

# EXPERIENCIA CLINICA E LABORATORIAL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM BARBEXACLONE

## CONSIDERAÇÕES SOBRE 29 CASOS

*GUILHERME CABRAL FILHO \**  
*MARÍLIA DENISE MARIANI \*\**  
*LUIZ FERNANDO FONSECA \*\*\**  
*VIVALDO SOARES NETO \*\*\*\**  
*NÉREO DE SENA TAVARES BOLINA \*\*\*\**

O barbexaclone é um anticonvulsivante formado pela condensação salina do ácido feniletilbarbitúrico com uma substância (CHP) de efeito estimulante suave sobre o sistema nervoso central. Nesta combinação, o ácido barbitúrico entra com 60% na composição da droga, cuja designação química é L-1-ciclohexil-2-metil-aminopropano (CHP)-5,5feniletilbarbiturato.

O ácido barbitúrico é o mais antigo dos anticonvulsivantes ainda em uso corrente. Empregado inicialmente por Hauptmann em 1912 é ainda o menos tóxico e o mais eficaz dos anti-epilépticos usados contra o grande-mal<sup>2,3,4</sup>. Seu efeito anticonvulsivante já está, portanto, suficientemente testado pelo uso em milhões de pacientes, em todo o mundo, em mais de meio século. Este trabalho não visa ao estudo de seu efeito antiepiléptico e sim dos efeitos colaterais de sua associação com o CHP, mostrando a nossa experiência pessoal em 29 casos tratados no período de janeiro de 1975 a maio de 1978 e comparando-a a de outros<sup>1,6</sup>.

A sonolência e a diminuição da atividade mental causadas pelo barbitúrico constituem uma desvantagem acentuada ao emprego destas drogas. Várias substâncias excitantes já têm sido associadas aos anticonvulsivantes na tentativa de diminuir a sonolência ocasionada por estes medicamentos. Entre estes excitantes podemos citar a cafeína e as anfetaminas (ortedrina) sendo que esta última frequentemente levava à dependência. Recentemente vem sendo usada a condensação do excitante CHP com o fenobarbital na tentativa de minorar os efeitos depressivos do barbitúrico<sup>1,5,6</sup>.

O CHP, além de diminuir os efeitos depressivos hipnóticos produzidos pelo barbitúrico, tem ainda ligeira ação psicotrópica, melhorando a personalidade epiléptica, tão comum principalmente nos pacientes que apresentam a forma psicomotora. Sobre as anfetaminas o CHP tem a vantagem de não alterar a pressão arterial e a frequência cardíaca<sup>5</sup>.

---

Trabalho realizado na Clínica Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital São Francisco de Assis, Belo Horizonte: \*Livre docente da UFMG; \*\* Neurologista; \*\*\* Neuropediatra; \*\*\*\* Residentes de Neurocirurgia.

## MATERIAL E METODO

Nossa experiência com o barbexaclone abrange 29 pacientes estudados em regime ambulatorial. Dezoito eram do sexo masculino e 11 do feminino. As idades variaram de 12 a 60 anos estando a maioria compreendida na faixa dos 20 aos 40 anos (16 pacientes).

O tempo de tratamento com barbexaclone\* (Tabela 1) variou de 3 meses a 3 anos e 5 meses. Quatorze pacientes receberam o medicamento durante o período de 3 a 12 meses, 4 casos já estão usando o produto de 13 a 18 meses, 3 pacientes pelo período de 19 a 24 meses e 8 estão usando o barbexaclone há mais de 24 meses. Em 7 pacientes este foi o primeiro medicamento antepiléptico usado e 22 já vinham sendo medicados anteriormente com outras drogas que foram substituídas ou permanecem em associação.

Tempo de tratamento	Forma de tratamento	
3 a 12 meses — 14 casos	Inicial com barbexaclone	Apenas barbexaclone 20 casos
13 a 18 meses — 4 casos	7 casos	barbexaclone + DFH 5 casos
19 a 24 meses — 3 casos	Sequencial	barbexaclone + barb. 3 casos
Mais de 24 meses — 8 casos	22 casos	barbexaclone + prim. 1 caso

Tabela 1 — Tempo e forma do tratamento: DFH = difenilhidantoína; barb. = barbitúricos; prim. = primidonas.

As dosagens empregadas variaram de 200 a 400mg/dia, estando 9 pacientes recebendo a dose mínima e os demais usando doses variáveis até o máximo de 400mg/dia (Tabela 2).

Dezoito pacientes apresentavam crises de grande-mal; em 3 casos havia associação de grande-mal com a forma psicomotora; em um caso, associação de grande-mal com a forma Jacksoniana; em um paciente o grande-mal era associado com retropulsão. Em 3 casos tratava-se da forma psicomotora, em um caso havia a forma Bravais-Jakson, em um paciente tratava-se de equivalente epilético e em um caso o grande-mal estava associado a crises de ausência (Tabela 3).

Todos os 29 pacientes foram submetidos, no início e durante o tratamento, a hemograma completo, provas de funções hepáticas e exame de urina. Estes exames visavam ao estudo dos três sistemas orgânicos mais frequentemente

\*Barbexaclone (Maliasin) fornecido por Knoll S.A. Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Caso	Dose	1ª droga	Caso	Dose	1ª droga
1	300mg	sim	16	200mg	sequência
2	225mg	sequência	17	300mg	sequência
3	B.400mg D.200mg	sequência	18	300mg D.300mg	sequência
4	B.400mg	sequência	19	400mg F.200mg	sequência
5	200mg.	sim	20	250mg F. 50mg	sequência
6	B.400mg D.400mg	sequência	21	200mg	sequência
7	200mg	sim	22	200mg	sim
8	300mg P.250mg	sequência	23	200mg	sim
9	200mg	sequência	24	300mg	sequência
10	300mg F.100mg	sequência	25	200mg	sim
11	300mg	sequência	26	200mg	sequência
12	300mg	sequência	27	300mg	sequência
13	400mg	sequência	28	B.400mg D.200mg	sequência
14	300mg	sequência	29	B.250mg D.200mg	sequência
15	300mg	sim			

*Tabela 2 — B = Barbexaclone; D = Difenhidantoina; P = Primidona; F = Feniltimaloniluréia. Sequência = Quando o paciente já vinha se medicando com outra droga anticonvulsivante anteriormente*

lesados pelos medicamentos anticonvulsivantes. As provas de funções hepáticas escolhidas foram: dosagem das transaminases oxalacética e pirúvica e da bilirrubina direta e total, isto por constituírem exames de execução relativamente simples e que possibilitam boa avaliação do funcionamento dos hepatócitos.

Todos os testes laboratoriais foram executados pelas mesmas técnicas e em mesmo laboratório. As transaminases oxalacética e pirúvica foram dosadas pelo método de Reitman e Frankell (normal de 15 a 45u) e as bilirrubinas pelo método de Mallory-Evelin (direta de 0,05 a 0,25mg% e total de 0,8 a 1,2mg%).

Caso	Idade	Sexo	Tipo das crises	Controle das crises	Sonolência	Outros efeitos	Inapetência
1	23 a	F	CCG	100%	—	Nervosismo moderado	+
2	22 a	M	CCG	100%	—	—	—
3	39 a	F	Psicomotora	50%	—	—	—
4	33 a	F	CCG, Focal D	25%	—	Insônia	—
5	20 a	F	Psicomotora	100%	—	—	—
6	15 a	M	CCG	50%	—	—	—
7	28 a	M	CCG, Ausências Psicomotora	100%	—	Melhora do humor	—
8	19 a	M	CCG, autotismo e ausências	75%	—	Melhora do humor	—
9	29 a	F	CCG	100%	—	—	—
10	19 a	M	CCG	100%	—	—	—
11	20 a	M	CCG	100%	—	Melhora do humor	—
12	23 a	M	CCG	100%	—	—	—
13	43 a	F	CCG	50%	—	—	+
14	27 a	M	CCG	100%	—	—	—
15	34 a	M	CCG	100%	—	—	—
16	14 a	M	CCG	100%	—	Melhora do humor	—
17	35 a	M	Psicomotora	25%	—	Melhora do humor	+
18	33 a	M	CCG	50%	—	Melhora do humor	—
19	21 a	M	Psicomotora	25%	—	Melhora do humor	—
20	43 a	M	CCG	100%	—	Melhora do humor	+
21	39 a	F	Cefaléia equivalente	100%	—	—	—
22	43 a	M	CCG	100%	—	—	+
23	12 a	M	CCG	100%	—	Melhora do humor	—
24	55 a	M	CCG	100%	—	—	—
25	43 a	F	CCG	100%	—	—	+
26	30 a	F	CCG	100%	+	Insônia	—
27	52 a	F	Focal E	50%	—	—	—
28	31 a	F	CCG	75%	—	—	—
29	14 a	F	CCG	100%	—	—	—

Tabela 3 — CCG = crise convulsiva generalizada; E = esquerda; D = direita.

Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento
1	6.950	7.550	16	9.100	5.250
2	8.200	7.800	17	6.700	5.900
3	4.800	3.100	18	7.200	6.600
		4.950	19	8.900	6.300
4	3.400	3.900	20	5.950	6.100
5	5.300	5.050	21	5.300	5.500
6	6.300	4.300	22	5.900	6.050
7	8.200	5.200	23	5.850	6.100
8	4.600	4.350	24	6.200	8.650
9	4.900	5.100	25	5.200	5.400
10	6.100	4.550	26	7.900	8.450
11	4.300	4.550	27	4.300	4.350
12	8.400	7.900	28	5.200	5.400
13	6.700	6.100	29	5.300	5.500
14	5.700	5.600			
15	6.800	7.150			

Tabela 4 — Leucometria global/mms. Teste de t pareada  $t_{calc} = 0.963$ ;  $p > 0.4$ . Não houve diferença estatisticamente significativa.

Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento
1	17	15	16	26	44
2	17	18	17	18	25
3	26	23	18	50	60
4	70	76	19	33	29
5	16	14	20	27	31
6	43	48	21	43	39
7	135	25	22	31	44
8	39	42	23	43	41
9	17	15	24	23	20
10	26	20	25	31	27
11	17	19	26	17	15
12	90	25	27	18	24
13	54	46	28	20	21
14	21	35	29	28	25
15	69	78			

Tabela 5 — Transaminase pirúvica mU.l./ml. Teste de t pareada  $t_{calc} = 0.70$ ;  $p > 0.5$ . Não houve diferença estatisticamente significativa.

Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento
1	25	29	16	30	47
2	22	24	17	43	41
3	50	43	18	35	40
4	45	47	19	50	43
5	31	27	20	19	20
6	77	75	21	19	23
7	100	55	22	29	45
8	47	50	23	22	25
9	29	28	24	41	40
10	30	16	25	16	19
11	31	27	26	21	20
12	47	30	27	20	26
13	86	73	28	30	32
14	29	43	29	18	19
15	57	70			

Tabela 6 — Transaminase oxalacética mU.1./ml. Teste de t pareada  $t_{calc} = 0.164$ ,  $p > 0.9$ . Não houve diferença estatisticamente significante.

Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento
1	0,09	0,08	16	0,08	0,08
2	0,43	0,5	17	0,10	0,14
3	0,12	0,09	18	0,10	0,11
4	0,08	0,10	19	0,11	0,14
5	0,12	0,09	20	0,08	0,11
6	0,08	0,10	21	0,14	0,11
7	0,11	0,10	22	0,10	0,12
8	0,08	0,10	23	0,08	0,12
9	0,13	0,08	24	0,11	0,05
10	0,12	0,10	25	0,12	0,11
11	0,14	0,12	26	0,12	0,10
12	0,15	0,05	27	0,12	0,08
13	0,14	0,11	28	0,08	0,11
14	0,22	0,14	29	0,4	0,45
15	0,13	0,08			

Tabela 7 — Bilirrubina direta mg%. Teste de t pareada  $t_{calc} = 0.391$ ;  $0.6 > p > 0.7$ . Não houve diferença estatisticamente significante.

Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Caso	Antes do tratamento	Depois do tratamento
1	0,51	0,46	16	0,60	0,45
2	0,95	1,2	17	0,68	0,69
3	0,58	0,49	18	0,57	0,67
4	0,41	0,47	19	0,67	0,69
5	0,69	0,63	20	0,57	0,61
6	0,49	0,57	21	0,57	0,52
7	0,63	0,70	22	0,47	0,68
8	0,56	0,63	23	0,47	0,53
9	0,67	0,53	24	0,27	0,16
10	0,67	0,48	25	0,47	0,50
11	0,65	0,61	26	0,57	0,48
12	0,68	0,20	27	0,65	0,31
13	0,68	0,63	28	0,41	0,52
14	0,58	0,46	29	0,9	0,81
15	0,47	0,35			

Tabela 8 — Bilirrubina total — mg%. Teste de *t* pareada  $t_{calc} = 0,911$   $p > 0,4$ . Não houve diferença estatisticamente significante.

## RESULTADOS

Em nenhum dos 29 pacientes foi observada qualquer alteração significativa nas provas de funções hepáticas ou no exame de urina durante o período de observação. No hemograma apenas uma paciente (D.S.S. — caso 3) apresentou, após 24 meses de tratamento, leucopenia, tendo o número global de leucócitos caído para 3.100/s; como se tratasse de um caso de difícil controle e a paciente fazia uso concomitante de 200 mg/dia de difenil-hidantoína sódica, não podemos atribuir com absoluta segurança ao barbexaclone a leucopenia apresentada. Houve contudo normalização hematológica com o emprego de ácido fólico por via oral (Tabela 4). Não foram observadas reações alérgicas cutâneas. O exame de urina foi feito em todos os pacientes, não se constatando qualquer anormalidade.

Os efeitos colaterais constatados foram: sonolência em um caso (3,4%), irritabilidade em um caso (3,4%), dois pacientes se queixaram de insônia (6,8%) e em 7 casos ocorreu anorexia acompanhada de perda de peso (24,14%).

Em 28% dos casos houve até mesmo uma certa euforia dos pacientes os quais já vinham se medicando anteriormente com outras drogas. Com o barbexaclone mostraram mais disposição para o trabalho e melhor rendimento intelectual do que vinham apresentando anteriormente.

Dos 18 pacientes que apresentavam crises de grande-mal houve um controle total das crises em 16. Nos dois restantes houve redução de 50 e 75% na frequência das crises. Nas demais formas houve uma resposta satisfatória ao tratamento; porém, devido ao número reduzido de casos, destituída de valor estatístico.

## COMENTARIOS

Nossos resultados no controle das crises de grande-mal com o uso de barbexaclone, associado ou não à hidantoína, foram excelentes. Dos 18 pacientes 16 obtiveram uma supressão total das crises o que dá uma percentagem de 88%. Acreditamos que os resultados consignados na literatura nacional estejam mais baixos por terem alguns autores trabalhado com casos considerados maus<sup>1</sup> ou apenas com crianças e que não estavam obtendo resultados satisfatórios com outros tratamentos empregados<sup>6</sup>.

Os efeitos colaterais foram de pouca gravidade e por esta razão não houve necessidade de se interromper a medicação em qualquer paciente. Não observamos manifestações alérgicas cutâneas constatadas por outros autores<sup>1</sup>.

O que nos chamou particularmente a atenção nesta série foi a melhoria do humor apresentada por vários pacientes. Alguns relatavam mesmo que se sentiam mais bem dispostos para o trabalho do que antes do uso da medicação. Isto ocorria evidentemente após algumas semanas de tratamento, pois discreta sonolência logo após o início do medicamento foi constatada na maioria dos casos.

Assim, a associação do CHP ao barbitúrico veio diminuir acentuadamente os efeitos colaterais do anticonvulsivante clássico que são, principalmente, a sonolência e a depressão psíquica.

## RESUMO

São estudados 29 pacientes epiléticos medicados com barbexaclone por períodos de 6 a 41 meses. O controle total das crises ocorreu em 16 entre 18 casos de grande-mal (88%). Não houve alterações significativas no hemograma, nas funções hepáticas e renais. Os efeitos colaterais constatados foram de pequena gravidade e não exigiram a interrupção do medicamento. 28% dos pacientes sentiram-se psicologicamente melhor com a droga.

## SUMMARY

*Clinical and laboratory evaluation of barbexaclone in the treatment of epilepsy.*

Twenty nine patients were treated with barbexaclone for 6-41 months. Eighteen of these patients suffered from grand-mal epilepsy and complete control of the crises was achieved in 16 of them. No alterations were noted in the hemogram, liver or renal function tests. Side effects were minimal and didn't necessitate discontinuing the drug. 25% of the patients also showed a psychological improvement on the medication.



## REFERENCIAS

1. BRAGATTI, J. H.; CALEFFI, G. H. & PRENNA, F. J. — Ensaio clínico com um novo antiepiléptico (barbexaclone). *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 35:277, 1977.
2. GASTAUT, H. & BROUGHTON, R. — *Epileptic Seizures: Clinical and Electrographic Features, Diagnosis and Treatment*. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1972.
3. GOODMAN, L. S. & GILDMAN, A. — *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th Ed. The Macmillan Co., New York, 1970.
4. HAUPTMANN, A. — Luminal bei Epilepsie. *Muench. Med. Wschr.* 59:1907, 1912.
5. KRUEGER, H. J. & SCHWARZ, H. — Klinische Beobachtungen ueber die Behandlung der Epilepsie mit Maliasin. *Med. Welt.*: 690, 1965.
6. OLIVEIRA, C.; FERNANDES, I. & LIMA, J. M. — Reavaliação do barbexaclone em 20 pacientes epilépticos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* (São Paulo). 36:135, 1978.

*Neuroclínica de Minas Gerais — Rua Aimorés, 2480, 11º andar — 30.000 Belo Horizonte, MG — Brasil.*