

## AGRAVAMENTO DE EPILEPSIAS SOB TRATAMENTO

MICHEL PIERRE LISON \*  
JOSÉ GERALDO SPECIALI \*\*

O efeito indesejável mais conhecido das medicações antiepilépticas sobre as crises é o desencadeamento de manifestações de sentido oposto ao de seu campo de ação predominante. Menos vezes podem precipitar o aparecimento de formas por elas geralmente atenuadas.

A relação entre epilepsias “malignas” e tratamento antiepiléptico não foi objeto de estudos detalhados. Julgamos de interesse relatar nossas observações selecionadas entre as crianças epiléticas regularmente seguidas em nosso Serviço.

### CASUÍSTICA

CASO 1 — A.M.T., sexo masculino, amarelo, nascido em novembro de 1964, (Reg. 76.358). Parto normal, a termo, pesando 2.250 g. Demorou para chorar; dificuldade respiratória nas primeiras horas de vida. Só pegou o seio após uma semana. Icterícia neonatal tratada com luz fluorescente.

Aos 8 meses, convulsão lateralizada à esquerda, durante período febril. Tratado com fenobarbital, 15 mg, o quadro repetiu-se com um ano de idade, novamente durante episódio febril. Foi instituída terapêutica com primidona (250 mg) e fenobarbital (15 mg). Não apresentou manifestações epiléticas até 1 ano e 7 meses quando, durante processo febril devido a amidalite, entrou em estado de mal hemitônico esquerdo. Foi hospitalizado, melhorando em três dias. Medicado com difenilhidantoína (100 mg) e fenobarbital (50 mg), passados três meses, apresentou crises atônicas mais frequentes ao acordar, caracterizadas por queda da cabeça sobre o tronco. A substituição da hidantoína pela primidona (500 mg) não modificou o quadro, repetindo-se as crises em número superior a 20 por dia.

O desenvolvimento psicomotor mostrava discreto retardo: a criança falava pouco e caía frequentemente. Apresentava discreta hemiparesia esquerda, principalmente no membro inferior.

No início de janeiro de 1967, o EEG revelou ponta-ondas lentas na região rolândica parassagital direita. A criança passou a ser medicada com diazepam (7,5 mg por dia) mantendo-se o fenobarbital (50 mg). Recebeu alta em 15 de fevereiro utilizando 20 mg por dia de diazepam. Em poucos dias as crises foram controladas, desaparecendo as anomalias EEG paroxísticas. Em agosto, recebia 8 mg de diazepam por dia. O EEG evidenciou recidiva das alterações focais.

Em setembro, estando febril, sofreu várias crises hemitônicas esquerdas e, em seguida, estado de mal de ausência controlado com a administração endovenosa de

---

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Prof. J. Armbrust-Figueiredo):

\* Professor Adjunto; \*\* Auxiliar de Ensino.

7,5 mg de diazepam. Passou bem durante três dias, surgindo depois crises atônicas generalizadas. Nos meses seguintes, apesar de aumentos sucessivos da dose de diazepam até 20 mg por dia, foram observadas crises atônicas generalizadas e hemigeneralizadas a esquerda, crises hemiatônicas esquerdas e crises tônicas generalizadas. Os EEG evidenciaram ponta-ondas lentas difusas, irregulares e pseudorrítmicas.

CASO 2 — A.B., sexo masculino, branco, nascido em julho de 1962 (Reg. 28.696). Parto normal, a termo. Desde os dois meses de idade, crises tônicas generalizadas, noturnas freqüentemente, com desvio conjugado dos globos oculares para a esquerda. Raramente passava a noite sem uma ou várias crises. Aos 8 meses de idade passou a receber 30 mg de fenobarbital por dia. As crises reduziram-se a duas por mês em média. Acrescentado ulteriores 20 mg diários de difenilhidantoína, nova melhora ocorreu, persistindo apenas algumas manifestações isoladas.

Até junho de 1964, o desenvolvimento psicomotor não mostrou alterações. Em fins de julho de 1964, quando já não apresentava manifestações convulsivas, surgiu um quadro de astenia muscular, com hipotonia global associada a modificações da atividade intelectual. A substituição da difenilhidantoína pela primidona (125 mg por dia) não impediu o agravamento do quadro e, em outubro, o exame revelou hipotonia generalizada. A criança não sorria e não reconhecia seus familiares. O EEG revelou ponta-ondas lentas difusas. Internada, substituiu-se progressivamente a primidona pela trimetadiona (600 mg por dia), introduzindo-se ulteriormente etilmetilsuccinimida (250 mg por dia). Houve melhora progressiva. Recebeu alta em início de novembro. Na semanas seguintes acentuou-se a melhora, desaparecendo a hipotonia, e, no EEG, as ponta-ondas lentas.

Em janeiro de 1966, após suspensão da trimetadiona houve recidiva do quadro hipotônico e das alterações mentais. Tratado com diazepam (8 mg por dia) notou-se melhora considerável. Em julho a ocorrência de crises clônicas no membro inferior esquerdo e versão ocular ipsilateral justificou a suspensão do diazepam. Dias depois surgiram crises atônicas generalizadas. Desta época em diante foram notadas manifestações convulsivas e não convulsivas, com ponta-ondas e poliponta-ondas lentas difusas, irregulares e pseudorrítmicas.

Em 1972 persistiram algumas crises tônicas ao despertar e retardo do desenvolvimento psicomotor.

Aspectos clínicos e eletrencefalográficos pertinentes a parte da evolução deste caso foram objeto de publicação<sup>2</sup>.

CASO 3 — J.R.P., sexo masculino, preto, nascido em 1962 (Reg. 60.118). Parto demorado. Falou com dois anos, não sendo registradas outras alterações do desenvolvimento psicomotor. Com três anos de idade, crise hemiclônica esquerda diurna. Até 1969 o mesmo tipo de crise repetiu-se 3 vezes durante o sono. Em fevereiro de 1969 ocorreu uma crise hemiclônica noturna à direita. A criança referia então numerosas crises paroxísticas de dor abdominal. Medicado com difenilhidantoína (100 mg por dia) e fenobarbital (50 mg por dia), passou 4 meses sem manifestação epiléptica. A ocorrência de uma crise tônica esquerda seguida por hemiparesia passageira justificou o aumento da dosagem de difenilhidantoína para 200 mg por dia. Com essa medida surgiu ataxia. Reduzida a dosagem para 100 mg por dia, recidivaram crises hemitônico-clônicas à esquerda. Três meses após o aumento da dosagem de difenilhidantoína para 150 mg por dia houve piora do estado do paciente: deixou de falar e passou a apresentar agitação extrema, com auto e alo-agressividade e desinteresse pelo ambiente. A suspensão da difenilhidantoína e o aumento do fenobarbital para 100 mg não modificaram o quadro. Após 8 meses do quadro mental, o EEG evidenciou ponta-ondas lentas e rápidas irregulares, pseudorrítmicas e difusas.

A introdução de nitrazepam (15 mg por dia), foi seguida por melhora do comportamento e reaquisição da linguagem, não havendo melhora eletrencefalográfica.

A ocorrência de crises tônicas generalizadas seguidas por clonias à esquerda motivou a introdução de clonazepam (3 mg por dia). Com esta medida desapareceram as crises motoras e recidivaram os distúrbios de comportamento e de linguagem.

CASO 4 — S.R.M.O., sexo feminino, branca, nascida em 1969 (Reg. 119.923). Parto normal porém com discreta cianose. Com a idade de 1 ano e 7 meses apresentara nefrite, e, no 6.º dia da moléstia, hipotonia com cianose por cerca de uma hora. Passados dois dias, surgiram, ao despertar, crises tônicas generalizadas diárias, com taquipnéia e palidez, seguidas por período de uma a duas horas de medo intenso. Apareceram auto e alo-agressividade, diminuição no tempo de sono e terror noturno. Em janeiro de 1970 houve melhora das crises após a introdução de primidona e fenobarbital. A partir de maio de 1971 foram administrados 10 mg de nitrazepam e 50 mg de fenobarbital por dia, aumentando a frequência das crises e melhorando o comportamento. O EEG revelou pontas isoladas ou agrupadas de projeção assíncrona em áreas occipital esquerda e fronto-rolândico-parietais com polaridade positiva nas projeções anteriores e negativa nas rolândico-parieto-occipais.

Em outubro de 1971 foram acrescentados 100 mg de difenilhidantoína. Houve redução do número das crises. O EEG, em novembro, revelou ponta-ondas irregulares, de 3 c/seg na região rolândico-parietal esquerda e pontas rolândicas isoladas à direita. Em dezembro substituiu-se o nitrazepam por clonazepam (três miligramas por dia), havendo controle das crises por dois meses e piora do comportamento. Em fevereiro e março de 1972, com o aumento da dose de difenilhidantoína para 200 mg por dia, não ocorreram manifestações epilépticas mas, nos dois meses seguintes foram observadas 6 crises tônicas. Em julho apresentava ataxia e hipertrofia gengival. Ocorreram duas a três crises atônicas à direita por dia com queda ocasional. O EEG, em agosto, revelou atividade de fundo lenta, ponta-ondas, ponta-ondas agudas e lentas irregulares, pseudorrítmicas e difusas predominando no hemisfério cerebral esquerdo. Suspensa a difenilhidantoína, as crises atônicas desapareceram em uma semana. O EEG, em fins de agosto, evidenciou ponta e ponta-ondas irregulares e difusas predominando na região rolândico-parietal esquerda. Em setembro foram registradas pontas, isoladas ou por surtos, nas regiões fronto-rolândico-parietais e occipital esquerda.

CASO 5 — A.F.P., sexo feminino, branca, nascida em 1963 (Reg. 60.118). Aos 5 meses de idade, durante episódio febril, a paciente entrou em estado de mal epiléptico hemigeneralizado à esquerda, do qual resultou hemiplegia. Medicada com fenobarbital apresentou nova crise hemigeneralizada, em período febril, com um ano e meio. Com dois anos, estado de mal hemigeneralizado por três horas. Aos 4 anos recidiva das crises hemiclônicas (1 a 3 por mês). Medicada com difenilhidantoína e fenobarbital (100 mg por dia), houve ligeira melhora. Em dezembro de 1969 a frequência das crises aumentou, havendo dias com uma manifestação em seguida a outra. Em fevereiro de 1970, após suspensão na véspera da medicação antiepiléptica, apresentou quadro de astenia muscular, embotamento intelectual, incapacidade para sair do leito, com um dia de duração. Em fins de fevereiro o EEG evidenciava ponta-ondas rápidas fronto-rolândico-parietais à direita. Com a diminuição da dosagem da difenilhidantoína e do fenobarbital para 50 mg por dia e a introdução de 7,5 mg de nitrazepam diários, cessaram as crises. No início de março as anormalidades eletrencefalográficas desapareceram. Em agosto de 1971, ocorreu uma crise hemiclônica esquerda. Em setembro foram registradas pontas de projeção parietal direita. Em outubro ocorreram três crises hemigeneralizadas. Até 1973 crises esporádicas foram observadas principalmente quando a criança deixava de tomar o fenobarbital e/ou a difenilhidantoína.

Caso	Drogas	Idade	Intervalos até a piora		Primeiras manifestações da piora		Evolução
			do início	da última medicação	clínicas	eletrencefalográficas	
1	DFH F	2 a. 2 m.	1 a. 6 m.	3 m.	crises atônicas	ponta-ondas lentas localizadas	Controle inicial. Recidiva. Difusão das alterações EEG.
2	DFH F	2 a.	1 a. 10 m.	1 a. 3 m.	estado de mal de ausência	ponta-ondas lentas difusas	Controle inicial. Recidiva.
3	DFH F	7 a. 10 m.	4 a.	8 m.	quadro psicótico (estado de mal crônico de ausência)	ponta-ondas lentas difusas	Controle isolado das manifestações não convulsivas e convulsivas; nenhuma melhora EEG.
4	DFH F Cl	3 a. 4 m.	1 a. 9 m.	9 m.	crises hemiatônicas diárias	ponta-ondas lentas predominando à esquerda	Controle clínico inicial; desaparecimento ulterior das ponta-ondas lentas.
5	DFH F	6 a. 6 m.	6 a. 1 m.	2 a. 6 m.	crises hemiclônicas frequentes	ponta-ondas rápidas difusas à direita	Controle clínico e EEG inicial. Recidiva parcial.

Quadro 1 — Drogas utilizadas e idade por ocasião da piora e intervalos entre o início da síndrome epiléptica, introdução do último esquema terapêutico e piora. Resumo da evolução clínico-eletrencefalográfica dos 5 pacientes. DFH = difenilhidantoína; F = fenobarbital; Cl = clonazepam; a = ano(s); m = mês(es).

## COMENTÁRIOS

Pelos dados expostos no quadro 1 verifica-se ter havido agravamento do quadro epiléptico durante tratamento com a associação difenilhidantoina-fenobarbital. Tal associação não é a mais utilizada no tratamento de crianças epiléticas em nosso Serviço.

As primeiras manifestações epiléticas do agravamento foram diferentes das anteriormente apresentadas em 4 dos 5 pacientes; neles, a epilepsia convulsiva foi substituída por formas não convulsivas, generalizadas ou não, paroxísticas com inibição do tono muscular ou prolongadas com modificações do estado mental e/ou do tono muscular. Estas últimas manifestações correspondem à formas crônicas de estados de ausência de acordo com os critérios estabelecidos por Lugaresi e col.<sup>4</sup>. As modificações clínicas e eletrencefalográficas do tipo ponta-ondas lentas localizadas ou generalizadas observadas no início do agravamento são compatíveis com a síndrome de Lennox-Gastaut.

A substituição da difenilhidantoina por primidona em dois pacientes não provocou redução na frequência das crises; contudo, a suspensão da hidantoina em outro, foi seguida por melhora clínica e, posteriormente, eletrencefalográfica. A introdução de trimetadiona e de derivados benzodiazepínicos produziu melhora ou controle inicial do distúrbio. Tais fatos indicam que as novas manifestações epiléticas dependem do desequilíbrio entre os mecanismos cerebrais responsáveis pelas crises convulsivas e não convulsivas, possibilitado pelo uso prolongado de droga com ação predominantemente anticonvulsionante.

O recrudescimento das manifestações convulsivas com ponta-ondas rápidas no EEG do quinto paciente sob tratamento com a mesma associação, corresponderia a um efeito paradoxal. O aparecimento de quadro próximo do estado de ausência, astenia muscular, embotamento intelectual e incapacidade para sair do leito após a suspensão da difenilhidantoina e o controle das crises convulsivas com droga de ação predominante sobre as manifestações não convulsivas são fatos que se coadunam com tal hipótese.

A possibilidade de ação tóxica da difenilhidantoina por efeito cumulativo não parece plausível não somente pelas baixas dosagens utilizadas mas também pelo quadro clínico bastante diverso do observado nas chamadas encefalopatias difenilhidantoinicas (crises em opistótono e outras manifestações convulsivas, sinais neurológicos focais<sup>1, 3</sup>).

A instalação definitiva de síndrome de Lennox-Gastaut em 3 dos 4 pacientes que apresentaram ponta-ondas evidencia o mau significado prognóstico de tal grafoelemento, mesmo quando localizado. O único caso sem ponta-onda lenta por ocasião do agravamento evoluiu satisfatoriamente.

A incidência de crises epiléticas não convulsivas "malignas" (atônicas, estados de mal crônicos e atípicos de ausência) e de ponta-ondas lentas em vez de manifestações de epilepsia generalizada não convulsiva comum com

ponta-ondas rápidas parece depender da ocorrência de agressões cerebrais orgânicas e/ou funcionais múltiplas. Foram referidos prematuridade, icterícia neonatal e estado de mal hemiconvulsivo (caso 1); crises convulsivas frequentes (caso 2); traumatismo de parto e retardo do desenvolvimento psicomotor (caso 3); cianose pós-natal e nefrite (caso 4). Nos três casos que evoluíram mal, surgiram crises convulsivas com a instalação do quadro polimorfo característico da síndrome de Lennox.

Nossas observações demonstram que durante a administração de drogas predominantemente anticonvulsivantes em casos predispostos podem incidir crises não convulsivas com características clínicas e eletrencefalográficas malignas, precursoras de epilepsia polimorfa e rebelde.

Enquanto o papel dessas drogas, em particular da associação fenobarbital-difenilhidantoina, no desencadeamento de encefalopatias epiléticas graves da infância não for perfeitamente esclarecido, impõe-se o seguimento clínico e eletrencefalográfico cuidadoso de crianças com elevado número de crises e antecedentes de agressões cerebrais múltiplas e, eventualmente, a adoção de terapêutica com amplo campo de ação antiepilética.

#### RESUMO

Foram selecionadas 5 crianças que desenvolveram forma grave de epilepsia durante tratamento antiepilético. Destas, três apresentaram síndrome de Lennox irreversível. Todas estavam medicadas com a associação fenobarbital-difenilhidantoina por ocasião do agravamento. As características clínicas e eletrencefalográficas dos pacientes no início da piora são compatíveis com a instalação de distúrbio epilético de sentido oposto aos geralmente beneficiados pelas drogas utilizadas. As características malignas das novas formas de epilepsia estão provavelmente na dependência de agressões cerebrais progressivas, orgânicas e/ou funcionais.

#### SUMMARY

##### *Severe changes in seizure patterns during antiepileptic therapy*

The cases of five children with malign changes in seizure patterns during treatment with antiepileptic drugs are reported. Three patients developed irreversible Lennox syndrome. All the patients were treated by the association phenobarbital-diphenylhydantoin. The mechanism of the clinical and EEG modifications might be related to the development of an epileptic disturbance which has an opposite behaviour to those commonly improved by some antiepileptic drugs. The incidence of previous cerebral lesions is an important factors on the establishment of severe epileptic complications.

## REFERÊNCIAS

1. LEVY, L. L. & FINICHEL, G. M. — Diphenylhydantoin activated seizures. *Neurology (Minneapolis)* 15:716, 1965.
2. LISON, M. P.; MOURA-RIBEIRO, M. V. & MEGA, D. — Complicação rara e reversível de síndrome convulsiva: hipotonia generalizada e alterações da atividade intelectual. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:30, 1967.
3. LOGAN, W. J. & FREEMAN, J. M. — Pseudodegenerative disease due to diphenylhydantoin intoxication. *Arch. Neurol.* (Chicago) 21:631, 1969.
4. LUGARESÍ, E.; PAZZAGLIA, P. & TASSINARI, C. A. — Differentiation of absence status", and "temporal lobe status". *Epilepsia (Amsterdam)* 12:77, 1971.

*Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica — Faculdade de Medicina  
— 14100 Ribeirão Preto, SP — Brasil.*