

EFEITOS DO BARBEXACLONE NO ELETRENCEFALOGRAMA, NA ATIVIDADE MOTORA E NA CONVULSÃO EXPERIMENTAL

ALMA DINIZ BRETAS *
MIGUEL DE LEMOS NETO **

O barbexaclone é composto anticonvulsivante recentemente introduzido no Brasil. Na Europa sua utilização data de 1965, sendo indicado em diversos tipos de epilepsia, tanto em adultos como em crianças. A molécula do barbexaclone é composta pelo ácido feniletilbarbitúrico e por um estimulante central, o L-1-ciclo-hexil-2-metilaminopropano (CHP) na seguinte proporção: 100 mg de barbexaclone são formados por 59,93 mg do ácido feniletilbarbitúrico e 40,07 mg do estimulante central CHP. Teoricamente, esta associação produziria um efeito caracterizado por menor depressão motora e da consciência, o que representaria vantagem no controle crônico do paciente epilético, sobre o tratamento clássico feito com o fenobarbital^{1,2}.

Estudamos em condições experimentais controladas a ação do barbexaclone na atividade motora do camundongo, no padrão eletrencefalográfico e limiar convulsivo do rato submetido à infusão venosa de cardiazol (4 mg/kg/min).

MATERIAL E MÉTODO

Atividade motora — Camundongos albinos machos, pesando de 20 a 25 g e mantidos em biotério sob o mesmo sistema de luz, dieta e água à vontade, foram colocados em caixas medindo 50x50 cm de fundo, sendo este subdividido em 100 quadrados de 25 cm². A atividade motora foi avaliada através da contagem do número de quadrados atravessados pelo camundongo, acrescido do número de quadrados tocados por sua pata dianteira, por minuto. A este número total denominamos Unidade Ambulatória (U.A.). A contagem era feita durante cinco minutos, uma hora após a administração do fenobarbital (5 mg/kg IP) ou do barbexaclone (16 mg/kg IP).

Variação do limiar convulsivo e da pressão arterial — Ratos albinos machos da cepa Antonie van Leewenhock e pesando entre 240 g e 300 g eram anestesiados pelo éter, após atropinização (1 mg/kg IP). Feita a traqueostomia, o animal era mantido num sistema de ventilação controlada mecânica, com um volume corrente de 10 ml/kg e com frequência de 70 rpm, suficientes para manter em níveis fisiológicos o pH, pCO₂ e pO₂ sangüíneos, segundo análise gasimétrica feita em aparelho IL 113. O nível anestésico

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia e Terapêutica Experimental do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ: * Professora Assistente; ** Mestrando em Farmacologia.

era avaliado pela variação da pressão arterial observada em polígrafo Grass de 6 canais após canulação da artéria carótida. As substâncias farmacológicas eram introduzidas por catéter, no tronco da veia jugular. A imobilidade do animal era assegurada pelo uso de d-tubocurarina (1 mg/kg IP).

Utilizando métodos estereotáxicos e as coordenadas de De Groot, implantamos eletródios bipolares em núcleos do sistema límbico, como amígdala e hipocampo, assim como eletródios monopolares corticais nas regiões frontal e parietal direita e esquerda. Após a implantação, o rato era curarizado com 0,5 mg/kg de d-tubocurarina IV, o éter era suspenso e iniciávamos o registro eletrencefalográfico (EEG), com o animal submetido a uma mistura de N₂O e O₂ a 66% durante pelo menos 60 minutos e até 5 minutos antes de receber a infusão venosa de cardiazol (CDZ), para que não houvesse influência deste gás sobre o limiar convulsivo ou sobre o EEG. A infusão era interrompida quando a convulsão ocorria em todas as derivações estudadas. Toda esta preparação foi feita dentro de uma gaiola de Faraday, para evitar interferências elétricas do exterior.

Estudamos os seguintes grupos de animais: grupo 1 ou grupo padrão (n=5) — observamos o EEG cortical e profundo, bem como o limiar convulsivo do rato submetido à infusão contínua de cardiazol** (4 mg/kg/min); grupo 2 (n=5) — trinta minutos antes da infusão de cardiazol, os animais foram tratados com o barbexaclone* à razão de 5 mg/kg IV, administrado com bomba de infusão contínua, à taxa de 5 mg/kg/min; grupo 3 (n=5) — o barbexaclone foi administrado na dose de 16 mg/kg IP, 30 minutos antes da infusão de CDZ; grupo 4 (n=5) — estudamos a ação do fenobarbital administrado na dose de 3 mg/kg VO sobre o limiar convulsivo do CDZ, sendo o fenobarbital administrado através de sonda gástrica, 2 horas antes de administrar a infusão de CDZ; grupo 5 — administramos o barbexaclone (3 mg/kg VO) através de sonda gástrica segundo o protocolo do grupo anterior.

Os animais dos grupos 2 e 3 foram utilizados apenas para computação das alterações da pressão arterial. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste "t" de Student. Considerou-se como dose convulsiva-limiar aquela em que surgiu o primeiro complexo de convulsão (atividade rápida de alta voltagem) em qualquer das derivações.

RESULTADOS

Atividade motora — Observamos significativa diminuição da atividade motora nos camundongos submetidos a tratamento com o barbexaclone e o fenobarbital (IP) em relação ao padrão. Esta diminuição da atividade motora foi mais acentuada nos animais tratados com fenobarbital, necessitando mesmo, alguns animais, de estímulo para que deambulassem. Nossos resultados mostraram o que consta da tabela 1.

Varição do padrão eletrencefalográfico — Na convulsão induzida pela infusão contínua de cardiazol observamos, tanto nas derivações corticais como nas subcorticais, a presença de um ritmo de atividade elétrica lenta (4 a 5 Hz) com uma amplitude de 500 μ V, associado a outro mais rápido de aproximadamente 35 Hz e 100 μ V no

* Maliasin, Knoll S/A. Produtos Químicos e Farmacêuticos.

** Cardiazol (penatametenotetrazol), Knoll S/A. Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Grupo	N	Motilidade (U.A./min)	Redução	P
Controle	50	53,40 ± 3,72	—	—
Barbexaclone	50	40,03 ± 4,08	24,7%	0,05
Fenobarbital	19	36,14 ± 9,42	32,3%	0,05

Tabela 1 — Redução da motilidade observada nos camundongos tratados com barbexaclone (16 mg/kg i.p.) e fenobarbital (5 mg/kg i.p.).

período imediatamente antes do início de infusão de cardiazol (Fig. 1). Iniciando a infusão venosa, à razão de 4 mg/kg/min, observamos inicialmente sinais de excitação cortical isolados, em forma de agulhas, a princípio de pequena amplitude (500 μ V e 2 mV) que aumentavam de intensidade à medida que se processava a infusão (Fig. 2). Poderia haver, ou não, excitação límbica concomitante. Surgiram a seguir, tanto nas estruturas profundas como no neocórtex, complexos ponta-onda, que aumentavam de amplitude com o correr da infusão, seguido de traçado de ativação paroxística com atividade rápida de alta voltagem. Em 30% dos animais, a ativação convulsiva surgiu simultaneamente em todas as derivações e em 70% a convulsão ocorreu na amígdala basolateral, hipocampo central e córtex transparietal simultaneamente, enquanto na derivação transfrontal, permaneciam os complexos ponta-onda (Fig. 3). O barbexaclone por qualquer das vias estudadas não alterou significativamente o padrão eletrencefalográfico de controle nem após o cardiazol. A maioria das convulsões teve início simultâneo no sistema límbico e no córtex (60%); 10% iniciaram no sistema límbico, não sendo observado o traçado convulsivo exclusivamente cortical (Fig. 4).

A administração de fenobarbital por via intraperitoneal ou oral também não alterou significativamente o traçado eletrencefalográfico produzido pelo cardiazol. Ocorreram surtos de complexos ponta-onda de grande amplitude durante a infusão de cardiazol, intercalados por períodos de atividade elétrica normal, até que subitamente surgia o traçado característico de estado de mal epiléptico. Os animais tratados com fenobarbital ou com barbexaclone apresentavam apenas aumento no tempo de latência e na duração dos complexos ponta-onda, retardando a instalação do estado de mal epiléptico elevando o limiar convulsivo. O estudo eletrencefalográfico comparativo entre os grupos 4 e 5 revelou que o fenobarbital, até 60 minutos após a administração, não produziu nenhuma alteração significativa no EEG de controle. Após este tempo aparecia progressiva depressão da atividade elétrica e ao fim de 2 horas a atividade elétrica cortical do rato apresentava-se bastante deprimida, especialmente na derivação transfrontal, que se apresentou isoeétrica em 80% dos casos.

Pressão arterial — No grupo padrão — durante a infusão venosa de cardiazol, observamos a elevação da pressão arterial média do animal, que atingia um máximo durante os surtos de complexos ponta-onda. Esta hipertensão se mantinha até o desenvolvimento do traçado convulsivo, quando alguns animais mostravam sinais de arritmias,

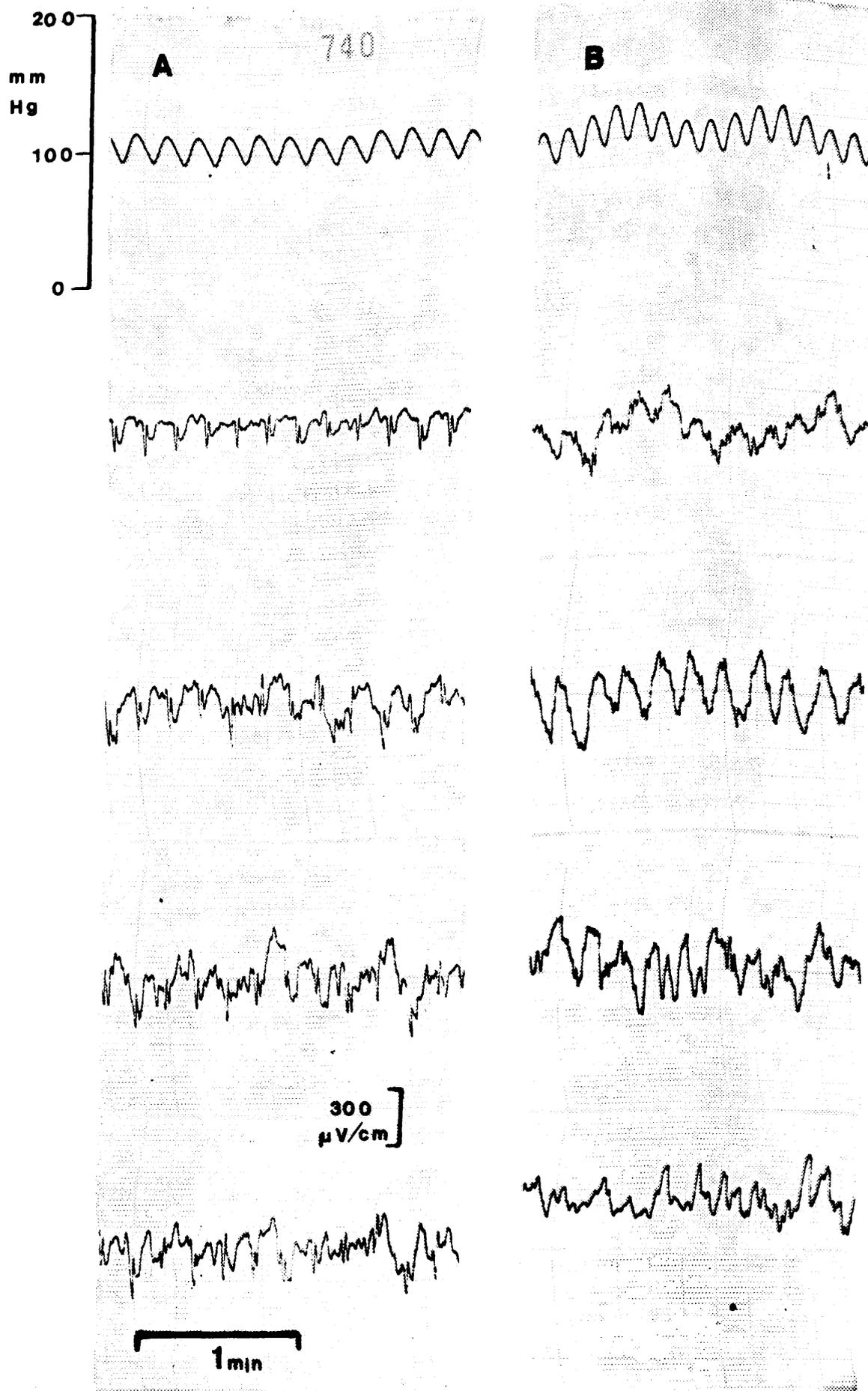


Fig. 1 — Efeito do barbexaclone no eletrencefalograma cortical e profundo e na pressão arterial do rato 1 hora após suspensão do éter e 5 minutos após a suspensão do N₂O a 66%. Sequência de registro: pressão arterial, derivações transfrontal, transparietal, hipocampo, amígdala. Em A, registro controle. Em B, registro 2 horas após administração oral de barbexaclone (3 mg/kg/min V.O.). Observe o aparecimento de atividade lenta e de maior voltagem, predominante no neocórtex, após o barbexaclone.

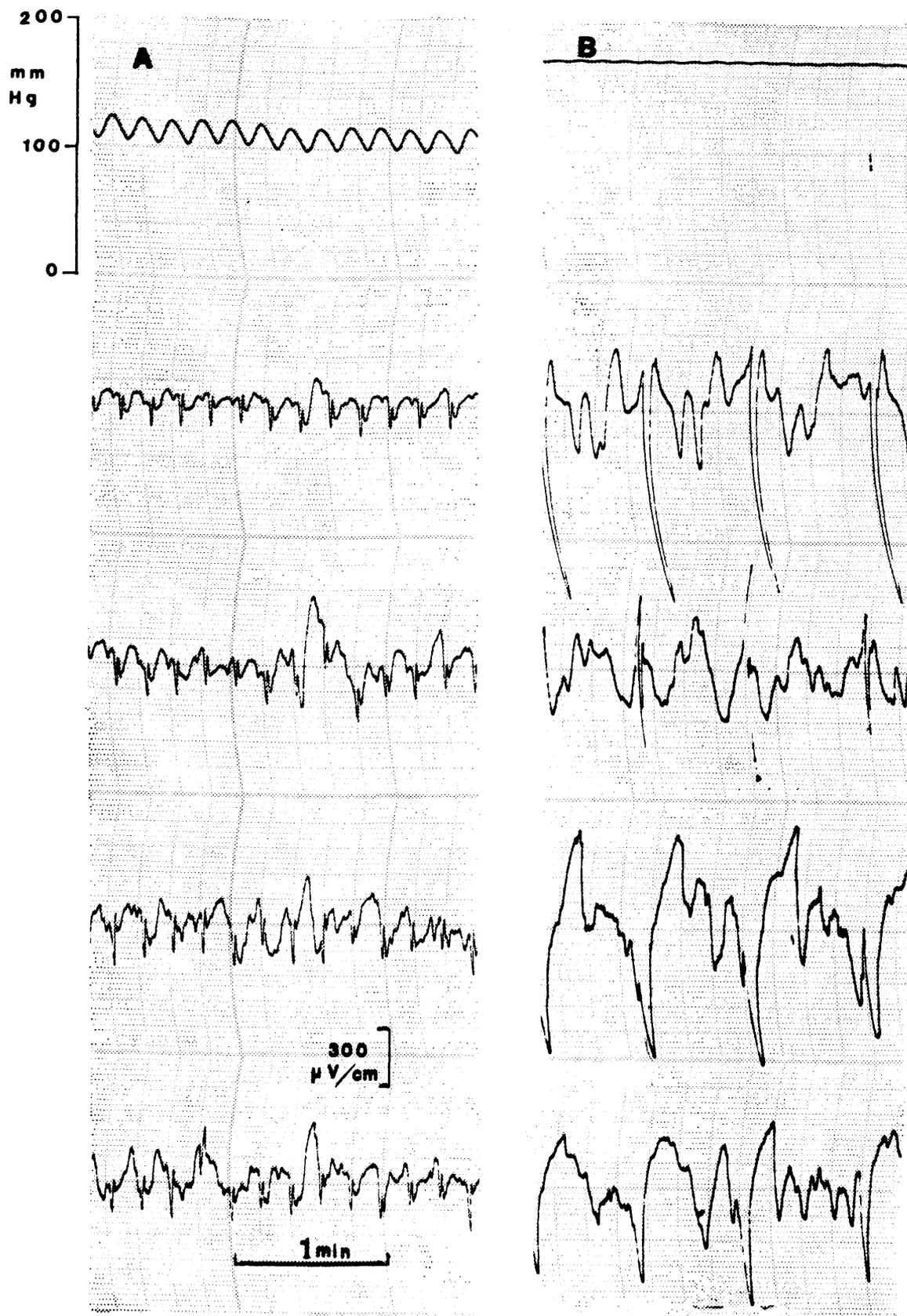


Fig. 2 — Efeito do barbexalone sobre o início da excitação cortical e profunda do rato induzida pela infusão venosa contínua de cardiazol (4 mg/kg/min). Sequência de registro: pressão arterial, derivações transfrontal, transparietal, hipocampo, amígdala. Em A, registro controle aos 9 min de infusão. Em B, registro dos animais tratados com barbexalone. Observe que o tratamento com barbexalone não alterou o tempo de latência para o início da ativação cortical e profunda, que surgiu aos 9 minutos, nos dois grupos.

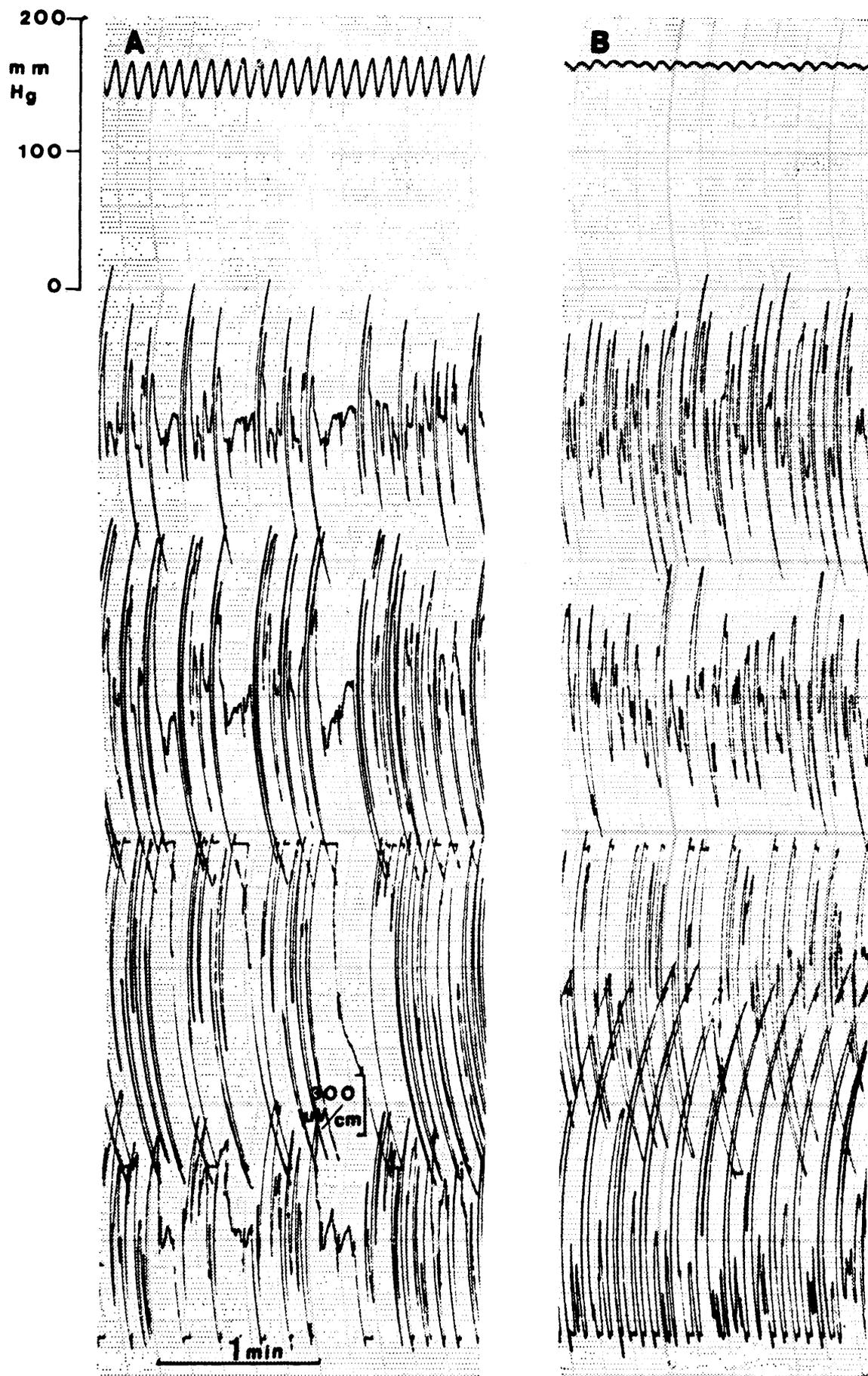


Fig. 3 — Efeito do tratamento com barbexalone sobre o registro eletrencefalográfico cortical e profundo do rato. Sequência de registro: pressão arterial, derivações transfrontal, transparietal, hipocampo, amígdala. Em A, registro controle obtido no momento da convulsão induzida pelo cardiazol (4 mg/kg/min). Em B, registro da convulsão no animal previamente tratado com barbexalone. Observe que não houve variação significativa no aspecto do registro dos animais tratados.

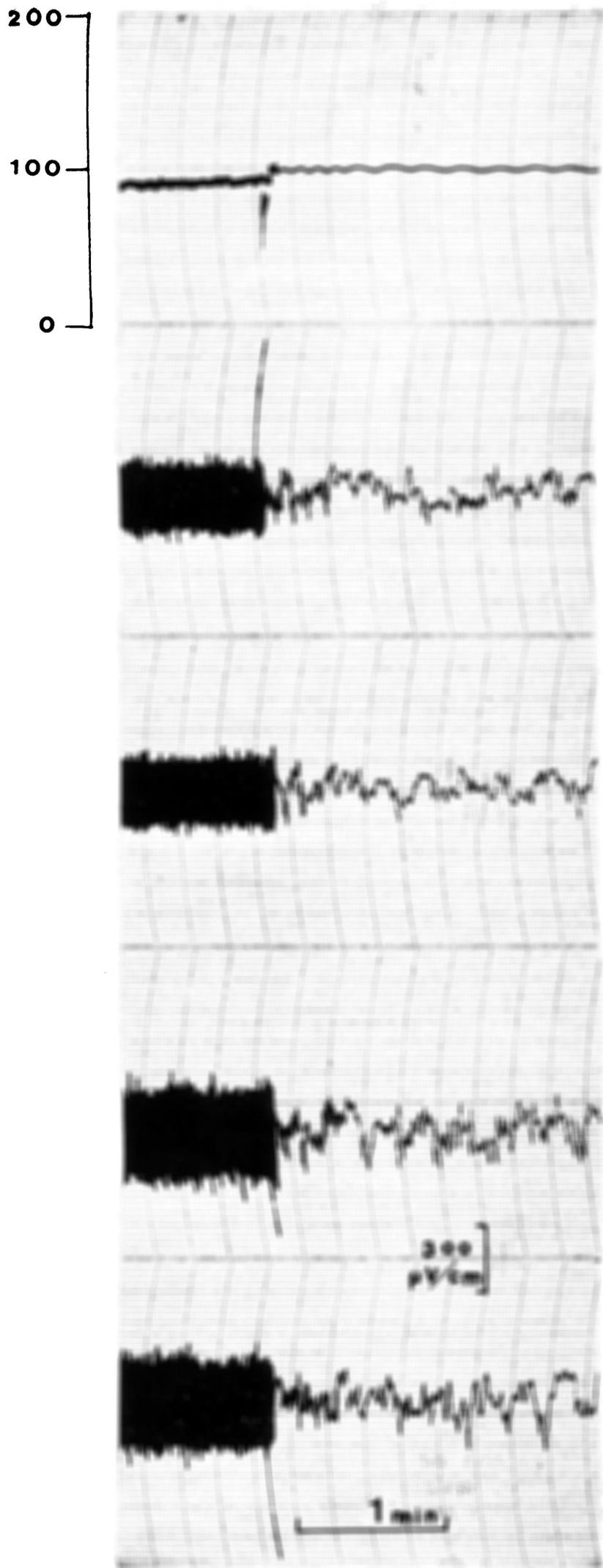


Fig. 4 — Efeito do barbexaclone sobre a pressão arterial. Sequência de registro: pressão arterial, derivações transfrontal, transparietal, hipocampo, amígdala. Observe a estabilidade da pressão arterial durante o tempo de absorção do barbexaclone administrado por via intraperitoneal.

de falência cardíaca, parada cardíaca ou mesmo edema agudo de pulmão e morte (Tabela 2). No momento da convulsão a pressão arterial média do grupo padrão era 31,5% superior ao início da infusão. No grupo tratado com barbexaclone — nos animais tratados com barbexaclone por via endovenosa observamos, durante a infusão de cardiazol, uma hipertensão arterial que persistia até quando interrompíamos a infusão.

Cardiazol	B(IV)	B(IP)	B(VO)
31,5%	19,0%	15,8%	56,0%

Tabela 2 — Variação do valor da pressão arterial média no momento da convulsão induzida por cardiazol, após tratamento com barbexaclone. Legenda: B, barbexaclone; IV, intravenoso; IP, intraperitoneal; VO, via oral.

A hipertensão atingia neste momento 19% do valor inicial, enquanto que no grupo no qual a administração da substância anticonvulsivante foi feita por via intraperitoneal, esta hipertensão foi de 15,8%. Em seguida à interrupção da infusão venosa, esta hipertensão diminuía, sem que voltasse, na maioria das vezes, a atingir os valores da pressão arterial média observados antes da administração do barbexaclone. Nos grupos 4 e 5, a pressão arterial média só se elevou durante a administração de cardiazol em 24% no grupo 4 e 56% no grupo 5.

Variação do limiar convulsivo ao cardiazol — tanto o barbexaclone quanto o fenobarbital elevaram de forma significativa o limiar convulsivo ao cardiazol (Tabela 3). Devido à hipertensão registrada durante a administração venosa e intraperitoneal do barbexaclone e como estas vias não são utilizadas clinicamente, não foi computado o limiar convulsivo destes grupos.

Grupo	Substância	Limiar convulsivo ao Cardiazol	Elevação
1	Controle	66,0 ± 8,3 mg/kg	—
4	Fenobarbital 3 mg/kg (VO)	98,8 ± 10,08 mg/kg	49,7%
5	Barbexaclone 3 mg/kg (VO)	111,2 ± 12,75 mg/kg	70,0%

Tabela 3 — Efeito do tratamento com fenobarbital e com barbexaclone sobre o limiar convulsivo ao Cardiazol.

COMENTARIOS

O fenobarbital, classicamente utilizado no tratamento crônico da epilepsia, apesar da proteção oferecida, produzia depressão motora e da vigiância indesejável no paciente crônico. Pesquisadores já tinham procurado contornar este efeito colateral, não sendo nova a associação do fenobarbital com estimulantes do sistema nervoso, como a cafeína, a efedrina, a anfetamina e a metanfetamina⁴. O barbexaclone despertou nosso interesse por sua molécula ser construída pelo ácido feniletilbarbitúrico associado a um estimulante central, o L-1-ciclohexil-e-metilaminopropano. O estudo de sua farmacologia³ comprovou sua eficácia como agente anticonvulsivo, evidenciando não só sua rápida distribuição ao tecido cerebral³, maior que a do fenobarbital⁵, como também a uniformidade de sua ação, por várias horas, permitindo longa proteção à convulsão, sem o inconveniente da sonolência provocada pelo fenobarbital^{4,6}.

Nossos resultados, obtidos em experiências agudas, demonstraram ter o barbexaclone poderosa ação anticonvulsiva, semelhante à do fenobarbital, quando estas duas substâncias eram administradas em doses semelhantes. O barbexaclone, entretanto, determinou menor depressão motora quando foi injetado por via intraperitoneal em camundongos, que o fenobarbital. O tratamento prévio dos ratos com barbexaclone não determinou alterações eletrencefalográficas significativas em relação ao padrão. A pequena depressão observada foi mais nítida na região frontal que na parietal, não sendo observada nas estruturas profundas, evidenciando a ação eminentemente cortical do barbexaclone, semelhante ao fenobarbital

Durante a infusão venosa do cardiazol observamos, nos animais previamente tratados com barbexaclone, numerosos surtos de complexos ponta-onda corticais, que evoluíram para o traçado convulsivo tipo grande mal. Esta repetição de surtos provavelmente determinada por uma ação cortical do barbexaclone, repercutiu sobre o limiar convulsivo, provocando sua elevação. A administração venosa do barbexaclone causou súbita hipertensão arterial que iniciava no começo da infusão e cessava imediatamente quando a interrompíamos, voltando a pressão arterial aos níveis anteriores à infusão do barbexaclone.

Não sendo a via endovenosa indicada clinicamente, e sim a via oral, não nos detivemos no estudo da origem desta hipertensão. Na administração oral este fato não foi observado, tendo mesmo o barbexaclone protegido o rato contra a hipertensão observada durante a infusão do cardiazol.

Não houve diferença significativa ($p < 0,01$) entre os limiares convulsivos dos dois grupos estudados, desde que este limiar fosse calculado duas horas após a administração dos dois agentes anticonvulsivos, este fato não foi observado, possivelmente podendo ser atribuído à melhor absorção do barbexaclone e melhor distribuição cerebral que o fenobarbital³. O barbexaclone, ao fim de uma hora, tem ação anticonvulsiva maior que o fenobarbital e igual ao fim de duas horas, provavelmente devido à maior e mais demorada permanência do barbexaclone no sangue³. As doses das duas substâncias que elevaram o

limiar convulsivo do cardiazol de 50% foram comparadas. A potência anticonvulsiva do barbexaclone, em comparação com a do fenobarbital, é de 1,4. Considerando-se que 100 mg de barbexaclone contêm somente 59,93 mg de ácido feniletilbarbitúrico, podemos dizer que em doses iguais o barbexaclone é mais potente que o fenobarbital na proteção de fenômeno convulsivo.

Podemos concluir que: 1) o barbexaclone deprime menos que o fenobarbital a atividade motora do camundongo, administrado pela mesma via (IP); 2) o barbexaclone deprime menos a atividade elétrica cerebral do rato que o fenobarbital; 3) o barbexaclone eleva significativamente o limiar convulsivo do cardiazol; 4) tendo em vista sua composição molecular, na mesma dose, o barbexaclone é um agente anticonvulsivo mais potente que o fenobarbital; 5) a relação entre a potência anticonvulsiva do barbexaclone e do fenobarbital é de 1,4; 6) o barbexaclone não deve ser administrado por via endovenosa.

RESUMO

Realizamos estudo comparativo entre a ação do barbexaclone e do fenobarbital sobre o padrão eletrencefalográfico, sobre o limiar convulsivo em ratos submetidos à infusão venosa contínua de cardiazol à razão de 4 mg/kg/min e sobre a atividade motora do camundongo. Observamos que o barbexaclone deprimiu menos a atividade motora que o fenobarbital. O barbexaclone não alterou o padrão eletrencefalográfico do rato, e sua atividade anticonvulsiva foi constatada pela elevação do limiar convulsivo de $66,0 \pm 8,3$ mg/kg para $111,2 \pm 12,75$ mg/kg, elevação esta equivalente àquela produzida por 3,0 mg/kg de fenobarbital. Como a relação entre as doses anticonvulsivantes é de 1:1,4 e em 100 mg de barbexaclone há apenas 60 mg de ácido feniletilbarbitúrico, concluímos que o barbexaclone produz efeito anticonvulsivo equivalente ao do fenobarbital, com menor alteração da atividade motora.

SUMMARY

The effect of barbexaclone on the electroencephalogram, on the motor activity and on experimental convulsions.

We made a comparative study between the action of barbexaclone and phenobarbital on the electroencephalographic pattern, on the convulsive threshold in rats submitted to continuous venous infusion of 4 mg/kg/min of cardiazol (CDZ) and on the motor activity on the mouse. The barbexaclone didn't alter the electroencephalographic pattern of the rat and its anticonvulsive activity was demonstrated by the increase of the convulsive threshold from 66.0 ± 8.3 mg/kg to 111.2 ± 12.75 mg/kg. This increase was similar to that produced by 3.0 mg/kg of phenobarbital. Because the relation between the anticonvulsive doses is of 1:1,4 and in 100 mg of barbexaclone there are only 60 mg of phenylethylbarbituric acid, we conclude that barbexaclone has an equivalent anticonvulsive effect as phenobarbital, with less alterations of the motor activity.

REFERÊNCIAS

1. BECKER, B. — Erfahrungen mit dem Antiepileptikum Maliasin. Med. Welt 19:577, 1968.
2. BEYER, L. & JOVANOVIÉ, U. J. — Elektrencephalographische und klinische Korrelate bei Aufwachepileptikern mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Probleme. Nervenarzt 37:333, 1966.
3. HAAS, H. — Der Wirkungsmechanismus des L-1-cyclohexyl-2-methylaminopropan-5,5-phenylaethylbarbiturats und seine Eignung als Antiepilepticum. Arzneim-Forsch. (Drug Res.) 13:613, 1963.
4. KRÜGER, H. J. & SCHWARZ, H. — Klinische Mitteilung zur Epilepsie-Therapie mit Maliasin. Med. Welt 14:690, 1965.
5. PENIN, H. — Wirkung und Indikation eines neuen Antiepilepticums. Dtsch. med. Wochschr. 36:1683, 1964.
6. TCHICALOFF, H. M. & PENNETTI, F. — La Maliasine, nouvel anticonvulsivant. Med. Hyg. 927:1198, 1970.

Departamento de Farmacologia e Terapêutica Experimental do Instituto de Ciências Biomédicas — Universidade Federal do Rio de Janeiro — Ilha Universitária — Rio de Janeiro, RJ — Brasil.