

## TRATAMENTO DO TÉTANO COM DIAZEPAM. ANÁLISE DE 50 CASOS

A. ZERATI <sup>(1)</sup>, H. C. RAINERI <sup>(1)</sup> e V. AMATO NETO <sup>(2)</sup>

### RESUMO

Os Autores apresentam os resultados obtidos no tratamento básico com o Diazepam em 50 pacientes portadores de tétano não umbilical, no Hospital das Clínicas de São Paulo. Os pacientes foram distribuídos conforme à idade, foco provável, gravidade da doença, dose máxima diária das drogas utilizadas, vias de administração, estado de consciência, efeitos colaterais, controle dos espasmos e das hipertônias e evolução. Verificou-se uma mortalidade global de 18%, inferior em 14% à obtida com o emprego da mefenesina e do hidrato de cloral, se bem que diversos outros fatores tenham contribuído para a melhora da taxa de mortalidade. Poucos pacientes, principalmente os idosos e os alcoólatras crônicos, apresentaram alguns distúrbios neuropsíquicos, reversíveis após o término do tratamento ou suspensão da droga. O efeito músculo-relaxante foi considerado bom e a sedação foi tida como satisfatória na grande maioria dos casos. Com altas doses do benzodiazepínico (associado ao hidrato de cloral e ao "Gardenal") conseguiu-se, nos casos graves, bom efeito músculo-relaxante e controle razoável dos espasmos, possibilitando o emprego da respiração artificial. Em certos casos mais graves houve necessidade de curarização. Quando ocorreu o óbito, não se pôde atribuir ao medicamento qualquer responsabilidade por tal evolução.

### INTRODUÇÃO

Sempre foi constante preocupação de quem cuida de tetânicos, especialmente dos acometidos das formas mais graves da doença, conseguir-se um miorrelaxante que fosse ideal no combate às hipertônias e aos temíveis espasmos da doença.

Assim, várias drogas, quer miorrelaxantes, quer sedativas, são, com frequência, testadas e muitas delas abandonadas ou porque são ineficazes no controle dos espasmos mais severos ou porque suas manifestações colaterais e toxicidade as contra-indicam.

Outro objetivo que se procura é o de se ter uma droga que permita o seu uso, eficaz e sem riscos, nos pacientes submetidos à

respiração artificial sem que se tenha de recorrer à curarização, que, no tetânico, sempre constitui um risco terapêutico maior, quer pelas complicações hemodinâmicas que acarreta (tendência à hipotensão, taquicardia) quer pela total dependência do doente ao esquema terapêutico e conseqüente necessidade de constante supervisão médica e de enfermagem, às vezes nem sempre possível, em especial em um serviço de tétano que recebe cerca de 100 pacientes anualmente, como o nosso.

Foi com a finalidade de termos uma experiência pessoal com o uso de benzodiazepínicos no tétano que nos propuzemos a utili-

Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Chefe: Prof. João Alves Meira). Divisão de Medicina Tropical.

- (1) Assistentes do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil
- (2) Livre-docente de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

zar o Diazepam (\*) em 50 pacientes com tétano não umbilical, internados no período de julho de 1970 a janeiro de 1971 na Unidade de Tetânicos da Clínica de Moléstias Tropicais e Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. João Alves Meira). Poderíamos, assim, confrontar os nossos resultados com os obtidos por diversos outros Autores<sup>1, 3, 4, 9</sup>, que já o haviam utilizado desde o pioneirismo de GUADELUPE<sup>2</sup> no Uruguai, em 1963.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes foram distribuídos em relação à idade, foco provável, gravidade da doença, dose máxima diária das drogas utilizadas, vias de administração, estado de consciência, efeitos colaterais, controle dos espasmos e da hipertonia e evolução.

O diazepam foi utilizado isoladamente, de preferência, ou em associação com a meprobetina ("Tolserol"), hidrato de cloral e "Gardenal", tanto em adultos como em crianças por via I.M., I.V. ou em solução gota-a-gota na veia.

Em relação à gravidade, os casos foram divididos em 3 grupos, baseando-se na classificação sugerida por REY & DIOP MAR<sup>8</sup>:

*Grupo I* — Formas benignas, caracterizadas por curta duração e ausência de espasmos e disfagia. Incluem, também, pacientes com espasmos de tipo tônico, ocasionais, que desaparecem totalmente com o tratamento sedativo simples e não apresentam dificuldade para deglutir.

*Grupo II* — Formas agudas, generalizadas, de média gravidade com disfagia moderada ou acentuada e espasmos tônicos espontâneos ou provocados, razoavelmente controlados pelo tratamento sintomático.

*Grupo III* — Formas graves, de rápida evolução, com disfagia completa, espasmos tônicos e frequentemente clônicos ou subentrantes, resistentes ao tratamento sedativo a não ser que altas doses sejam utilizadas, com

insuficiência respiratória e necessidade freqüente de respiração artificial e às vezes de curarização.

Quanto à idade, foco provável e modalidade clínica da doença, nossos casos apresentaram a seguinte distribuição:

<i>Idade</i>	<i>N.º de casos</i>
30 dias a 10 anos	16 (32%)
11 anos a 20 anos	9 (18%)
21 anos a 40 anos	10 (20%)
41 anos a 60 anos	9 (18%)
Mais de 60 anos	6 (12%)

<i>Foco provável</i>	<i>N.º de casos</i>
Traumatismos vários	37
Otite média crônica	5
Dentário	1
Queimadura	1
Cirurgia	1
Úlcera crônica da perna	1
Injeção intramuscular	1
Indeterminado	3

<i>Forma clínica</i>	<i>N.º de casos</i>
Grupo I	11 (22%)
Grupo II	23 (46%)
Grupo III	16 (32%)

A dose máxima média (média aritmética das doses máximas diárias individuais) de diazepam foi de 5,7 mg/kg para os pacientes do grupo III, 2,4 mg/kg para os do grupo II e 1,4 mg/kg para os casos do grupo I.

#### RESULTADOS

Tivemos uma letalidade global de 18% (todos casos graves), embora 32% dos casos estudados pertencessem ao grupo III. Cinco pacientes do grupo III foram curarizados, dada a impossibilidade do controle dos espasmos, mesmo com altas doses de diazepam associadas ao "Gardenal". Destes, quatro vieram a falecer.

A duração do tratamento variou de 2 a 7 dias para os casos do grupo I, de 4 a 21 dias para os do grupo II e de 1 a 26 dias para os do grupo III.

Coma medicamentoso ocorreu em 9 pacientes, dos quais somente um pertencia ao grupo II. Tratava-se de uma doente de 82

(\*) Valium, gentilmente cedido por "Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A"

anos cuja dose máxima de diazepam em 24 horas foi de apenas 1,3 mg/kg. A maioria dos pacientes do grupo II e os restantes do grupo III, apesar de se apresentarem bem sedados, respondiam a perguntas e obedeciam a ordens. Outros, mesmo bem sedados, tinham espasmos quando estimulados. Poucos pacientes tiveram, quer durante a fase aguda do tétano, quer mesmo na convalescença, certos distúrbios neuropsíquicos de maior ou menor duração, mesmo com doses modera-

das do benzodiazepínico: distúrbios de conduta, agitação, euforia, confusão mental, alucinação, delírio, depressão e diplopia. Tais distúrbios foram mais evidentes em pacientes idosos e em alcoólatras crônicos. Outros efeitos colaterais importantes não foram observados.

Para análise mais pormenorizada dos resultados obtidos em relação ao grupo III, observe-se o Quadro I.

QUADRO I

Tratamento do tétano com Diazepam. Análise dos casos graves (Grupo III)

Caso	Idade	Peso	Medicação			Estado de consciência	Controle hipertônias	Controle espasmos	Evolução
			Droga	Dose máx./dia	Via				
1	31	68	Diazepam Tolserol	440 mg 3 g	im, iv ivgt/gt	Coma	Regular	Mau	Curare Óbito
2	13	37	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	360 mg 400 mg 3 g	im, iv im vr	Coma	Bom	Regular	Alta
3	24	73	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	330 mg 200 mg 1 g	im, iv im vr	Sedado	Regular	Regular	Alta
4	24	67	Diazepam Hidrato de cloral	200 mg 2 g	im, iv vr	Sedado	Regular	Regular	Alta
5	19	50	Diazepam Hidrato de cloral	260 mg 4 g	im, iv vr	Coma	Bom	Regular	Alta
6	6	17	Diazepam Hidrato de cloral	125 mg 1 g	im, iv vr	Coma	Bom	Mau	Curare Alta
7	46	55	Diazepam	280 mg	im, iv	Coma	Regular	Mau	Óbito
8	60	68	Diazepam Hidrato de cloral	150 mg 2 g	im, iv vr	Sedado	Mau	Mau	Curare Óbito
9	46	70	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	190 mg 400 mg 3 g	im, iv im vr	Coma	Regular	Mau	Curare Óbito
10	27	43	Diazepam Hidrato de cloral	380 mg 3 g	im, iv ivgt/gt vr	Sedado	Regular	Regular	Alta
11	87	68	Diazepam Hidrato de cloral	340 mg 4 g	im, iv vr	Sedado	Regular	Mau	Óbito

QUADRO I (Cont.)

Caso	Idade	Peso	Medicação			Estado de consciência	Controle hipertônias	Controle espasmos	Evolução
			Droga	Dose máx./dia	Via				
12	6	25	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	220 mg 200 mg 1,5 g	im, iv ivgt/gt im vr	Coma	Regular	Mau	Curare Óbito
13	12	35	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	230 mg 100 mg 1,5 g	im ivgt/gt im vr	Sedado	Regular	Regular	Alta
14	1	8	Diazepam Hidrato de cloral	45 mg 800 mg	im, iv vr	Sedado	Regular	Bom	Óbito
15	9	19	Diazepam Gardenal Hidrato de cloral	140 mg 200 mg 1 g	im, iv ivgt/gt im vr	Sedado	Mau	Mau	Óbito
16	45	60	Diazepam Hidrato de cloral	180 mg 1 g	im, iv vr	Coma	Mau	Mau	Óbito

im: intramuscular; iv: endovenosa; ivgt/gt: endovenosa gota-a-gota; vr: via retal.

COMENTARIOS E CONCLUSÕES

Até a época da introdução do diazepam na terapêutica do tétano, utilizávamos a mefenesina ("Tolserol") para obter o relaxamento muscular e combater os espasmos. Esta droga, porém, tinha um efeito sedativo praticamente desprezível o que obrigava o uso do hidrato de cloral associadamente. Além disso, flebites freqüentes, a possibilidade de hemólise ou quadros hemorrágicos vários, quando do uso de elevadas doses e o seu precário efeito nos casos mais graves, tornaram-na uma droga superada.

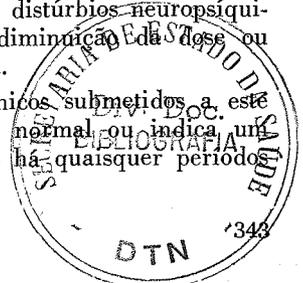
Já os benzodiazepínicos tendo efeitos miorelaxante, anticonvulsivante e sedativo evidentes, além de não produzirem habitualmente efeitos colaterais importantes, justificavam o seu emprego no tétano.

Em princípio, devemos dizer da quase total inocuidade da droga, mesmo quando utilizamos doses acima das preconizadas e por tempo prolongado. Em certos casos, chegamos a administrar de 360 a 440 mg/dia para o adulto. Os distúrbios neuropsíquicos a que nos reportamos foram, como se disse,

mais acentuados em pessoas idosas ou em alcoólatras crônicos.

REY & LAFAIX<sup>9</sup> referem que acima de 5 mg/kg/dia de diazepam (ou em pessoas idosas acima de 2 mg/kg/dia) pode se observar o aparecimento de um estado comatoso mais ou menos profundo, para o qual a associação de barbitúricos pode, também, ser responsabilizada. Nos nossos casos, como já referimos, tivemos uma paciente de 82 anos que permaneceu em coma mais ou menos superficial por cerca de 12 dias e que só tomou o benzodiazepínico em doses relativamente pequenas (1,3 mg/kg/dia). Sua recuperação foi completa. KENDALL & CLARKE<sup>5</sup>, REY & LAFAIX<sup>9</sup> acham que a prolongada demora na recuperação da consciência pode ser explicada por um efeito cumulativo da droga, sem contudo levar a seqüelas mentais ou neurológicas. Nos casos em que surgirem tais distúrbios neuropsíquicos recomenda-se a diminuição da dose ou a suspensão da droga.

O E.E.G. de téticos submetidos a este tipo de tratamento é normal ou indica um gráfico de sono; não há quaisquer períodos



de silêncio elétrico quando o diazepínico é utilizado, mesmo em altas doses, diferente do que ocorre com os barbitúricos <sup>6</sup>.

Comparativamente à mefenesina, observamos que os pacientes tratados com benzodiazepínicos necessitaram, com maior frequência, de sondagem vesical para o tratamento de retenção urinária.

O efeito músculo-relaxante foi considerado bom, melhor do que o obtido com a mefenesina; a sedação foi tida como satisfatória na grande maioria dos casos. Nos pacientes graves, com altas doses de diazepínicos associadas ao hidrato de cloral e ao "Cardenal", conseguiu-se bom efeito músculo-relaxante e controle razoável dos espasmos, possibilitando a instalação e manutenção de respiração artificial. Alguns tetânicos, porém, os mais graves, mesmo com doses elevadas da droga, embora relaxados, continuavam a apresentar espasmos intensos e freqüentes, necessitando, assim, serem curarizados.

Não observamos irritação do endotélio vascular.

Embora diversos outros fatores tenham tido também influência (melhor assistência médica e de enfermagem, melhor aparelhamento para as emergências respiratórias, equipes médicas mais fixas para o atendimento, padronização das condutas a adotar e outras) observamos, também, uma melhor sobrevida do que com o uso da mefenesina. Realmente, se na presente série de casos tivemos 18% de óbitos, nos 376 casos anteriormente tratados fundamentalmente com a mefenesina e o hidrato de cloral no período de janeiro de 1967 a dezembro de 1969, havíamos tido 32% de óbitos <sup>7</sup>. Houve, pois, uma redução de 14% na taxa de mortalidade.

Nos casos de óbito, não pudemos constatar a responsabilidade do benzodiazepínico por tal evolução.

#### SUMMARY

#### *Tetanus treatment with Diazepam. Study of 50 cases.*

The Authors present the results obtained with Diazepam in the basic treatment of 50 patients with non-neonatal tetanus at the Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

Patients were distributed according to age, infection route, severity of disease, maximum daily dosage of the drugs employed, routes of administration, mental condition, side effects, control of spasms and course of the disease.

The total death rate was 18%, fourteen per cent less than that observed with the use of Mephenesin associated with chloral hydrate, although a few other factors may have contributed to the improval of the death rate observed. A small number of patients, mainly the aged and alcoholics, showed but a few neuropsychic disturbances which subsided after treatment or drug withdrawal (Diazepam).

The muscle-relaxing effect of the drug was considered good and sedation satisfactory in the great majority of cases. With high doses of Diazepam (associated with chloral hydrate and phenobarbital), the Authors have attained a good muscle-relaxing effect and a reasonable control of the spasms, in the severe cases; this has permitted the employment of artificial respiration. Curarization was used in the most severe cases. None of the death cases could be attributed to Diazepam.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EDELWEIS, E. L. & MARTINS, S. M. — Tratamento do tétano com Diazepam. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 3:147-158, 1967.
2. GUADELUPE, L. A. — A proposito de cuatro casos de tetanos tratados con Valium. *El Dia Médico Uruguayo* 30:368-371, 4901, 1963.
3. HENDRICKSE, R. G. & SHERMAN, P. M. — Therapeutic trial of Diazepam in Tetanus. *Lancet* 1:737-738, 1965.
4. HIGUERA, F. J. B. — Valium intravenoso en el tratamiento del tétanos. *Rev. Med. Hosp. General* 4:235-244, 1965.
5. KENDALL, M. J. & CLARKE, S. W. — Prolonged coma after tetanus. *Brit. Med. J.* 1:354-355, 1972.
6. KURTZ, D.; TEMPE, J. D.; FEUERSTEIN, J.; REEB, M. & MANTZ, J. M. — Modifications cliniques et électroencéphalographiques des tetanos soumis à un traitement intensif et prolongé par Diazepam. *Rev. Neur.* 1:264-269, 1967.

7. RAINERI, H. C.; ZERATI, A. & SARÁIVA, P. A. P. — Treatment of tetanus at "Hospital das Clínicas" School of Medicine, University of São Paulo. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:418-421, 1971.
8. REY, M. & DIOP MAR, I. — Tetanus in Dakar: therapeutical considerations. *Proceedings of the International Conference on Tetanus*. Bern, Hans-Huber and Stuttgart, 1966, p. 501.
9. REY, M. & LAFAX, Ch. — Diazepam (Valium) in the treatment of tetanus. *III International Conference on Tetanus*. São Paulo, agosto 17-22, 1970.
- 

Recebido para publicação em 3/5/1973.