

ENSAIO CLINICO COM BARBEXACLONE NAS EPILEPSIAS

*CLOVIS OLIVEIRA **

*ISMAR FERNANDES **

*JOSÉ MAURO DE LIMA ***

*RONALDO MUSSE ****

O fenobarbital (5,5-fenil-etil-barbitúrico) foi a primeira substância de efeito anticonvulsivante que se firmou na prática clínica desde o início do século. Isso é devido não só ao efeito farmacológico como também à tolerância e ao baixo custo da droga. Junto com a difenil-hidantoína, o fenobarbital tem posição de destaque na terapia das crises epiléticas⁸. Apesar dessas qualidades, o efeito sedativo restringe, às vezes, consideravelmente o seu emprego. Essa restrição pode ser anulada com associação de amfetamina ou outros estimulantes do sistema nervoso central (SNC), conforme preconizam Goodman e Gilman⁴, sem interferir com o efeito anticonvulsivante.

O barbexaclone é constituído da associação de fenobarbital com leve estimulante do SNC que é o α -1-ciclohexil-2-metil-aminopropano, visando a resolver o problema da ação hipnótica. Experiências de vários autores demonstraram a eficácia desta combinação terapêutica^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}. Nosso ensaio tem como objetivo a avaliação clínica do barbexaclone em crianças de 1-12 anos de idade com crises convulsivas.

MATERIAL E METODO

O material é constituído de 40 pacientes de 1-12 anos de idade (Tabela 1), sendo 23 do sexo masculino (57,5%) e 17 do feminino (42,5%). Foram examinados cerca de 60 casos que, após a triagem, reduziram-se a 40. O critério para a inclusão no ensaio clínico foi, em primeiro lugar, pacientes virgens de tratamento e, em segundo, os que já haviam feito tratamento porém com resultados insatisfatórios, i.é, continuavam a ter crises sob terapêutica usual. Dos 40 pacientes utilizados neste estudo, 26 (65,5%) tinham tido tratamento anterior a 14 (35,5%) não tinham tido tratamento prévio.

Todos os pacientes apresentavam crises epiléticas, puras ou associadas. A grande maioria (33 — 82,5%) era do tipo Grande Mal (GM) puro. Os demais tinham crises convulsivas associadas a outras manifestações epiléticas (Tabela 2). Três pacientes com síndrome de Lennox-Gestaut foram incluídos porque predominavam no quadro crises tônico-clônicas generalizadas. Uma criança apresentava síndrome de West (espasmo em flexão). Dois pacientes apresentavam crises de tipo GM associado a epilepsia psicomotora. Um caso apresentava associação de crises GM e PM (ausência).

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ (Serviço do Prof. Bernardo Couto); * Professores Adjuntos; ** Professor Auxiliar de Ensino; *** Médico residente.

O tempo de duração da doença variou, sendo que 21 casos (52,5%) tinham menos de um ano de doença; 9 casos (22,5%) tinham entre 1 e 3 anos de doença; 5 casos (12,5%) tinham entre 3 e 6 anos de doença. Apenas 5 pacientes (12,5%) estavam doentes a mais de 6 anos.

A posologia empregada foi estabelecida em doses progressivas até ser atingida a dose adequada. Nos casos de pacientes que já vinham utilizando outras drogas, estas foram mantidas nas primeiras semanas e, depois, gradualmente retiradas. Por vezes não foi possível a supressão completa, ficando estes pacientes em regime de terapia associada. Contudo, mais da metade dos pacientes fez uso apenas do barbexaclone*, em regime de monoterapia (23 — 57,5%). Conforme os dados que constam da tabela 3, 30 pacientes (75%) tiveram a dose de manutenção estabelecida entre 50 a 100 mg diários; 4 (10%) chegaram a usar 250 a 300 mg diários, enquanto 6 (15%) ultrapassaram 300 mg/dia. Um paciente atingiu a dose de 600 mg/dia.

O tempo de tratamento variou de 6 a 15 meses completos. Em mais de um terço dos casos (15 — 37,5%) o tempo de ensaio foi superior a 12 meses (Tabela 4). É propósito do ensaio continuar a observação contando com maior tempo.

O controle eletrencefalográfico foi realizado na metade dos casos, um exame no início e outro no fim do ensaio, não tendo sido observadas modificações significativas nos traçados. Isto talvez se prenda ao fato de não haver ainda tempo suficiente para avaliação adequada.

Quanto aos efeitos colaterais, não foi registrado qualquer efeito grave que justificasse a suspensão do tratamento. A sonolência era de pequena intensidade e desaparecia no curso do tratamento, durando alguns dias, às vezes semanas, não comprometendo o desempenho do paciente em suas tarefas escolares (13 — 32,5%). Excitação e inquietação foram observadas em 7 casos (17,5%), exigindo medidas corretivas (sedativos leves). Alguns pacientes apresentaram dificuldade em iniciar o sono, o que foi resolvido, geralmente, reduzindo a dose ou antecipando-a. Apenas um paciente se queixou de tonteiras que cederam com a continuação da droga. Foi observado um caso de anemia; não é possível, contudo, afirmar que esta anemia seja secundária à administração do barbexaclone pois, neste caso, a terapia era associada a outros medicamentos (Tabela 5).

RESULTADOS E COMENTARIOS

Foi usado, como critério de avaliação dos resultados o seguinte código: muito bom (MB, com grande diminuição ou ausência das crises; bom (B) com diminuição acentuada das crises em frequência e intensidade; regular (R) com sensível melhora consistente na diminuição da frequência e da intensidade em menos de 50%; nulo (N) nos casos em que a melhora foi mínima ou não houve melhora.

Idade	Número de casos
0 a 3 anos	11 (27,5%)
3 a 6 anos	9 (22,5%)
6 a 9 anos	7 (17,5%)
9 a 12 anos	13 (32,5%)

Tabela 1 — Idades dos 40 pacientes

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

Diagnóstico	Número de casos
Crise convulsiva tipo GM	33 (82,5%)
Crise convulsiva GM associada a PM	1 (2,5%)
Síndrome de Lennox-Gastaut	3 (7,5%)
Síndrome de West	1 (2,5%)
Crise convulsiva tipo GM associada a epilepsia promotora	2 (5,0%)

Tabela 2 — Tipos de crises epiléticas nos 40 casos

Dose média de manutenção	Número de casos
50 — 100 mg	17 (42,5%)
150 — 200 mg	13 (32,5%)
250 — 300 mg	4 (10,0%)
mais que 300 mg	6 (15,0%)

Tabela 3 — Doses médias de manutenção nos 40 pacientes

Tempo de tratamento	Número de casos
3 a 6 meses	3 (7,5%)
6 a 9 meses	12 (30,0%)
9 a 12 meses	10 (25,0%)
12 a 15 meses	15 (37,5%)

Tabela 4 — Tempo de tratamento em monoterapia

Efeitos colaterais	Número de casos
Sonolência leve	13 (32,5%)
Agitação	7 (17,5%)
Tonteira	1 (2,5%)
Anemia ?	1 (2,5%)

Tabela 5 — Efeitos colaterais em 22 casos

Resultados	Número de casos
Muito bom	20 (50,0%)
Bom	13 (32,5%)
Regular	5 (12,5%)
Nulo	2 (5,0%)

Tabela 6 — Resultados do tratamento nos 40 casos

Baseados neste critério verificamos que 20 casos (50%) tiveram resultado muito bom e 13 (32,5%) tiveram resultado bom. Resultado regular foi observado em 5 casos (12,5%). Dois pacientes que não apresentaram melhoras foram computados como de resultado nulo; estes casos já eram de difícil controle com a medicação anterior. Considerando os resultados MB e B verificamos que 82,5% dos pacientes responderam bem ao tratamento (Tabela 6). A par destes resultados verificamos que em 8 pacientes (20%) houve considerável melhora do comportamento, assinalada tanto na escola como no lar pelas professoras e mães, respectivamente. Conjecturamos que essa melhora não resultou apenas do controle das crises mas, provavelmente, pela ação do estimulante do SNC sobre a atenção, principalmente. Este fato será motivo de investigação ulterior.

Como vemos pelos resultados acima apresentados o barbexaclone merece figurar entre as drogas de ação eficaz no tratamento das epilepsias. A associação do fenobarbital com um leve estimulante do SNC traz realmente nova contribuição terapêutica neste vasto e complexo terreno. Em casos mais difíceis à terapêutica, o uso de barbexaclone resultou satisfatório. Assim, seu emprêgo, isolado ou associado a outras drogas, é justificado no tratamento anti-epilêptico.

RESUMO

Os autores fazem um ensaio clínico aberto em pacientes epilêpticos com barbexaclone que é associação de fenobarbital com leve estimulante do sistema nervoso central (*1-ciclohexil-2-metil-aminopropano*). Foram estudados 40 casos de pacientes de 0-12 anos de idade, de ambos os sexos. Todos os pacientes apresentavam crises convulsivas tipo Grande Mal, associadas ou não a outras manifestações epilêpticas. Após analisar diversos aspectos do grupo, os autores consideram satisfatório o resultado conseguido: muito bom ou bom em 82,5% dos casos.

SUMMARY

Clinical trial with barbexaclone on epilepsies

A open clinic assay with barbexaclone which is an association of phenobarbital with light stimulant of the central nervous system (*1-ciclohexil-2-metil-aminopropane*) for the treatment of epileptic disorders is reported. The authors have studied 40 patients aged between 0-12 years of age, of both sexes, all of them having convulsive seizures of the Grand Mal type associated or not to other epileptic manifestations. After analysing the different aspects of the group they consider satisfactory the results obtained: very good or good in 82,5% of the cases.

REFERENCIAS

1. BARZEGAR, B. — Stellung des Maliasin in der Therapie Kindlicher Anfaelle. An. 13º Congresso Internacional de Pediatria (Viena, 29-8 a 4-9-1971), Tomo 12, págs. 299-303.

2. BECKER, B. — Erfahrungen mit dem Antiepileptikum Maliasin. *Med. Welt.* 19: 577, 1968.
3. CANGER, R. & WAHL, L. — Die Behandlung der Epilepsie mit Maliasin. *Nervenarzt* 39: 476, 1968.
4. GOODMAN, L. & GILMAN, A. — *Pharmacological Basis of Therapeutics.* The Macmillan Co., New York, 1965, págs. 9 e 13.
5. HEUBECK, H. — Bericht ueber klinische Erfahrungen mit neuen Antiepileptikum. *Fortschr Med.* 86: 276, 1968.
6. KRUEGER, H. J. & SCHWARTZ, H. — Klinische Mitteilung zur Epilepsie Therapie mit Maliasin. *Med. Welt* 14: 690, 1965.
7. MERRIT, H. H. — *Textbook of Neurology.* Lea & Febiger, Philadelphia, Fourth edition, 1967.
8. MERRIT, H. H. — The treatment of convulsive disorders. *Med. Clin. North America* 56: 1225, 1972.
9. PENIN, H. — Wirkung und Indikation eines neues Antiepileptikum. *Dtsch. Med. Wochr.* 89: 1683, 1964.
10. TCHICALOEF, M. & PENNETTI, F. — Maliasin, ein neues Antiepileptikum. *Med. et Hyg. (Genève)* 927: 1198, 1970.

Instituto de Neurologia Deolindo Couto — Av. Venceslau Braz 95, Botafogo — 20060 Rio de Janeiro RJ — Brasil.