

# EFETOS DE DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS NA EPILEPSIA. ESTUDOS ELETRENEFALOGRAFICOS LONGITUDINAIS

MICHEL PIERRE LISON

No presente trabalho estudaremos as influências de derivados da benzodiazepina sobre o quadro eletrencefalográfico de pacientes com manifestações epiléticas diárias, rebeldes às medicações anticonvulsivantes habituais.

Relataremos nossa experiência em pacientes com espasmos em flexão, crises tônicas axiais e crises acinéticas, quando tratados com dois derivados benzodiazepínicos: o nitrazepam (Mogadon) e o diazepam (Valium).

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Nossa casuística consta de 24 pacientes com crises epiléticas frequentes, os quais, antes do início do seguimento terapêutico, apresentavam um ou vários episódios por dia. De acordo com o tipo de suas crises os pacientes foram distribuídos em três grupos. O primeiro grupo (A) é constituído por 12 doentes com espasmos em flexão, o segundo (B) por dois doentes com crises tônicas axiais e o terceiro (C) por 10 doentes com crises acinéticas.

A seleção dos casos foi baseada em dados clínicos, não se levando em consideração as características dos traçados eletrencefalográficos (EEG). A caracterização dos doentes foi feita de acordo com os critérios estabelecidos por Thieffry e Aicardi (1958) para o grupo A, por Gastaut e col. (1963) para o grupo B e por Lennox e Lennox (1960) para o grupo C. A inclusão de um paciente em determinado grupo só foi feita após observação pessoal de, pelo menos, uma crise. Alguns doentes apresentavam outras manifestações epiléticas, mas sua frequência e intensidade sempre foram inferiores às frequências e intensidades das crises que caracterizam os grupos A, B e C.

As idades dos pacientes variavam, por ocasião do início do seguimento terapêutico, entre 4 meses e 3 anos (grupo A), 11 meses e 25 meses (grupo B) e 8 meses e 6 anos (grupo C).

Os EEG foram feitos em aparelho Grass, modelo VI, de 8 canais, com eletrodos colocados segundo a posição aconselhada pela Federação Internacional para a Eletrencefalografia e a Neurofisiologia Clínica (1958). A velocidade de registro do papel inscritor foi de 3 cm por segundo e a constante de tempo utilizado foi de 0,05 segundo. O ganho utilizado foi o de 50  $\mu$ V por 7 mm de deflexão. Em casos de potenciais superiores a 200  $\mu$ V o ganho foi reduzido.

Os traçados foram obtidos em estado de vigília, sob ativação pela estimulação luminosa intermitente e durante o sono espontâneo ou induzido por barbitúrico (Secobarbital, 10 mg/kg). O registro EEG de cada paciente foi obtido dentro de um período não superior a dois dias antes da terapêutica benzodiazepínica. Ini-

---

*Nota do autor* — Este trabalho constitui parte da tese apresentada para concurso à Docência Livre da Clínica Neurológica na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

clada a medicação, os exames foram repetidos após uma e duas semanas e, a seguir, mensalmente.

Por não ter havido melhora a terapêutica foi suspensa após uma semana em um dos pacientes do grupo A e em outro do grupo C. Num caso do grupo A não houve seguimento além da segunda semana de tratamento. Nos demais, os tempos de seguimentos variaram entre 11 e 23 meses (grupo A), 16 meses (grupo B) e 10 e 15 meses (grupo C).

Nos casos em que houve interrupção da terapêutica por período superior a 7 dias, os pacientes foram submetidos a controle EEG, antes do reinício do tratamento e, posteriormente, a novos exames de acordo com o esquema de controle inicial.

Na descrição dos EEG adotamos a terminologia proposta pelo Comitê da Federação Internacional para a Eletrencefalografia e a Neurofisiologia Clínica<sup>54</sup>. Empregamos, por outro lado, os critérios estabelecidos por Samson-Delfus (1959) para a caracterização da hipsarritmia, e a nomenclatura de crises epilêpticas proposta por Gastaut e col. (1964).

Antes do início do tratamento havia hipsarritmia acompanhando os espasmos em flexão em 9 pacientes. Em 4 era atípica, por apresentar maior amplitude ao nível das projeções anteriores (um caso); assimetria de amplitude da atividade de fundo em detrimento das projeções de um dos hemisférios cerebrais (dois casos) e por haver alternância de períodos de atividade lenta e polimorfa com períodos de atividade rápida, polimorfa e assíncrona (um caso). O EEG, em um dos pacientes, apresentava surtos freqüentes de ondas teta e delta, surgindo sobre uma atividade de fundo deprimida e lenta enquanto que, em outro, havia ritmo delta polimorfo difuso, com predomínio em áreas posteriores esquerdas onde também eram registradas ondas agudas. Complexos ponta-ondas lentas e ponta-ondas rápidas difusos, ondas agudas e ondas lentas surgindo sobre uma atividade de fundo irregular foram registrados em mais um.

Os pacientes do grupo B apresentavam surtos freqüentes de complexos ponta e poliponta-ondas lentas e ponta-ondas rápidas, irregulares, difusos e pseudoritmicos.

No grupo C, em 4 pacientes havia surtos difusos de pontas ou poliponta-ondas lentas e poliponta-ondas rápidas, pseudoritmicas, irregulares, de projeção difusa. Num paciente havia complexos ponta-ondas difusos, síncronos, regulares e rítmicos, de 3 c/seg, em vigília e complexos poliponta-ondas com predomínio na região parassagital direita durante o sono. Em três pacientes foram registrados complexos ponta-ondas lentas irregulares, predominando em regiões parassagittais (frontais, um paciente; rolândicas, dois pacientes). Em outro foram observados complexos ponta-ondas lentas difusos, pseudoritmicos predominando nas projeções do hemisfério cerebral esquerdo. Em mais um paciente foram encontradas ondas agudas e ondas lentas de projeção difusa, com predomínio à direita e com reversão de fase no vértex.

Baseados em estudos preliminares escolhemos o Nitrazepam para o seguimento dos pacientes dos grupos A e B e o Diazepam para o seguimento do grupo C.

O Nitrazepam (comprimidos de 5 mg) e o Diazepam (comprimidos de 2 e 5 mg) foram administrados com intervalos de 6 horas. Iniciamos o tratamento com 5 ou 7,5 mg diários de Nitrazepam e 8 ou 10 mg diários de Diazepam.

Procuramos avaliar, pelo menos durante um mês, o efeito da medicação anti-convulsivante que havia sido previamente administrada a alguns pacientes. Verificada a impotência da medicação, associamos o benzoazepínico. Iniciado o novo tratamento, a medicação pré-existente foi mantida ou diminuída; a dosagem de barbitúrico foi aumentada naqueles casos em que crises convulsivas generalizadas ocorreram na vigência do tratamento e a dosagem de barbitúricos e/ou hidantoinatos foi mantida durante, pelo menos, um mês naqueles casos que, potencialmente, seriam agravados pela manutenção dessa terapêutica (grupo C).

Não se administrou dose maior que 1 mg/kg/dia, sendo que dois pacientes receberam doses maiores, porém inferiores a 1,5 mg/kg e, assim mesmo, por tempo limitado.

Por se tratar de medicação de uso pouco corrente em síndrome epilépticas, decidimos que os casos não beneficiados ou agravados, do ponto de vista clínico e EEG após 7 dias de trabalho, passariam a ser medicados com anticonvulsivantes usuais. Por outro lado, a medicação benzodiazepínica foi suspensa nos casos inicialmente beneficiados com o uso de Nitrazepam e Diazepam mas que, posteriormente, apresentaram recidiva, e nos casos em que surgiram novos tipos de crises não controladas pela introdução ou pelo aumento da dosagem de barbitúricos. Controladas as crises "parasitas", o seguimento terapêutico foi reiniciado.

Aos pacientes tratados em ambulatório, em cada retôrno, foram entregues quantidades suficientes de comprimidos para a manutenção do tratamento até o retôrno seguinte.

### RESULTADOS

No quadro 1 esquematizamos a ação dos derivados benzodiazepínicos sôbre os EEG dos pacientes do grupo A.

Seguimento	Quadro EEG inicial	
	com hipsarritmia	sem hipsarritmia
A curto prazo (até 2 meses)	1. Desaparecimento da hipsarritmia	1. Aumento de freqüência e amplitude da atividade de fundo.
	2. Desaparecimento da periodicidade	2. Diminuição de freqüência dos surtos de menor organização e das anomalias paroxísticas difusas.
	3. Sincronização difusa e bilateral	3. Aparecimento, em um caso, de hipsarritmia, após uma semana de tratamento.
	4. Atividade de fundo mais rápida	
A médio prazo (de 2 a 6 meses)	1. Diminuição da sincronização rápida	1. Aumento da freqüência e amplitude da atividade de fundo.
	2. Anomalias focais rápidas ou lentas	2. Desaparecimento dos surtos de menor organização, porém aparecimento possível de pontas, de projeção focal ou polifocal.
A longo prazo (mais de 6 meses)	1. Desaparecimento da sincronização rápida	1. Possibilidade de aparecimento de pontas pseudorritmicas. Tendência ao aparecimento de ponta-ondas lentas difusas.
	2. Aparecimento de ponta-ondas lentas difusas	
	3. Persistência de anomalias focais	
	4. Traçados próximos da normalidade, freqüentemente com "extreme spindles"	

Quadro 1 — Evolução eletrencefalográfica em pacientes com espasmos em flexão durante o seguimento terapêutico com derivados benzodiazepínicos.

No quadro 2 estão indicadas as modificações EEG em pacientes com crises tônicas axiais e acinéticas e com ponta-ondas lentas difusas nos registros feitos antes do seguimento clínico-terapêutico.

Seguimento	Ponta-ondas lentas difusas
A curto prazo (até 2 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sincronização rápida (menos evidente que nos pacientes com hirsarritmia).</li> <li>2. Diminuição da frequência dos complexos ponta-ondas lentas.</li> <li>3. Anomalias focais mais evidentes, de projeção predominantemente temporal.</li> </ol>
A médio prazo (de 2 a 6 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Predomínio das anomalias focais.</li> <li>2. Possibilidade de desaparecimento das anomalias difusas.</li> <li>3. Possibilidade de aparecimento de "extreme spindles".</li> </ol>
A longo prazo (mais de 6 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recidiva dos complexos ponta ou poliponta-ondas lentas difusas.</li> <li>2. Persistência de anomalias focais.</li> <li>3. Desaparecimento dos complexos ponta ou poliponta-ondas lentas difusas e das pontas ou ondas agudas de projeção focal. Possibilidade de aparecimento de "extreme spindles".</li> </ol>

*Quadro 2 — Evolução eletrencefalográfica em pacientes com crises tônicas axiais e acinéticas e com ponta-ondas lentas difusas nos registros feitos antes do seguimento clínico-terapêutico.*

No quadro 3 estão assinaladas as modificações do quadro EEG em pacientes com crises tônico-axiais e acinéticas e sincronismo bilateral secundário a um foco parassagital.

Seguimento	Sincronismo bilateral secundário (foco parassagital)
A curto prazo (até 2 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diminuição ou desaparecimento do sincronismo bilateral secundário.</li> <li>2. Diminuição menos evidente das anomalias focais, lentas ou rápidas.</li> </ol>
A médio prazo (de 2 a 6 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Persistência ocasional de anomalias focais, lentas ou rápidas.</li> <li>2. Ocasionalmente sincronismo bilateral secundário passageiro na dependência exclusiva da sonolência e fases iniciais do sono.</li> </ol>
A longo prazo (mais de 6 meses)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Possibilidade de recidiva inicialmente das anomalias focais e posteriormente do sincronismo bilateral secundário.</li> <li>2. Atividade de fundo constituída ocasionalmente por "extreme spindles".</li> </ol>

*Quadro 3 — Evolução eletrencefalográfica em pacientes com crises tônicas axiais e acinéticas e com sincronismo bilateral secundário a um foco parassagital nos registros feitos antes do seguimento clínico-terapêutico.*

## COMENTÁRIOS

As alterações anárquicas de tipo hipsarritmia e a periodicidade das manifestações EEG foram influenciadas pela terapêutica com Nitrazepam. Em apenas um paciente houve o aparecimento de hipsarritmia durante o tratamento. O desaparecimento rápido e irreversível da periodicidade indica melhora das relações funcionais córtico-subcorticais, qualquer que seja a provável situação fisiopatológica anterior ao tratamento (cérebro isolado, deafferentação cortical, tronco cerebral isolado). A periodicidade das manifestações elétricas, em nosso material, estava ligada ao estado de sono e, particularmente, de sono induzido por barbitúrico, sugerindo a lesão, pelo menos funcional, do sistema reticular. Sabe-se que o Nitrazepam ao contrário dos barbitúricos, não deprime as estruturas reticulares. O limiar do "arousal" pela estimulação reticular não é praticamente modificado em animais tratados com Nitrazepam<sup>53</sup>. Schallek e Kuehn (1965) concluem que a depressão dos influxos cefálicos da formação reticular desempenha um papel secundário na ação dos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido). Se a não depressão da formação reticular é fator necessário para que seja possível o restabelecimento de relações entre o córtex cerebral e os centros profundamente situados, por outro lado, o mecanismo íntimo da melhora funcional das relações córtico-subcorticais é inteiramente desconhecido.

O aparecimento precoce de descargas difusas, tendendo à sincronização e substituindo a atividade anterior, essencialmente assíncrona, é outro indício da melhora funcional das relações córtico-subcorticais. A teoria reticular das convulsões generalizadas<sup>9,10</sup> admite que as pontas corticais, difusas e síncronas, dependem de descargas talâmicas, que envolvem estruturas reticulares inespecíficas. Tal como no caso da resposta de recrutamento generalizado<sup>26</sup>, essas descargas são transmitidas ao longo das vias de projeção cortical difusa; têm seu máximo de intensidade em nível tálamo-cortical, diminuem no mesencéfalo e no metencéfalo, e desaparecem ao nível da formação reticular caudal. A fase tônica da convulsão generalizada é considerada produto da libertação da formação reticular caudal, onde os centros inibidores do tono são menos extensos ou menos eficazes que os centros ativadores. A libertação da formação reticular caudal ocorre pela exclusão funcional do sistema tálamo-cortical, no decorrer de sua invasão por descarga generalizada e síncrona.

Em nossos pacientes, a ocorrência de descargas de pontas difusas ritmadas e síncronas foi nitidamente intensificada durante o sono; tais descargas podem ser devidas a depressões momentâneas do sistema reticular caudal durante o sono, de acordo com os conceitos formulados por Gastaut e Fischer-Williams (1959). Já nos referimos à provável depressão funcional desse sistema antes do tratamento, sendo possível que, pelo menos nas fases iniciais da terapêutica, a sua estabilidade funcional não esteja perfeita. Favoreceria, desta forma, particularmente no decorrer do sono, a libertação do sistema tálamo-cortical, lembrando o antagonismo existente entre as partes mesencéfalo-rombencefálicas e talâmicas do sistema reticular.

A influência do sistema de sincronização, particularmente talâmico, na produção das descargas bilaterais síncronas tem sido indiretamente evidenciada pelo desaparecimento ou, pelo menos, diminuição dessas descargas no decorrer do estágio IV do sono, quando há depressão dos sistemas de sincronização talâmico e reticular<sup>4, 6, 12</sup>. Por outro lado, resultados experimentais indicam que a excitabilidade dos núcleos talâmicos de recrutamento, responsáveis pelos surtos de atividade cortical sigma, é intensificada durante o sono sincronizado e diminuída durante o sono dessincronizado<sup>60</sup>. Essas descargas, que chegam a durar cêrca de 10 segundos em nossos pacientes, foram freqüentemente seguidas ou entremeadas por uma ou várias ondas lentas. No decorrer da vigília, a incidência de ondas lentas intercaladas com pontas foi mais elevada, mostrando a influência do ciclo vigília-sono sobre a determinação dos acidentes elétricos. Essas ondas lentas representam, segundo os conceitos de Gastaut e Fischer-Williams (1959), o resultado de um processo ativo de inibição, proveniente de um sistema tálamo-caudado colocado em derivação sobre o sistema de projeção tálamo-cortical.

A rápida transformação de uma hipsarritmia no quadro que acabamos de descrever, muito próximo dos achados encontrados na síndrome de Lennox, poderia ser interpretada como um rápido amadurecimento das repercussões bioelétricas de populações neuronais hiperexcitáveis, condicionado pela terapêutica usada.

A não ocorrência de crises clínicas durante o aparecimento das descargas difusas e síncronas é facilmente explicada, se lembrarmos a independência entre os fenômenos motores, dependentes do sistema tonígeno reticulo-espinhal e os fenômenos elétricos recolhidos no sistema de projeção tálamo-cortical. A libertação do sistema reticulo-espinhal pela exclusão funcional do sistema tálamo-cortical dependerá do estado funcional da substância reticular caudal, da duração da exclusão funcional do sistema tálamo-cortical, da maior ou menor eficácia do sistema tálamo-caudado e, talvez, da ação inibidora do Nitrazepam sobre as estruturas reticulares tonígenas. Deve-se salientar, entretanto, que em alguns casos, no período de exacerbação das descargas de pontas ritmadas houve o aparecimento de crises tônicas axiais. Por outro lado, à semelhança dos pacientes de Miribel e col. (1963) que apresentavam crises tônicas axiais, pudemos observar no decorrer das descargas de pontas rítmicas, durante o sono, crises frustas com participação vegetativa.

As alterações difusas rápidas tendem a diminuir durante o tratamento. Esse fato evidencia a ação dos compostos benzodiazepínicos sobre as descargas de pontas ritmadas e, assim, indiretamente, sobre as manifestações convulsivas generalizadas. Essa ação não é, certamente, igual àquela exercida sobre os complexos ponta-ondas lentas, quando o distúrbio é provocado por excesso de atividade do sistema inibidor tálamo-caudado.

A exarcebação das crises convulsivas tônico-clônicas observada por vários autores, no decorrer do tratamento com derivados benzodiazepínicos<sup>3, 15, 16, 19, 32, 34, 37</sup> talvez possa ser explicada pelas baixas dosagens utilizadas. Com efeito, Nieto e col. (1962) e Caso e Fernandez (1962), usando doses bem

mais elevadas, obtiveram bons resultados na epilepsia generalizada convulsiva embora não apresentem seguimentos clínicos e EEG a longo prazo. É provável que a ação dos benzodiazepínicos seja mais intensa sobre os mecanismos de inibição ativa que sobre os mecanismos de produção de descargas rápidas e bissíncronas. Seriam, assim, explicadas a diminuição das ondas lentas e a ocorrência de descargas bissíncronas de pontas ritmadas na primeira fase do tratamento. Passado o período inicial de franco desequilíbrio entre mecanismos ativadores e inibidores, caracterizado pelo excesso de atividade rápida, a ação do medicamento provoca, posteriormente, melhor controle das descargas rápidas.

A influência dos benzodiazepínicos sobre o sistema reticular talâmico intralaminar pode ser evidenciada indiretamente em alguns de nossos pacientes (particularmente do grupo com síndrome de Lennox) que apresentaram, pela primeira vez, na vigência do seguimento terapêutico, um padrão eletroencefalográfico peculiar durante o sono. Trata-se de atividade monorrítmica, difusa e ampla ("extreme spindles" de Gibbs e Gibbs, 1962), produto de lesão irritativa da substância reticular talâmica, ocorrendo freqüentemente em criança com retardo mental, embora sem manifestações convulsivas. É tentador relacionar esse achado EEG com as pontas rítmicas de projeção difusa, ainda que os "extreme spindles" sejam relativamente benígnos. O ritmo sigma patológico, uma vez presente, não esteve freqüentemente entremeado do cérebro. Na presença dos "extreme spindles" não há exclusão funcional com descargas de caráter irritativo, sugerindo tratar-se de reação particular do sistema de projeção tálamo-cortical e, portanto, não há convulsões. Contudo, esses ritmos que, embora atenuados, são registrados em vigília, se não chegam a excluir funcionalmente os centros superiores, ao menos interferem na atividade cerebral, explicando, esta forma, a freqüente manutenção do retardo mental.

Uma vez controladas as modificações difusas, o encontro de alterações focais, inclusive de tipo irritativo, indica que a hiperexcitabilidade cortical é menos influenciada que a hiperexcitabilidade das populações neuronais ligadas, direta ou indiretamente, aos núcleos de recrutamento talâmicos. De particular interesse é o estudo dos pacientes que apresentavam crises acinéticas com sinais EEG de foco parassagital e sincronismo bilateral secundário. Neles foi notado o desaparecimento rápido das manifestações elétricas difusas e bilaterais, enquanto que as descargas focais, na maioria das vezes apenas diminuíam em intensidade e freqüência. Em um paciente, a origem focal das descargas primitivas foi verificada somente depois de iniciado o tratamento, desde que o registro EEG realizado antes do seguimento terapêutico evidenciava apenas complexos ponta-ondas lentas difusos, bilaterais e síncronas. Revendo posteriormente o traçado, verificamos reversão de fase simples em tórno do vértex, indício de sincronismo bilateral secundário. Achaço freqüente, após início do tratamento, foi a presença de surtos de ondas agudas ou de pontas na região do vértex, com pouca repercussão para as regiões vizinhas, contudo, surtos frustos de descargas difusas, bilaterais e

síncronas, puderam ser obtidos no decorrer da sonolência e dos períodos iniciais do sono, particularmente nas fases mais avançadas do seguimento terapêutico. A estimulação luminosa intermitente, naqueles casos em que provocava constantemente reação paroxística, antes do tratamento, não mais teve influência sobre os traçados, pelo menos nas fases iniciais da terapêutica.

Naqueles casos que, em sua evolução posterior, apresentaram recidiva parcial do quadro, verificou-se, inicialmente, recrudescimento das descargas focais; êste recrudescimento, via de regra, precedeu ao reaparecimento do sincronismo bilateral secundário e das manifestações clínicas focais ou generalizadas.

Por sua vez os seguimentos a longo prazo mostram a possibilidade de recidiva ou aparecimento de ponta-ondas lentas difusas. Deve-se ressaltar, contudo que os pacientes considerados no presente trabalho foram, em sua maioria tratados por longo tempo e sem sucesso com medicações anticonvulsivantes usuais.

De modo geral, os resultados obtidos durante o seguimento terapêutico não diferem, fundamentalmente — no que diz respeito aos aspectos EEG, pelo menos iniciais — dos observados após a aplicação parenteral do Diazepam em pacientes em estado de mal epilético, com epilepsia seriada ou em “estado de mal elétrico”. “Com efeito, a ação imediata do Valium parenteral foi mais notável e prolongada sobre a atividade propagada que sobre a atividade inicial do foco epileptógeno. Portanto, nos casos de epilepsia com atividade anormal generalizada e secundária, a administração de Ro 5-2807 pode ajudar a um diagnóstico de localização, circunscrevendo o foco primário<sup>22</sup>”; “... a atividade beta ocasionalmente evidenciou marcada assimetria no seu aparecimento e, neste particular, o Valium pode ser utilizado de maneira semelhante aos barbitúricos de ação rápida para investigação de disfunção hemisférica<sup>33</sup>”; “... o exame eletrencefalográfico, obtido durante administração do Valium, pode ser um elemento importante para se determinar o hemisfério comprometido<sup>36</sup>”.

Êste efeito corresponde aos fenômenos observados em experiências agudas ou crônicas. Tanto o Nitrazepam como o Diazepam reduzem a área de difusão das pós-descargas neo e arqueocorticais. Diminuem os paroxismos clínicos e EEG conseqüentes a lesões cicatriciais. Há inibição da propagação à distância dos fenômenos paroxísticos, perdendo as descargas sua morfologia típica e podendo, inclusive, desaparecer<sup>23, 28, 40</sup>.

Se, por um lado, a administração parenteral circunscribe, na maior parte das vezes, o foco primário, como ocorreu em significativo número de nossos pacientes com alterações EEG inicialmente difusas, por ocasião do seguimento terapêutico com benzodiazepínicos “per os”, por outro lado tem sido assinalado o aparecimento de surtos generalizados e repetidos de polipontas, sem sinais clínicos, em criança em “estado de mal elétrico” (clínicamente estado de mal de ausência?). A figura 4 do trabalho de Lombroso (1966) que evidencia êste aspecto EEG, 3 minutos e 30 segundos após a administração de 5 mg de Valium endovenoso, é extraordinariamente semelhante aos registros



obtidos em alguns de nossos doentes com espasmos em flexão, no decorrer das primeiras semanas ou meses de tratamento com Mogadon. Os ritmos beta de elevado potencial e de projeção difusa são semelhantes aos ritmos que surgem durante tratamentos longos.

O local de ação dos derivados benzodiazepínicos nas síndromes epiléticas é objeto de discussão. Pesquisas neurofisiológicas, por diversos métodos, demonstram a ação dos derivados da benzodiazepina sobre as estruturas rincefálicas e, particularmente, sua ação depressora sobre o núcleo amigdalóide<sup>2, 7, 42, 47, 50, 51</sup>. Na perspectiva da ação anticonvulsivante dos derivados da benzodiazepina estar ligada, pelo menos em parte, à depressão do núcleo amigdalóide, surge o problema das relações entre nossos casos e as epilepsias do sistema límbico. Se excluirmos nossos pacientes com espasmos clônicos em flexão, é forçoso reconhecer que numerosas manifestações clínicas e/ou EEG associadas a crises tônicas axiais e crises acinéticas sugerem a participação do sistema límbico em geral e do complexo amigdalóide em particular. Nos pacientes com síndrome de Lennox foram observadas as chamadas ausências atípicas<sup>14, 17</sup>. De acordo com a classificação dessas crises por Gastaut e Pinsard (1965) distinguimos as ausências atípicas de tipo automático, com perda de consciência e automatismos orais e deambulatórios, e as ausências atípicas de tipo vegetativo, em que as manifestações da vida autônoma dominam o quadro clínico. Como Tükel e Jasper (1952) e Mazars e col. (1966), observamos ausências atípicas com manifestações vegetativas e distúrbios paroxísticos do comportamento na fase de recuperação das ausências, em alguns de nossos pacientes, com focos epileptógenos na superfície mesial dos hemisférios cerebrais. Recentemente, Bancaud e col. (1966) estudaram, no homem, os efeitos da estimulação do córno de Ammon e do núcleo amigdalóide. Os achados clínicos decorrentes da estimulação do núcleo amigdalóide incluíram manifestações vegetativas e oro-alimentares, bem como modificações do comportamento muito semelhantes às encontradas nas ausências atípicas de nossos doentes.

Nos casos de síndrome de Lennox pudemos observar, como assinalam Gastaut e col. (1966) e Oller Daurella (1967), a assimetria freqüente dos complexos ponta-ondas lentas intercríticos e, mesmo, seu predomínio focal, particularmente na região temporal. Os fatos clínicos e EEG sugerem a origem focal ou polifocal em um ou nos dois hemisférios cerebrais, particularmente nas regiões temporais. O mecanismo da bilateralização secundária das descargas de ponta-ondas lentas permanece desconhecido. Descargas difusas e bissíncronas de ponta-ondas lentas, de 3 c/seg, têm sido assinaladas com freqüência nos registros críticos e intercríticos de crianças com crises psicomotoras. Por outro lado, adultos com crises psicomotoras raramente apresentam descargas de ponta-ondas lentas bissíncronas em seus traçados<sup>8, 20</sup>. É lícito pensar que nesses casos, como em pacientes com síndrome de Lennox, descargas do lobo temporal podem estimular secundariamente o sistema reticular talâmico, com generalização secundária das mesmas. O aparecimento das descargas difusas estaria, de alguma maneira, ligado ao estado de maturação cerebral.

Mecanismo inverso tem sido invocado. Não haveria sincronismo bilateral secundário mas sim uma "temperalização" secundária a um distúrbio primariamente centrencefálico<sup>41</sup>.

Foi assinalado a eficácia do Diazepam e do Nitrazepam no tratamento dos automatismos<sup>43</sup>. Observações pessoais, ainda não publicadas, demonstram a ação do Diazepam sobre as crises psicomotoras da criança e adulto. A importância das emoções na produção das crises psicomotoras e, particularmente, das crises de ausências típicas e de ausências mioclônicas, vem demonstrar de maneira indireta as relações entre o sistema límbico e o sistema reticular talâmico.

A tentativa de explicação das crises, em alguns de nossos pacientes, encontra uma objeção importante, ou seja, o fato de não haver, freqüentemente, diminuição evidente das descargas focais, particularmente as de projeções temporal. O não desaparecimento das descargas focais contudo, pode ser devido ao fato de a ação depressora das benzodiazepinas estar essencialmente ligada ao núcleo amigdalóide, desde que foi demonstrado não ser o hipocampo deprimido por estas drogas<sup>24</sup>. Dessa forma, atividades patológicas continuam sendo registradas nas projeções temporais; porém, o derivado da benzodiazepina, agindo em determinado nível do circuito límbico, pode modificar a dinâmica do "feed-back". Tem sido demonstrado que o hipocampo e o núcleo amigdalóide têm propriedades anatômicas e fisiológicas de um sistema que pode, facilmente, levar à disseminação de uma descarga epiléptica (estruturas facilmente estimuladas por descargas contínuas; amplas conexões anatômicas<sup>58</sup>).

Deve ser lembrada a possibilidade da ação benzodiazepínica sobre o núcleo amigdalóide ser responsável pela melhora das crises acinéticas em pacientes com foco epileptógeno na superfície mesial dos hemisférios cerebrais. É praticamente certo que os focos epileptógenos capazes de produzir crises acinéticas estão relacionados com a área 24 do giro do cíngulo. Experimentalmente, crises de perda de tono podem ser provocadas pela estimulação da área 24<sup>27, 30, 59</sup>. A perda de tono dependeria do bloqueio paroxístico da atividade do sistema facilitatório, isto é, formação reticular descendente<sup>48</sup> ou da ativação do sistema de inibição central, representado pela formação reticular inibidora do bulbo<sup>57</sup>. Qualquer que seja o mecanismo da perda de tono existem, como referimos anteriormente, indícios clínicos de participação mais ampla do sistema límbico. O sistema límbico parece possuir unidade funcional. Registros simultâneos da atividade cingular, hipocampal e amigdalóide sugerem que uma parte do sistema límbico é capaz de provocar hiper-sincronia na outra<sup>35</sup>. Dentro desse conceito de epilepsia cíngulo-amigdaló-hipocampal, pode ser admitido que drogas agindo por depressão seletiva de uma parte deste sistema podem modificar a dinâmica do "feed-back" dos circuitos envolvidos na produção de crises e na produção do sincronismo bilateral secundário. Desta forma, pode ser explicada a melhora das crises de perda de tono e do sincronismo bilateral secundário, mesmo naqueles casos em que as descargas parassagitais são pouco modificadas pelo tratamento.

O rápido controle das manifestações clínicas e EEG após administração de Diazepam por via parenteral, constatado por vários autores<sup>21, 22, 25, 29, 33, 36, 39, 42, 45, 46</sup> foi interpretado por Rallo Piqué (1965) como resultado da ação direta do medicamento sobre formações quimiossensíveis talâmicas. Assim, seria explicada a ação extremamente rápida da droga (até 13 segundos contados a partir do início da administração do Diazepam) com bloqueio das descargas difusas. A possibilidade de ação sobre a substância reticular talâmica está de acordo com nosso achado que evidenciam, em todas as categorias de doentes estudados, as modificações das descargas difusas e a relativa estabilidade das descargas focais.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

Foram estudadas as modificações do quadro eletrencefalográfico em 24 crianças com manifestações epiléticas diárias, tratadas com derivados da benzodiazepina.

O conjunto dos fenômenos eletrencefalográficos observados durante os seguimentos terapêuticos longitudinais traduz uma modificação importante dos mecanismos subcorticais envolvidos na gênese das crises convulsivas e na produção das descargas paroxísticas. Os fatos observados coadunam-se com a teoria de uma ação benzodiazepínica sobre o sistema reticular talâmico inespecífico. A ação benzodiazepínica predomina sobre o sistema de inibição ativo anexo ao sistema de projeção talamocortical. Discute-se ainda se essa ação se faz diretamente, através de formações quimiossensíveis existentes no seio do sistema reticular talâmico e/ou indiretamente, pela depressão de certas estruturas do sistema límbico, modificando desta forma o "feed-back" de importantes circuitos subcorticais que podem influenciar os neurônios centrencefálicos hiperexcitáveis.

#### SUMMARY

*The effects of benzodiazepine derivatives in epilepsies. Longitudinal electroencephalographic studies*

The modifications of the electroencephalic patterns in 24 childrens with daily epileptic seizures treated by benzodiazepine derivatives were studied.

The electroencephalographic findings during the longitudinal therapeutic follow-ups disclose important modifications of the subcortical mechanisms involved in the production of the convulsive seizures and paroxistical discharges. These facts are in accordance with the hypothesis that benzodiazepine derivatives act upon the non-specific thalamic reticular system. The benzodiazepine derivatives are more active upon the inhibitory system related to the thalamocortical projection system. Two hypothesis are discussed: 1 — the drugs act upon chemoreceptors present in the thalamic reticular system; 2 — the act indirectly, depressing some elements of the limbic system

and modifying in this way the feed-back of subcortical circuits which discharge upon hyperactive centrencephalic neurons.

#### REFERÊNCIAS

1. BANCAUD, J.; TALAIRACH, J.; MOREL, P. & BRESSON, M. — La corne d'Ammon et le noyau amygdalien: effets cliniques et électriques de leur stimulation chez l'homme. *Rev. Neurol. (Paris)* 115:329, 1966.
2. BRAZIER, M. A. B. — The effects of drugs on the electroencephalogram in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5:102, 1964.
3. BRODIE, R. E. e DOW, R. S. — Chordiazepoxide in epilepsy. *Northwest Med.* 61:513, 1962.
4. CADILHAC, J. & PASSOUANT, P. — Influence of various phases of night sleep on the epileptic discharges in man. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 17: 441, 1964.
5. CASO, A. & FERNANDEZ, G. R. — Estudio neuropsiquiátrico de enfermos epilépticos tratados com diversos derivados de la benzodiazepina. *Neurol. Neurocir. Psiquiat. (México)* 3:184, 1962.
6. DELANGE, M.; CASTAN, P.; CADILHAC, J. & PASSOUANT, P. — Étude du sommeil de nuit au cours d'épilepsies centrencephaliques et temporales. *Rev. Neurol. (Paris)* 106:106, 1962.
7. EIDELBERG, E.; NEER, H. M. & MILLER, M. K. — Anticonvulsant properties of some benzodiazepine derivatives. Possible use against psychomotor seizures. *Neurology* 15:223, 1965.
8. GASTAUT, H.; NAQUET, R.; VIGOUROUX, R.; ROGER, A. & BADIÉ, M. — Étude électrographique chez l'homme et chez l'animal des décharges épileptiques dites psychomotrices. *Rev. Neurol. (Paris)* 88:310, 1953.
9. GASTAUT, H. & FISCHER-WILLIAMS, M. — The physiopathology of epileptic seizures. *In Handbook of Physiology — Neurophysiology I*, Ed. por J. Field, H. W. Magoun e V. E. Hall. American Physiological Society, Washington, 1959 pags. 329-363.
10. GASTAUT, H.; RÉGIS, H. & CHEVALLIER — A propos du Petit Mal "akinétique" de Lennox. *Rev. Neurol. (Paris)* 103:593, 1960.
11. GASTAUT, H.; ROGER, J.; TIMSIT, M. & BROUGHTON, R. — An electroclinical study of generalized epileptic seizure of tonic expression. *Epilepsia (Amsterdam)* 4:15, 1963.
12. GASTAUT, H.; BATINI, C.; FRESSY, J.; BROUGHTON, R. & TASSINARI, C. A. — Étude électrographique du sommeil nocturne chez les épileptiques. *Rev. Neurol. (Paris)* 110:311, 1964.
13. GASTAUT, H.; CAVENESS, W. F.; LANDOLT, H.; LORENTZ DE HASS, A. M.; MC NAUGHTON, F. L.; MAGNUS, O.; MERLIS, J. R.; POND, D. A.; RADERMECKER, J. & STORM VAN LEEUWEN, W. — A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia (Amsterdam)* 5:297, 1964.

14. GASTAUT, H. & PINSARD, N. — The electroencephalogram in children suffering from cerebral seizures. *In* Second Advanced Course in Electroencephalography. Ed. por L. Koissier, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Viena 1965, pag. 8195.
15. GASTAUT, H.; ROGER, J.; LOB, H. & TASSINARI, C. A. — Les nouveaux médicaments anti-épileptiques. *Encéphale* 54:407, 1965.
16. GASTAUT, H.; ROGER, J.; LOB, H. & TASSINARI, C. A. — L'action du Diazépan ("Valium") dans le traitement des formes non convulsives de l'épilepsie généralisée (absences et états d'absences de types divers). *Sem. Hôp. Paris* 41: 1541, 1965.
17. GASTAUT, H.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; TASSINARI, C. A.; RÉGIS, H.; DRAVET C.; BERNARD, R.; PINSARD, N. & SAINT-JEAN, M. — Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "Petit Mal Variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia (Amsterdam)* 7:139, 1966.
18. GIBBS, E. L. & GIBBS, F. A. — Extreme spindles: correlation of electroencephalographic sleep pattern with mental retardation. *Science* 138:1106, 1962.
19. GIBBS, F. A. & ANDERSON, E. M. — Treatment of hypsarhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology (Minneapolis)* 15:1173, 1965.
20. GLASER, G. H. & COLUB, L. M. — The electroencephalogram of psychomotor seizures in childhood. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 7:329, 1955.
21. HENRIKSEN, P. B. — Acute treatment of epileptic seizures with diazepamum (Valium). *In* Proceedings of the eighteenth Congress of Scandinavian Neurologists, Helsinki, 1967. Edited by Hokkanen, E. *Acta Neurol. Scand Suppl.* 31, pag. 168, 1967.
22. HERNANDEZ PEÓN, R.; RINCON, J. T. & CHAVEZ, G. I. — Estudio clínico, electromiográfico y electroencefalográfico sobre las acciones relajante y anticonvulsiva del Ro 5-2807. *Neurol. Neurocir. Psiquiat. (México)* 3:174, 1962.
23. HERNANDEZ PEÓN, R.; ROJAS-RAMIREZ, J. A.; O'FLAHERTY, J. J. & MAZZUCHELLI-O'FLAHERTY, A. L. — An experimental study of the anticonvulsive and relaxant action of Valium. *Int. J. Pharmacol.* 3:405, 1964.
24. HIMWICH, HE.; MORILLO, A. & STEINER, W. G. — Drugs affecting rhinencephalic structures. *J. Neuropsychiat. (Chicago) Supl. ad* 3:15, 1962.
25. JAFFE, R. & CHRISTOFF, N. J. — Intravenous diazepam in seizure disorders. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 23:96, 1967.
26. JASPER, H. H. — The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 10:371, 1958.
27. KAADA, B. R. — Somato-motor, autonomic and electroencephalographic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures in primats, cat and dog. *Acta. Physiol. Scand Supl.* 83, 1957.
28. LANOIR, J.; REQUIN, S.; DOLCE, G. & QUIRINOS, E. — Étude neurophysiologique comparative de deux drogues anticonvulsivantes: le Valium et le Mogadon. VI Internat. Congress Electroencephal. Clin. Neurophysiol., Viena, 5:10, 1965; pags. 49-51.

29. LEFÈVRE, A. B. & GAZAL, S. — Tratamento do estado de mal epiléptico em crianças pelo Valium. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:155, 1968.
30. LENNOX, M. A. & ROBINSON, F. — Cingulate cerebellar mechanisms in the physiological pathogenesis of epilepsy. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 3: 197, 1951.
31. LENNOX, W. G. & LENNOX, M. A. — *Epilepsy and Related Disorders.* Little & Brown, Boston, 1960.
32. LISKE, E. & FORSTER, F. M. — Clinical study of a new benzodiazepine as an anticonvulsivant agent. *J. New Drugs (New York)* 3:241, 1963.
33. LOMBROSO, C. T. — Treatment of status epilepticus with diazepam. *Neurology* 16:629, 1966.
34. MASCIOCCHI, A. — Metaminodiazepoxide (Librium) in the treatment of epilepsy. (Clinical and electroencephalographic study). *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 15:919, 1963.
35. MAZARS, Y.; MAZARS, G.; GOTUSSO, C. & MERIENNE, L. — Place de l'épilepsie cingulaire dans le cadre des épilepsies focales corticales. *Rev. Neurol. (Paris)* 114:225, 1966.
36. MEGA, D. y LISON, M. P. — Valium endovenoso no tratamento do estado de mal epiléptico. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:145, 1968.
37. MILLICHAP, J. G. & ORTIZ, W. R. — Nitrazepam in myoclonic epilepsies. *Am. J. Dis. Child.* 112:242, 1966.
38. MIRIBEL, J.; FAVEL, P.; NIETO, M.; GÉRIN, P. & COURJON, J. — Situation nosologique des crises toniques axiales dans le cadre de l'épilepsie. A propos de 18 observations. *Rev. Neurol. (Paris)* 109:324, 1963.
39. MÜLLER, H. R.; KLINGLER, M.; KAESER, H. E.; WURMSER, P. & HIRT, H. R. — Zur Behandlung des Status Epilepticus mit Diezepam (Valium). *Erfahrungen in 12 Fällen.* *Sshweiz. Med. Wschr.* 96:121, 1966.
40. NAQUET, R.; SOULAYROL, R.; DOLCE, G.; TASSINARI, C. A.; BROUGHTON, R. & LOEB, H. — First attempt at treatment of experimental status epilepticus in animals and spontaneous status epilepticus in man with diazepam (Valium). *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 18:427, 1964.
41. NIEDERMEYER, E. — The occurrence of centrencephalic and focal seizure patterns in the same patient. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 23:87, 1967.
42. NIETO, D.; CASTRO, M.; CARBAJAL, L.; ESTRADA, J.; HURTADO, A.; PEREZ JIMENEZ, E. & MOLINA, F. — Tratamiento de la epilepsia com nuevo derivado de la benzodiazepina (Valium Ro 5-2807). *Neurol. Neurocir. Psiquiat. (México)* 3:168, 1962.
43. OLLER- DAURELLA, L. — El Vadium e el Mogadon en el tratamiento de los automatismos. *Rev. Esp. Oto-neuro-oftalm y Neurocir.* 24:233, 1965.
44. OLLER-DAURELLA, L. — *Síndrome de Lennox.* Expaxes, Barcelona, 1967.

45. PRENSKY, A. L.; RAFF, M. C.; MOORE, M. J. & SCHWAB, R. S. — Intravenous diazepam in treatment of prolonged seizure activity. *New England J. Med.* 276:779, 1967.
46. RALLO PIQUÉ, E. & HENKING, R. — Expérimentation clinique et électroencéphalographique du diazepam intraveineux chez les malades épileptiques. *Psychiat. Neurol. (Basileia)* 150:214, 1965.
47. RANDALL, L. O.; SCHALLEK, W.; SCHECKEL, C.; BANZIGER, R.; BORIS, A.; MOE, R. A.; BAGDON, R. E.; SCHWARTZ, M. A. & ZBINDEN, G. — Zur Pharmakologie von Valium einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe. *Schweiz. Med. Wschr.* 93:794, 1963.
48. ROTH, B. — L'EEG dans la narcolepsie-cataplexie. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 16:170, 1964.
49. SAMSON-DOLFUS, D. — Limites et évolution électrique de l'hypsarythmia. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 11:578, 1959.
50. SCHALLEK, W.; KUEHN, A. & JEW, N. — Effects of chlordiazepoxide (Librium) and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. *Ann. New York Acad. Sci.* 96:303, 1962.
51. SCHALLEK, W. & KUEHN, A. — Effects of trimethadione, diphenylhydantion and chlordiazepoxide on after-discharges in brain of cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)* 112:813, 1963.
52. SCHALLEK, W. & KUEHN, A. — Effects of benzodiazepines on spontaneous EEG and arousal responses of cats. *In Progress in Brain Research*, ed. por K. Akert, C. Bally e J. P. Schadé. Elsevier, Amsterdam, 1965, pags. 231-238.
53. SOULAYRAC, 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. Akert, C. Bally e J. P. Schadé. Elsevier, Amsterdam, 1965, pags. 134-220.
54. STORM VAN LEEUWEN, W.; BICKFORD, R.; BRAZIER, M.; COBB, W. A.; DONDEY, M.; GASTAUT, H.; GLOOR, P.; HENRY, C. E.; HESS, R.; KNOTT, J. R.; KUGLER, J.; LAIRY, G. C.; LOEB, C.; MAGNUS, O.; OLLER-DAURELLA, L.; PETSCH, H.; SCHWAB, R.; WALTER, W. G. & WIDEN, L. — Proposal for an EEG terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 20:293, 1966.
55. THIEFFRY, S. & AICARDI, J. — Les spasmes en flexion du neurissson. 36 observations. *Étude clinique. Ann. Ped. Paris)* 34:1167, 1958.
56. TÜKEL, K. & JASPER, H. — The electroencephalogram in parassagittal lesions. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 4:481, 1952.
57. VIZIOLI, R. — Les bases neurophysiologiques de la cataplexie. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 16:191, 1964.
58. WALKER, A. E. & UDVARHELYI, G. B. — Dissemination of acute focal seizures in the monkey. II. From subcortical foci. *Arch. Neurol. (Chicago)* 12:357, 1965.

59. WARD, A. — The cingular gyrus, area 24. *J. Neurophysiol. (Bethesda)* 11:13, 1949.
60. YAMAGUCHI, N.; LING, G. M. & MARCZYNSKI, T. J. — Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized cats. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 17:248, 1964.

*Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica — Faculdade de Medicina — Ribeirão Preto, SP — Brasil.*