

TEGRETOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

JORGE ARMBRUST-FIGUEIREDO *

O iminostilbene (Tegretol**) é uma droga relativamente nova que tem sido usada principalmente no tratamento da neuralgia do trigêmeo e que possui acentuada atividade anticonvulsivante. Sua estrutura é 5-carbamil-5H-dibenzo-b,f-azepina, que se assemelha à da imipramina (Tofranil, Insidon).

Sua ação anticonvulsivante foi demonstrada experimentalmente por Herandez-Peon⁹ em 1962, e ulteriormente confirmada na clínica por diferentes autores. A apreciação geral dos resultados já publicados demonstra que a ação do Tegretol é melhor evidenciada nas crises psicomotoras e grande mal e na epilepsia temporal. Ao lado da ação anticonvulsivante, o Tegretol possui efeito psicotrópico, melhorando a depressão psíquica, favorecendo a atividade mental e aumentando a atenção.

Jongmans¹⁰ usou a droga no tratamento de 70 pacientes, dos quais 43 apresentavam crises G.M., 3 crises P.M. e 24 crises psicomotoras. Observou resposta favorável em 24 pacientes com crises G.M. e em 10 com crises psicomotoras. Sigwald e col.¹⁴ estudaram 160 pacientes, relatando resultados favoráveis em cerca de dois terços dos casos; salientam que as melhores respostas foram observadas em pacientes com crises psicomotoras e que a droga é pouco eficaz nos casos de pequeno mal. Arieff e Mier¹ trataram 26 pacientes com crises G.M. e/ou psicomotoras, referindo resultados satisfatórios em 10 (39%), nos quais o controle das crises foi duradouro ou temporário. Bonduelle e col.⁵ estudaram 100 pacientes com crises de diferentes tipos (G.M., P.M., psicomotoras e focais), de aparecimento isolado ou associado; observaram resposta favorável em 69, particularmente entre aqueles que apresentavam crises G.M. ou psicomotoras isoladas. Madalena¹² referiu 47% de remissão completa em 34 pacientes com crises G.M. Tchicaloff e Pennatti¹⁵ usaram a droga em 18 pacientes com crises G.M. ou psicomotoras e epilepsia temporal, verificando resultados bons em 11 (61%).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 68 pacientes com epilepsia e cujas crises não haviam sido controladas pelo emprego de diferentes esquemas terapêuticos. Dos 68 pacientes, 32 eram do sexo masculino e 36 do sexo feminino e suas idades variaram entre 12 e 37 anos. A incidência de tipos de crises foi: focais temporais (psicomotoras 42; complexas 12); focais não temporais 11; centrencefálicas (PM) 3.

Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo: * Professor Catedrático.

** Tegretol, fornecido por Geigy do Brasil S.A.

Todos os pacientes haviam sido tratados anteriormente no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, durante, pelo menos, 10 meses consecutivos, e não haviam respondido favoravelmente ao tratamento com diferentes drogas anticonvulsivantes. Todos tinham sido submetidos a um ou mais exames eletrencefalográficos antes do início do tratamento com Tegretol e 65 tiveram seu traçado repetido durante o período de observação, que foi, no mínimo de 11 meses.

O seguimento dos doentes foi feito em ambulatório. De início, o Tegretol foi acrescentado à medicação pré-existente; progressivamente sua dosagem foi aumentada, com redução paralela das demais drogas, até que a substituição fôsse completada. Em todos os casos, no entanto, a administração de um barbitúrico foi mantida durante todo o tratamento, de acôrdo com a nossa orientação na terapêutica da epilepsia².

A dosagem da medicação variou de acôrdo com a idade do paciente e com as necessidades individuais. Na maioria dos casos, porém, usamos 600 mg diários, em doses fracionadas (1 comprimido 3 vezes ao dia). A dose máxima empregada foi de 1.000 mg diários, em 1 caso; 3 pacientes receberam 800 mg diários durante períodos de 6 a 13 meses; 17 não necessitaram doses superiores a 400 mg diários.

RESULTADOS

Para a avaliação do valor do Tegretol consideramos quatro graus de resultados: *muito bom*, quando houve desaparecimento das manifestações clínicas por um prazo mínimo de 10 meses; *bom*, quando surgiram raras crises isoladas ou quando houve redução numérica das crises superior a 60%; *regular*, quando a redução das crises foi inferior a 60%; *nulo* ou *piora* da freqüência ou intensidade das crises clínicas.

Os resultados conseguidos nos 68 pacientes foram bastante satisfatórios (quadro 1). Dos 54 pacientes que apresentavam epilepsia focal de projeção temporal, 27 (50%) apresentaram resposta muito boa ao tratamento e 19 (95%) resposta boa; em apenas 8 pacientes (15%) a redução das crises foi inferior a 60%. Neste mesmo grupo, os pacientes com crises psicomotoras obtiveram melhor resultado que aqueles com crises mistas.

Dos 11 casos de epilepsia focal de projeção não temporal, 45% ficaram livres de suas crises durante o período de seguimento, 36% apresentaram resultado bom e 19% resultado regular.

Nestes dois grupos de pacientes, a resposta favorável ao tratamento (incluindo-se os resultados muito bom e bom) alcançou o valor de 82%.

Por outro lado, a medicação não demonstrou ser de valor no tratamento das crises de tipo pequeno mal; em um caso houve discreta redução do número de crises, mas dois pacientes tiveram agravamento do quadro clínico. Nestes 3 casos, o Tegretol foi suspenso logo que verificamos a sua ineficácia.

Em relação aos efeitos psicotrôpicos da droga, observamos ação favorável sobre as manifestações de ordem psíquica.

Dos 68 pacientes, 49 apresentavam algum distúrbio de tipo: (a) bradipsiquismo, (b) irritabilidade ou agressividade e (c) angústia e depressão. Com freqüência, tais manifestações apareciam associadas, traduzindo-se por distúrbios de comportamento familiar e/ou social (escolar ou profissional). Dêstes 49 pacientes, 46 pertenciam ao grupo de epilepsia temporal e 3 ao grupo de epilepsia focal não temporal.

O uso do medicamento trouxe acentuada melhora dessas manifestações na grande maioria dos casos; 33 pacientes ficaram praticamente livres das manifestações, 11 apresentavam melhoras evidentes e os demais não mostraram alteração do quadro psíquico. Dos 49 pacientes, 34 tinham crises psicomotoras, 8 crises mistas e 14 crises focais não temporais.

Tipo de Epilepsia	N. ^o de casos	Resultados							
		Muito bom		Bom		Regular		Nulo ou piora	
		n. ^o	%	n. ^o	%	n. ^o	%	n. ^o	%
Focal temporal:	54	27	50	19	35	8	15	0	0
crises psicomotoras	42	23	55	13	30	6	15	0	0
crises complexas	12	4	33	6	50	2	17	0	0
Focal não temporal	11	5	45	4	35	2	19	0	0
Centrencefálica (PM)	3	0	0	0	0	1	33	2	67
Total	68	32	47	23	34	11	16	2	3

Quadro 1 — Resultados obtidos com o uso de Tegretol em 68 pacientes epiléticos.

A comparação dos achados eletrencefalográficos de cada paciente, antes e após o início do tratamento, mostrou melhora da atividade elétrica anormal em 27 (42%) pacientes, enquanto que nos 38 (58%) restantes os traçados permaneceram inalterados. Nos 3 pacientes com crises P.M. os exames de controle não foram realizados, dada a suspensão do medicamento.

As reações secundárias foram discretas, tendo sido referidas por 23 pacientes. Sensação de "tontura" ou "mal estar" surgiu em 8 pacientes, dentre os quais 4 recebiam 800 mg ou mais da droga; dois pacientes se queixaram de náuseas, três de cefaléia e dois de erupção cutânea. Um destes dois pacientes teve discreta diminuição do número de leucócitos que foi rapidamente controlada com a suspensão temporária da droga.

COMENTARIOS

A avaliação geral dos resultados mostra que o Tegretol é medicamento de real valor no tratamento da epilepsia focal. Em nosso material, respostas bastante favoráveis foram obtidas em 82% dos casos, cujo seguimento foi, no mínimo, de 11 meses. Tal cifra, é ligeiramente superior àquelas registradas na literatura e que correspondem, em geral, a dois terços dos casos tratados^{5, 6, 10, 14, 15}.

Embora o número de casos de epilepsia centrencefálica com crises P.M. tenha sido muito reduzido em nossa investigação, os resultados foram totalmente insatisfatórios. O mesmo não ocorreu na casuística de Bonduelle e col.⁵ que obtiveram resultados que consideraram como bons em 8 dentre 16 casos; devemos salientar, no entanto, que em 6 destes pacientes, o Tegretol foi associado às dionas que, isoladas, não vinham controlando as crises clínicas. Os demais autores não referem efeito benéfico da droga nas crises P.M.^{1, 5, 10, 11}.

Fator importante na avaliação geral dos resultados é a ação psicotrópica do medicamento. Houve influência favorável em todos os pacientes que mostravam algum distúrbio de tipo psíquico. Tal verificação já havia sido feita, em maior ou menor grau, pela maioria dos autores^{1, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Tal qualidade do Tegretol assume importância capital, pois o controle desse tipo de manifestações representava a maior dificuldade para o tratamento. Em elevada frequência os pacientes submetidos à terapêutica anti-convulsivante habitual, apresentam redução de suas crises motoras, inclusive dos automatismos, mas a piora dos fenômenos psíquicos é quase a regra. O comportamento familiar se agrava, o rendimento profissional ou escolar decai de maneira acentuada, o bradipsiquismo se torna mais evidente e a depressão e a angústia se intensificam. A associação de outras drogas se torna obrigatória em muitos casos e os resultados nem sempre são animadores. Ao que parece, com o uso do Tegretol tal inconveniente pode ser obviado.

A ação do Tegretol sobre a atividade elétrica cerebral não pôde ser estabelecida no presente estudo. Houve melhora do traçado em 42% dos casos, mas a evolução eletrencefalográfica não se faz paralelamente ao estudo clínico. Achado semelhante é apresentado por outros autores^{1, 5, 12, 14}.

A tolerância ao medicamento foi boa; discretos sinais secundários surgiram em alguns pacientes. Em dois deles foram observadas manifestações cutâneas alérgicas, sendo que em um houve queda transitória da taxa de leucócitos. Fenômenos tóxicos discretos foram também assinalados por outros autores^{5, 6, 7, 10, 11, 12, 14}.

Convém assinalar que o limite de segurança da dosagem é bastante amplo. Arieff e Mier¹ salientam que doses de 2.600 mg diários tem sido administradas, sem ocasionar reações secundárias graves. Contudo, é preciso referir que o uso prolongado da droga, por períodos superiores a um ou dois anos, pode ser responsável pelo aparecimento de distúrbios de acomodação visual, de leucopenia, eosinofilia, oligúria com hipertensão arterial, e púrpura. Um caso fatal foi citado por Arieff e Mier¹ provocado por trombocitopenia.

Por outro lado, Hajnsek e Sartorius⁸ referem um caso de intoxicação grave por Tegretol; um paciente ingeriu 100 comprimidos, equivalentes a 20 g, mas sobreviveu. Surgiram sinais neurológicos e psiquiátricos difusos, mas os exames de laboratório não evidenciaram lesões hepáticas, renais ou de medula óssea; ocorreu leucopenia transitória, mas a paciente pôde deambular ao fim de uma semana.

De nossos resultados podemos concluir: 1) o Tegretol tem ação favorável nas epilepsias focais, reduzindo de modo sensível as manifestações clínicas; 2) as crises psicomotoras, motoras ou mistas são igualmente influenciadas; 3) a ação psicotrópica é evidente, reduzindo as manifestações psíquicas e permitindo melhor ambientação do paciente na família e nas atividades profissionais ou escolares; 4) a influência sobre as alterações eletrencefalográficas foi verificada em pouco menos de metade dos casos; 5) a tolerância à droga é boa, tendo surgido apenas discretas manifestações de tipo tóxico; 6) a dosagem útil, para nossos casos, foi reduzida e bastante inferior ao limite considerado como de segurança; 7) o Tegretol não tem valor no controle das crises tipo pequeno mal.

RESUMO

O Tegrétol (5-carbamil-5H-dibenzo-b,L-azepina) foi usado no tratamento de 68 pacientes com epilepsia; 54 apresentavam epilepsia temporal (42 com crises psicomotoras e 12 com crises complexas), 11 epilepsia focal de projeção não temporal e 3 epilepsia centrencefálica com crises P.M. Resultados satisfatórios foram observados em 82% dos 65 pacientes com epilepsia focal; os 3 pacientes com crises P.M. não foram influenciados pelo tratamento.

A ação sobre as manifestações psíquicas que acompanhavam o quadro crítico ou intercrítico das crises ficou bem evidenciada. Os pacientes melhoraram de seus sintomas na grande maioria dos casos, conseguindo adaptar-se melhor no ambiente familiar, profissional e escolar.

O efeito sobre as alterações eletrencefalográficas é moderado, e a evolução clínica não acompanha as modificações dos traçados.

As doses usadas, em geral de 400 a 600 mg diários, são suficientes para o controle das crises na maioria dos casos e estão muito abaixo dos limites considerados como de segurança. As reações secundárias foram observadas em pequeno número de casos e foram sempre transitórias.

O Tegrétol representa, em nossa opinião, recurso de valor no tratamento das epilepsias focais, particularmente nas crises psicomotoras.

SUMMARY

Tegretol in the treatment of epilepsy

Tegretol (5-carbanyl-5H-dibenzo-b,L-azepina) was used experimentally in the treatment of 68 epileptic patients; 54 had temporal lobe epilepsy (42 had psychomotor and 12 had complex seizures), 11 had focal non-temporal lobe epilepsy and 3 had P.M. epilepsy.

Satisfactory results were obtained in 82 per cent of the 65 patients with focal epilepsy, but failure of the treatment was observed in all cases of P.M. epilepsy.

The drug has a very good influence on the critical and intercritical mental phenomena which are frequently present in these patients. The personality of the patient improves and he becomes better adjusted to his family, his work or school.

The action of the electroencephalogram is not very clear. Some records were improved, others remained unaltered.

The dosage used varied from 400 to 600 mg daily in the great majority of cases. Side effects were not common and not severe. One patient developed transitory drop in leukocytes.

Tegretol is a drug with anticonvulsant and psychotropic properties, and has a very pronounced effect on focal epilepsy particularly on psychomotor seizures.

REFERÊNCIAS

1. ARIEFF, A. J. & MIER, M. — Anticonvulsant and psychotropic action of Tegretol. *Neurology* 16:107-110, 1966.
2. ARMBRUST-FIGUEIREDO, J. — Contribuição ao estudo clínico da epilepsia temporal. *Escolas Profissionais Salesianas*, São Paulo, 1958.
3. ARMBRUST-FIGUEIREDO, J. — A Metisergide no tratamento da epilepsia temporal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:221-226, 1967.
4. BONDUELLE, M.; BOUYGUES, P.; SALLOU, C. & CHEMALLY, R. — Bilan de l'experimentation clinique de l'anti-épileptique G-32.883: résultats de 89 observations. III Congr. Int. Neuropsychopharmacol., Munique, 1962.
5. BONDUELLE, M.; BOUYGUES, P.; SALLOU, C. & GROBUIS, S. — Expérimentation clinique de l'anti-épileptique G-32.883 (Tégretol). *Rev. Neurol.* 110: 209-215, 1964.
6. DAVIS, E. — Clinical evaluation of a new anticonvulsant, G-32.883. *Med. J. Aust.* 1:150-152, 1964.
7. HAGEN, K. & RIGHTER, U. — Therapeutische Erfahrungen mit einem neuartigen Antiepilepticum bei Kindern und Jugendlichen. *Nervenarzt* 35:312-314, 1964.
8. HAJNSSEK, F. & SARTORIUS, N. — A case of intoxication with Tegretol. *Epilepsia* (Amsterdam) 5:371-375, 1964.
9. HERNÁNDEZ-PEON, R. — Anticonvulsive action of G-32.883. III Congr. Int. Neuropharmacol., Munique, 1962.
10. JONGMANS, J. W. M. — Report on the anti-epileptic action of Tegretol. *Epilepsia* (Amsterdam) 5:74-82, 1964.
11. LORGE, M. — Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepilepticum, Tegretol (G-32.883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wesenveränderung. *Schweiz. Med. Wschr.* 93:1042-1047, 1963.
12. MADALENA, J. C. — Um novo psicotrópico anticonvulsivante, G-32.883. *Hospital* (Rio de Janeiro) 67:731-743, 1965.
13. MULLER, H. A. — Ein neuartiges Antiepilepticum bei chronisch anstaltsbedürftigen Epileptikern. *Nervenarzt* 34:463-464, 1963.
14. SIGWALD, J.; BONDUELLE, M.; SALLOU, C. R.; RAVERDY, P. H. & van STEENBRUDGE, A. — Un nouveau anti-épileptique. *Presse méd.* (Paris) 72:2323-2324, 1964.
15. TCHICALOFF, M. & PENNETTI, F. — Résultats thérapeutiques d'un nouvel anti-épileptique, le Tégertol. *Schweiz. Med. Wschr.* 93:1664-1666, 1963.