

# ESTUDO CLÍNICO DO RO-5-4023 NO TRATAMENTO DE EPILEPSIAS

A. D'ONGHIA C. \*

F. J. C. LUCCAS \*

L. MARQUES-ASSIS \*\*

A. B. LEFÈVRE \*\*\*

No arsenal terapêutico neurológico é bem conhecida a variedade de produtos benzodiazepínicos, sendo o diazepam e o nitrazepam os mais usados. Nos últimos três anos apareceram os primeiros trabalhos sobre um novo produto derivado dos benzodiazepínicos conhecido como RO-5-4023, sobre o qual já foram publicados diversos trabalhos de tipo experimental<sup>3, 4</sup> e clínico<sup>1, 2, 9, 12</sup>.

A presente publicação visa mostrar a experiência obtida com o emprego do RO-5-4023 no tratamento de pacientes, pré-medicados ou não com outros medicamentos anticonvulsivantes, relatando os resultados clínicos obtidos e as modificações induzidas no eletrencefalograma.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 76 pacientes epiléticos matriculados no ambulatório de epilepsia do Departamento de Neuropsiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi utilizado para o tratamento o preparado RO-5-4023 \*\* em comprimidos de 2 mg. Dos 76 pacientes 33 eram adultos e 43 crianças; 44 do sexo feminino e 32 do sexo masculino, com predomínio da raça branca (Gráfico 1); nota-se também que prevalecem, na casuística, os grupos etários menores de 19 anos. Dos 76 pacientes, 34 ainda não tinham sido tratados com outros anti-convulsivantes (11 crianças e 23 adultos). Nos demais a terapia com RO-5-4023 foi associada a outros medicamentos anti-epiléticos que já vinham sendo usados e que não se mostravam eficientes. A dose inicial foi muito variada (0,5; 1,0 ou 2,0 mg), sendo o medicamento administrado de uma até 4 vezes ao dia; ulteriormente a dose foi progressivamente aumentada até a obtenção de resultado satisfatório no prazo de 2 a 4 semanas. No quadro 1 podem ser observadas as dosagens mínima, máxima e média empregadas segundo os tipos de crises observadas nos 76 casos. A duração do tratamento foi de 3 meses no mínimo e 11 meses no máximo, com média de 7 meses. Em todos os casos, além da anamnese e do exame neurológico, foram feitos eletrencefalograma, estudo do nível intelectual, estudo do comportamento e exame de rotina do líquido cefalorraqueano colhido por via suboccipital.

---

Trabalho realizado na Clínica Neurológica (Prof. H. M. Canelas) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, apresentado no III Congresso Panamericano de Neurologia (Outubro de 1971, São Paulo, Brasil): \* Neurologistas estagiários; \*\* Assistente; \*\*\* Professor de Neuropediatria.

\*\* Medicamento fornecido por "Produtos Roche, Químicos e Farmacêuticos".

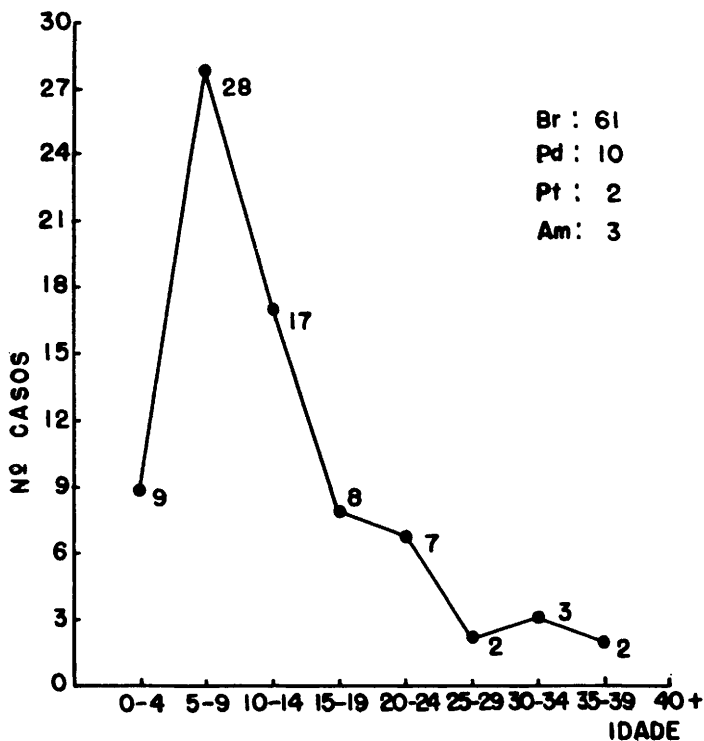


Gráfico 1 — Idade, cor e sexo dos pacientes: Br. = brancos; Pt. = pretos; Pd. = pardos; Am. = amarelos.

Tipos de crises	N.º de crises	Dose (mg/dia)		
		Mn.	Mx.	Md.
Convulsões generalizadas	28	2	12	4,8
Convulsões generalizadas e descargas focais	23	2	12	5,1
Pequeno mal	21	2	12	4,2
Convulsões parciais	15	2	12	4,7
Crises psicomotoras	8	2	18	5,3
Síndrome de Lennox	1			8,0

Quadro 1 — Dosagens mínima, máxima e média de RO-5-4023 utilizadas segundo o tipo de crise nos 76 casos estudados: Mn = mínima; Mx = máxima; Md = média.

Etiologia	N.º de casos
Desconhecida	39
Perinatais	24
Infecçiosa	6
Prenatais	3
Hereditárias	2
Papiloma do plexo coróide	1
Esclerose tuberosa	1

Quadro 2 — Etiologia nos 76 casos estudados.

Frequência das crises	N.º de casos
Diárias	35
Semanais	26
Quinzenais	7
Mensais	12
Menor que mensais	16

Quadro 3 — Frequência das crises antes do tratamento.

Tipos de exames	Resultados		
	normal	alterado	não conclusivo
Exame neurológico	61	15	
Nível mental	52	14	10
Comportamento	50	19	7
Líquido cefalorraqueano	76		
Radiografias do crânio	44		
Eletrencefalogramas	12	64	

Quadro 4 — Achados neurológicos, psiquiátricos, líquóricos, radiológicos simples e eletrencefalográficos nos 76 casos estudados, antes do tratamento.

	N.º de casos	%
Anormalidade paroxística bilateral síncrona	14	18,5
Anormalidade irritativa difusa	9	11,8
Focal temporal	26	34,2
Focal outros	14	18,5
Espícula-onda lenta	1	1,3
Normal	12	15,7

*Quadro 5 — Resultados do eletrencefalograma nos 76 casos estudados, antes do tratamento.*

Radiografias do crânio foram feitas em 44 pacientes, hemogramas em 9; pneumencefalogramas em 5; carótidoangiografias em 4; cintilografia em um; eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano em um paciente.

## RESULTADOS

No quadro 2 são expostas as etiologias encontradas mediante anamnese e exame neurológico; o quadro 3 mostra a frequência das crises antes do tratamento. Os achados neurológicos, psiquiátricos, radiológicos e eletrencefalográficos podem ser observados no quadro 4.

Os resultados do eletrencefalograma dos 76 pacientes estudados podem ser observados no quadro 5. Em apenas 32 casos foi possível fazer comparação satisfatória entre os eletrencefalogramas anteriores e posteriores ao tratamento, sendo verificado que em 19 casos o eletrencefalograma se normalizou.

Os resultados globais estão no quadro 6; os grupos de adultos e de crianças figuram nos quadros 7 e 8, respectivamente. Relativamente aos 76 pacientes estudados, houve remissão completa de sintomatologia em 38 casos (50%), melhora acima de 75% em 14 casos (19%), de 75 a 50% em 9 casos (12%), inferior a 50% em 3 casos (4%), sendo que 4 pacientes permaneceram inalterados (5%) e 8 pioraram (10%).

Os resultados obtidos com o tratamento em que foi empregado o RO-5-4023, isoladamente ou quando este medicamento foi associado a outras drogas, podem ser observados nos quadros 9 e 10, respectivamente.

A relação dos efeitos colaterais e as doses médias que os provocaram figuram no quadro 11.

Tipo de crise	N.º de casos	Resultados					
		melhorados				não melhorados	
		100%	>75%	75-50%	<50%	I.	P.
Convulsões generalizadas	28	15(53,5)	6(21,4)	2(7,2)	2(7,2)	1(3,5)	2(7,2)
Convulsões generalizadas e descargas focais	23	7(30,4)	3(13,0)	5(21,7)	3(13,0)		5(21,7)
Pequeno mal	21	12(57,1)	5(23,8)	1(6,6)	1(4,7)	2(9,5)	1(4,7)
Convulsões parciais	15	11(73,3)	1(6,6)		1(6,6)	1(6,6)	
Crises psicomotoras	8	3(37,5)	1(12,5)	1(12,5)	2(25,0)		1(12,5)
Síndrome de Lennox	1		1(100,0)				
		48	17	9	9	4	9
		67,7%				4,1%	9,3%
		77%				13,5%	

Quadro 6 — Resultados em pacientes (adultos e crianças) de acordo com o tipo de crise: I = inalterado; P = piorados. Entre parênteses as porcentagens.

Tipo de crise	N.º de casos	Resultados					
		melhorados				não melhorados	
		100%	>75%	75-50%	<50%	I.	P.
Convulsões generalizadas	6	2(33,3)	2(33,3)	1(16,6)			1(16,6)
Convulsões generalizadas e descargas focais	19	5(26,3)	2(10,5)	4(21,0)	1(33,3)		5(26,3)
Pequeno mal	6	3(50,0)	1(16,6)		2(40,0)		1(16,6)
Convulsões parciais	3	2(66,6)			3(15,7)		
Crises psicomotoras	5	2(40,0)			1(16,6)		
Síndrome de Lennox	0						1(20,0)
		14	5	5	7	0	8
		48,7%				20,4%	
		61,5%					

Quadro 7 — Resultados em pacientes adultos de acordo com o tipo de crise: I = inalterado; P = piorado. Entre parênteses as porcentagens.

Tipo de crise	N.º de casos	Resultados					
		melhorados				não melhorados	
		100%	>75%	75-50%	<50%	I.	P.
Convulsões generalizadas	22	12(54,5)	5(22,7)	1(4,5)	2(9,0)	1(4,5)	1(4,5)
Convulsões generalizadas e descargas focais	4	2(50,0)	1(25,0)	1(25,0)			
Pequeno mal	15	9(60,0)	4(26,6)			2(13,3)	
Convulsões parciais	12	10(83,3)		1(8,3)		1(8,3)	
Crises psicomotoras	3	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)			
Síndrome de Lennox	1		1(100,0)				
		34	12	4	2	4	1
			87,7%			7,0%	1,7%
			80,7%			8,7%	

Quadro 8 — Resultados em crianças de acordo com o tipo de crise: I = inalterado; P = piorado. Entre parênteses as porcentagens.

Tipo de crise	N.º de casos	Resultados					
		melhorados				não melhorados	
		100%	>75%	75-50%	<50%	I.	P.
Convulsões generalizadas	13	9(69,2)	3(23,0)				1(7,6)
Convulsões generalizadas e descargas focais	14	5(35,7)	2(14,2)	1(7,1)	2(14,2)		4(28,5)
Pequeno mal	7	5(71,4)				2(28,5)	
Convulsões parciais	3	3(100,0)					
Crises psicomotoras	2				1(50,0)		1(50,0)
Síndrome de Lennox	0						
		22(56,4)	5(12,8)	1(2,5)	3(7,6)	2(5,0)	6(15,3)
		69,2%					20,3%
			71,7%				

Quadro 9 — Resultados em pacientes tratados somente com RO-5-4023 de acordo com o tipo de crise: I = inalterado; P = piorado. Entre parênteses as porcentagens.

Tipo de crise	N.º de casos	Resultados					
		melhorados				não melhorados	
		100%	>75%	75-50%	<50%	I.	P.
Convulsões generalizadas	15	6(40,0)	3(20,0)	2(13,3)	2(13,3)	1(6,6)	1(6,6)
Convulsões generalizadas e descargas focais	9	2(22,2)	1(11,1)	4(44,4)	1(11,1)		1(11,1)
Pequeno mal	14	7(50,0)	5(37,5)		1(7,1)		1(7,1)
Convulsões parciais	12	8(66,6)	1(8,3)	1(8,3)	1(8,3)	1(8,3)	
Crises psicomotoras	6	3(50,0)	1(16,6)	1(16,6)	1(16,6)		
Síndrome de Lennox	1		1(100,0)				
		26(45,6)	12(21,0)	8(14,0)	6(10,5)	2(3,5)	3(5,2)
		66,6%				8,7%	
		90,6%					

Quadro 10 — Resultados em pacientes tratados com RO-5-4023 associado a outras drogas, segundo o tipo de crise: I = inal-terado; P = piorado; (barbitúricos 4, hidantoínas 3, acetazolamida 5, primidonas 6, outros 8 e dieta cetogênica 4). Entre parênteses as porcentagens.

Efeitos colaterais	N.º de casos 19	%	Dose média (mg/dia)
Sonolência	19	27,2	4
Ataxia	15	21,6	4
Agitação	10*	14,4	2
Fadiga	8	11,4	4
Agressividade	8	11,4	4,5
Insônia	2	2,8	4
Inapetência	2	2,8	4
Azia	2	2,8	4
Distúrbios esfintéricos	2	2,8	3
Impotência sexual	1	1,4	6
Distúrbios vasomotores	1	1,4	4

Quadro 11 — Efeitos colaterais e dose média (mg/dia). \* Um caso apresentou excitação prévia, que se exacerbou com o tratamento.

#### COMENTÁRIOS

Foi considerado satisfatório o controle do quadro comicial quando o resultado obtido indicava que no mínimo 75% das crises haviam sido suprimidas. Os resultados pouco satisfatórios corresponderam às respostas inalteradas e pioradas. Sendo adotado esse critério evolutivo, observa-se que foram obtidos resultados satisfatórios em 77% das crises (Quadro 6). Os melhores resultados foram evidenciados nas formas generalizadas de epilepsia (grande mal e pequeno mal) e nas formas parciais não convulsivas; as epilepsias psicomotoras não se mostraram tão sensíveis à droga.

Se forem acrescentados os casos em que o resultado foi de 50 a 75%, o grupo que recebeu outros medicamentos associados (Quadro 10) se beneficiou mais. Além da melhora assinalada, esses grupos apresentam, como é óbvio, respostas pouco satisfatórias.

Foram obtidos os melhores resultados nas crianças com epilepsias generalizadas, nas parciais secundariamente generalizadas e nas epilepsias parciais. Rebollo<sup>10</sup> e Giardini<sup>5</sup> referem resultados semelhantes em crianças.

O grupo de pacientes adultos respondeu menos favoravelmente que o de crianças (61,5% de melhora) e teve maior número de resultados considerados pouco satisfatórios (20,4%).

Lison e col.<sup>6</sup> referem boa evolução usando a droga associada a barbitúricos e/ou primidonas, tendo analisado os efeitos do RO-5-4023 comparativamente com os de outras drogas derivadas dos benzodiazepínicos.

Turner e col.<sup>12</sup> obtiveram resultados semelhantes aos do presente trabalho; estes autores usaram o RO-5-4023 associado a outras drogas antiepilépticas, concluindo que este medicamento pode ser considerado como de "primeira linha". Eles estudaram poucos casos usando somente o RO-5-4023, concluindo que os resultados de ambos os grupos se equivalem. Sob esse ponto de vista nossos resultados discordam pois, analisando os quadros 9 e 10, nota-se que



quando a droga é usada isoladamente, a resposta é inferior à que se obtém quando associada a outras medicações; dessa maneira consideramos que o medicamento deve ser encarado como de "segunda linha".

Oller Daurella<sup>7, 8</sup> refere ação discreta da medicação para o controle das ausências típicas e ação muito eficaz nas epilepsias do tipo parcial, não generalizadas. Rebollo<sup>10</sup> admite que a presença de lesão cerebral importante é um elemento de mau prognóstico. Concordamos com essa apreciação pois notamos que casos orgânicos que já vinham sendo tratados com diversos anticonvulsivantes não melhoraram quando foi acrescentado o RO-5-4023.

Efeitos colaterais ocorreram em 32,8% dos casos. Os mais freqüentes foram sonolência, ataxia, agitação, fadiga e agressividade, sobrevivendo quase sempre com a dose média de 4 mg (Quadro 11). Estes efeitos desapareceram ou melhoraram espontaneamente entre os primeiros 7 a 10 dias.

Quanto aos achados eletrencefalográficos prévios ao tratamento (Quadro 5) predominaram anormalidades generalizadas e, entre as focais, as temporais; em 12 casos (15,7%) esses exames foram normais. Em 32 casos foi feito seguimento eletrencefalográfico. Após o tratamento, em 15 casos (46,8%) o EEG normalizou. Nestes casos tinham sido encontrados, previamente, diferentes tipos de eletrencefalogramas, assim distribuídos: 4 casos (12,5%) de anormalidade paroxística irritativa difusa; 2 casos (6,2%) de anormalidade paroxística bilateral síncrona; 5 casos (15,6%) de focos irritativos temporais; 4 casos (12,5%) de focos irritativos não temporais. Em 4 casos o eletrencefalograma era normal antes do tratamento com o RO-5-4023. Como se pode verificar, a melhora eletrencefalográfica ocorreu principalmente nas anormalidades focais, inclusive temporais.

A droga pode ser administrada em qualquer tipo de paciente, desde que as doses iniciais sejam pequenas. Em certas crianças quando alguns efeitos colaterais (agitação, agressividade e ataxia) são intensos aconselhamos repouso no leito por 3 a 5 dias e administração de um neuroléptico.

Os exames hematológicos realizados nos pacientes medicados com RO-5-4023 não apresentaram anormalidade mesmo quando a droga foi usada em períodos prolongados. Pode-se considerar satisfatória a tolerância à droga, como já assinalaram outros autores<sup>12</sup>.

Em 8 casos o tratamento foi suspenso por diversos motivos. Com o uso da droga uma criança com crises PM tipo ausência entrou em estado GM. Três adultos apresentaram alterações no tipo de suas crises, sendo seu controle ulterior dificultado. Dois adultos apresentaram sono intenso e convulsões durante o sono. Outros dois da mesma faixa etária apresentaram intensa agitação psíquica.

Levando em conta os resultados obtidos, pode-se concluir que a droga atuou da maneira satisfatória nos casos estudados sendo obtida remissão das crises em 50% e resultados satisfatórios em 81% dos casos. Seu efeito se fez sentir especialmente nas formas generalizadas de epilepsia (grande mal) e nas formas focais não convulsivas. Deve-se notar, no entanto, que as formas psicomotoras se beneficiaram pouco. Do ponto de vista eletrencefalográfico, por outro lado, verificou-se o contrário, pois as anormalidades focais

tenderam à normalização em maior grau que as difusas. Finalmente foram observados melhores resultados quando a droga foi utilizada associada a outros antiepiléticos.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

Foram estudados 76 pacientes epiléticos (crianças e adultos) submetidos a tratamento com o RO-5-4023. Houve predomínio dos casos com menos de 19 anos, sendo 44 do sexo masculino e 32 do sexo feminino. A droga foi utilizada isoladamente (34 casos) ou em associação com outros anti-comiciais (42 casos). A dose foi variável, com média de 5 mg/dia. A duração do tratamento variou de 3 a 11 meses, com média de 7 meses. Em todos os casos foi feito estudo eletrencefalográfico e líquido. Em 32 casos foi feito estudo comparativo de EEG antes e depois do tratamento.

Levando em conta os resultados obtidos os autores chegaram às seguintes conclusões: 1) foram obtidos resultados satisfatórios em 61 casos (81%); 2) levando em conta as formas clínicas da epilepsia, os melhores resultados foram obtidos nas formas generalizadas (GM e PM) e focais não convulsivas; 3) os pacientes que utilizaram outros medicamentos anti-comiciais associados ao RO-5-4023, se beneficiaram mais que os que receberam a droga isoladamente; 4) nos pacientes em que foi feito o EEG de controle, foi observada normalização do traçado em 46,5% dos casos; 5) efeitos colaterais ocorreram em 32,8% dos casos, sendo mais freqüentemente observadas sonolência, ataxia, agitação, fadiga e agressividade; essas manifestações melhoraram ou desapareceram até o décimo dia do tratamento.

#### S U M M A R Y

##### *Clinical essay with RO-5-4023 in epileptic patients*

Seventy six epileptic patients (children and adults) submitted to treatment with RO-5-4023 were studied. RO-5-4023 was administered alone (34 cases) or in association with other antiepileptic drugs. The average dose was 5 mg/day. The cerebrospinal fluid examination was performed in all cases with normal results. In 32 cases the elertoencephalogram was made before and after the treatment.

The study allows the authors to draw the following conclusions: 1) the results of therapy were good in 61 cases (81%); 2) the better results were obtained in cases of generalized epilepsy (GM and PM) and in cases of focal non convulsive epilepsy; 3) the results were better when RO-5-4023 was administered in association with other antiepileptics drugs; 4) the electroencephalogram normalized in 46,8% of the 32 cases controled before and after essay; 5) side effects occurred in 32,8% of the cases, consisting of drow-sines, ataxia, excitation, fatigue and agressivity; these manifestations disappeared within 10 days after the begining of the treatment.

## REFERÊNCIAS

1. CASO, A.; ROMO, A.; MARTINEZ, C.; RAPHAEL, G.; ALMAZAN, J. C. & GARIBAY, E. — Evolución neuropsiquiátrica del RO-5-4023 en 40 enfermos epilépticos. Resumo n.º 142 do opúsculo de resumos dos trabalhos apresentados no III Congresso Panamericano de Neurologia (Outubro-1971, São Paulo, Brasil).
2. CUANALO, G. F. & MACIAS, G. — Ensayo de un nuevo anticovulsivante (RO-5-4023) en Pediatría. Resumo n.º 136 do opúsculo de resumos dos trabalhos apresentados ao III Congresso Panamericano de Neurologia (Outubro-1971, São Paulo, Brasil).
3. DI ROCCO, C.; GENTILOMO, A.; MAIRA, G.; OTTINO, C. A. & ROSSI, G. F. — Combinazione de un benzodiazepoderivato (RO-5-4023) con Megimide quale nuovo mezzo di attivazione in elettroencefalografia. Riv. Neurol. (Napoli) 41:254, 1971.
4. FARIELO, R. & MUTANI, R. — Valutazione sperimentale dell' efficacia del nuovo farmaco anticomiziale RO-5-4023. Riv. Neurol. (Napoli) 40:174, 1970.
5. GIARDINI, M. & GUARESCHI-CAZZULO, A. — Sperimentazione clínica del Clonazepan (RO-5-4023 ROCHE) in età pediatrica. Riv. Neurol. (Napoli) 42:247, 1972.
6. LISON, M. P. & FASSONI, L. F. — Estudo clínico eletrencefalográfico longitudinal em pacientes epilépticos tratados com RO-5-4023. Arq Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 28:25, 1970.
7. OLLER DAURELLA, L. — Resultados obtenidos con nuevos derivados benzodiazepínicos en el tratamiento de la epilepsia. Cien. Neurol. 3:3, 1969.
8. OLLER DAURELLA, L. — The present state of the treatment of absences. Anais do XIII Congresso Internacional de Pediatría (Agosto-1971, Viena, Austria).
9. MADALENA, J. C. — Observações clínicas preliminares com o clonazepan (RO-5-4023) na epilepsia. Rev. Bras. Clín. Terap. 1:357, 1972.
10. REBOLLO, M. A. — El RO-5-4023 en el tratamiento de la epilepsia del niño. Resumo n.º 138 do opúsculo de resumos dos trabalhos apresentados ao III Congresso Panamericano de Neurologia (Outubro-1971, São Paulo, Brasil).
11. REY PIAS, J. M. — Estudio clínico electroencefalográfico de un nuevo antiepileptico derivado de las benzodiazepinas: el clonazepan (RO-5-4023). Arch. Neurol. (Madrid) 6:487, 1971.
12. TURNER, M; DACUNTO, J. J. & CORDERO FUNES, J. R. — Valoración electro-clínica de un nuevo medicamento antiepileptico: el RO-5-4023. Apresentado ao III Congresso Panamericano de Neurologia (Outubro-1971, São Paulo, Brasil). Separata mimeografada.

*Clínica Neurológica — Faculdade de Medicina — Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.*