

Fenitoína – fronteiras do tratamento

Joaquina Antunes¹; Luísa Neiva Araújo¹; Inês Carrilho^{II}; Paula Soares¹; Elisa Proença¹

PHENYTOIN – BOUNDARIES OF THE TREATMENT

ABSTRACT

Introduction: Seizures are rather common in the neonatal period. It still remains unclear what is the best therapeutic approach, and there is no consensus protocol. Currently used antiepileptic drugs are sometimes ineffective and may cause significant adverse effects.

Case report: We present the case of a newborn with seizures during the first day of life. After unsuccessful treatment with phenobarbital, phenytoin was added. He developed a picture of encephalopathy due to intoxication with this drug, despite the use of standard dosages. Given unchanged further investigations, individual's susceptibility was considered to be the cause.

Conclusion: Because of potential side effects, more frequent and severe in newborns, phenytoin tends to be less used in the treatment of neonatal seizures. Benzodiazepines and lidocaine seems to be safer and more effective options.

Key-words: Neonatal seizures, phenytoin, toxicity.

RESUMO

Introdução: As crises convulsivas são manifestações clínicas frequentes no período neonatal. Continua pouco claro qual a melhor abordagem terapêutica, não existindo ainda consenso entre os diversos protocolos. A terapêutica antiepiléptica usada tradicionalmente é, muitas vezes, pouco eficaz e pode originar efeitos secundários importantes.

Caso Clínico: Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido que iniciou convulsões no primeiro dia de vida. Por persistência das crises após terapêutica com fenobarbital, foi iniciada fenitoína, tendo desenvolvido um quadro de encefalopatia devida a intoxicação por este fármaco, apesar do seu uso em doses habituais. Dado que a investigação complementar foi normal, concluiu-se que esta se deveu provavelmente a susceptibilidade individual.

Conclusão: Atendendo aos potenciais efeitos secundários da fenitoína, mais frequentes e graves em recém-nascidos, este fármaco tende a ser menos usado como segunda linha no tratamento das convulsões neste grupo etário, considerando-se atualmente as benzodiazepinas e a lidocaína alternativas mais eficazes e seguras.

Palavras-chave: Convulsões neonatais, fenitoína, intoxicação medicamentosa.

Nascer e Crescer 2014; 23(2): 95-99

^I U Cuidados Intensivos Neonatais, Maternidade Júlio Dinis, CH Porto, 4050-371 Porto, Portugal. jdcfa82@gmail.com; neiva.araujo@gmail.com; mpccsoares@hotmail.com; elisa.eug.proenca@gmail.com

^{II} S. Neuropediatria, Dep. Infância e Adolescência, CH Porto, 4099-001 Porto, Portugal. icccarrilho@gmail.com

INTRODUÇÃO

As convulsões neonatais são manifestações clínicas frequentes no período neonatal, com uma incidência, não totalmente conhecida, estimada em 2-3 por cada 1000 recém-nascidos (RN) de termo e 10-15 por cada 1000 RN pré-termo.⁽¹⁾

A etiologia é variável, sendo a encefalopatia hipóxico-isquémica a causa mais frequente, em algumas séries responsável por 42% dos casos.⁽²⁾ Outras etiologias a considerar são a patologia infecciosa, acidente vascular cerebral, alterações metabólicas, anomalias cromossómicas, malformações cerebrais, patologias neurodegenerativas, erros inatos do metabolismo, ingestão materna de tóxicos e mais raramente síndromes epilépticas neonatais.⁽²⁻⁵⁾

As convulsões neonatais estão associadas a um aumento da mortalidade e a sequelas neurológicas, nomeadamente défices motores, problemas cognitivos, de comportamento e desenvolvimento e risco aumentado de epilepsia. No entanto, é controverso se a própria crise epiléptica causa dano num cérebro em desenvolvimento ou o dano é devido à patologia desconhecida subjacente à crise, persistindo também dúvidas quanto aos eventuais efeitos da terapêutica utilizada para o seu controlo. É também pouco consensual se todas as crises, clínicas e subclínicas, devem ser tratadas.⁽¹⁻⁴⁾

Para o diagnóstico são fundamentais a avaliação clínica e o estudo electroencefalográfico complementados por avaliação laboratorial e estudo imagiológico. No período neonatal verifica-se uma elevada dissociação electroclínica (até cerca de 2/3 de convulsões clínicas sem alterações electroencefalográficas),⁽³⁾ pelo que se recomenda a monitorização electroencefalográfica contínua com vídeo, constituindo o vídeo-EEG o exame de eleição para o diagnóstico. Muitas unidades neonatais tentam colmatar a indisponibilidade de vídeo-EEG, através da utilização do electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG), que permite detetar convulsões com tradução elétrica e monitorizar a resposta à terapêutica. O electroencefalograma (EEG) convencional deve também realizar-se sempre, assim que seja possível.⁽³⁾

A estratégia terapêutica tradicional passa pela utilização de fenobarbital como primeira linha e, nas crises epilépticas refratárias, fenitoína. A utilização destes antiepilépticos de primeira geração, para além de ser ineficaz no controlo total das crises, com controlo de cerca de 60% quando usados em associação, pode originar efeitos adversos e causar neurodegeneração apoptótica em cérebros em desenvolvimento.⁽¹⁻⁴⁾

Os autores apresentam um caso de convulsões num recém-nascido secundárias a lesão hipóxico-isquémica, cuja abordagem terapêutica tradicional originou uma encefalopatia grave atribuída à medicação.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um recém-nascido (RN) do sexo masculino, primeiro filho de um casal jovem, saudável, não consanguíneo. Como intercorrências ao longo da gravidez há a referir infeções do trato urinário tratadas em ambulatório com antibiótico e internamento às 35 semanas durante três dias por taquicardia fetal. Não havia consumo de fármacos ou substâncias ilícitas durante

a gestação. A colonização pelo *Streptococcus do grupo B* era desconhecida.

O parto foi por ventosa às 40 semanas, com rotura prolongada de membranas (20 horas), índice de Apgar 7/9/10 e antropometria adequada à idade gestacional. Ao nascimento apresentava bossa sero-hemática parieto-occipital esquerda, com restante exame sem alterações. Acompanhou a mãe, apresentando algumas dificuldades na alimentação e o rastreio séptico realizado às 12 horas de vida foi negativo.

Às 23 horas de vida, foram observados movimentos clónicos do hemicorpo direito e membro superior esquerdo e revulsão ocular, sem repercussão hemodinâmica com duração entre um a dois minutos. Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e realizada avaliação laboratorial que incluiu hemograma, proteína C reactiva, equilíbrio ácido-base, lactato, glicemia e ionograma normais; creatinina-quinase (CK) aumentada 2348 UI/L. Por manutenção dos movimentos anómalos foi feita dose de impregnação de fenobarbital (20 mg/Kg) com resposta favorável. Às 32 horas de vida verificou-se reaparecimento de movimentos clónicos à direita e de mastigação à manipulação, tendo sido repetido fenobarbital (10 mg/Kg). Foi iniciada monitorização com aEEG, não se verificando nessa altura traçado sugestivo de atividade crítica.

Por agravamento dos movimentos anómalos associados a dessaturação, foi iniciada dose de impregnação de fenitoína (20 mg/Kg). Os níveis séricos de fenobarbital eram normais e uma nova avaliação laboratorial não mostrou alterações. A ecografia transfontanelar revelou-se normal e o EEG evidenciou atividade paroxística abundante no sono não REM de expressão bilateral com predomínio frontal e temporal esquerdo (Figura 1). Foi decidida terapêutica de manutenção com fenobarbital (4 mg/Kg/dia) e fenitoína (8 mg/Kg/dia).

Na noite do terceiro para o quarto dia de vida constataram-se episódios de nistagmo com duração inferior a um minuto, sem outros movimentos anómalos associados ou repercussão hemodinâmica. No quarto dia de vida e de forma súbita, coincidente com fim da administração de fenitoína, observaram-se hipotonia e hiporreatividade marcadas, compatíveis com estado comatoso, e dessaturação acentuada, com necessidade de ventilação mecânica não invasiva (VNI). No aEEG assistiu-se à passagem de um padrão fisiológico de sono vigília para um padrão de surto-supressão (Figura 2 e Figura 3).

Perante o agravamento clínico e electroencefalográfico, fez-se a escalada terapêutica com midazolam e piridoxina, sem resposta. Os níveis de fenitoína entretanto disponíveis revelaram níveis tóxicos de 66 µg/ml (intervalo terapêutico: 10-20 µg/ml), pelo que se suspendeu este fármaco.

Repetiu-se EEG (Figura 4), que revelou um traçado francamente agravado em relação ao anterior, com abundante atividade paroxística de expressão multifocal e padrão de surto-supressão, com períodos de supressão muito prolongados. A ressonância magnética cerebral realizada ao nono dia de vida mostrou áreas de restrição da difusão nas regiões occipitais e nas regiões rolândicas mais extensas à esquerda, sugestivas de lesão hipóxico-isquémica.

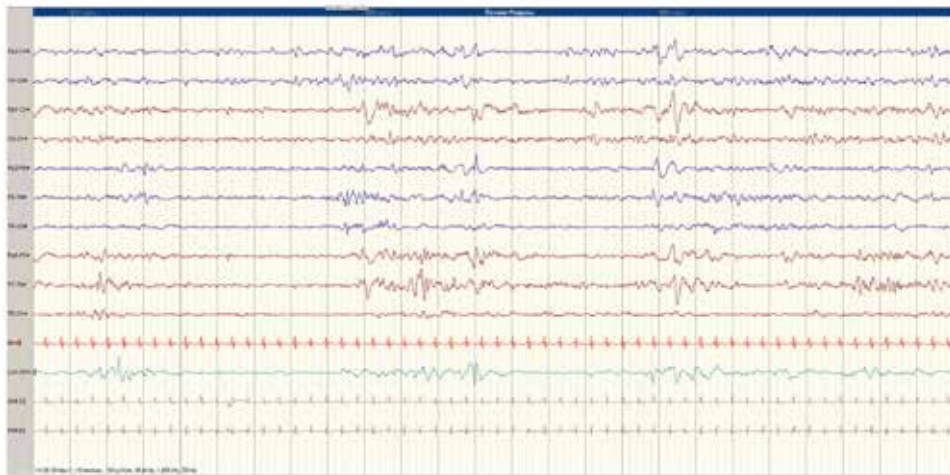
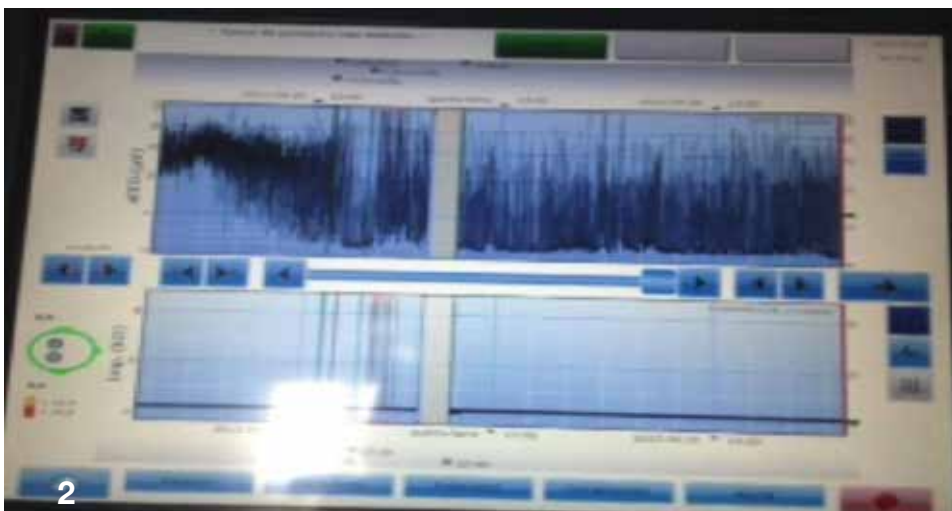
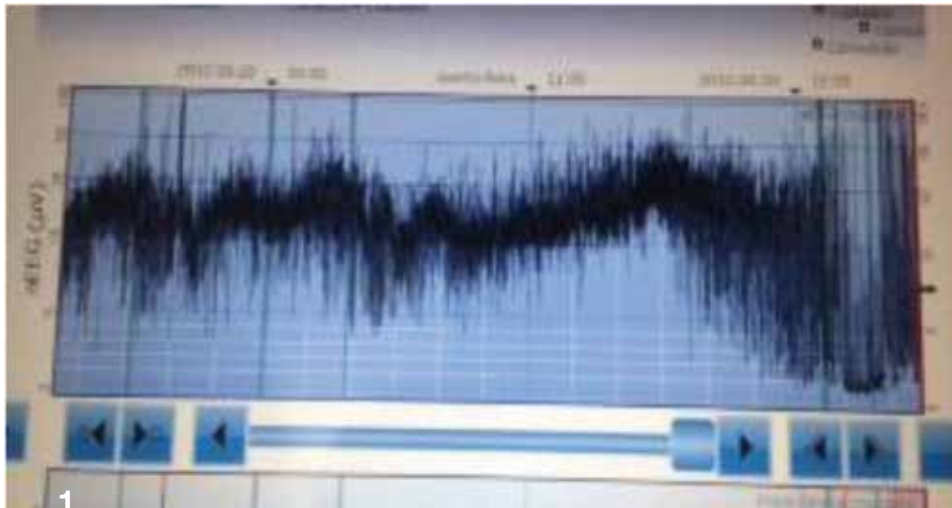


Figura 1 - EEG do terceiro dia de vida, mostrando actividade paroxística de expressão bilateral com predominio fronto-temporal esquerdo, no sono NREM.



Figuras 2 e 3 - Fotografia de aEEG, onde se observa a passagem de um padrão fisiológico, de sono vigília, para um padrão de surto-supressão coincidente com a depressão clínica grave do estado de consciência do recém-nascido (estado de coma).

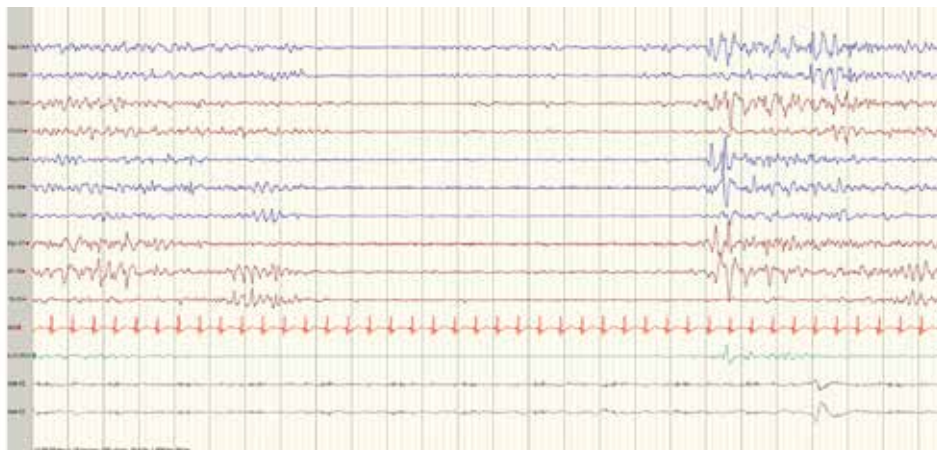


Figura 4 - EEG do sexto dia de vida evidenciou um traçado francamente agravado em relação ao anterior, com abundante actividade paroxística de expressão multifocal e padrão de surto-supressão, com períodos de supressão mais prolongados.

Teve necessidade de suporte inotrópico entre o quarto e o décimo dia de vida, por hipotensão associada a diminuição da contratilidade cardíaca e hipertensão pulmonar.

A evolução clínica foi favorável, embora lenta, com recuperação progressiva da hipotonia e maior reatividade, sem registo de novas crises epilépticas, deixando de necessitar VNI ao oitavo dia de vida.

A monitorização regular dos níveis de fenitoína, mostrou a sua normalização apenas ao vigésimo segundo dia de vida.

O estudo metabólico, que incluiu lactato sérico e do líquido cefalorraquidiano (LCR), piruvato, amónia, aminoácidos (séricos, urinários e no LCR), ácidos orgânicos urinários, sulfite, acilcarnitinas, ácido orótico e o teste de Guthrie, não revelou alterações.

Teve alta ao trigésimo dia de vida, assintomático com exame objetivo sem alterações, mantendo terapêutica de manutenção com fenobarbital. Aos quatro meses de vida mantinha-se assintomático, com crescimento e desenvolvimento adequados. O EEG apresentava muito escassa atividade paroxística central e posterior direita.

DISCUSSÃO

O caso descrito ilustra um quadro grave de intoxicação por fenitoína, com doses preconizadas para recém-nascidos.

A fenitoína é um anticonvulsivante de primeira geração, cujo mecanismo de ação passa pela ligação e inibição dos canais de sódio ativados por voltagem, condicionando um aumento do período refratário, especialmente a nível do tecido neuronal e cardíaco, entre outros.^(5,6)

Trata-se de um fármaco com uma farmacocinética não linear, devido à taxa variável de metabolização hepática, às interações farmacológicas e à biodisponibilidade variável nas diversas formulações, ainda mais irregular em recém-nascidos dado que apresenta uma taxa de eliminação diminuída na primeira

semana de vida.^(4,5) Cerca de 90% liga-se às proteínas plasmáticas, pelo que na presença de hipoalbuminemia ou insuficiência renal há aumento da fração livre com risco de toxicidade, nomeadamente ao nível do sistema nervoso central.⁽⁶⁾ Apresenta um metabolismo dependente da dose, em que, a partir de determinada concentração, um pequeno aumento da dose pode causar saturação das enzimas que realizam o seu metabolismo (cinética zero), o que prolonga a semivida do fármaco, levando ao aparecimento de efeitos secundários originados pelas concentrações plasmáticas tóxicas.^(6,7)

Um passo fundamental na metabolização da fenitoína é a hidroxilação pelo citocromo P450. A presença de um polimorfismo genético do citocromo, ou o uso em simultâneo com substâncias cuja metabolização necessite do citocromo P450 podem predispor a intoxicações, apesar do uso de doses habituais.^(6,8,9)

Neste doente o motivo da intoxicação fica por esclarecer. Poderá muito provavelmente dever-se à suscetibilidade individual, devido a um polimorfismo do citocromo P450, que não é atualmente possível identificar, o que pode explicar a manutenção de níveis tóxicos durante um período tão longo apesar da suspensão do fármaco. A imaturidade pode ter contribuído para o agravamento do quadro, tendo sido excluídas outras causas, nomeadamente insuficiência hepática, renal, hipoalbuminemia assim como erro de dose.

Na presença de níveis plasmáticos superiores a 30-40 µg/mL, surgem sintomas neurológicos de intoxicação (desde alteração do estado de consciência, letargia, coma, hiperreflexia, nistagmo e convulsões) e cardíacos (como hipotensão e bradiarritmia). No doente apresentado o agravamento clínico e do aEEG foram interpretados como agravamento do quadro inicial, levando a uma escalada terapêutica, sendo posteriormente confirmado tratar-se de iatrogenia. A monitorização regular dos níveis séricos de fenitoína poderá minimizar este risco.^(8,9)

A fosfofenitoína, um pró-fármaco da fenitoína, apresenta um melhor perfil de segurança e eficácia semelhante, pelo que tende a ser uma alternativa à fenitoína, não estando no entanto disponível em Portugal.^(1,4)

Perante os potenciais efeitos secundários da fenitoína especialmente neste grupo etário, muitas UCIN tendem a optar por estratégias alternativas na terapêutica antiepilética, que passa pela utilização em segunda linha das benzodiazepinas e da lidocaína.⁽¹⁾

O topiramato (não disponível em formulação endovenosa) e o levetiracetam têm também demonstrado eficácia, em estudos experimentais, no controlo das convulsões neonatais, mostrando serem fármacos seguros nesta faixa etária, apesar do seu uso não aprovado.^(1,4) Num estudo recente o levetiracetam demonstrou elevada eficácia, com controlo das crises epiléticas refratárias ao fenobarbital em 86% dos recém nascidos, sem efeitos secundários importantes.⁽¹⁰⁾

O protocolo de abordagem das convulsões neonatais, resultante da última reunião de consensos da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, vai de encontro às abordagens mais recentes, propondo que nas convulsões refratárias ao fenobarbital, se utilize como segunda linha o midazolam e como terceira linha a lidocaína.

Como se depreende do caso descrito, a iatrogenia, condicionada por vezes pela suscetibilidade individual, deve ser colocada como hipótese diagnóstica, especialmente perante situações graves ou evoluções desfavoráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G, Boronat N. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr* 2010; 99:497-501.
2. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17:31-44.
3. van Rooij LG, van den Broek MP, Rademaker CM, de Vries LS. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2013; 15:9-18.
4. Mizrahi EM. Treatment of neonatal seizures [Internet]. Uptodate Website [last literature review 2012 Oct; access in 2012 Dec]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
5. Sicca F, Contaldo A, Rey E, Dulac O. Phenytoin administration in the newborn and infant. *Brain & Development* 2000; 22:35-40.
6. Miller CA. Toxicity phenytoin [Internet]. Emedicine Website [last literature review 2010 Nov; access in 2012 Dec]. Disponível em: www.emedicine.medscape.com.
7. McCluggage LK, Voils SA, Bullock MR. Phenytoin toxicity due to genetic polymorphism. *Neurocrit Care* 2009; 10:222-4.
8. Craig S. Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care* 2005; 3:161-70.
9. Su M, Amitai A. Phenytoin poisoning [Internet]. Uptodate Website [last literature review 2012 Dec; access in 2012 Dec]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
10. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol*. 2011; 44:265- 9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Joaquina Antunes
Largo da Trigueiriça Nº 2, Casas dos Montes
5400-551 Chaves, Portugal
E-mail: jdcfa82@gmail.com

Recebido a 08.10.2013 | Aceite a 04.02.2014