

# VALIUM ENDOVENOSO NO TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

DÉCIO MEGA \*

MICHEL P. LISON \*

A recente obtenção dos derivados benzodiazepínicos veio abrir novas perspectivas na terapêutica da epilepsia. Embora a ação favorável dessas drogas ainda não tenha sido estabelecida em definitivo para os diferentes tipos de crises, seu uso parece ser particularmente útil no controle do "Pequeno Mal" <sup>2, 3, 5, 7</sup>, dos espasmos em flexão <sup>4, 6, 9, 10</sup> e dos "estados de mal epilético" <sup>2, 8, 11, 12, 13</sup>.

No presente trabalho relatamos nossa experiência com o uso do Valium (diazepam) por via endovenosa (E.V.) em pacientes em "estado de mal epilético". Este termo é aqui empregado em sentido mais amplo, englobando não apenas pacientes em "status epilepticus" — definido por Gastaut e col.<sup>1</sup> — mas também aqueles com recuperação da consciência, nos períodos intercríticos ("serial epilepsy") <sup>8</sup>.

## MATERIAL E MÉTODO

Nosso material consta de 25 pacientes admitidos nos últimos 8 meses, que apresentavam crises generalizadas ou lateralizadas, de frequência não inferior a duas por hora, com ou sem recuperação da consciência, nos períodos intercríticos. Em 5 pacientes constatou-se afecção neurológica aguda; nos restantes, a provável etiologia estava relacionada a lesão cerebral crônica, não determinada em 6 pacientes (Tabela 1).

O Valium foi administrado por via E.V., lentamente (2-3 mg/minuto), na dose média de 0,3 a 0,4 mg/kg, para pacientes com peso inferior a 25 kg; a partir desta cifra, na dosagem única de 10 mg. Quando necessária, uma segunda dose era injetada, decorridos pelo menos 30 minutos, por via E.V. ou através de infusão E.V. pelo sistema gôta a gôta.

Considerou-se ótimo resultado a cessação imediata das crises, por espaço não inferior a 6 horas, após a primeira ou segunda dose; como regular a diminuição em sua frequência; como mau, a inalterabilidade do número de crises, mesmo após aplicação de uma segunda dose.

---

Departamento de Neurologia (Prof. J. Armbrust-Figueiredo) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo: \* Assistentes.

*Nota dos autores* — Agradecemos a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo fornecimento do Valium.

<i>Caso</i>	<i>Idade</i>	<i>Tipos de crises</i>	<i>Etiologias prováveis</i>	<i>Doses admistradas</i>	<i>Resultados</i>
1	36 anos	Generalizada tônico-clônica	—	1	ótimo
2	65 anos	Hemiclônica	Arteriosclerose	1	ótimo
3	55 anos	Hemiclônica	Seqüela de trauma craniano	1	ótimo
4	2 anos	Braquio-facial	Trauma de parto	1	ótimo
5	13 anos	Generalizada tônico-clônica	—	1	ótimo
6	7 anos	Adversiva	Neurocisticercose	1	ótimo
7	26 anos	Generalizada tônico-clônica	—	1	ótimo
8	14 anos	Hemiclônica	Meningite purulenta	2	regular *
9	51 anos	Braquio-facial	Tóxica	1	ótimo *
10	5 meses	Hemiclônica	Meningite purulenta	2	ótimo *
11	3 anos	Braquio-facial	Trauma de parto	1	ótimo
12	14 anos	Ausência mio-clônica	—	1	ótimo
13	4 anos	Braquio-facial	Trauma de parto	1	ótimo
14	25 anos	Generalizada tônico-clônica	—	1	ótimo
15	12 anos	Adversiva	Seqüela meningencefalite	2	regular
16	28 anos	Hemiclônica	Trauma de parto	1	ótimo
17	4 anos	Braquio-facial	Seqüela de meningite	1	ótimo
18	6 anos	Adversiva	Trauma de parto	1	ótimo
19	3 anos	Hemiclônica	Seqüela de meningite	1	ótimo
20	4 meses	Hemiclônica	Meningite purulenta	2	mau *
21	6 anos	Hemiclônica	Neurocisticercose	1	ótimo
22	30 anos	Hemiclônica	Septicemia	2	mau *
23	3 anos	Braquio-facial	Trauma de parto	1	ótimo
24	9 anos	Ausência mio-clônica	—	1	ótimo
25	4 anos	Hemiclônica	Trauma de parto	1	ótimo

*Tabela 1 — Dados clínicos dos 25 pacientes em “estado de mal epiléptico” tratados com Valium por via endovenosa. Relações entre a provável etiologia, o tipo de “estado de mal” e o resultado obtido. \* Afecção cerebral aguda.*

## RESULTADOS

Nossos resultados são apresentados na tabela 1. Dentre os 20 pacientes com afecção cerebral crônica, 19 tiveram suas crises controladas; em apenas um (caso 15), obtivemos um efeito regular.

No grupo de pacientes com afecção cerebral aguda (5 casos), dois apresentaram ótimo resultado, sendo que em um deles (caso 10), foi necessária segunda dose do medicamento. Nos três casos restantes, os resultados foram regulares (caso 8) e maus (casos 20 e 22).

Depressão respiratória ocorreu em apenas um paciente (caso 22).

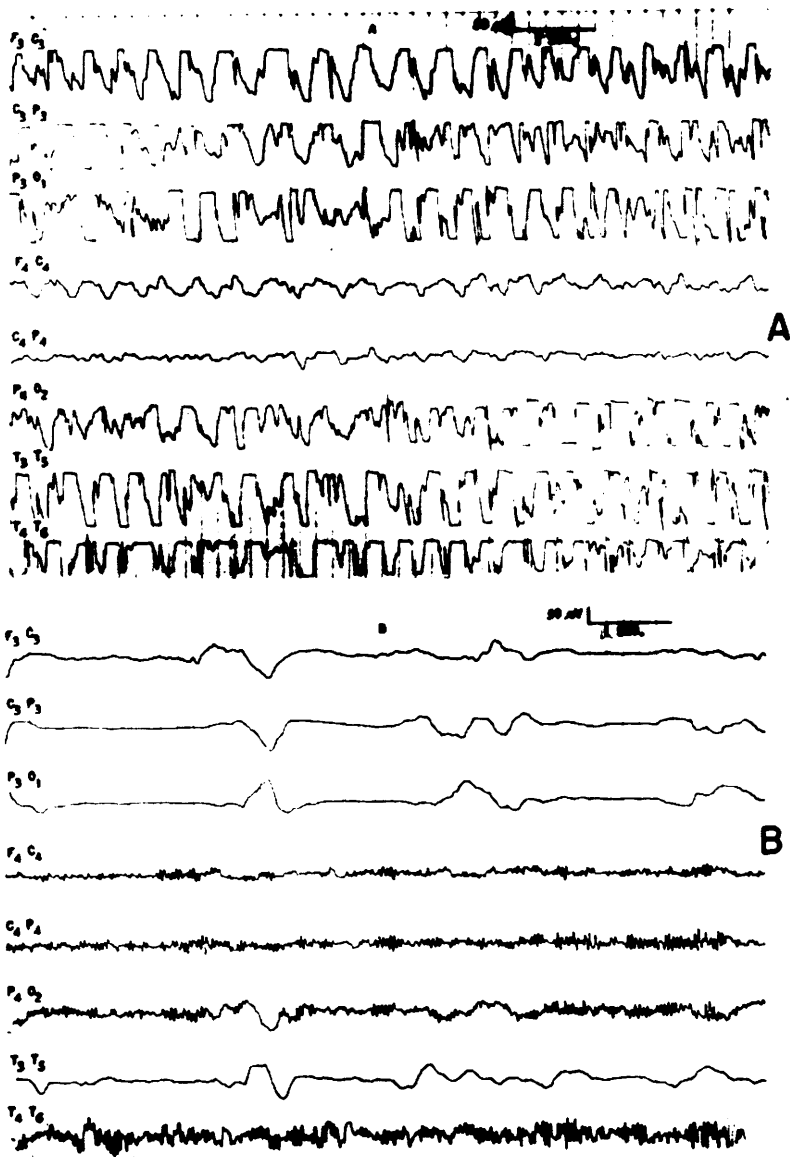


Fig. 1 — Caso 17. Estado de mal epiléptico, de tipo parcial (braquio-facial direito). Em A, EEG pr -Valium: atividade paroxística difusa e contínua predominando no hemisfério cerebral esquerdo. Em B, registro p s-Valium (traçado obtido 30 segundos após a administra o do medicamento): depressão acentuada da atividade de fundo e surtos de ondas lentas de 1 a 2 c/seg., no hemisfério cerebral esquerdo; no hemisfério direito, atividade beta difusa e bem desenvolvida.

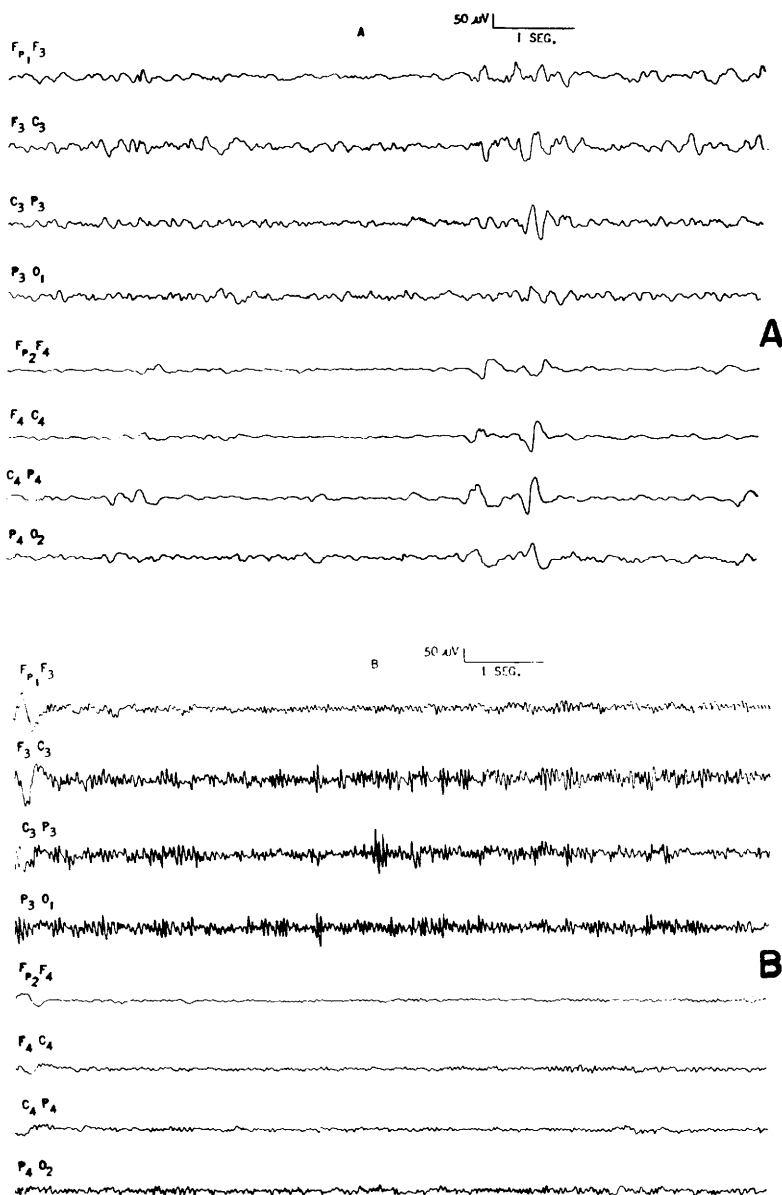


Fig. 2 — Caso 11. Estado de mal epiléptico, de tipo parcial (braquiofacial esquerdo). Em A, EEG pré-Valium: surtos de atividade paroxística difusa, maior desorganização da atividade de fundo no hemisfério cerebral direito, onde se verifica também depressão do ritmo. Em B, registro pós-Valium (traçado obtido 20 segundos após a administração do medicamento): no hemisfério cerebral esquerdo ritmo beta difuso e bem desenvolvido; no direito, depressão da atividade de fundo e ritmo beta menos evidente.

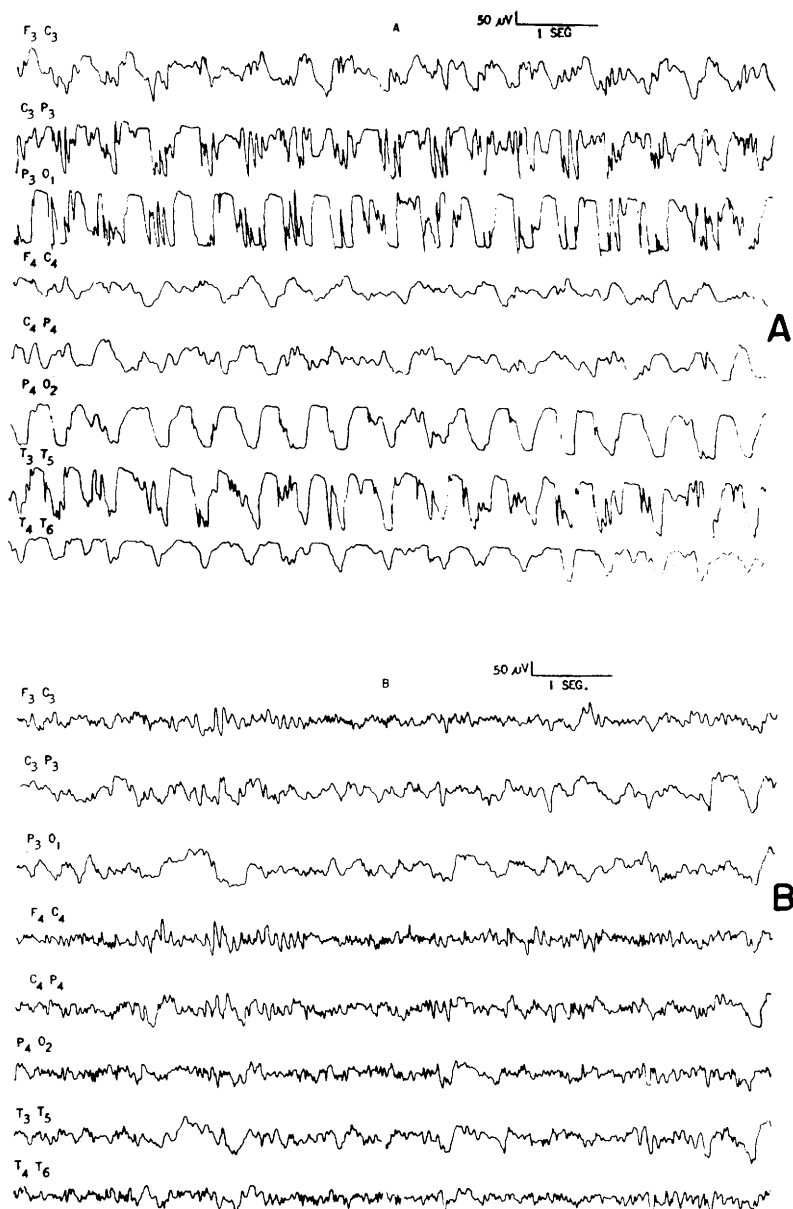


Fig. 3 — Caso 13. Estado de mal epiléptico de tipo parcial (braquio-facial direito). Em A, EEG pré-Valium: atividade paroxística difusa e contínua no hemisfério cerebral esquerdo; no direito, ritmo lento e irregular. Em B, registro pós-Valium (traçado obtido 60 segundos após a administração do medicamento): atividade de fundo lenta e irregular no hemisfério cerebral esquerdo; ritmo mais rápido e melhor organizado no hemisfério cerebral direito.

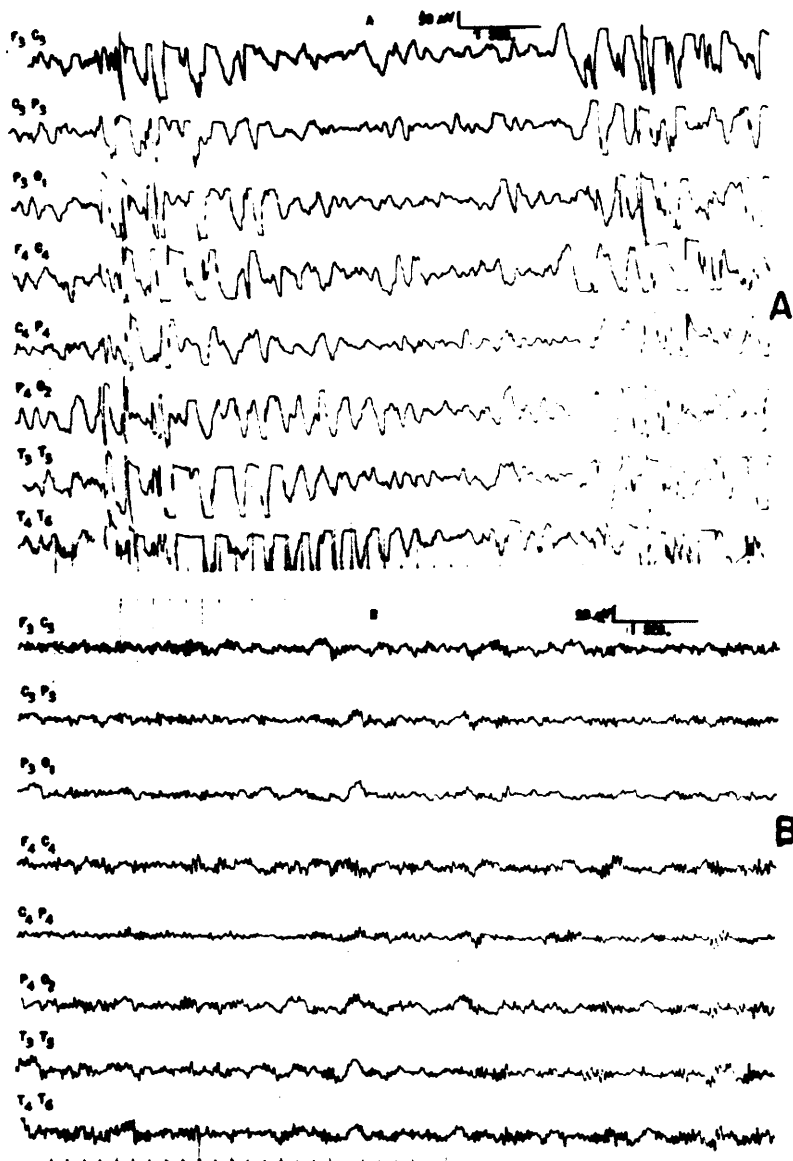


Fig. 4 — Caso 12. Caso de mal epiléptico de tipo generalizado (estado de ausência mioclônica). Em A, EEG pré-Valium: complexos polipontasondas lentas e irregulares de projeção difusa e bilateral. Em B, registro pós-Valium (traçado obtido 10 segundos após a administração do medicamento): desaparecimento completo da atividade paroxística; atividade beta difusa, bilateral e simétrica.

Em 6 pacientes tivemos a oportunidade de realizar o exame EEG, durante a administração do Valium, e pudemos observar o desaparecimento rápido e completo da atividade paroxística. Cinco desses pacientes apresentavam crises lateralizadas e o traçado EEG, imediatamente após a aplicação do Valium, evidenciava depressão acentuada ou desorganização da atividade de fundo, no hemisfério comprometido. No hemisfério normal apareceu uma atividade beta como usualmente ocorre em indivíduos normais, após a administração de derivados benzodiazepínicos (figs. 1, 2 e 3). O sexto paciente, que apresentava crises de ausência mioclônica, teve seu traçado completamente normalizado, com aparecimento de atividade beta, bilateral e simétrica (fig. 4).

#### COMENTARIOS

Valium por via endovenosa tem sido considerado como a droga de escolha no controle do "estado de mal epilético"<sup>2, 8, 12</sup>. Ao lado de uma ação extremamente eficaz, não produz alterações importantes no estado de consciência, além de raramente determinar alterações no ritmo respiratório<sup>2</sup> e outros efeitos colaterais indesejáveis, não raras vezes observados com o uso de barbitúricos por via endovenosa<sup>8</sup>.

Nossos resultados confirmam a eficácia dessa droga no controle do "estado de mal". Devemos salientar, entretanto, que as melhores respostas foram obtidas no grupo de pacientes com afecção cerebral crônica (95%). No grupo de pacientes que exibiam quadro agudo, somente dois apresentaram resultados que podem ser considerados ótimos. Achados semelhantes foram descritos por Prenskey e col.<sup>12</sup> e Gastaut e col.<sup>2</sup>. Prenskey e col.<sup>12</sup> argumentam, entretanto, que o controle do "estado de mal" em pacientes com afecção cerebral aguda é menos efetivo não só com a administração de Valium, mas também com o uso das medicações clássicas.

Com relação aos diferentes tipos de "estados epiléticos", nossos resultados não mostram diferenças importantes, agindo o medicamento eficazmente tanto em crises generalizadas quanto em crises lateralizadas e mioclônicas. Gastaut e col.<sup>2</sup> relatam bons resultados mesmo no controle de "estado de mal" caracterizado por crises tônico-clônicas generalizadas (Grande Mal). Ora, é sabido que o uso *per os*, por tempo mais ou menos prolongado, dos derivados benzodiazepínicos, particularmente Valium e Mogadon, pode precipitar o aparecimento de crises tipo "Grande Mal", que se tornam mais facilmente controláveis ou tendem a desaparecer com a persistência da medicação<sup>4, 6</sup>. Por outro lado, temos verificado, no decorrer do tratamento do "Pequeno Mal" pelos derivados benzodiazepínicos, melhora inicial acentuada que tende a desaparecer com o prosseguimento da terapêutica. Resultados semelhantes foram descritos por Gastaut e col.<sup>3</sup>. Essas observações sugerem que o sistema nervoso central frente a essas drogas, reage de maneira diferente em conformidade com a subitaneidade e o tempo de tratamento. Os neurônios comprometidos, sofrendo o "impacto" inicial da droga, apresentariam um estado reacional compatível com um tipo de resposta. Com a persistência da medicação aquele estado reacional se modificaria por um "mecanismo de hábito" e, conseqüentemente, deixaria de responder.

Em apenas um paciente, que apresentava quadro septicêmico, encontramos depressão do ritmo respiratório, confirmando a ocorrência desse tipo de alteração, na vigência do tratamento do "estado de mal" pelo Valium, em pacientes com patologia cerebral aguda<sup>12</sup>.

Nos casos em que foi possível a realização do EEG durante a administração do Valium, notamos a supressão rápida e completa da atividade paroxística anormal, às vezes mesmo antes do término da injeção. No hemisfério correspondente ao foco, constatamos depressão acentuada ou desorganização da atividade de fundo e quase ausência de atividade beta, nitidamente presente no hemisfério normal. Achado bastante semelhante foi descrito por Lombroso<sup>8</sup>. Essa assimetria de atividade beta nos parece um elemento importante para a identificação do hemisfério comprometido. No paciente com crises mioclônicas, onde as descargas têm origem em estruturas "centrencefálicas", tal assimetria não foi verificada.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

Um grupo de 25 pacientes em "estado de mal epiléptico" foi submetido a tratamento pelo Valium endovenoso. Vinte desses pacientes apresentavam afecção cerebral crônica e, os restantes, afecção aguda. A droga mostrou-se extremamente eficaz no controle das crises, principalmente nos casos com afecção cerebral crônica. Depressão respiratória foi observada em apenas um paciente com afecção cerebral aguda. O eletrencefalograma, obtido durante a administração do Valium, evidenciou o desaparecimento completo da atividade paroxística, que foi substituída, no hemisfério normal, por ritmo beta bem desenvolvido. No hemisfério comprometido o ritmo apresentou-se bastante deprimido ou desorganizado e com discreta ou nenhuma atividade beta.

Baseado em nosso trabalho e naqueles previamente relatados, concluímos: 1) Valium endovenoso constitui atualmente a droga de escolha para o controle de qualquer tipo de estado de mal epiléptico; 2) em pacientes com afecção cerebral aguda, sua administração deve ser feita com maior cautela em virtude de efeitos colaterais indesejáveis que pode determinar; 3) o exame eletrencefalográfico, obtido durante a administração do Valium, pode ser um elemento importante para se determinar o hemisfério comprometido.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

##### *Intravenous Valium in treatment of status epilepticus*

Twenty five patients in status epilepticus were submitted to treatment by intravenous Valium. Twenty of them were afflicted by chronic cerebral disorders and the others by acute cerebral disorders. The treatment proved to be extremely efficient in the control of the seizures, specially in the cases with chronic lesions. Respiratory depression was observed in only



one patient afflicted by acute cerebral lesion. Electroencephalograms obtained during the administration of Valium showed complete extinction of the paroxysmic activity, which was replaced, in the normal hemisphere, by well developed beta rhythm. In the injured hemisphere the background activity was quite depressed or desorganized and presented little or no beta activity.

These findings and those previously reported by others allow the following conclusions: 1) intravenous Valium is presently the drug of choice for the control of any type of status epilepticus; 2) in patients with acute cerebral disorders, the administration of Valium should be made with care, because of its undesirable collateral affects; 3) the electroencephalographic examination during the administration of Valium may be important for the determination of which cerebral hemisphere is injured.

## REFERÊNCIAS

1. GASTAUT, H.; CAVENESS, W. F.; LANDOLT, H.; LORENTZ DE HAAS, 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* 5:297-306, 1964.
2. GASTAUT, H.; ROGER, J.; LOB, H. & TASSINARI, C. A. — Les nouveaux médicaments anti-épileptiques. *L'Encéphale* 54:407-421, 1965.
3. GASTAUT, H.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; SAINT-JEAN, M.; TASSINARI, C. A.; REGIS, H.; BERNARD, R.; PINSARD, N. & DRAVET, C. — L'encéphalopathie épileptique de l'infant avec pointe-ondes lentes diffuses (alias "Petit Mal Variant") ou syndrome de Lennox. *Ann. Péd.* 42:2093-2103, 1966.
4. GIBBS, F. A. & ANDERSON, E. M. — Treatment of hypsarhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology* 15:1173-1176, 1965.
5. LISKE, E. & FORSTER, F. M. — Clinical study of a new benzodiazepine as an anticonvulsivant agent. *J. New Drugs* 3:241-244, 1963.
6. LISON, M. P. & MEGA, D. — Espasmos em flexão: estudo clínico e eletrencefalográfico de paciente tratados com Ro 4-5360. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:87-105, 1967.
7. LIVINGSTON, S. — The epilepsies: diagnosis and treatment. *In* Disease-a-month, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1967.
8. LOMBROSO, C. T. — Treatment of status epilepticus with Diazepam. *Neurology* 16:629-634, 1966.
9. MARKHAM, C. H. — The treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA-1. *Pediatrics* 34:511-518, 1964.
10. MILLICHAP, J. G. & ORTIZ, W. R. — Nitrazepam in myoclonic epilepsies. *Am. J. Dis. Child.* 112:242-248, 1966.
11. MULLER, H. R.; KLINGLER, M.; KAESER, H. E.; WURMSER, P. & HIRT, H. R. — Zur Behandlung des Status Epilepticus mit Diazepam (Valium). Erfahrungen in 12 Fällen. *Schweiz. med. Wschr.* 96:121-127, 1966.

12. PRENSKY, A. L.; RAFF, M. C.; MOORE, M. J. & SCHWAB, R. S. — Intravenous Diazepam in treatment of prolonged seizure activity New Eng. J. Med. 276:779-784, 1967.
13. RALLO PIQUÊ, E. & HENKING, R. — Expérimentation clinique et électro-encéphalographique du Diazepam intraveineux chez les malades épileptiques. Psychiat. Neurol. 150:214-229, 1965.

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