

## **Relato de caso: Atrofia cerebelar associada à intoxicação por Fenitoína em um município da região amazônica**

**Case report: Cerebellar atrophy associated with phenytoin intoxication in a town in the Amazon region**

**Reporte de caso: Atrofia cerebelosa asociada a intoxicación con fenitoína en un municipio de la Amazonía**

Recebido: 01/02/2023 | Revisado: 13/02/2023 | Aceitado: 14/02/2023 | Publicado: 19/02/2023

**Hayslla Mikaella do Couto Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5710-6397>  
Hospital Regional de Vilhena, Brasil  
E-mail: [hayslla.couto98@gmail.com](mailto:hayslla.couto98@gmail.com)

**Bruna Brugnerotto Simonetto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4844-1011>  
Hospital Regional de Vilhena, Brasil  
E-mail: [psiquiatria.bruna@gmail.com](mailto:psiquiatria.bruna@gmail.com)

**Claudio Henrique Cruz Camilo de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-303X>  
Hospital Regional de Vilhena, Brasil  
E-mail: [claudioh.cruz@hotmail.com](mailto:claudioh.cruz@hotmail.com)

**Adriana Benatti Bilheiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-3774>  
Hospital Regional de Vilhena, Brasil  
E-mail: [adrianabilheiro@hotmail.com](mailto:adrianabilheiro@hotmail.com)

### **Resumo**

A ataxia cerebelar, é um dos sintomas clássicos da atrofia cerebelar, considerada também uma das principais lesões que afetam a coordenação motora, sendo de caráter irreversível interferindo na realização dos movimentos sendo estes incertos, inseguros, descoordenados e imprecisos, debilitando assim o quadro motor do paciente. Essa lesão cerebelar pode ser ocasionada a partir de doses elevadas associadas ao uso crônico da Fenitoína, um medicamento que pertence à classe das hidantoínas, um bloqueador dos canais de sódio, metabolizado pelo CYP2C9/10 hepático, é um dos antiepilépticos de primeira escolha para o tratamento/controlado da epilepsia. Este relato destaca o caso de uma paciente que apresentou dificuldade na realização da marcha e conseqüentemente piora na coordenação motora, hiperplasia gengival e hirsutismo. Após investigação através de exames laboratorial e de imagem, foi confirmada a intoxicação por Fenitoína devido ao seu uso crônico e a atrofia do cerebelo desenvolvendo ataxia da marcha.

**Palavras-chave:** Fenitoína; Atrofia cerebelar; Epilepsia.

### **Abstract**

Cerebellar ataxia is one of the classic symptoms of cerebellar atrophy, also considered one of the main lesions that affect motor coordination, being irreversible and interfering in the performance of movements, which are uncertain, unsafe, uncoordinated and imprecise, thus weakening the motor frame of the patient. This cerebellar injury can be caused by high doses associated with the chronic use of Phenytoin, a drug that belongs to the hydantoin class, a sodium channel blocker, metabolized by hepatic CYP2C9/10, it is one of the first-choice antiepileptics for treatment/management of epilepsy. This report highlights the case of a patient who presented difficulty in walking and consequently worsened motor coordination, gingival hyperplasia and hirsutism. After investigation through laboratory and imaging tests, phenytoin intoxication was confirmed due to its chronic use and cerebellar atrophy developing gait ataxia.

**Keywords:** Phenytoin; Cerebellar atrophy; Epilepsy.

### **Resumen**

La ataxia cerebelosa es uno de los síntomas clásicos de la atrofia cerebelosa, considerada también una de las principales lesiones que afectan la coordinación motora, siendo irreversible e interfiriendo en la realización de movimientos, que son inciertos, inseguros, descoordenados e imprecisos, debilitando así el marco motor de el paciente. Esta lesión cerebelosa puede ser causada por altas dosis asociadas al uso crónico de Fenitoína, fármaco perteneciente a la clase de las hidantoínas, bloqueador de los canales de sodio, metabolizado por el CYP2C9/10

hepático, es uno de los antiepilépticos de primera elección para el tratamiento/ manejo de la epilepsia. Este reporte destaca el caso de un paciente que presentó dificultad para la marcha y consecuentemente empeoramiento de la coordinación motora, hiperplasia gingival e hirsutismo. Tras la investigación mediante pruebas de laboratorio y de imagen, se confirmó intoxicación por fenitoína por su uso crónico y atrofia cerebelosa desarrollando ataxia de la marcha.

**Palabras clave:** Fenitoína; Atrofia cerebelosa; Epilepsia.

## 1. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo, dentro das doenças neurológicas é considerada uma das que mais acomete crianças e adolescentes (Espinosa-Jovel, 2020). Os dados quanto à incidência e prevalência desta doença no Brasil ainda são escassos, no entanto, em 2021 foi publicado um estudo quanto a análise do número de internações, entre indivíduos de 1 a 19 anos, por epilepsia por região do Brasil entre o período de 2010 a 2020, onde a região norte corresponde a 15.400 casos de internações por esta (Leitão, et al., 2021).

A epilepsia é causada pela alteração da atividade elétrica cerebral, resultando em uma descarga elétrica exacerbada pelos neurônios corticais (Royer et al., 2022). Mecanismos como alteração na distribuição, número, tipo e propriedades biofísicas dos canais iônicos na membrana neuronal, modificações bioquímicas nos receptores e mudança na concentração extracelular de íons podem contribuir para a hiper excitabilidade dos neurônios corticais (Royer et al., 2022; Nolasco et al., 2020). Portanto é considerada uma disfunção complexa e multifatorial, podendo ser ocasionadas por fatores de risco pré-natais, deficiência/lesões traumáticas, neoplasias e parasitárias no sistema nervoso central (Colin, 2019; Nolasco et al., 2020).

O tratamento da epilepsia tem por objetivo proporcionar a melhor qualidade de vida possível para o paciente através do controle de crises com um mínimo de efeitos adversos possível (Espinosa-Jovel, 2020; Brasil, 2018). Essa terapêutica busca a redução ou remissão total de crises, através dos fármacos antiepilépticos que tem como principal mecanismo de ação o bloqueio dos canais de sódio aumentando a inibição GABAérgica e o bloqueio dos canais de cálcio que bloqueia a ligação da proteína SV2A da vesícula sináptica (Hakami, 2021; Anderson & Hakimian, 2018; Guirao-Bringas, 2012). O arsenal terapêutico para tratamento da epilepsia inclui os anticonvulsivantes como, Carbamezina, Ácido Valpróico, Divalproato de Sódio, Pregabalina, Levetiracetam, Fenitoína, entre outros (Brasil, 2018).

Segundo Goodman e Gilman (2015), a Fenitoína é considerada um dos fármacos antiepilépticos de primeira escolha para o tratamento da epilepsia, sendo utilizada no tratamento de todos os tipos de crises epiléticas parciais e tônico-clonais. Pertence à classe das hidantoínas, atuando no bloqueio dos canais de sódio a nível neuronal, o que impede a despolarização através da redução do influxo dos canais iônicos reduzindo o potencial de ação, permitindo assim a estabilização da membrana neuronal. Além de seu uso para manutenção do controle de crises, a Fenitoína é considerada também um fármaco de primeira escolha no ambulatório para crises emergenciais (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Brasil, 2018).

Entretanto, a Fenitoína pode apresentar características lipossolúveis ultrapassando a Barreira Hematoencefálica com maior facilidade elevando as chances de causar intoxicação (Alvarado, 2020 & Guirao-Bringas, 2012). Entre possíveis efeitos adversos, a atrofia cerebelar pode ter o avanço detido se diagnosticado precocemente, com interrupção do tratamento com o medicamento causador (Alvarado, 2020).

A partir da frequência de tratamento com Fenitoína para epilepsia e os sintomas advindos da intoxicação por esse anticonvulsivante, consideramos necessário o relato do caso de ataxia por atrofiamento cerebelar decorrente do uso crônico deste fármaco, em um município da região norte, considerando a escassez de dados epidemiológicos desta patologia, tal como estudos relacionados a esse tipo de intoxicação. Sendo assim, o objetivo deste estudo é relatar a intoxicação por esse anticonvulsivante em decorrência de seu uso crônico, através da manifestação de sintomas clínicos relatados, laudos laboratoriais e de imagens anexados ao prontuário de uma paciente atendida em um município da região amazônica.

## 2. Metodologia

O presente relato de caso é caracterizado por estudo descritivo investigativo de abordagem qualitativa relativo ao diagnóstico, condutas e demais aspectos de uma ocorrência de intoxicação por Fenitoína, identificado no município de Vilhena, Rondônia (Castro et al., 2021; Weinstein et al., 2021).

Foi realizado relato de caso a partir da análise de dados obtidos por meio de acesso ao prontuário disponível na unidade de internação hospitalar do município de Vilhena-RO após devida anuência da direção hospitalar, e posteriormente à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pela responsável legal da referida paciente.

## 3. Relato de Caso

Paciente de 29 anos, gênero feminino, admitido na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Vilhena/RO, com histórico de crises convulsivas e epilepsia desde a infância. Acamada, desorientada e com fala confusa acompanhada da mãe que negou alergia a medicamento, tabagismo e etilismo e uso de drogas ilícitas. Mãe relatou que a paciente se encontrava há aproximadamente 60 dias acamada e cerca de 48 dias apresentando náusea e vômito acompanhado de turvação visual. Foi observado e detectado pela equipe de saúde durante o atendimento a presença de hiperplasia gengival e hirsutismo.

Em conversa com acompanhante, foi relatado que as crises convulsivas tiveram início ainda na infância e desde então foi feito o uso de diversos anticonvulsivantes no intuito de controlar as crises. A paciente relata fazer uso de medicações contínuas para tratar Epilepsia há 06 anos, sendo elas, Fenitoína 100mg 6/6h; carbonato de lítio 300mg 12/12h; Alprazolam 2mg à noite e Olanzapina 5mg 1 vez/dia. Na conduta médica foram solicitados exames de tomografia computadorizada de crânio e de cervical, seguido de solicitação de dosagem de lítio. Os resultados dos exames de imagem de TC apresentaram-se dentro dos parâmetros normais, na dosagem sérica de lítio, os valores (tabela1) se encontravam dentro da normalidade descartando assim a hipótese de intoxicação por este.

Após avaliação do neurologista foi considerada a hipótese diagnóstica de epilepsia evoluindo com ataxia gravíssima da marcha sem nível sensitivo, sendo assim, a conduta do neurologista foi suspender uso dos medicamentos de uso contínuo. Em menos de 24h após a suspensão da medicação a paciente desencadeou surto com gritos intensos sendo necessárias contenção química e mecânica. Em nova avaliação com a psiquiatria e a neurologia, retornou o uso de Alprazolam 2mg e Olanzapina 5mg e prescreveu Carbamazepina 200mg VO - 12/12h, suspensão foi mantida apenas para o carbonato de lítio 300mg e Fenitoína 100mg. Foram solicitados novos exames, sendo eles, Ressonância Nuclear Magnética de crânio e após 48h de suspensão do medicamento foi coletada amostra laboratorial para realizar a dosagem sérica dos medicamentos em uso.

## 4. Resultados e Discussão

Em ambos os exames foram observadas alterações, sendo confirmada a atrofia do cerebelo pela RNM e confirmada a hipótese de intoxicação do fármaco, segundo valores obtidos, além dos sintomas patognomônicos apresentados pela paciente.

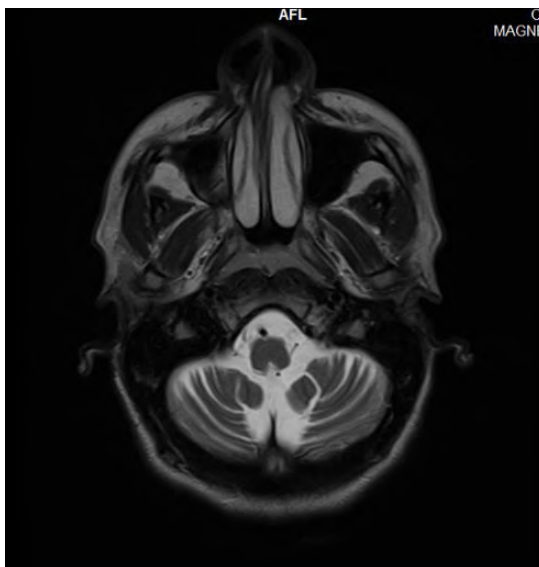
**Tabela 1 - Resultados de Exames Laboratoriais.**

EXAME SOLICITADO	RESULTADO OBTIDO	VALOR DE REFERÊNCIA PARA NÍVEL TERAPÊUTICO
Dosagem de Fenitoína	35,8 Mcg/MI	10,0 A 20,0 Mcg/MI
Dosagem de Lítio	0,10 Mmol/L	0,50 A 1,20 Mmol/L

Fonte: Elaborada pelos autores conforme laudos emitidos.

A Figura 1 abaixo, apresenta quantidade aumentada de líquido-cefalorraquidiano na região do vermis do cerebelo, com aumento considerável de líquido cérebro-espinal entre as folhas cerebelares comprovando assim a atrofia cerebelar, e decorrência da intoxicação por Fenitoína confirmada em dosagem laboratorial e manifestações clínicas.

**Figura 1** - Imagem retirada da RNM.



Fonte: Adaptado pelos autores.

A Fenitoína é um fármaco metabolizado pelo Citocromo P450, principalmente pela subfamília CYP2C9/10, onde é biotransformado pelo processo de hidroxilação (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Ortega-Rosado et al., 2015). Trata-se de potente indutor enzimático, com o passar do tempo o efeito esperado pode ser reduzido, pois a alta hidrossolubilidade pode aumentar a excreção do fármaco e conseqüentemente reduzir sua concentração plasmática, sendo necessário correção de dose (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Marano et al., 2020). Sabe-se que fármacos metabolizados pelo mesmo sistema CYP2C9/10 tendem a inibir o metabolismo da Fenitoína aumentando a concentração plasmática do fármaco, influenciando diretamente sua biodisponibilidade (Hilal-Dandan & Brunton, 2015). Dentre as informações contidas em bulas deste fármaco, o monitoramento dos níveis plasmáticos é uma das importantes recomendações, sendo sua dose máxima de 600mg/dia (Iorga & Horowitz, 2022).

Alguns indivíduos podem apresentar diferentes expressões enzimáticas devido ao polimorfismo, portanto a realização de testes farmacogenéticos é importante para acompanhar a atividade da enzima que participa do processo de biotransformação, uma vez que estas podem ser do tipo, pouco ativa, muito ativa, ultrarrápida e trabalhar na normalidade o que influencia diretamente sua ação farmacológica (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Marano et al., 2020).

Ao fazer uso de diversos medicamentos ao longo da vida para controlar as crises e conter o avanço da doença deve-se considerar interações que possam ter potencializado a ação da Fenitoína, pois apesar do efeito anticonvulsivante de excelência não devemos anular a existência de efeitos adversos desencadeados por seu uso crônico, ainda que baixas, as taxas devem ser observadas e relatadas. (Anderson & Hakimian, 2018; Hilal-Dandan & Brunton, 2015).

Estudos prévios afirmaram também que os efeitos tóxicos da Fenitoína por via oral causam danos cerebelares e ao sistema vestibular por dose-dependente (Algahtani et al., 2020; Calsani, 2007). As doses elevadas deste anticonvulsivantes associadas ao tratamento crônico foram associadas a atrofias marcantes do cerebelo, como alterações comportamentais, aumento de frequência de crises convulsivas, hirsutismo, hiperplasia gengival, dentre outros efeitos referidos ao sistema nervoso central (Calsani, 2007; Iorga & Horowitz, 2022).

Um dos sintomas clássicos da atrofia do cerebelo é a ataxia, descrita como uma das principais lesões irreversíveis que afetam a coordenação motora, sendo caracterizada pela realização de movimentos incertos, inseguros e descoordenados, imprecisão em alcançar uma posição da extremidade final e oscilações durante o curso do movimento, afetando diretamente a realização da marcha, (Ferner, 2022; Calsani, 2007; Rissardo & Caprara 2022). Com isto, o quadro motor do paciente se torna debilitado, pois a marcha é um fator essencial para a qualidade de vida dos indivíduos (Guirao-Bringas, & Díaz-Pérez, 2012).

## 5. Considerações Finais

Por se tratar de um fármaco anticonvulsivante amplamente utilizado no tratamento de epilepsia e quadros de convulsões, a Fenitoína pode ser a primeira escolha em casos de emergência e apresentar boa resposta ao tratamento contínuo. Entretanto, é necessário rigoroso acompanhamento médico e farmacêutico. Por exemplo, a solicitação de dosagem de Fenitoína pode ser um importante marcador de monitoramento da farmacoterapia do indivíduo, com intuito de prevenir quadros de intoxicações e detectar possíveis falhas terapêuticas, cujas manifestações neurológicas podem interferir diretamente na qualidade de vida e bem-estar do paciente.

É importante levar em consideração as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de todos os medicamentos em uso contínuo para identificar possíveis interações com medicamentos ou alimentos, que podem ocasionar aumento/superdosagem ou diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco interferindo diretamente na farmacoterapia do paciente.

## Referências

- Algahtani, H., Shirah, B., Alqahtani, A. J., & Al-Malki, A. Q. (2020). Irreversible Cerebellar Atrophy as a Complication of Short-Term Phenytoin Exposure: Clinical Improvement Following Discontinuation of the Culprit. *Journal of epilepsy research*, 10(2), 96–99. <https://doi.org/10.14581/jer.20016>
- Alvarado, Á. T. *et al.* (2020). Estudio del índice nivel/dosis de la fenitoína en pacientes epilépticos voluntarios de Mérida. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 197–203. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300249?via%3Dihub>.
- Anderson, G. D., & Hakimian, S. (2018). Pharmacokinetic Factors to Consider in the Selection of Antiseizure Drugs for Older Patients with Epilepsy. *Drugs & aging*, 35(8), 687–698. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0562-2>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. (2018). *Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho, Brasília*. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0017\\_27\\_06\\_2018.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0017_27_06_2018.html).
- Calsani, I. C. A., Lopes, D. V., & Pessina, L. L. (2007). A Influência Da Ataxia Cerebelar Progressiva Na Marcha Humana: Um Estudo De Caso. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 11(Suppl.), 18–18. UFSCar. <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/download/1734/2861>.
- Castro, K. D. S. K., Pereira, L. B. C., & Ribeiro, B. M. (2021). Como Escrever Um Relato De Caso? Manual De Produção Científica. COIMAMA Ed. *Itacaiúmas* 1(1). [doi.org/10.36599/itac-manproc](https://doi.org/10.36599/itac-manproc)
- Colin, S. L. *et al.* (2019). Protocolo para monitoramento terapêutico hospitalar da fenitoína. UFSC. *Ciências da Saúde*. Florianópolis. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/202201>.
- Espinosa-Jovel, C. (2020) Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurología, Science Direct*. 32. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>.
- Ferner, R., Day, R., & Bradberry, S. M. (2022). Phenytoin and damage to the cerebellum - a systematic review of published cases. Expert opinion on drug safety, 21(7), 957–977. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2058487>
- Guirao-Bringas, P., & Díaz-Pérez, G. (2012). Atrofia cerebelosa y uso crónico de fenitoína: Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 50(1), 42–50. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272012000100005>
- Hakami T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology reports*, 41(3), 336–351. <https://doi.org/10.1002/npr2.12196>
- Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2015). Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. *AMGH Editora*.
- Iorga, A., & Horowitz, B. Z. (2022). Phenytoin Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482444/>.
- Leitão, A. M. M., de Gusmão, I. N. B., Cavalcante<sup>1</sup>, J. T. N. M., Andrade, L. M. N., Isabel, M., de Alencar Cavalcante<sup>1</sup>, M. C. F., ... & Moraes, L. F. P. (2020). Análise Do Número De Interações Por Epilepsia Na População Pediátrica Por Região Do Brasil Nos últimos 10 anos. *Ciencia biológica e da saúde*:

*pesquisas básicas e avançadas* 1(1) <https://sseditora.com.br/wp-content/uploads/1-analise-do-numero-de-internacoes-por-epilepsia-na-populacao-pediatrica-por-regiao-do-brasil-nos-ultimos-10-anos.pdf>.

Marano, M., Nicoletti, F., Pro, S., Goffredo, B. M., Cecchetti, C., Piervincenzi, E., Agolini, E., & Cocciadiferro, D. (2020). Phenytoin intoxication associated with omeprazole administration in a child with defective CYP2C9. *European journal of clinical pharmacology*, 76(5), 731–732. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02821-y>

Nolasco, M. N., Ferreira, W. M., & Rivero, J. R. L. (2020). Epidemiologia dos casos de internação hospitalar por epilepsia no estado do Tocantins em 2018 / Epidemiology of epilepsy cases in the state of Tocantins in 2018. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(6), 17268–17280. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-148>

Ortega-Rosado, J. C., Puig-Lagunes, Á. A., Velazco-Cercas, E., Beltrán-Parrazal, L., Morgado-Valle, C., Pérez-Estudillo, C. A., ... & López-Meraz, M. L. (2015). Epilepsia y cerebelo. *Eneurobiología*, 6(11). <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2588/4469>.

Rissardo, J. P., & Caprara, A. L. F. (2022). Phenytoin-associated movement disorder: A literature review. *Tzu chi medical journal*, 34(4), 409–417. [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_74\\_22](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_74_22)

Royer, J., Bernhardt, B. C., Larivière, S., Gleichgerrcht, E., Vorderwülbecke, B. J., Vulliémoz, S., & Bonilha, L. (2022). Epilepsy and brain network hubs. *Epilepsia*, 63(3), 537–550. <https://doi.org/10.1111/epi.17171>

Weinstein R. (2021). Writing scientific case reports for top-line journals. *Journal of clinical apheresis*, 36(3), 465–469. <https://doi.org/10.1002/jca.21869>