

AVALIAÇÃO CLINICO-QUANTITATIVA DA AÇÃO DO CIBA 34.647-Ba SOBRE A ESPASTICIDADE

ISRAEL ROITMAN *
ABRAO ANGHINAH **

Embora a espasticidade constitua deficiência funcional bastante acentuada em numerosos doentes, bem poucos medicamentos se mostraram eficazes no seu tratamento.

Trabalhos recentes ^{3, 6, 7, 10, 12, 13} mostraram a influência favorável do Ciba 34.647-Ba, um derivado do ácido gama-amino-butírico (GABA), do qual se conhecem propriedades inibidoras ao nível do sistema nervoso central. O GABA não atravessa a barreira hemato-encefálica, porém o ácido beta-(4-clorofenil)-gama-amminobutírico, quando administrado por via oral, transpõe facilmente essa barreira ¹⁴.

Observações em animais de laboratório ^{8, 16} revelaram que a droga deprime a atividade reflexa monossináptica espinal tanto em animais descerebrados (seja a descerebração de origem cirúrgica ou anêmica) como em animais espinais. As aferências sensitivas dos fusos musculares desaferentados e a transmissão neuromuscular não sofrem qualquer tipo de alteração. Estas observações permitem supor que o local de ação da droga seja na medula espinal, ao nível das fibras aferentes provenientes dos fusos musculares. A inibição seria pré-sináptica, isto é, antes da sinapse com os motoneurônios alfa. Por outro lado a droga diminui a atividade tônica dos motoneurônios gama, embora sua ação sobre a atividade fásica não tenha sido ainda suficientemente investigada.

Estudos mais recentes ^{2,4,9,13,15}, utilizando métodos e critérios os mais diversos, procuram demonstrar a ação do Ciba 34.647-BA sobre a espasticidade resultante de lesões em diferentes níveis do sistema nervoso central.

No presente estudo utilizamos a quantificação clínica da sintomatologia neurológica para a análise da ação deste derivado do GABA em pacientes com incapacidades motoras devidas a lesões da medula espinal, às quais se associou componente espástico importante.

CASUISTICA E METODOS

Os dados de identificação dos 12 pacientes estudados estão referidos na tabela 1. Destes pacientes, 6 foram internados na Enfermaria da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e um foi acom-

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Horácio M. Canelas) do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: *Médico adido; **Docente Livre.

Caso	Prontuário	Idade (anos)	Sexo	Cor	Diagnóstico
1 J.B.F.R.	2786*	32	M	B	Traumatismo raquimedular cervical
2 M.A.C.G.	9802	21	F	B	Neurinoma cervical (operado)
3 M.C.R.C.	2796*	40	F	B	Neurinoma cervical (operado)
4 L.D.	10466	38	M	B	Esclerose múltipla
5 V.S.A.	10575	46	M	B	Aracnoidite espinal de causa indeterminada
6 M.M.O.	10650	48	F	B	Esclerose múltipla
7 J.K.	2929*	24	M	B	Traumatismo raquimedular cervical
8 J.R.C.	10646	32	M	P	Esclerose múltipla
9 M.S.P.M.	10881	47	F	B	Esclerose múltipla
10 M.M.B.V.	2962*	55	F	B	Esclerose múltipla
11 J..B.R.	92445	30	M	B	Aracnoidite espinal de causa indeterminada
12 P.S.	534*	72	F	B	Hematomielia

Tabela 1 — Casuística: *pacientes acompanhados no Hospital São Joaquim da Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência.

panhado no Ambulatório do mesmo Hospital; os 5 restantes foram acompanhados no Ambulatório do Hospital São Joaquim da Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. As idades variaram de 21 a 72 anos (média de 40 anos); 6 pacientes eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, sendo que um era de cor preta e 11 de cor branca.

Quanto ao diagnóstico, em 5 pacientes a espasticidade era devida a esclerose múltipla com sintomatologia predominantemente medular, em 2 a traumatismo raquimedular cervical, em 2 a aracnoidite espinal de causa indeterminada, em 2 a neurinoma cervical operado e, em 1, a hematomielia (Tabela 1).

A tabela 2 refere-se ao método de avaliação utilizado, isto é, à quantificação clínica da sintomatologia neurológica (Alexander 1, modificado por Canelas 5). Os autores destacaram a sintomatologia da espasticidade (hipertonia, reflexos, clono e automatismos), além de estudarem a motricidade voluntária. Para cada um dos sintomas foi dado um valor que se encontra à direita da tabela. A soma destes valores dava o cômputo para cada avaliação, que foi feita antes, durante e após o tratamento, que durou entre 15 e 79 dias (média 45 dias). Mediante a análise dos cômputos foi possível comparar o que estava ocorrendo durante a evolução e tirar conclusões.

Sintomatologia	Gradação clínica do distúrbio	
Distonia (hipertonia)	coxa (flexores e extensores, abdutores e adutores)	
	perna (flexores e extensores)	
	pé (flexores e extensores)	
	cinética discreta (+)	2
	moderada (++)	5
	intensa (+++)	8
Reflexos clônicos	patelar — aquiliano — adutor	
	diminuído ou vivo	5
	abolido ou exaltado	8
Clono	pé	2
	rótula	2
	ambos	5
Automatismos	provocados	5
	espontâneos	8
Motricidade voluntária	coxa (flexão-extensão, abdução-adução)	
	ampla	0
	moderada	5
	discreta	10
	nula	15
	perna (flexão-extensão)	
	ampla	0
	moderada	5
	discreta	10
	nula	15
	pé (flexão plantar dorsal, inversão e versão)	
	ampla	0
	moderada	5
	discreta	10
	nula	15

Tabela 2 — Tabela de quantificação clínica da sintomatologia neurológica nos membros inferiores, devendo os dados serem pesquisados à direita e à esquerda.

Foram realizados exames neurológicos antes do tratamento e após início do mesmo, com reexames semanais até completar 4 semanas de observação. Os casos 2,4,7 e 9 ficaram em observação durante um período menor, que variou de 15 a 26 dias.

O tempo decorrido entre o início da incapacidade e a data do primeiro exame variou de 4 a 408 meses.

O tempo entre o início do tratamento e a alta variou de 15 a 79 dias, com a média de 45 dias (Tabela 3).

As doses totais de Ciba 34.647-Ba* utilizadas variaram de 300 a 5860 mg. A dose diária variou de 15 a 100 mg, com a média de 30 mg (Tabela 3).

RESULTADOS

Quanto ao total dos cálculos estudados no início e por ocasião da alta verificamos que em dois casos não houve qualquer modificação, enquanto nos demais observamos (Tabela 3): a) diminuição dos cálculos totais tanto no membro inferior direito (MID) como no inferior esquerdo (MIE) em 8 casos; b) diminuição dos cálculos totais em MID em 2 casos; c) não se observou em qualquer caso diminuição dos cálculos totais somente no MIE.

Em 5 casos, com o aumento da dose até 40 ou 50 mg diariamente, ocorreu acentuada diminuição da hipertonia a ponto de incapacitar a deambulação; em 1 caso ocorreram também sensações parestésicas difusas pelo corpo (Tabela 3); este efeito diminuiu com o abaixamento das doses do medicamento.

Foram analisados os resultados obtidos em relação a cada parâmetro estudado (Tabela 4).

Quanto à hipertonia: a) diminuição dos cálculos tanto em MID como MIE em 5 casos; b) diminuição somente no MID em 2 casos; c) diminuição somente no MIE em 2 casos; d) inalterados, 3 casos.

Com relação aos reflexos profundos: a) diminuição dos cálculos tanto em MID como MIE em 5 casos; b) diminuição somente no MID em 1 caso; c) diminuição somente no MIE em nenhum caso; d) inalterados, 6 casos.

O clono teve o seguinte comportamento: a) o caso 2 não apresentava clono; b) diminuição dos cálculos tanto em MID como MIE em 3 casos; c) diminuição somente no MID em 2 casos; d) diminuição somente no MIE, nenhum caso; e) inalterados, 6 casos.

Os automatismos tiveram a seguinte evolução: a) não apresentavam automatismos 3 casos; diminuição dos cálculos tanto em MID como MIE em 6 casos; b) diminuição somente no MID ou no MIE em nenhum caso; c) inalterados, 3 casos.

Com relação à motricidade voluntária: a) um caso não apresentava alterações da motricidade voluntária; b) diminuição dos cálculos tanto em MID como MIE em 4 casos; c) diminuição somente no MID em nenhum caso; d) diminuição somente no MIE em 1 caso; e) inalterados, 6 casos.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Na última década foram realizados estudos experimentais com Ciba 34.647-Ba em animais de laboratório que nem sempre se prestam à comparação com o que ocorre na espasticidade humana. As observações até agora realizadas por outros investigadores são heterogêneas não só quanto aos métodos de avaliação empregados (eletromiografia, reflexo H, avaliações quantitativas relacionadas

*Lioresal, CIBA-GEIGY Química S.A.

Caso	Tempo entre o início da incapacidade e a data do 1º exame (meses)	Tempo entre o início do tratamento e a alta (dias)	Cômputos antes do início do tratamento		Cômputos por ocasião da alta	Doses totais (mg)	Efeitos colaterais
			MID	MIE			
1	4	60	86	86	61	900	—
2	15	16	85	58	31	1300	—
3	24	79	90	8	8	3450	Com 50 mg/dia diminuição acentuada da hipertonia; não consegue mais andar; queimadura no corpo todo.
4	4	26	49	88	44	825	—
5	9	54	95	95	35	460	—
6	7	15	35	24	8	300	—
7	18	55	53	26	26	1650	Com 40 mg/dia ficou hipotônico e não conseguia ficar em pé.
8	48	22	62	62	62	875	Com 50 mg/dia tendência a hipotonia não conseguiu ficar em pé; acha que piorou.
9	4	51	85	85	85	5860	—
10	7	57	103	103	38	2185	Com 50 mg/dia relaxamento acentuado e não pode ficar em pé.
11	30	60	78	78	67	2890	Com 75 mg/dia: muita fraqueza nas pernas, quase não se mantém em pé, devido acentuada diminuição da hipertonia.
12	408	48	44	16	31	1365	—

Tabela 3 — Tempos entre o início da incapacidade, resultados, doses e efeitos colaterais, início do tratamento, alta e respectivos cômputos.

Caso	Hipertonía						Reflexos						Clono						Automatismo						Motricidade voluntária					
	No 1º exame		Na alta		No 1º exame		Na alta		No 1º exame		Na alta		No 1º exame		Na alta		No 1º exame		Na alta		No 1º exame		Na alta							
	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE	MID	MIE						
1	15	15	6	6	8	8	5	5	5	5	5	5	5	13	13	0	0	13	13	0	0	45	45	45	45					
2	32	20	28	16	8	8	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	30	15	15				
3	32	8	8	8	8	0	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45	0	0				
4	8	32	8	11	8	8	8	8	8	5	5	5	5	13	13	5	5	13	13	5	5	15	30	15	15	15				
5	32	32	20	20	8	8	0	0	5	5	0	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	45	45	15	15	15				
6	20	14	8	8	13	8	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
7	23	11	20	11	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	15	0	0	15	0				
8	14	14	14	14	8	8	8	8	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	30	30	30	30	30				
9	32	32	32	32	8	8	8	8	2	2	2	2	2	13	13	13	13	13	13	13	13	45	45	30	30	30				
10	32	32	8	8	8	8	5	5	5	5	5	5	5	13	13	5	5	13	13	5	5	45	45	15	15	15				
11	32	32	32	32	8	8	8	8	8	5	2	2	2	13	13	5	5	13	13	5	5	20	20	20	20	20				
12	11	6	11	0	8	5	5	5	0	5	0	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	15	0	15	0	0				

Tabela 4 — Resultados e parâmetros.

com atividade de vida diária) como também em relação à heterogeneidade do material por reunirem em um mesmo grupo mielopatias e encefalopatias. Entretanto, todos eles concluem que o medicamento atua na espasticidade humana, promovendo diminuição ou abolição da mesma.

No presente trabalho foi utilizado, em 12 pacientes, critério exclusivamente clínico e de fácil aplicação, bem como material até certo ponto heterogêneo mas com lesões predominantemente medulares.

Os resultados obtidos demonstram que a droga diminui a hipertonia em cerca de 75% dos casos; em 50% dos casos, os reflexos que eram exaltados passaram a vivos ou normalizaram; em cerca de 70% dos casos diminuíram os automatismos e as trepidações epileptóides.

Embora os parâmetros relativos à espasticidade clínica tenham diminuído ou desaparecido em cerca de 60% dos casos, a melhora relativa à motricidade voluntária e conseqüentemente à função motora foi pequena, em virtude da persistência da hipertonia cinética, sobre a qual a droga não se mostrou tão eficiente.

Por outro lado, em nenhum dos 12 pacientes ocorreram manifestações de intolerância ao medicamento, mesmo considerando que um dos pacientes recebeu dose superior a 100 mg diários.

De acordo com estas observações pode-se concluir que o Ciba 34.647-Ba reduz a espasticidade clínica sem, entretanto, agir na hipertonia cinética, o que não invalida seu emprego em casos específicos, isto é, naqueles pacientes com hipertonia cinética discreta ou nula.

Acreditamos (e isto será objeto de futuras investigações) que a associação do Ciba 34.647-Ba com um derivado diazépínico possa resultar em diminuição da espasticidade clínica e da hipertonia cinética.

RESUMO

Utilizando a quantificação clínica da sintomatologia neurológica os autores fizeram observações sobre o Ciba 34.647-Ba e avaliaram pacientes com espasticidade e incapacidade motora devidas a lesões da medula espinal. São relatados os resultados, salientando os efeitos do medicamento sobre os principais componentes da espasticidade (hipertonia, hiperreflexia, clono e automatismos). As teorias propostas para explicar o mecanismo de ação da droga são mencionadas. São também referidas as doses utilizadas, duração da ação músculo-relaxante, tolerância e efeitos colaterais.

SUMMARY

Clinical quantification of the action of CIBA 34.647 BA on spasticity

Using the clinical quantification of the neurologic symptomatology the authors made observations and evaluated the action of Ciba 34.647-Ba, a GABA derivative, in 12 patients suffering from spasticity and motor incapacity due to

spinal cord lesions. The results are reported emphasizing the effects of the drug on the main components of spasticity (hypertonus, hyperactivity of the deep reflexes, clonus and automatisms). Some theories explaining the mechanism of action of the drug are mentioned. References are made about doses, duration of action, tolerance and side-effects.

REFERENCIAS

1. ALEXANDER, L. — New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 66:253, 1951.
2. ASHBY, P. & WHITE, D. G. — Presynaptic inhibition in spsticity and the effect of beta (4-chlorophenyl) GABA. *J. Neurol. Sci.* 20:329, 1973.
3. BERGAMINI, L.; RICCIO, A. & BERGAMASCO, B. — Un farmaco ad azione antispastica della muscolatura striata: sperimentazione clinica di un derivato del GABA. *Minerva Med.* 57:2723, 1966.
4. BURKE, D.; ANDREWS, C. J. & KNOWLES, L. — The action of a GABA derivative in human spsticity. *J.Neurol.Sci.* 14:199, 1971.
5. CANELAS, H. M. — Quantificação clínica da sintomatologia neurológica. *Rev. paul. Med.* 63:178, 1963.
6. CASTANEDA, C. — Investigación de Ciba 34.647-BA en los síndromes espásticos neurológicos. *Sem.méd.Méx.* 54:13, 1967.
7. CASTAIGNE, P.; HELD, J. P.; LAPLANE, D.; PIERROT-DESEILLIGNY, E.; BUSEEL, B. & MACQUART-MOULIN, J. — Étude de l'effect du Lioresal dans la spasticité. *Rev.Neurol.* (Paris) 128:245, 1973.
8. DAVIDOFF, R. A. & SEARS, E. S. — The effects of Lioresal on synaptic activity in the isolated spinal cord. *Neurology* (Minneapolis) 24:957, 1974.
9. FROM, A. & HELTBERG, A. — A double-blind trial with Baclofen (Lioresal) and Diazepam in spsticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 51:158, 1975.
10. JONES, R. F.; BURKE, D.; MAROSSZEKY, J. E. & GILLIES, J. D. — A new agent for the control of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 53:464, 1970.
11. KNUTSSON, E.; LINDBLOM, U. & MARTENSSON, A. — Differences in effects in gamma and alpha spsticity induced by the GABA derivative Baclofen (Lioresal). *Brain* 96:29, 1973.
12. MORALES, L. R. — Efectos clinicos y terapeuticos del Ciba 34:756-Ba en los síndromes espásticos. *Mex. Med.* 54:187, 1967.
13. MOROSINI, C. & MARINO, A. — La terapia antispastica quale coadiuvante della rieducazione motoria nei neurolesi centrali: sperimentazione clinica con un derivato dell'acido amino butirico ad azione inibente sulle trasmissioni poli e mono-sinaptiche midollari. *Europa Medicophysica* 4:37, 1968.
14. PEDERSEN, E.; ARLIEN-SOBORG, P.; GRYNDRUP, V. & HENRIKSEN, O. — GABA derivative in spsticity. *Acta Neurol. Scand.* 46:257, 1970.
15. PEDERSEN, E.; ARLIEN-SOBORG, P. & MAI, J. The mode of action of the GABA derivative Baclofen in human spsticity. *Acta Neurol. Scand.* 50:665, 1974.
16. PIERU, F. K. & ZIMMERMAN, P. Action of a GABA-derivative on post-synaptic potentials and membrane properties of cats'spinal motoneurones. *Brain Res.* 54:376, 1973.