

ESPASMOS EM FLEXÃO: ESTUDO CLÍNICO LONGITUDINAL DE PACIENTES TRATADOS COM NITRAZEPAM (MOGADON)

MICHEL PIERRE LISON

No presente trabalho estudaremos as modificações do quadro epiléptico de pacientes com espasmos em flexão quando tratados com Nitrazepam.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Nossa casuística consta de 12 pacientes com espasmos em flexão os quais, antes do início do seguimento terapêutico, apresentavam um ou vários episódios por dia. O planejamento clínico-terapêutico foi apresentado em trabalho anterior⁹. No quadro 1 estão indicados os dados obtidos, por intermédio dos familiares, quanto à incidência aproximada dos surtos e do número de crises em cada surto.

Além dos espasmos em flexão foram referidas outras manifestações epilépticas, antes do início do tratamento pelo Nitrazepam, em 10 pacientes: crises tônicas generalizadas foram referidas em 4 pacientes (casos 1, 3, 4 e 5); foram assinaladas 4 crises hemiclônicas (casos 2, 6, 8 e 9); no caso 11, aos 3 dias de vida, ocorreram crises tônicas generalizadas e clonias alternantes do membro superior direito e do membro inferior esquerdo (crises erráticas do recém-nascido).

As crises epilépticas precederam os espasmos em flexão em 6 pacientes (casos 3, 5, 6, 9, 10 e 11). Em três (casos 1, 2 e 4) as crises epilépticas e os espasmos apareceram na mesma época. No caso restante (8) a crise isolada surgiu depois dos espasmos.

A idade de início dos espasmos em flexão e das crises epilépticas está indicada no quadro 2.

Dos 5 pacientes nos quais o desenvolvimento psicomotor mostrou-se alterado desde o nascimento, houve trauma de parto em três (casos 3, 6 e 11). Houve igualmente referência a trauma de parto em 4 pacientes (casos 2, 5, 9 e 10) e, desses, dois (5 e 9) apresentaram alterações do comportamento neonatal. No caso 8, houve sofrimento fetal, motivando cesárea e, embora tivesse havido choro imediato, ocorreram, desde as primeiras horas de vida, sinais de insuficiência respiratória que perduraram por duas semanas. Apesar desse antecedente, a criança passou bem até os dois meses quando, sem causa aparente, surgiram os primeiros espasmos.

No caso 5, aos 4 meses de idade, o paciente teve febre elevada e estado de mal convulsivo generalizado e, embora não tivesse sido feito exame do líquido cefalorraquiano, foi estabelecido o diagnóstico de meningencefalite. No caso 10, um quadro febril acompanhado de otite bilateral com diarreia, vômitos e desidratação precedeu, por horas, a instalação de estado de mal convulsivo generalizado, com predomínio à direita ao qual se seguiram, de imediato, regressão do desenvolvimento psicomotor e, dois meses depois, os espasmos em flexão.

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

Caso	Número de surtos de espasmos em flexão	Número de espasmos em flexão em cada surto
1	20	1 a 2
2	15	5 a 10
3	mais de 20	4 a 5
4	13 — 15	5 a 10
5	5	mais de 40
6	5	10 a 24
7	8	5
8	5 a 20	1 a 20
9	5	até 40
10	30	1 a 5
11	10	1 a 2
12	5	mais de 4

Quadro 1 — Incidência diária aproximada dos surtos de crises de espasmos em flexão e do número de crises em cada surto, antes do tratamento com Nitrazepam.

Caso	Espasmos em flexão (meses)	Outras manifestações epilépticas
1	8	8 meses
2	2	2 meses
3	6	2 dias
4	7	7 meses
5	8	4 meses
6	24	5 meses +
7	5	—
8	3	4 meses +
9	5	2 dias
10	5	3 meses +
11	6	3 dias +
12	6	—

Quadro 2 — Idade de aparecimento dos espasmos em flexão e de outras crises epilépticas: + = crises isoladas

Caso	Intervalo espasmo em flexão — Nitrazepam	Tempo de seguimento
1	17 meses	18 meses
2	9 meses	23 meses
3	3 meses	23 meses
4	20 meses	16 meses
5	1 mês	21 meses
6	12 meses	18 meses
7	5 dias	3 semanas +
8	3 meses	12 meses
9	1 mês	16 meses
10	2 semanas	1 semana ++
11	11 meses	11 meses
12	1 mês	11 meses

Quadro 3 — Intervalos entre o início dos espasmos em flexão e o início do tratamento com Nitrazepam e tempo de seguimento dos pacientes: + = óbito após três semanas; ++ = interrompido o seguimento terapêutico por não ter havido melhora clínica ou EEG ao fim de uma semana de tratamento.

Em um paciente com crises motoras lateralizadas, provavelmente conseqüentes a trauma de parto (caso 9), houve regressão do desenvolvimento psicomotor e aparecimento dos espasmos em flexão após crise epiléptica mais intensa.

Os espasmos em flexão surgiram sem causa aparente nos casos 1, 2, 4, 7 e 12.

Os casos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 8 foram submetidos, antes do início da terapêutica

benzodiazepínica, a tratamento anticonvulsivante habitual, constituído pela associação de barbitúrico com primidona e/ou difenilhidantoina. Em um (caso 4) foram associados diazepam e oxazepam durante três e uma semana, respectivamente.

Nos casos 2, 3 e 4 foi feito tratamento com ACTH antes de ter sido utilizado o Nitrazepam. Os intervalos entre o início dos espasmos em flexão e o início do tratamento com ACTH foram de três meses para o caso 2, um mês para o caso 3 e dois meses para o caso 4.

Os intervalos decorridos entre o início dos espasmos em flexão e o início do tratamento com Nitrazepam, bem como o tempo de seguimento, estão indicados no quadro 3.

RESULTADOS

Houve rápida e significativa redução da freqüência dos surtos de espasmos em flexão em 11 dos 12 pacientes tratados com Nitrazepam (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 e 12), fato êsse verificado desde o primeiro dia. Em dois pacientes (casos 11 e 12) as crises foram, de imediato, controladas ao passo que, em 6 (casos 1, 3, 5, 6, 7 e 9), houve, no decorrer da primeira semana, diminuição de 50% ou mais, na freqüência dos surtos. Em 3 (casos 2, 4 e 8), a queda foi inferior a 50%, porém superior a 30%. Na primeira semana de tratamento houve redução da freqüência das crises em cada surto em 8 dos 9 pacientes que ainda apresentavam tais manifestações (no caso 4, por ocasião do primeiro tratamento, pois, ao iniciar o segundo, apresentava apenas crises isoladas). Essa redução foi da ordem de 50% ou mais em 5 pacientes (casos 2, 5, 6, 7 e 9) e de 20% a 50% nos 3 restantes (casos 3, 4 e 8). Os pacientes ainda com crises, apresentavam diminuição da intensidade dos abalos mioclônicos. Em apenas um doente (caso 10), ao final de uma semana, não houve melhora, tendo sido hospitalizado e submetido a terapêutica pelo ACTH.

Em 7 casos, a melhora acentuou-se na semana seguinte e na segunda metade do primeiro mês (casos 6 e 3) ou após aumento da dose de Nitrazepam, transcorridas 2 semanas a 3 meses de seguimento (casos 1, 2, 5, 8 e 9). No caso 3, as crises foram controladas quando se atingiu a dosagem de 15 mg; no caso 4, por ocasião do segundo tratamento, foi necessário utilizar dosagem de 10 mg para obter o mesmo resultado. Nestes dois casos, não se observara melhora evidente com aumentos anteriores da dosagem de Nitrazepam.

A suspensão de Nitrazepam, por alguns dias, em dois casos (1 e 5), após duas e três semanas de tratamento, levou à piora imediata do quadro; os espasmos em flexão apresentaram-se com freqüência e intensidade comparáveis às observadas no período anterior ao seguimento terapêutico. Contudo, no caso 1, a interrupção do medicamento, por 4 dias, após 7 meses de tratamento, não provocou aumento dos espasmos em flexão. No caso 4, a suspensão da droga que se prolongou por 5 meses, foi seguida por aumento de número de surtos de crises. Entretanto, a incidência das crises foi menor que antes do tratamento benzodiazepínico, devendo-se salientar que a criança foi medicada com primidona (500 mg por dia) e fenobarbital (15 mg por dia).

No decorrer do seguimento terapêutico, em 5 casos (1, 3, 4, 5 e 6) tentamos a diminuição progressiva da dosagem do Nitrazepam. Em dois pacientes não reapareceram os espasmos durante períodos de 9 meses (caso 1) e de 1 mês (caso 5). No caso 5, a ocorrência de outro tipo de crise obrigou o paciente a fazer uso das doses anteriores. Em três pacientes, houve recidiva (caso 3) e aumento do número de crises (casos 4 e 6). Em dois desses pacientes (casos 4 e 6) a redução da dosagem do Nitrazepam foi motivada por processo infeccioso respiratório agudo e pelo consequente estado de debilidade. Novos aumentos das doses nos casos 3 e 6 não foram suficientes para reproduzir os resultados anteriores. Em dois pacientes (casos 2 e 9), depois da melhora inicial, houve piora, relacionada com a instalação de quadro infeccioso agudo das vias respiratórias. No caso 2, após o recrudescimento das crises, não houve melhora ulterior durante período de seguimento de 7 meses. No caso 9 a piora limitou-se ao período em que o paciente apresentou o quadro infeccioso.

Dos três pacientes que ainda apresentavam mioclonias em flexão por ocasião de seu último retorno, dois (casos 2 e 3) não mais evidenciavam crises maciças desde, respectivamente, o 9.º e 19.º mês de tratamento. Limitaram-se as crises a flexões súbitas da cabeça sobre o tronco (caso 2) e a flexões dos membros superiores com ocasionais flexões da cabeça sobre o tronco (caso 3). Nesses dois pacientes não foi observada tendência à repetição dessas crises parciais. Em outro paciente (caso 5), espasmos maciços foram substituídos por crises de flexão repentina dos membros inferiores sobre a bacia, após 5 meses de tratamento. A tendência à repetição das crises diminuiu consideravelmente e, passados 4 meses, cessaram as crises em flexão, de tipo parcial.

Dois dos pacientes (casos 1 e 4) que apresentavam manifestações epilépticas de tipo tônico generalizado, rebeldes às medicações anticonvulsivantes usuais, evidenciaram pronta e acentuada melhora dessas crises, após o início do Nitrazepam. As crises acompanhadas de versão cefálica e ocular (caso 1) foram controladas após 4 meses de tratamento, durante 2 meses seguidos; no terceiro mês ocorreram apenas duas crises e de pequena intensidade. As crises com predomínio à esquerda (caso 4) foram igualmente controladas, após dois meses de tratamento; recidivaram na oportunidade em que se suspendeu o Nitrazepam, porém, já com características diferentes; não se observava mais o predomínio da contração do hemicorpo esquerdo.

No caso 1, no segundo dia de suspensão do Nitrazepam, após 7 meses de tratamento, surgiram 4 crises tônicas intensas. Posteriormente, sob tratamento constante não houve recidiva das crises tônicas durante 11 meses de seguimento.

No caso 2, a frequência das crises hemiclônicas não se modificou durante o tratamento com Nitrazepam. No caso 9 houve diminuição evidente da intensidade e da frequência das crises clônicas à esquerda, a partir dos primeiros dias de tratamento. Essas crises, em número superior a 20 por dia, cederam, durante a primeira semana de tratamento, reaparecendo, contudo, a partir da segunda semana, com frequência não superior a 20 por mês.

Na vigência do tratamento com Nitrazepam, 7 pacientes (casos 2, 3, 4, 5, 6, 9 e 11) apresentaram novas manifestações epilépticas, de tipo tônico. Num dos pacientes (caso 4) surgiram por ocasião de interrupção da medicação benzodiazepínica. Em dois (casos 2 e 6) essas crises surgiram precocemente e foram controlados após três e dois meses de seguimento. Em 5 (casos 3, 4, 5, 9 e 11) surgiram entre 5 a 13 meses de seguimento. Tais crises foram controladas em dois (casos 9 e 11) após aumento da dosagem de Nitrazepam. Havia predomínio da contração tônica num dos hemicorpos com versão cefálica ipsilateral em três pacientes (casos 4, 5 e 6).

Mioclonias faciais, com movimentos rotatórios dos globos oculares e mioclonias segmentares dos membros foram observadas no caso 4, após 13 meses. Estado de mal de ausência ocorreu, neste paciente após 12 meses.

Passados 15 meses um paciente (caso 6) apresentou, além dos espasmos em flexão, crises de flexão súbita dos membros superiores e extensão tônica dos inferiores, seguidos por riso incoercível. Ausências atípicas foram observadas após 20 meses no caso 2.

COMENTÁRIOS

Nossos achados demonstram ter ocorrido rápida e significativa redução de intensidade e frequência dos espasmos em flexão em 11 dos 12 casos.

Da análise de nossos resultados decorre que um longo intervalo entre a incidência dos espasmos em flexão e o início da terapêutica bem como o insucesso de tratamentos anteriores com anticonvulsivantes usuais, ou mesmo com ACTH, não foram fatores necessariamente desfavoráveis quanto aos resultados da terapêutica benzodiazepínica. O único caso não beneficiado pelo Nitrazepam foi tratado precocemente, o que está em desacordo com as conclusões de Oller Daurella¹³.

Uma vez iniciado o ensaio terapêutico, a freqüência e a intensidade das crises dependeram de dois fatores principais: a dosagem do medicamento e a intercorrência de processos infecciosos.

A supressão precoce do Nitrazepam, mesmo por dias, provocou o reaparecimento dos espasmos em flexão, tal como eram observados antes do tratamento. A suspensão da droga e aumento da dose de anticonvulsivante usual, aumentou o número de surtos de crises. A redução do Nitrazepam piorou o quadro (recidiva das crises, aumento do número de surtos e de crises em cada surto, ou aparecimento de novos tipos de crises em 4 dentre 5 pacientes). O recrudescimento dos espasmos não pôde ser controlado, pelo menos inicialmente, por dose maior da droga.

Aumento da dose do Nitrazepam provocou novas diminuições da freqüência das crises em cada surto. Convém assinalar que, em dois pacientes, após a melhora determinada pela dose inicial da droga, não houve progressão desta melhora com os primeiros reajustes da dose do Nitrazepam. Contudo, quando as dosagens atingiram respectivamente 0,9 e 1 mg/kg, notou-se acentuada melhora, observando-se mesmo contrôlo das crises (num paciente, depois de alguns dias e, em outro, após 5 semanas). De modo geral, os melhores resultados foram alcançados quando utilizamos a dosagem máxima planejada, ou seja, 1 mg/kg. Não utilizamos dosagens maiores porque o emprêgo do Nitrazepam em pacientes com êsses tipos de crises ainda é restrito e porque os possíveis efeitos colaterais, particularmente a longo prazo, ainda não estão determinados. No entanto, a julgar pela boa tolerância demonstrada pelos pacientes que receberam 1 mg/kg de peso por dia, acreditamos que teria sido possível a utilização de maiores dosagens.

As doses usadas por diferentes autores são bastante variáveis não sendo ainda determinada a dose de manutenção; assim, Markham¹⁰ indica doses iniciais de 2,5 mg em crianças menores de 3 anos, que podem ser aumentadas, em casos de recidiva, para 5 mg; Gibbs e Anderson⁷ usaram doses iniciais de 2 a 10 mg dependendo da idade e da tolerância, com aumentos ulteriores para 5 a 20 mg; Millichap e Ortiz¹² empregaram doses iniciais de 0,1 a 0,7 mg/kg por dia, aumentando de acôrdo com a tolerância até 0,3 a 4,0 mg/kg por dia, aumentando de acôrdo com a tolerância até 0,3 a 4,0 mg/kg por dia; Hagberg⁸ usou doses de 0,5 a 1,0 mg/kg por dia e Völzk e col.¹⁷ na maioria de seus pacientes, doses de 0,6 a 1,0 mg/kg por dia, aumentando de acôrdo com as necessidades até o máximo de 3,3 mg/kg por dia.

A freqüente acentuação da melhora dos espasmos em flexão após semanas ou meses de tratamento com dose uniforme de Nitrazepam está, aparentemente, em contradição com as observações dos autores que o utilizaram para contrôlo de crises mioclônicas da infância e que notaram sensível percentagem de recidiva ou de aumento da freqüência das crises^{7, 10, 12}.

Depreende-se de nossos resultados que a melhora espontânea, com doses iguais de medicamento em cada paciente não afasta a possibilidade de piora a longo prazo. Já comentamos a influência da simples diminuição da dosagem, obrigando freqüentemente a reajustes sucessivos da posologia. O estado de relativo equilíbrio ou, mesmo, de melhora espontânea pode ainda ser rompido pela intercorrência de processos infecciosos, particularmente das

vias aéreas, como verificamos em nossos casos; houve a intensificação das crises e, em alguns casos, aumento da frequência dos surtos e das crises em cada surto. A exacerbação dos espasmos em flexão nem sempre é isolada. Pode haver igualmente recrudescimento dos outros tipos de crises epilêpticas. A exacerbação das crises, por ocasião dos processos infecciosos agudos, restringe-se à duração do processo febril, ou pode também se prolongar, com a instalação de nova frequência de crises, não mais modificada pelo prosseguimento da terapêutica.

A influência negativa das afecções intercorrentes sobre os resultados da terapêutica benbodiazepínica não foi assinalada anteriormente. Beaussart¹ refere grave interferência das afecções intercorrentes sobre os resultados da terapêutica pelo ACTH em crianças que não tinham sofrido agressão maior e que tinham sido tratadas precocemente.

É importante assinalar a ocorrência freqüente de processos infecciosos respiratórios em nossos pacientes. No decorrer do seguimento terapêutico, processos respiratórios agudos, com febre elevada e congestão pulmonar, foram assinalados em 6 dos 11 pacientes que foram tratados por mais de uma semana; dois pacientes foram até hospitalizados por apresentar quadro pneumônico; outro, por apresentar obstrução mucosa naso-faríngea, foi submetido a traqueostomia. Embora tais manifestações ocorressem em crianças com maior debilidade e nas quais a experiência clínica mostra freqüente incidência de tais complicações, dificilmente poderemos considerá-las apenas com resultado da condição física precária desses doentes. Com efeito, verificamos que a frequência dos episódios infecciosos das vias aéreas era menor antes do tratamento, quando as crianças sofriam maior número de crises.

O possível mecanismo de ação do Nitrazepam sobre o aparelho respiratório é desconhecido. Nos casos em que a atividade física da criança foi sensivelmente aumentada, seria de se esperar que a mecânica respiratória fosse facilitada, prevenindo a instalação de infecções bronco-pulmonares. Millichap e Ortiz¹² assinalaram congestão pulmonar em quatro crianças debilitadas, com diplegia e retardo mental acentuado, quando tratadas com Nitrazepam, considerando a complicação como possivelmente relacionada ao uso da droga. Hagberg⁸ refere hipersecreção brônquica em 4 de seus 35 pacientes e hipersalivação em mais dois. Völzke e col.¹⁷ assinalam a obstrução mucosa do nasofaringe e da árvore brônquica bem como aumento de salivação em 7 de seus 24 pacientes. A intensidade desse efeito colateral depende da dosagem da droga. Pelo contrário Weinman¹⁸ assinalou que uma das vantagens do Nitrazepam sobre o ACTH, na terapêutica dos espasmos infantis, é a de evitar o risco de infecção. Apesar de terem salientado a possibilidade de complicações respiratórias, Völzke e col.¹⁷ salientam também que o Nitrazepam não provoca, como o ACTH, diminuição da resistência nem maior suscetibilidade à pneumonia intersticial.

Por outro lado, a diminuição progressiva dos espasmos em flexão durante o tratamento com doses uniformes de Nitrazepam — possível quando não há intercorrência de infecções — se deve não somente ao efeito do medicamento mas, também, ao fato de estas crises freqüentemente perderem a

característica inicial de espasmos em flexão e serem substituídas por outros tipos de manifestações epilépticas. O desaparecimento espontâneo dos espasmos em flexão é, às vezes, rápido, podendo ocorrer em três meses de evolução^{11, 15}.

As reincidências, referidas na literatura podem, pois, estar ligadas a um ou vários destes fatores: intercorrência de processos infecciosos, diminuição da dosagem da droga e confusão dos espasmos em flexão com novos tipos de crises. Portanto, a avaliação correta da ação de qualquer droga sobre os espasmos em flexão deve envolver (1) a resposta inicial ao medicamento, (2) a ação a longo prazo sobre este tipo de crise e (3) a ação preventiva sobre o aparecimento de novas crises. Surgindo novas manifestações epilépticas, há necessidade de se verificar tratar-se ou não de epilepsia-sequela, controlável pelos anticonvulsivantes usuais, ou de epilepsia-expressão de agressão cerebral grave em etapas de maturação encefálica mais adiantadas, de controle precário como, por exemplo, a síndrome de Lennox. Tal avaliação é possível do ponto de vista clínico e eletrencefalográfico.

A análise do efeito do Nitrazepam revela que, além da redução numérica dos surtos e das crises em cada surto, os espasmos em flexão tornam-se menos intensos desde os primeiros dias de tratamento. A flexão ventral é menos brusca e menos ampla. As crises ocorrem com maior freqüência quando as crianças despertam ou, ainda, quando sonolentas. Os espasmos podem conservar seu aspecto maciço, embora a amplitude e a violência das contrações mioclônicas possam estar muito diminuídas; ao lado de espasmos maciços podem surgir crises parciais ou, então, pode haver o desaparecimento do caráter global da mioclonia.

O significado destas formas parciais seria o mesmo que o das formas completas^{6, 15}. No entanto, no início do tratamento, nenhum de nossos casos apresentava formas incompletas. Por outro lado, a tendência à repetição em série destas crises — característica freqüente dos espasmos em flexão — é menos evidente nas formas parciais que surgiram no decorrer do tratamento benzodiazepínico, tendo havido, inclusive, falta de repetição destas crises em dois de nossos pacientes (casos 2 e 3). Na época do aparecimento das formas parciais notava-se alguma melhora do desenvolvimento psicomotor. Tais fatos levam a supor que as crises parciais, surgidas no decorrer da evolução de nossos pacientes, indiquem um prognóstico menos desfavorável.

Dentre as manifestações epilépticas surgidas após o início do seguimento terapêutico com Nitrazepam, deve-se salientar a relativa freqüência das crises tônicas generalizadas seguidas por clonias localizadas ao nível de um dimídio e crises tônicas generalizadas acompanhadas por versão cefálica. Esse predomínio focal das crises corresponde, por sua vez, a deficits neurológicos evidenciados pelo exame clínico realizado, inclusive, antes do tratamento. Fomos levados a admitir que, nesses casos, a localização das crises corresponde à sequela do "ponto de impacto" inicial da agressão cerebral, restringindo, pelo menos parcialmente, o modo reacional particular do cérebro imaturo lesado. Observações semelhantes foram relatadas durante a terapêutica com ACTH^{1, 16}.

Durante o ensaio terapêutico, ao analisar a frequência das crises tônicas generalizadas, com ou sem predomínio focal, pudemos observar duas evoluções particulares. A primeira corresponde aos casos em que, decorridas duas semanas a um mês de tratamento, surgiram crises generalizadas controladas no máximo em três meses, sem que fôssem diminuídas as doses do Nitrazepam. É provável que tenha sido esta a evolução notada por Gibbs e Anderson⁷ em pacientes que, apresentando crises "grande mal", foram melhor controlados com anticonvulsivantes após 5 meses de tratamento. Em nossos pacientes, crises generalizadas de aparecimento precoce nunca chegaram a constituir problema tão agudo que levasse à suspensão ou à diminuição da droga. A segunda evolução corresponde às crises generalizadas de aparecimento tardio no decorrer do tratamento com Nitrazepam. Essas crises tiveram seu início relacionado com a suspensão ou diminuição da dosagem, exceção feita a um caso. Não havendo interrupção da terapêutica, as crises ocorreram entre 5 e 13 meses. Uma vez instalado o quadro epiléptico generalizado, novos aumentos da dosagem ou reintrodução da droga controlaram as crises que, no entanto, em alguns casos recidivaram. As características clínicas destas crises não diferem das de aparecimento precoce sendo, entretanto, freqüentemente acompanhadas por outras manifestações: pequenas mioclonias faciais e mioclonias segmentares, desvio dos globos oculares e alterações importantes do comportamento (extrema instabilidade psicomotora, constante irritabilidade e insônia). O conjunto dessas crises, bem como as alterações de comportamento, foram observados em crianças com síndrome de Lennox que traduz agressão do sistema nervoso entre 1 e 8 anos de idade^{4, 14}.

Ao considerar as novas manifestações críticas apresentadas pelos nossos pacientes sob tratamento contínuo com Nitrazepam, verificamos que a frequência e a intensidade das crises foram mais baixas que nos doentes de Sorel¹⁴ e de Gastaut e col.⁴. Em dois pacientes observamos o aparecimento de ausências atípicas sendo que, em um deles, sob a forma de estado de mal isolado. Não registramos crises acinéticas. As ausências atípicas e as crises acinéticas, depois das crises tônicas, são as manifestações mais freqüentemente encontradas na síndrome de Lennox. Sua presença foi, aliás, o motivo pelo qual Gastaut e col.⁴ não aceitaram a expressão epilepsia miocinética, proposto por Sorel¹⁴. Por outro lado, a grande frequência das crises tônicas durante o sono não foi observada por nós.

Nossos achados sugerem que a sintomatologia crítica da síndrome de Lennox pode ocorrer de maneira atenuada em casos de espasmos em flexão tratados com Nitrazepam. A incidência relativamente elevada desta complicação em nossos pacientes talvez esteja ligada ao fato de nossos primeiros casos terem sido selecionados após o fracasso de numerosas medidas terapêuticas (incluindo o ACTH), o que sugere um caráter mais rebelde da afecção.

Parece evidente a ação preventiva do Nitrazepam sobre o aparecimento destas crises, desde que haja relação estreita entre o aparecimento das crises e as reduções na dosagem de Nitrazepam. Muito instrutivo a este respeito é o caso 4, que apresentou suas primeiras manifestações no período

de suspensão da medicação; as crises passaram a ser relativamente frequentes (10 a 12 por dia) e foram controladas a partir do dia em que o Nitrazepam foi reiniciado; contudo, após um mês de tratamento as crises reapareceram, embora com frequência e intensidade menores.

É importante assinalar que Gastaut e Poire⁵ usando Diazepam em 50 casos de síndrome de Lennox obtiveram resultados excelentes em 14% e resultados muito bons, porém passageiros, em 40%. Afirmando que o ACTH e a hidrocortisona dariam ótimos resultados imediatos, porém com recidivas quase constantes.

Quanto às manifestações epilépticas, presentes antes do estabelecimento do seguimento terapêutico com Nitrazepam, nossos resultados mostram-se favoráveis. É particularmente interessante o fato de crises generalizadas pré-existentes não terem sido reforçadas pelo tratamento benzodiazepínico. Assim, ocorreu nítida melhora das crises tônicas generalizadas desde o início do tratamento com Nitrazepam, tendo havido recidiva por ocasião da suspensão precoce da medicação em um caso. Foram controladas também crises tônicas com ligeiro predomínio à esquerda, e beneficiadas crises clônicas hemicorporais (casos 1, 4 e 9).

As crises clônicas hemicorporais, de origem hemisférica global (progressão, topografia, frequência e amplitude, excluindo a marcha jacksoniana), estão possivelmente ligadas à imaturidade da diferenciação topo-arquitônica cortical e sub-cortical³. Não é de estranhar, pois, a ação do Nitrazepam sobre esse tipo de crise, dado seu provável efeito sobre cérebros imaturos e lesados.

RESUMO E CONCLUSÕES

O tratamento foi satisfatório em 11 dos 12 pacientes com espasmos em flexão. Em dois pacientes as crises foram controladas desde o primeiro dia. Em 9 houve redução rápida e significativa da intensidade e da frequência dos surtos de espasmos em flexão desde o primeiro dia. Iniciado o tratamento, verificamos que: (1) os espasmos conservaram seu aspecto maciço, embora a amplitude e a violência da contração geralmente estivessem diminuídas; (2) ao lado das crises maciças ocorreram crises parciais; (3) o caráter maciço da mioclonia desapareceu, atenuando-se a tendência à repetição em série das crises. O intervalo entre o início dos espasmos em flexão e o início do tratamento com Nitrazepam, bem como o insucesso de tratamentos anteriores com anticonvulsivantes usuais e mesmo com ACTH, não foram fatores desfavoráveis quanto aos resultados, pelo menos iniciais, da terapêutica com Nitrazepam.

A médio e longo prazo, foram registradas recidivas parciais das crises em 7 pacientes. As recidivas estiveram nitidamente relacionadas com redução da dose do Nitrazepam ou com episódios infecciosos agudos. Em três pacientes o controle das crises, após recidiva parcial, foi mais difícil.

Em 6 pacientes com espasmos em flexão, os processos respiratórios agudos recidivantes foram mais frequentes depois de iniciado o tratamento com Nitrazepam.

Durante êsse tratamento, crises tônicas generalizadas surgiram, pela primeira vez, em 7 pacientes. De acôrdo com a época de seu aparecimento puderam ser subdivididas em: (1) crises precoces, surgidas entre duas semanas e um mês de tratamento que desapareceram espontâneamente em três meses; (2) crises tardias, surgidas após 5 a 13 meses de tratamento. Ao contrário das tardias, as crises precoces não tiveram relação com redução da dosagem da droga ou com a intercorrência de episódios infecciosos. A ocorrência de outras manifestações críticas e de alterações do comportamento simultâneamente à incidência das crises tônicas tardias, sugere clinicamente a instalação de síndrome de Lennox, embora incompleta.

SUMMARY

Massive spasms: clinical study in patients treated by Nitrazepam

The changes of the clinical picture of 12 epileptic patients with massive spasms when treated by Nitrazepam were studied. The treatment was satisfactory in 11 patients. In two cases the seizures were abolished since the first day; in 9 there was marked reduction of the intensity of spasms since the first day. With the treatment it was observed that (1) the spasms continued with its massive aspect, although the amplitude and violence of muscular contraction were reduced, (2) partial seizures occurred in some patients, and (3) the massive aspect of myoclonia disappeared, decreasing the repetitive tendency of the seizures. The interval of time between the onset of massive spasms and the beginning of the treatment by the Nitrazepam, as well as the insuccess with previous anticonvulsive treatment, including ACTH, did not influence the results obtained with the Nitrazepam.

It was observed that partial seizures relapsed, after a medium or a long period of time, in 7 patients and were related to decrease of the drug or to infectious processes. In 3 cases, the seizures control was more difficult after the relapse.

Infectious processes of the respiratory tract were more frequently seen after the beginning of the treatment.

During the treatment 7 patients developed generalized seizures, for the first time, and could be grouped in (1) early seizures, with onset between 2 weeks and one month of treatment and which disappeared spontaneously in 3 months, and (2) late seizures, with onset after 5 to 13 months of treatment. The early seizures, opposite to the late seizures, were not related to the reduction of the dosage or with intercurrent infectious processes.

Some critical symptom and behavioral changes were observed when the late tonic seizures developed, suggesting the instalement of Lennox syndrome, although incomplete.

REFERÊNCIAS

1. BEAUSSART, M. — Encéphalopathie myoclonique du nourrisson avec hypsarythmia: étude EEG avante et apr:s traitement par A.C.T.H. Rev. Neurol. (Paris) 103:243, 1960.

2. BERNARD, R.; COIGNET, J.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; PINSARD, N. & ABRAM, M. C. — Evolution actuelle du syndrome de West sous corticothérapie (à proops de 50 observations). *Ann. Ped. (Paris)* 11:19, 1964.
3. FAIDHERBE, J.; FRANCK, G.; GASTAUT, H. & RÉGIS, H. — Particularités des crises hémiconvulsives de l'enfant. *Rev. Neurol. (Paris)* 106:117, 1962.
4. 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.
5. GASTAUT, H. & POIRÉ, R. — Citado por Gastaut e col.⁴.
6. GIBBS, E. L.; FLEMING, M. H. & GIBBS, F. A. — Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics* 13:66, 1954.
7. GIBBS, F. A. & ANDERSON, E. M. — Treatment of hypsarhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology (Minneapolis)* 15:1173, 1965.
8. HAGBERG, B. — The Librium-analogue Mogadon in the treatment of epilepsy in children. *In Proceedings of the eighteenth Congress of Scandinavian Neurologists*, Helsinki, 1967. Editado por E. Hökkane. *Acta Neurol. Scand.* 43/Suppl. 31, pag. 167, 1967.
9. LISON, M. P. — Efeitos dos derivados benzodiazepínicos na epilepsia. Estudos eletrencefalográficos longitudinais. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 28:247, 1970.
10. MARKHAM, C. H. — The treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA-1. *Pediatrics* 34:511, 1964.
11. MARQUEZY, R. A.; LAPLANE, R.; BACH, Ch.; SALBREUX, R.; LAGET, P. & DUVAL, J. — A propos de 20 cas de maladie des spasmes en flexion observés à l'hôpital Trousseau depuis 1957. *Arch. Franç. Pédiat.* 22:257, 1965.
12. MILLICHAP, J. G. & ORTIZ, W. R. — Nitrazepam in myoclonic epilepsies. *Am. J. Dis. Child.* 112:242, 1966.
13. OLLER-DAURELLA, L. — Síndrome de Lennox. *Expases*, Barcelona, 1967.
14. SOREL, L. — L'épilepsie myokinétique grave de la première enfance avec point-onde lent (petit mal variant) et son traitement. *Rev. Neurol. (Paris)* 110:215, 1964.
15. THIEFFRY, S. & AICARDI, J. — Les spasmes en flexion du nourrisson. 36 observations. *Étude clinique. Ann. Ped. (Paris)* 34:1167, 1958.
16. 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. (Paris)* 103:242, 1960.
17. VÖLZKE, E.; DOOSE, H. & STEPHAN, E. — The treatment of infantile spasms and hypsarhythmia with Mogadon. *Epilepsia (Amsterdam)* 8:64, 1967.
18. WEINMAN, H. M. — Le traitement des crises infantiles par le Mogadon. *Rev. Neurol. (Paris)* 117:152, 1967.

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