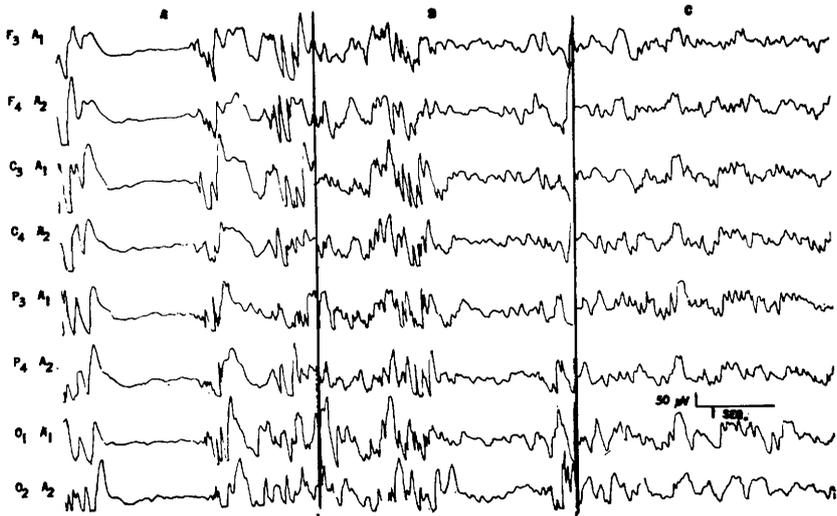


Fig. 6 — Caso 3. Em A, hipsarritmia com aspecto periódico antes do tratamento com Mogadon; em B, após uma semana de tratamento com Mogadon; em C, após 17 semanas de tratamento, desaparecimento dos surtos de atividade irregular.

Foi iniciado Mogadon, 5 mg ao dia, ocorrendo melhora das crises desde os primeiros dias de tratamento (cêrca de 10 surtos ao dia). Nitida melhora eletrencefalográfica já com 7 dias de tratamento: desaparecimento dos períodos supressivos durante o sono, aparecimento de atividade polirrítmica substituindo a hipsarritmia, surtos de desorganização do ritmo por poliespículas e ondas lentas irregulares, de projeção difusa, porém predominando ao nível das projeções posteriores (fig. 6 B). Em agosto, por ainda apresentar 6 a 8 surtos de espasmos em flexão, foi aumentado o Mogadon para 7,5 mg ao dia. Apesar dessa dosagem, depois aumentada para 10 mg, não houve melhora das crises. Em novembro o paciente começou a firmar cabeça. EEG ainda difusamente irregular, porém, sem hipsarritmia. Nitida diminuição de freqüência dos surtos de espículas (fig. 6 C). Em dezembro, o quadro clínico e o eletrencefalográfico permaneciam inalterados.

CASO 4 — C.A.P.L., sexo masculino, branco, R.G. 44775, nascido em março de 1964. Parto normal. Retardo no desenvolvimento psicomotor, não tendo a criança adquirido tono postural. Início das manifestações convulsivas aos 7 meses de idade,

quando surgiram crises tônico-clônicas generalizadas, com ligeiro predomínio à esquerda. Medicado com Mysoline e Luminaletas, não houve melhora evidente. Nessa época começaram os espasmos em flexão, 4 a 5 surtos de 2 a 3 crises por dia. Em início de dezembro de 1964, o EEG mostrou hirsarritmia típica, com aspecto periódico do traçado durante o sono (fig. 7 A). Foi administrado ACTH (15 U. por dia) com melhora discreta dos espasmos em flexão, desde o 2º dia de tratamento. Eletrencefalograma, após 5 dias de tratamento, evidenciou aparecimento de ritmos lentos (fig. 7 B). A diminuição do ACTH e posterior suspensão, após 15 dias de tratamento, levou à recidiva imediata do quadro clínico e eletrencefalográfico. Em fevereiro de 1965, iniciado novo tratamento com ACTH (20 U. diárias) com ação incompleta sobre as crises e praticamente nenhuma melhora eletrencefalográfica, persistindo aspectos de hirsarritmia atípica. Alta em 13 de março, sendo a criança, daí por diante, medicada com Mysoline (375 mg ao dia) e Luminaletas (15 mg ao dia), mantendo-se inalterado o estado geral. Em junho de 1966 foi receitado Diazepam (2 mg diários), havendo ligeira melhora clínica. A criança foi internada em 5 de julho de 1966, ocasião em que apresentava mais de 20 surtos de espasmos em flexão ao dia. Inicialmente foi administrado Oxazepam (10 mg ao dia), sem resultado, ao cabo de uma semana. O EEG mostrou hirsarritmia com alterações mais amplas nas regiões anteriores (fig. 7 C).

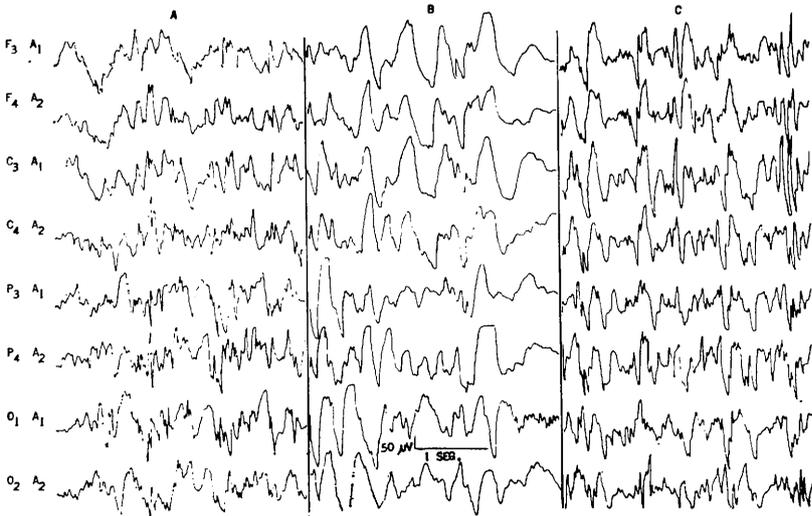


Fig. 7 — Caso 4. Em A, hirsarritmia em dezembro de 1964; em B, após 5 dias de tratamento com ACTH; em C, hirsarritmia, com predomínio das alterações em áreas anteriores em julho de 1966.

Em 12 de julho foi iniciada a administração de Mogadon (5 mg ao dia), com diminuição evidente na frequência e intensidade das crises. Após 7 dias de tratamento, o EEG mostrou surtos de desorganização difusa, ainda com predomínio anterior, separados por períodos de atividade mais regular, polirrítmica (fig. 8 A). Após duas semanas foram registrados, sobre um ritmo de base polirrítmico, surtos de espículas difusas de 5 a 10 segundos de duração, havendo, independentemente, surtos frequentes de espículas de elevado potencial de projeção em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo (figs. 8 B e 9). O paciente teve alta em 9 de agosto, apresentando 2 a 3 surtos pouco intensos de espasmos em flexão. Foi prescrito Mogadon (7,5 mg) e Luminaletas (30 mg) diariamente. O estado geral não se modificou até setembro. O EEG evidenciou surtos de espículas e também de espículas-ondas irregulares, de projeção difusa, predominando ocasionalmente ao

nível das projeções hemisféricas esquerdas e, independentemente, espículas de projeção occipital esquerda. Ritmos interparoxísticos de menor potencial que em exame anterior (fig. 8 C). Desde setembro de 1965 o paciente não voltou ao Serviço.

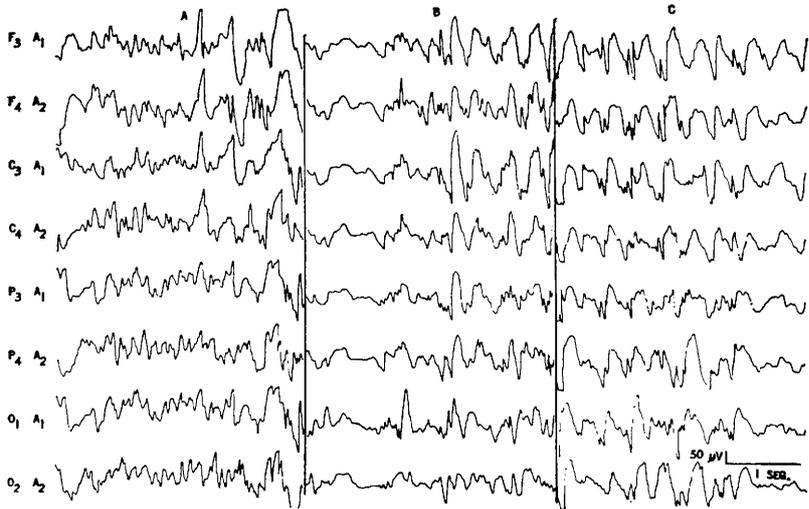


Fig. 8 — Caso 4. Em A, após uma semana de tratamento com Mogadon, desaparecimento da hipsarritmia; em B, após duas semanas de tratamento; em C, após 9 semanas de tratamento. Surtos de espículas e espícula-ondas irregulares.

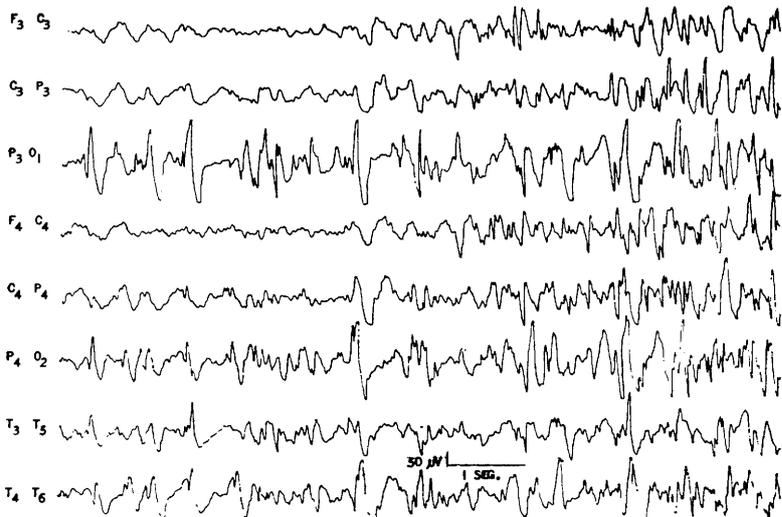


Fig. 9 — Caso 4. Após duas semanas de tratamento com Mogadon: surtos de espículas em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo e surtos de espículas difusas tendendo à sincronização.

CASO 5 — C.A.O., sexo masculino, branco, R.G. 67771, nascido em dezembro de 1965, a termo. Demorou vários minutos para chorar e apresentou cianose. Com 15 dias de vida pesou 2.300 g. Tinha pouca força para sugar o seio. Contudo, o desenvolvimento psicomotor foi normal até os 4 meses de vida, quando apresentou febre elevada, seguida de estado de mal convulsivo. Permaneceu inconsciente por 36 horas, tendo sido tratado por facultativo com doses elevadas de antibióticos. Tornou-se indiferente ao ambiente. Regressão do desenvolvimento psicomotor. Passou a apresentar crises generalizadas com predomínio no dimídio esquerdo. Medicado com anticonvulsivantes, melhorou. Em junho de 1966 apresentou infecção urinária por *Klebsiella* sp. Em seguida ao processo infeccioso, apresentou espasmos em flexão, em número de 13 a 15 surtos de várias crises ao dia. Em agosto não havia hirsarritmia; durante o sono, surtos freqüentes de desorganização do ritmo cerebral por ondas de freqüência teta e delta, sôbre ritmo de base deprimido e lento (fig. 10 A). Não foi medicado com ACTH.

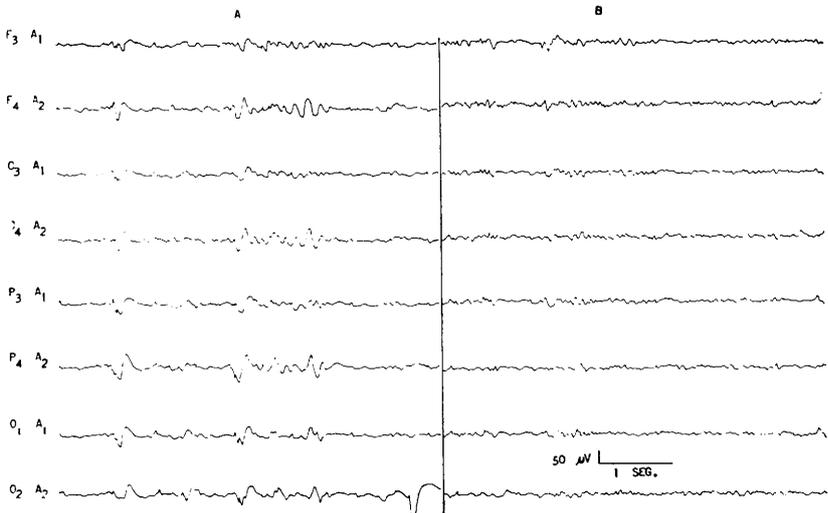


Fig. 10 — Caso 5. Em A, não há hirsarritmia antes do tratamento com Mogadon; em B, após 4 semanas de tratamento.

Recebeu Mogadon (5 mg e posteriormente 7,5 mg) junto com a medicação que já vinha tomando (Mysoline, 250 mg e Gardenal, 25 mg). Desde os primeiros dias verificou-se grande melhora das crises de espasmos em flexão; no entanto, piorou consideravelmente depois de ter interrompido o Mogadon durante 5 dias, após três semanas de tratamento. Foi reiniciada a medicação e após um mês o EEG mostrou-se melhorado: ritmo de base organizado por ondas sinusóides de 14-16 c/seg e surtos frustros de menor organização do ritmo cerebral por ondas teta, de projeção difusa (fig. 10 B). Persistência da melhora eletrencefalográfica nos meses seguintes, com diminuição progressiva dos espasmos em flexão. Em novembro e dezembro de 1966 sofreu crises ocasionais ao acordar. Em janeiro não apresentou crises. Discreta melhora do desenvolvimento psicomotor.

CASO 6 — H.A.B., sexo masculino, branco, R.G. 66929, nascido em novembro de 1963, de parto traumático. Nasceu inconsciente e cianótico. Grande dificuldade para mamar nas primeiras semanas de vida. Retardo evidente do desenvolvimento psicomotor. Microcefalia. Hemiparesia espástica à esquerda. A primeira manifestação convulsiva, dimidiada à esquerda, surgiu aos 5 meses e meio, durante episódio febril. Início dos espasmos em flexão aos dois anos de idade, com cerca de 10

surtos de inúmeras crises ao dia. Cada surto chegava a durar 15 minutos. Em setembro de 1966 foi medicado com Gardenal (75 mg) e Mysoline (375 mg). Houve melhora das crises (cêrca de 5 surtos ao dia). Em novembro, o EEG revelou surtos difusos de espícula-onda degradada e espículas e ondas lentas irregulares sôbre um ritmo de base discretamente irregular (fig. 11 A).

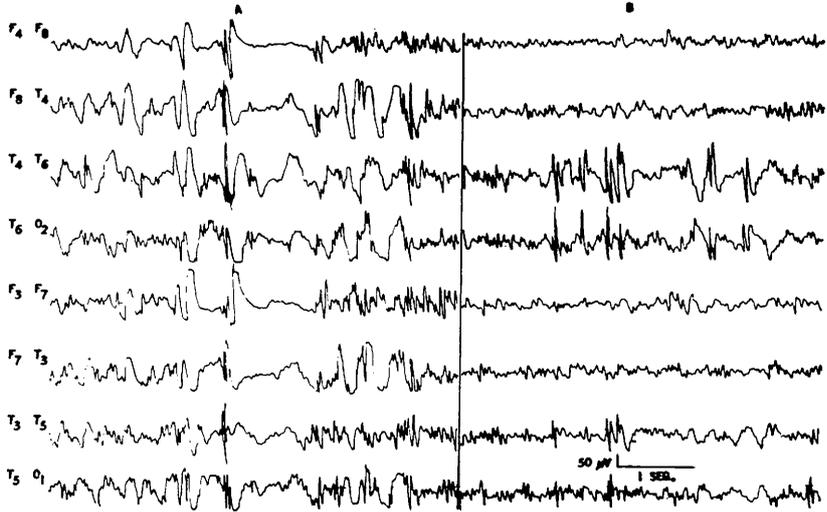


Fig. 11 — Caso 6. Em A, antes do tratamento com Mogadon; em B, após 4 semanas de tratamento, presença de espículas em áreas temporais posteriores do hemisfério cerebral direito; ritmo de base regular.

Foi então acrescentado Mogadon (7,5 mg ao dia), havendo nova melhora das crises (apenas 1 a 2 crises fracas ao acordar). No entanto, após 10 dias de tratamento, começou a apresentar crises tônicas generalizadas, com versão cefálica para a esquerda. Em fins de dezembro, o eletrencefalograma não mais revelou alterações difusas, surgindo espículas freqüentes de elevado potencial de projeção em áreas temporais posteriores do hemisfério cerebral direito e menos intensamente em áreas homólogas. Ritmo de base regular (fig. 11 B). Em vigília, a fotoestimulação intermitente provocou o aparecimento de espículas rítmicas nas projeções mencionadas. Em janeiro de 1967, apresentou um a dois surtos pouco intensos por dia; chegou a passar um dia sem crise. Surgindo quadro infeccioso pulmonar, houve exacerbação passageira dos espasmos em flexão, mas não apresentou crises tônicas. EEG então realizado mostrou discreta piora do ritmo de base.

CASO 7 — A.M.C., sexo feminino, branca, nascida em julho de 1966, de parto normal a têrmo, pesando 2.550 g. Retardo do desenvolvimento psicomotor. Em princípios de dezembro de 1966, início dos espasmos em flexão, de 7 a 8 surtos de 5 crises. Hipsarritmia atípica, com predomínio das alterações ao nível do hemisfério cerebral esquerdo e ritmos mais lentos no hemisfério direito (fig. 12 A).

Medicada com Mogadon (5 mg) e Luminaletas (30 mg). Melhora considerável das crises (no máximo um surto ao dia), havendo no entanto sonolência exagerada. EEG obtido uma semana depois do início do tratamento evidencia agrupamento das alterações que são representadas por surtos de poliespículas mais regulares, com tendência à sincronização, separados por períodos de atividade polirrítmica de baixo potencial de ação (fig. 12 B). A ocorrência de diarréia, vômitos e, posteriormente, de broncopneumonia, levaram os pais a procurar internação em Serviço de Pediatria, em outro Hospital e a criança foi perdida de vista.

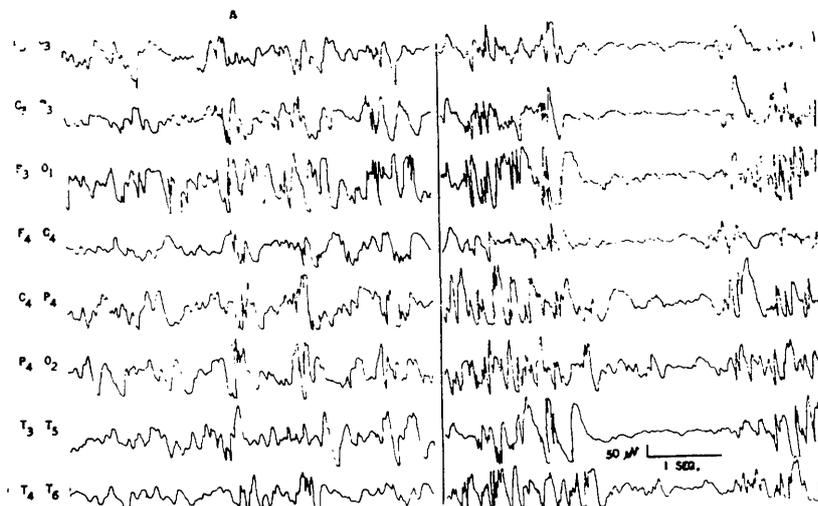


Fig. 12 — Caso 7. Em A, *hypsarritmia* ligeiramente atípica, com predomínio das alterações no hemisfério cerebral esquerdo, antes do tratamento com Mogadon; em B, após uma semana de tratamento com Mogadon, agrupamento das alterações e aumento das descargas GM.

RESULTADOS

1. *Ação das diversas terapêuticas sobre as manifestações convulsivas* — Dos 6 pacientes que foram tratados com medicação anticonvulsiva habitual, verificou-se melhora quanto a intensidade e frequência dos espasmos em flexão em apenas um (caso 6). Em dois (casos 3 e 5) os espasmos em flexão surgiram em pacientes sob tratamento anticonvulsivo.

No que diz respeito ao tratamento com ACTH, não houve melhora clínica nos casos 2 e 3 e apenas discreta diminuição da intensidade e frequência das crises no caso 4, com regressão ao estado anterior, após suspensão do hormônio.

O tratamento pelo Mogadon provocou diminuição significativa e rápida no número e na intensidade dos espasmos em flexão em todos os casos investigados. Esse efeito foi observado desde o primeiro dia de tratamento nos 7 casos. Em 4 casos, a melhora acentuou-se nas semanas seguintes, quer espontaneamente (casos 5 e 6), quer após aumento da dose de Mogadon (casos 1 e 2). Nos casos 3 e 4, entretanto, não houve melhora ulterior das crises mesmo após aumento da dose de Mogadon. A suspensão do Mogadon em dois casos (1 e 5) após 2 e 3 semanas de tratamento levou à piora imediata do quadro, com reaparecimento dos espasmos em flexão, tal como foram observados antes do início da terapêutica. No caso 1, após 7 meses de tratamento, a suspensão por 4 dias do Mogadon levou à recidiva das crises tônicas generalizadas, não havendo aumento dos espasmos em flexão. No quadro 3 estão indicados os números aproximados de surtos de espasmos em flexão antes do tratamento com Mogadon e por ocasião do último retorno dos pacientes à consulta:

Na vigência do tratamento com Mogadon, dois pacientes (casos 2 e 6) apresentaram novas manifestações convulsivas. Tratava-se de crises tônicas generalizadas, seguidas por clônias dos membros superior e inferior direitos (caso 2) e por versão cefálica para a esquerda (caso 6).

Caso	antes do tratamento	No último retôrno
1	20	Até 10 dias sem crises
2	15	Até 10 dias sem crises
3	20	6 a 8 surtos/dia
4	20	2 a 3 surtos/dia
5	13-15	Há 30 dias sem crises
6	5	Até 1 dia sem crises
7	7-8	Até 1 surto/dia

Quadro 3 — Incidência dos surtos de crises de espasmos em flexão, por dia, antes do tratamento com Mogadon e por ocasião do último retôrno.

No caso 2 as crises surgiram dois meses depois de iniciado o tratamento, em número de 4 a 6 por dia e desapareceram espontâneamente em três meses. No caso 6 estas crises apareceram após 10 dias de tratamento e desapareceram após dois meses de tratamento.

Por outro lado, as crises tônicas generalizadas, observadas no caso 1 antes do tratamento com Mogadon, desapareceram com esta terapêutica.

2. *Evolução do desenvolvimento psicomotor* — Antes do tratamento com Mogadon não houve melhora do desenvolvimento psicomotor nos 7 casos investigados.

No decorrer do tratamento com Mogadon observou-se ligeira melhora do desenvolvimento psicomotor em 5 pacientes (casos 1, 2, 3, 5 e 6). Dois (casos 1 e 2) passaram a apresentar maior atividade, firmar o pescoço, a acompanhar os objetos com o olhar, a sorrir e a brincar, depois de dois meses e meio de tratamento e, após 5 meses, podiam manter-se na posição sentada. Um paciente (caso 3) passou a firmar o pescoço após 5 meses de tratamento. Um (caso 5) passou a sorrir para sua mãe após 5 meses de terapêutica benzodiazepínica. Outro (caso 6) após 3 meses de tratamento mostrou maior interesse para com seus familiares.

3. *Evolução eletrencefalográfica* — Foram feitos exames eletrencefalográficos no decorrer do tratamento com ACTH em dois casos (2 e 4). Um dêies (caso 2), no qual houve alternância na administração de ACTH e de prednisona, evidenciou, após 9 semanas de tratamento, alterações importantes do EEG: períodos de desorganização difusa e bilateral do ritmo, alternando com períodos de atividade lenta e deprimida (fig. 3 B). No outro caso (caso 4), por ocasião do primeiro tratamento com ACTH, ocorreu igualmente lentificação difusa dos ritmos cerebrais, havendo reaparecimento de hipsarritmia após suspensão do ACTH (fig. 7 B); nôvo tratamento com o ACTH durante 15 dias, feito dois meses depois, não determinou qualquer melhora do quadro eletrencefalográfico.

A evolução eletrencefalográfica no decorrer do tratamento com Mogadon está resumida no quadro 4.

COMENTARIOS

A administração de Mogadon produziu significativa redução na intensidade e na freqüência dos espasmos em flexão em todos os casos estudados. A supressão precoce do Mogadon (casos 1 e 5) provocou o reaparecimento dos espasmos em flexão. A supressão após 7 meses de uso (caso 1), pro-

D U R A N T E O T R A T A M E N T O

Casos	Antes do tratamento	D U R A N T E O T R A T A M E N T O							
		7º dia	15º dia	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
1	Hipsarritmia	Diminuição de elementos lentos e irregulares. Sincronização por espículas de amplitude uniforme de 14-16 c/seg. Ritmo de base de aspecto sinusóide, de 16 c/seg e ondas de frequência delta e teta.	Surtos de pequena duração de espículas hipersíncronas de 14 c/seg. Atividade de base regular, de aspecto sinusóide, de 16-18 c/seg, alternando com períodos de frequência teta.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Inalterado em relação aos exames anteriores.	Inalterado em relação aos exames anteriores.	Diminuição dos surtos hipersíncronos de atividade rápida de elevado potencial.	Aspecto de sono normal para a idade. Alguns surtos de espículas predominando em projeções anteriores.	Ritmos de 16-18 c/seg predominando em áreas centroparietais. Desaparecimento das espículas.
2	Hipsarritmia	Diminuição de elementos lentos e irregulares. Surtos de espículas de amplitude uniforme separadas por períodos de atividade teta e delta.	Sincronização rápida predominando em áreas posteriores. Atividade polirrítmica mais regular e mais freqüente. Aparecimento de ritmos alfa.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Sobre ritmo de base regular de 14-16 c/seg, descargas de espículas síncronas difusas de amplitude uniforme de 5-10 seg de duração.	Diminuição da frequência e duração das descargas observadas no exame anterior. Surtos de atividade rápida de curta duração predominando em áreas posteriores.	Desaparecimento das espículas difusas e de longa duração. Persistência dos surtos de pequena duração predominando em áreas posteriores à esquerda.	Ligeira piora em relação ao exame anterior: difusão das alterações com predomínio nas derivações hemisféricas esquerdas.	
3	Hipsarritmia com aspecto periódico.	Desaparecimento de períodos supressivos e da hipsarritmia. Atividade polirrítmica. Surtos de desorganização por ondas irregulares e assíncronas, predominando em áreas posteriores.	Diminuição de surtos, desorganização assíncrona. Ritmos de base de 2-4 c/seg alternando com ondas de frequência alfa.	Ritmos de base mais regulares, predominando ainda as frequências baixas.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Inalterado em relação aos exames anteriores.	Ritmo de base mais rápido e mais regular.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Aumento das frequências rápidas. Surtos frustrados e passageiros de menor organização do ritmo de base.
4	Hipsarritmia. Alterações mais amplas em áreas anteriores.	Agrupamento das alterações em surtos separados por períodos de atividade mais regular, polirrítmica.	Surtos de espículas difusas tendendo à sincronização. Espículas em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Surtos de espículas e espícula-ondas irregulares. Ritmo de base polirrítmico.				
5	Surtos freqüentes de desorganização por ondas teta e delta. Ritmo de base deprimido e lento.	Diminuição da amplitude dos surtos de desorganização.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Ritmo de base organizado por ondas sinusóides de 14-16 c/seg. Surtos frustrados de menor organização.	Persistência de surtos frustrados de menor organização por ondas teta de projeção difusa.	Inalterado em relação ao exame anterior. Ritmo de base de baixo potencial.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Desaparecimento dos surtos de menor organização.	
6	Surtos difusos de espícula-ondas degradadas, espículas e ondas lentas e irregulares. Ritmo de base ligeiramente irregular.	Sincronização por espículas de amplitude uniforme, de projeção difusa.	Predomínio das espículas em áreas posteriores.	Nítido predomínio das espículas em áreas temporais posteriores à direita. Ritmo de base regular.	Inalterado em relação ao exame anterior.	Espículas temporais posteriores direitas com discreta repercussão para áreas homólogas. Discreta piora do ritmo de base.			
7	Hipsarritmia atípica, com predomínio das alterações no hemisfério esquerdo.	Surtos de espículas de amplitude mais uniforme e tendendo à sincronização.	Inalterado em relação ao exame anterior.						

Quadro 4 — Principais achados eletrencefalográficos antes e no decorrer do tratamento com Mogadon. Traçados obtidos no decorrer do sono espontâneo ou induzido por barbitúrico.

vocou igualmente o reaparecimento de crises tônicas generalizadas, sem, contudo, exacerbar os espasmos em flexão. A recidiva das crises em número e intensidade equivalentes ao período anterior ao tratamento, já tinha sido observada por Markham⁸. Deve-se notar que o mesmo ocorre em relação à suspensão de outro derivado benzodiazepínico, o Diazepam, que teria igualmente ação favorável em pacientes com crises mioclônicas da infância (Weinberg e Harwell¹⁶).

Os melhores resultados foram observados nos casos 1, 2 e 5. Embora o seguimento desses casos tenha sido mais extenso que o dos demais, a comparação de períodos equivalentes de tratamento evidencia que a melhora foi mais acentuada e mais rápida. Certamente a precocidade no início do tratamento não teve influência, desde que a administração do Mogadon, nos casos 1 e 2, foi iniciada depois de um intervalo bastante grande, contado a partir da instalação dos espasmos em flexão.

Esse fato vem reforçar o conceito estabelecido por Thieffry e Aicardi¹⁴ a respeito da distinção que se deve estabelecer em relação às crianças em que o desenvolvimento psicomotor nunca foi normal e em relação às crianças previamente normais, pois nestas últimas a evolução seria mais favorável. Tal fato já foi observado no seguimento de casos nos quais foi empregado ACTH de ação retardada. Os casos que melhor evoluíram em nossa casuística foram, justamente, aqueles que apresentaram desenvolvimento psicomotor normal até o aparecimento dos espasmos em flexão.

A intercorrência de processos infecciosos durante o tratamento provocou, de maneira constante, agravamento passageiro dos espasmos em flexão. Debelado o processo, geralmente pulmonar, restabeleceu-se rapidamente a melhora anteriormente notada. Beaussart¹ refere grave interferência das afecções intercorrentes sobre os resultados da terapêutica pelo ACTH.

Por outro lado, em nosso material, os efeitos do Mogadon sobre o desenvolvimento psicomotor foram menos evidentes. Deve-se salientar, no entanto, que não tinha ocorrido qualquer melhora antes do tratamento com Mogadon, mesmo naqueles casos que tinham sido previamente tratados com ACTH e/ou corticosteróides. Também a este respeito as melhoras mais acentuadas e mais rápidas foram observadas nos casos nos quais o desenvolvimento psicomotor do paciente era normal inicialmente (casos 1 e 2).

Na literatura não foram encontradas referências a modificações significativas do retardo mental em pacientes tratados com Mogadon (Markham⁸, Gibbs e Anderson⁶) ou com Diazepam (Weinberg e Harwell¹⁶). O futuro neuropsíquico das crianças tratadas com ACTH de ação retardada ou com corticosteróides é igualmente incerto (Marquezy e col.⁹, Danielsen³).

Poucos dados há, na literatura, a respeito da ação dos corticosteróides sobre a evolução dos espasmos em flexão. Para alguns, teriam ação equivalente ao ACTH no controle das crises, com a vantagem de poderem ser administrados por via oral (Danielsen³). Há, no entanto, quem discorde desta opinião, constatando resultados idênticos em pacientes tratados com anticonvulsivantes habituais e em pacientes tratados com corticosteróides (Crowther²).

A evolução eletrencefalográfica dos casos tratados com Mogadon necessita alguns comentários. Nos casos que apresentavam hipsarritmia houve desaparecimento deste quadro ao fim de uma semana de tratamento com Mogadon. Em 4 dos 5 casos de hipsarritmia (1, 2, 4 e 7) houve nítida diminuição dos elementos lentos e irregulares e agrupamento das alterações sob a forma de surtos de espículas de amplitude uniforme, separados por períodos de atividade elétrica com predomínio de ritmos de aspecto sinusóide (figs. 1, 2, 4, 5, 8 e 12). Essa sincronização difusa por espículas uniformes ocorreu igualmente em um caso que apresentava espícula-ondas degradadas antes do tratamento. Nos dois casos que não mostravam esta sincronização rápida de elevado potencial deve-se notar que, antes do tratamento, os elementos rápidos de tipo espículas ou não existiam (caso 5, fig. 10), ou eram menos freqüentes que nos demais casos, predominando os ritmos lentos irregulares (caso 3, fig. 6).

É sabido que o Mogadon tem, em nível cortical, ação sincronizante por ondas de amplitude uniforme e de freqüência elevada (Soulaïrac e col.¹³).

A sincronização uniforme e difusa dos elementos rápidos tende a diminuir espontaneamente, à medida que se prossegue o tratamento. De grande interesse é o caso 2 no qual, com dois meses de tratamento, surgiu um tipo peculiar de sincronização, representado por descargas de espículas difusas, de 5 a 10 segundos de duração, seguidas por onda lenta (fig. 5 A). Estas descargas são muito semelhantes àquelas relatadas por Sorel¹¹ durante crises tônicas axiais, em pacientes com epilepsia miocinética grave da primeira infância. Tentando estabelecer uma correlação eletroclínica, pudemos verificar que o aparecimento de crises tônicas generalizadas na vigência do tratamento benzodiazepínico, observado em dois pacientes (casos 2 e 6), ocorreu exatamente em casos que apresentaram maior tendência à sincronização rápida de elevado potencial e nos períodos em que estas alterações se mostravam mais acentuadas.

Temos verificado que a acentuação da sincronização de elementos rápidos de tipo irritativo pode ser considerada como propriedade geral dos derivados benzodiazepínicos. Verificamos que, em pacientes apresentando crises tipo Pequeno Mal, multiespículas síncronas no decorrer do sono, quando presentes antes do tratamento com Diazepam (Valium), aumentam de freqüência no decorrer do tratamento com este derivado benzodiazepínico. Em alguns casos, coincidindo com este recrudescimento do componente Grande Mal, surgiram, pela primeira vez, crises motoras generalizadas. Em outros casos houve aumento de freqüência das crises generalizadas que ocorriam antes do tratamento.

Esta sincronização rápida, como já assinalamos, tende a desaparecer espontaneamente e, paralelamente, regridem e desaparecem as crises generalizadas. Em nosso material não obtivemos mais crises desta natureza após três meses de tratamento (quadro 5).

<i>C a s o s</i>							
	1	2	3	4	5	6	7
Antes do Mogadon	oo	oo	o	oo	—	oo	oo
1 semana após	ooo	ooo	o	oo	—	ooo	ooo
2 semanas após	oo	ooo	o	ooo	—	ooo*	
1 mês após	oo	ooo*	o	ooo	—	o	
2 meses após	oo	oooo ³	o	oo	—	o	
3 meses após	oo	ooo*	—		—	o	
4 meses após	o	—	—		—		
5 meses após	o	—	—		—		
6 meses após	—		—		—		
7 meses após	—						

*Quadro 5 — Intensidade relativa de descargas GM nos registros eletrencefalográficos dos 7 pacientes, obtidos antes e no decorrer do tratamento com Mogadon. Traçados obtidos no decorrer do sono espontâneo ou induzido por barbitúrico. Legenda: * = crises tônicas generalizadas que surgiram pela primeira vez após tratamento com Mogadon; — = ausência de descargas GM; o a ooo = intensidade das descargas GM.*

Por outro lado, crises generalizadas pré-existentes não são necessariamente reforçadas pelo tratamento benzodiazepínico. Assim, um paciente (caso 1) apresentou nitida melhora das crises tônicas axiais desde o início do tratamento com Mogadon; não houve, no entanto, aumento significativo das descargas GM no EEG, a não ser na primeira semana de tratamento.

Diminuindo a sincronização rápida difusa e melhorando o ritmo de base, surgiram anomalias eletrencefalográficas focais em três casos (figs. 5, 9 C e 11). Essas anomalias foram constituídas por elementos irritativos rápidos de elevado potencial, localizados em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo (casos 2 e 4) e em áreas temporais posteriores do hemisfério cerebral direito (caso 6).

Anomalias focais têm sido observadas após tratamento com ACTH, embora não tenham sido referidas especificamente descargas rápidas (Vallat e Lepetit¹⁵, Beaussart¹).

Vallat e Lepetit¹⁵ consideram tais anomalias focais como seqüelas do "ponto de impacto" inicial da agressão cerebral.

Nesse sentido é interessante lembrar que, no caso 2, o paciente, com anomalias focais no hemisfério cerebral esquerdo, apresentava crises clônicas ao nível do hemicorpo direito. No caso 6, o doente, com anomalias focais no hemisfério cerebral direito, apresentava hemiparesia espástica à esquerda.

RESUMO E CONCLUSÕES

Sete pacientes com espasmos em flexão não controlados com medicações anticonvulsivas usuais foram submetidos a tratamento com Ro 4-5360 (Mogadon), à razão de 5 a 10 mg por dia. Foram discutidos os resultados clínicos e os achados eletrencefalográficos. Especial ênfase foi dedicada às correlações eletroclínicas. Os autores concluem:

- 1) Houve redução rápida e significativa na intensidade e na frequência dos surtos de espasmos em flexão em todos os casos tratados com Mogadon.
- 2) Os melhores resultados foram observados em crianças que apresentavam desenvolvimento psicomotor normal até o aparecimento dos espasmos em flexão.
- 3) O intervalo entre o início dos espasmos em flexão e o início do tratamento com Mogadon e o insucesso de tratamentos anteriores com ACTH não foram fatores desfavoráveis quanto aos resultados da terapêutica benzodiazepínica.
- 4) Houve ligeira regressão do retardo psicomotor, em 5 dos 7 casos, não acompanhando a nítida melhora das manifestações convulsivas, melhora cuja precocidade e intensidade foram mais acentuadas nas crianças em que o desenvolvimento psicomotor era inicialmente normal.
- 5) Nos casos que apresentavam hipsarritmia, houve desaparecimento da manifestação ao fim de uma semana de tratamento.
- 6) O aparecimento de sincronização rápida por espículas de amplitude uniforme e de topografia difusa no eletrencefalograma, dos pacientes tratados com Mogadon, parece ser função da incidência de elementos rápidos de tipo irritativo nos traçados realizados antes do tratamento.
- 7) Na vigência do aparecimento da sincronização por espículas difusas surgiram crises tônicas generalizadas em duas crianças que não apresentavam este tipo antes do tratamento, sendo de notar que essas manifestações eletrencefalográficas e clínicas diminuíram posteriormente e desapareceram após três meses de tratamento.
- 8) Em três casos, passada a fase de alterações paroxísticas difusas, permaneceram anomalias focais, apontando para possível "ponto de impacto" inicial da agressão cerebral, de acordo com o conceito de Vallat e Lepetit.

SUMMARY

Infantile spasms: clinical and electroencephalographic studies of patients treated with Mogadon (Ro 4-5360)

Seven patients with infantile spasms, not controlled by the use of anti-convulsant drugs, were treated with Mogadon, 5 to 10 mg daily. They were studied from the clinical and electroencephalographic points of view. The authors concluded:

1. There was marked decrease on the intensity and number of groups of infantile spasms in all cases treated with Mogadon.
2. The best results were obtained in those children who had normal psychomotor development until the onset of infantile spasms.
3. The interval between the onset of infantile spasms and the treatment with Mogadon, and the previous unsuccessfull treatment with ACTH, did not interfere with the results obtained in our patients.
4. In 5 out of 7 patients there was slight improvement of the mental status, although not marked as the decrease of seizures. This improvement was more evident in those children who had previous normal psychomotor development.
5. In those cases who had hypsarhythmia the EEG changes disappeared at the end of the first week of treatment.
6. The patients who had grand mal discharge in their EEG before treatment experienced increase of this discharge after Mogadon.
7. Two children who had not grand mal seizures before treatment developed this type of seizure after Mogadon, coincident with the increase of grand mal discharges in their EEG. These changes spontaneously disappeared after 3 months of treatment.
8. In 3 cases, after the disappearance of grand mal discharges, the EEG showed focal discharges.

REFERÊNCIAS

1. BEAUSSART, M. — Encéphalopathie myoclonique du nourrisson avec hypsarythmie: étude EEG avant et après traitement par ACTH. *Rev. Neurol.* 103:243-250, 1960.
2. CROWTHER, D. L. — Infantile spasms: response of "Salaam seizures" to hydrocortisone. *Calif. Med.* 100:97-102, 1964.
3. DANIELSEN, J. — Infantile spasms and hypsarhythmia treated with corticosteroids. *Acta Neurol. Scand.* 41:489-492, 1965.
4. GASTAUT, H. & REMOND, A. — Étude EEG des myoclonies. *Rev. Neurol.* 86:596-609, 1952.
5. GIBBS, F. A. & GIBBS, E. L. — Atlas of Eletroencephagraphy, vol. II, Addison-Wesley, Cambridge, Mass., 1952, págs. 24-30.
6. GIBBS, F. A. & ANDERSON, E. M. — Treatment of hypsarhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology* 15:1173-1176, 1965.
7. JASPER, H. — The ten twenty system of the international federation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 10:371-375, 1958.
8. MARKHAM, C. H. — The treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA-1. *Pediatrics* 34:511-518, 1964.

9. MARQUEZY, R. A.; LAPLANE, R.; BACH, C.; SALBREUX, R.; LAGET, P. & DUVAL, J. — À propos de 20 cas de maladie des spasmes en flexion observés à l'hôpital Trousseau depuis 1957. *Arch. Franc. Pediat.* 22:257-287, 1965.
10. SAMSON- DOLFUS, D. — Limites et évolution électrique de l'hypsarythmia. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 11:578-581, 1959.
11. SOREL, L. & DUSAUCY-BAULOYE, A. — À propos de 21 cas d'hipsarhythmie de Gibbs: traitement spectaculaire par l'ACTH. *Rev. Neurol.* 99:136-138, 1958.
12. SOREL, L. — L'épilepsie myokinétique grave de la première enfance avec pointe-onde lent (Petit Mal variant) et son traitement. *Rev. Neurol.* 110:215-223, 1964.
13. SOULAIRAC, A.; CAHN, J.; GOTTESMANN, C. & ALANO, J. — Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system. *In Progress in Brain Research.* Ed. por K. Albert, C. Bolly e S. P. Schadé. Elsevier, Amsterdam, 1965, págs. 134-220.
14. THIEFFRY, S. & AICARDI, J. — Les spasmes en flexion du nourrisson: 36 observations, étude clinique. *Ann. Péd. (Sem. Hôp. Paris)* 34:1167-1178, 1958.
15. VALLAT, J. N. & LEPETIT, J. M. — Anomalies électriques focalisées ou diffuses apparues après traitement par l'ACTH d'encéphalopathies infantiles avec dysrythmies majeures. *Rev. Neurol.* 103:242-243, 1960.
16. WEINBERG, W. A. & HARWELL, J. L. — Diazepam (Valium) in myoclonic seizures: favorable response during infancy and childhood. *Am. J. Dis. Child.* 109:123-127, 1965.

Departamento de Neurologia — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Ribeirão Preto, SP — Brasil.