

LABIRINTITE CONSEQUENTE AO USO DE DIFENILHIDANTOINA

*ENEIDA BAPTISTETE MATARAZZO **

Em publicação recente, foi feita, pela autora, revisão dos efeitos colaterais provocados pelo uso de medicamentos anti-epiléticos¹, entre os quais a difenilhidantoina; na bibliografia referente a este último medicamento foram mencionados os seguintes sintomas: hiperplasia gengival, eritema escarlatiniforme, púrpura, dermatite esfoliativa, estomatite, queratose, sensação de peso no estômago, gastralgia, náusea, vômitos, constipação intestinal, anorexia, tontura, cefaléia, ataxia, tremor das extremidades, balanço da cabeça, diplopia, nistagmo, embaçamento da visão, dor ocular, ptose palpebral, ansiedade, irritabilidade, sonolência, excitação, distúrbios da memória, ilusões, alucinações, sensação de levitação, fadiga, mal-estar, discrasias sanguíneas, anemia megaloblástica, agranulocitose, hepatite, hirsutismo, alterações de tipo cerebelar que podem ser irreversíveis e, ainda, uma tríade sintomática: enantema, conjuntivite pseudo-membranosa e queratite (síndrome de Stevens-Johnson).

Nos livros e trabalhos incluídos nesta revisão não foi mencionada a possibilidade de ser provocado um quadro de labirintite pelo uso da difenilhidantoina. Por esta razão, foi considerada oportuna a publicação do caso clínico que será descrito a seguir.

OBSERVAÇÃO

M. R., brasileiro, branco, casado, 36 anos, pertence a família de classe média e refere, entre parentes de primeiro grau, alguns casos de epilepsia. O paciente nasceu em condições normais e teve desenvolvimento satisfatório, não referindo, na infância, manifestações que pudessem ser atribuídas à epilepsia. Aos 16 anos, teve crise convulsiva de tipo tônico-clônico; consultou clínico geral que prescreveu fenobarbital (100 mg v.o., diariamente). Tomou um mês a medicação, interrompendo o tratamento por sua iniciativa. Aos 32 anos, sem causa aparente desencadeante, teve nova crise convulsiva de tipo tônico-clônico, durante o sono; foi então submetido a vários exames — clínico geral, neurológico, exame de líquido cefalorraquidiano, radiografia simples de crânio e hemograma — todos resultando normais. Fez, na mesma ocasião, exame eletrencefalográfico que revelou a existência de foco convulsígeno na área fronto-temporal esquerda. O neurologista que o tratava prescreveu 200 mg diários, por via oral, de difenilhidantoina. No 4º dia de tratamento o paciente começou a apresentar sensação de formigamento no rosto e nas mãos. Admitindo que fosse efeito do remédio, seu médico substituiu-o por carbamazepina, na dose diária de 200 mg, por via oral. Este tratamento foi mantido sem que surgissem efeitos colaterais ou mani-

* Prof. Assistente do Departamento de Neuro-Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

festações epiléticas durante um ano, findo o qual foi realizado novo eletrencefalograma. Como o resultado deste foi normal, o neurologista suspendeu a medicação e deu alta ao paciente (sic). Este passou bem nos anos seguintes, tendo apenas leves crises de cefaléia e de tontura. Aos 35 anos, também sem causa desencadeante aparente, teve, durante uma reunião festiva no local de trabalho, a terceira crise, do tipo Grande Mal. Submeteu-se novamente a exame eletrencefalográfico e, como o resultado foi semelhante ao anterior, reiniciou tratamento anti-epilético com carbamazepina. Em junho de 1976 teve meningite linfocitária benigna e ficou hospitalizado três semanas. O médico que o tratou decidiu, sem explicar o motivo ao paciente, substituir a carbamazepina por difenilhidantoina (100 mg) e fenobarbital (100 mg), diariamente, por via oral. Em julho de 1976 (um mês após o início dessa terapêutica) o paciente começou a apresentar crises labirínticas, de tipo rotatório, quando virava bruscamente ou inclinava a cabeça para a esquerda; percebendo ser esta a causa das crises, conseguia evitá-las movendo com cuidado a cabeça ou evitando incliná-la. Entretanto, ao fim de mais dois meses esse cuidado já não era suficiente para neutralizá-las, pois se desencadeavam com pequenas mudanças na postura; além disto perdeu o apetite e começou a ter náusea cada vez mais intensa, seguida quase sempre de vômitos após as refeições; não sentia, porém, dor abdominal. Seu estado físico geral decaiu, não lhe sendo mais possível realizar seu trabalho de escriturário. Consultou, então, médico otorrinolaringologista que, após os exames especializados, fez o diagnóstico de labirintite e prescreveu-lhe tratamento específico; além disto, substituiu os medicamentos anti-epiléticos por um outro produto, também anti-epilético, composto de difenilhidantoina (50 mg), prominal (50 mg) e fenobarbital (50 mg). Apesar do tratamento intensivo para a labirintite, o quadro foi-se agravando, com crises vertiginosas mais intensas e vômitos tão frequentes que por três vezes, no espaço de dois meses, teve que ser hospitalizado e hidratado por via venosa. Nesse período submeteu-se a novos exames (fundo de olho, radiografia de crânio, exame de líquido cefalorraquiano) para afastar a possibilidade de um processo cerebral em evolução. Ante o resultado normal dos exames e o insucesso do tratamento para labirintite, o otorrinolaringologista aventou a hipótese de que fatores psicológicos interferissem no quadro clínico e por isso recomendou uma consulta psiquiátrica, acrescentando, porém, ao mesmo tempo, 30 mg diários de diazepam, v.o.

O paciente foi examinado pela autora deste trabalho em dezembro de 1976. Além das queixas subjetivas — crises vertiginosas relacionadas com a rotação ou inclinação da cabeça para a esquerda, anorexia, náusea constante, sensação de mal-estar e astenia acentuada — foi observado, no exame, comprometimento do nível da consciência, sob a forma de leve torpor; o pensamento mostrava-se um pouco lentificado e a elaboração mental era realizada mediante visível esforço; a memória de evocação encontrava-se diminuída e o humor deprimido. O paciente revelava, de fato, a existência de conflitos de natureza sentimental e moral, porém em nível consciente e de existência bem anterior ao início da doença, não parecendo, pelo que foi apurado, terem influência significativa sobre a sintomatologia atual e nem mesmo sobre o humor depressivo, que parecia ser decorrente da sua sensação física de intenso mal-estar, da desagradável inatividade a que a doença o obrigava e da pouca esperança em sua cura. O exame neurológico revelou apenas ligeira alteração da marcha, com alargamento da base de sustentação e com discreto desvio para a esquerda.

Em face dos dados da anamnese e do exame, a hipótese diagnóstica que pareceu mais provável foi a de uma intoxicação pela difenilhidantoina, para a qual o paciente já revelara anteriormente sinais de intolerância. Foram suspensos todos os medicamentos em uso e prescrito unicamente fenobarbital, na dose diária de 100 mg., v.o. Esta orientação terapêutica produziu melhora lenta e progressiva, mas não impediu que no 3º dia de tratamento o paciente fosse hospitalizado pela quarta vez, para ser hidratado em consequência dos vômitos. Ao fim de duas semanas, estes, e também a náusea, haviam desaparecido, o apetite voltara ao normal e o estado geral melhorara de forma nítida. Já não apresentava torpor, nem lentificação do pensamento. As crises labirínticas foram se espaçando e diminuindo de intensidade, porém só cessaram por completo cerca de dois meses e meio após a suspensão do tratamento anterior. Com uso exclusivo

de fenobarbital, na dose de 100 mg diários, o paciente permanecia bem até o mês de maio de 1977, época em que foi feito este trabalho; executava sem dificuldade suas funções de escriturário e não apresentava quaisquer queixas de natureza física ou mental.

COMENTARIOS E CONCLUSÕES

O caso clínico aqui relatado permite deduzir que o uso da difenilhidantoina foi responsável pela manifestação de labirintite, de sintomatologia intensa e de consequências graves para o paciente. Esta afirmação baseou-se nos seguintes fatos: 1) a difenilhidantoina foi introduzida como medicamento exclusivo no primeiro tratamento anti-epilético a que o paciente se submeteu e produziu, já nos primeiros dias, sinais de intolerância; 2) a carbamazepina, também de ação anti-epilética, controlou o quadro clínico sem produzir efeitos indesejáveis; 3) o reinício do uso de difenilhidantoina, associada ao fenobarbital, foi seguido de manifestações clínicas de labirintite, que se mostraram rebeldes ao tratamento específico; 4) a suspensão da difenilhidantoina, com manutenção do fenobarbital, levou ao desaparecimento desse quadro clínico, em prazo curto.

Embora não se possa afirmar, pode-se supor que o médico otorrinolaringologista, ao substituir o tratamento anti-epilético, tenha pretendido afastar uma possível causa de labirintite, que sabidamente pode ser provocada por intolerância medicamentosa; nesse caso, entretanto, pouco afeito aos medicamentos anti-epiléticos, que não são de uso em sua especialidade, não deve ter-se dado conta de que o novo produto prescrito*, embora de nome comercial muito diferente, continha duas das drogas em uso pelo paciente. Em trabalhos anteriores^{1,2} a autora tem insistido na inconveniência de se prescrever associação de medicamentos anti-epiléticos no início de um tratamento sem testar isoladamente as diferentes drogas prescritas, seja para avaliar sua eficácia, seja para verificar a tolerância ao seu uso. O presente caso é um reforço quanto à necessidade de se atender a essa norma da terapêutica anti-epilética.

Outro aspecto importante deste relato clínico é que o paciente, que vinha evoluindo bem com determinado tratamento anti-epilético, teve sintomas graves quando este foi modificado por decisão médica e sem razão aparente para justificar tal atitude. Uma vez mais se mostra válido o preceito médico que contraindica a alteração de um tratamento enquanto ele beneficia o paciente, alcançando o objetivo terapêutico almejado, sem produzir efeitos indesejáveis.

O caso clínico relatado neste trabalho permite concluir que, na extensa relação dos efeitos colaterais decorrentes do uso de difenilhidantoina, deve ser incluída a labirintite.

RESUMO

É relatado o caso de paciente epilético que, aos 16 anos de idade, ao fazer uso de difenilhidantoina, apresentou, já nos primeiros dias, sinais de intolerância, com sensação de formigamento das extremidades. Aos 36 anos voltou a fazer

* Comital-L

uso desse mesmo medicamento e apresentou sintomas de labirintite, tendo crises de tipo rotatório quando inclinava a cabeça para a esquerda ou a movia bruscamente. O tratamento específico para labirintite, orientado por otorrinolaringologista, foi ineficaz e o quadro clínico agravou-se progressivamente. Ao fim de seis meses seu exame psíquico revelava leve torpor, lentificação do raciocínio, incapacidade para o trabalho e depressão reativa, observando-se, do ponto de vista neurológico, discreto desvio da marcha para a esquerda e discreto aumento da base de sustentação. Além disto referia a existência de crises rotatórias e vômitos tão frequentes que nos últimos dois meses precisou ser hospitalizado algumas vezes, para ser hidratado. A suspensão da difenilhidantoína com manutenção exclusiva de fenobarbital (do qual também já vinha fazendo uso), determinou regressão rápida dos sintomas citados. Tal fato permitiu concluir que a labirintite foi provocada pelo uso da difenilhidantoína e deve ser incluída na extensa relação de efeitos colaterais provocados por essa droga.

SUMMARY

Labyrinthitis provoked by the use of diphenylhydantoin: a case report

This report describes the case of an epileptic patient who, at the age of 16, when he started to use diphenylhydantoin, showed, in the very first days, signs of intolerance, with sensation of tingling in the extremities. At the age of 36, the patient again made use of this drug and developed symptoms of labyrinthitis, with crises of a rotatory type when inclining his head to the left or when moving it abruptly. The specific treatment for labyrinthitis recommended by an otorhinolaryngologist proved to be ineffective and the clinical picture aggravated progressively. Six months later, the patient's psychic examination revealed a slight torpor, slowness of reasoning, inability to work and a reactive depression. There has also been observed, from the neurological point of view, a slight deviation of the gait towards the left, and a slight enlargement in the base of sustentation. Besides this, vertiginous crises and vomits were so frequent that in the last two months he has had to be hospitalized several times to be hydrated. The interruption of diphenylhydantoin and the continuation of phenobarbital as the exclusive medication (he was already making use of it), determined the rapid regression of the symptoms mentioned. Such facts permitted us to conclude that the labyrinthitis was provoked by the use of diphenylhydantoin and must be included in the extensive list of side effects provoked by this drug.

REFERENCIAS

1. MATARAZZO, E. B. — Efeitos colaterais dos medicamentos antiepiléticos. *Rev. Ass. Med. Bras.* 22:139, 1976.
2. MATARAZZO, E. B. & MATSUMOTO J. — Efeitos colaterais e desacertos na terapêutica anti-epilética. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:353, 1975.