

## ENSAIO CLÍNICO COM UM NOVO ANTI-EPILEPTICO (BARBEXACLONE)

*JOSÉ HERMINIO BRAGATTI \**  
*GERDA HORN CALEFFI \*\**  
*FLAVIO JOSÉ PRENNA \*\*\**

O tratamento sintomático da epilepsia em bases científicas tem seu início em 1853, com Sir Charles Locock, que usou os brometos no controle das crises. Desde então tem sido prosseguida a busca do anti-epiléptico ideal que deveria ser uma droga capaz de atingir todos os tipos de epilepsia, provocando supressão das crises, sem desencadear efeitos colaterais ou tóxicos. Na realidade este propósito não foi atingido. Até alguns anos atrás as drogas em uso eram divididas em: drogas anti-convulsivas e drogas anti-Pequeno Mal.

No primeiro grupo tem lugar de destaque o fenobarbital, considerado por alguns como o anti-convulsivo de maior expressão. Agindo principalmente ao nível das sinapses onde bloqueia a transmissão da descarga epileptogênica, ele é particularmente útil nas crises em que o fenômeno convulsivo se faz através de cadeias multisinápticas. Deste fato decorre sua indicação máxima nas crises de Grande Mal, crises focais e crises mioclônicas. Seu uso, no entanto, é limitado pelo efeito colateral mais importante que é a sonolência. Em doses terapêuticas ideais, de 100 a 300 mg, fracionadas durante as 24 horas, o fenobarbital induz sonolência que obriga à interrupção ou modificação do tratamento. Mesmo doses de 100 mg, isoladas, dadas à noite, a pessoas sensíveis, provocam um despertar difícil com embotamento sensorial, mal estar e cefaléia. Deste fato, surgiu a idéia de associá-lo à drogas estimulantes, capazes de eliminar estes efeitos colaterais, como a cafeína e ortedrine, entre outras<sup>7,9</sup>. Estas associações mostraram também um efeito protetor, maior que o próprio fenobarbital puro, contra as crises noturnas ou do despertar<sup>11</sup>.

Por outro lado, as drogas excitantes do sistema nervoso central (SNC) por um mecanismo ainda não bem esclarecido, apresentam resultados positivos como medicação anti-Pequeno Mal<sup>7,9</sup>. Se levarmos em conta que no tratamento das ausências as drogas classicamente usadas, como a trimetadione ou a etosuccimida, devem ser associadas à anti-convulsivos, pois elas podem favorecer o desencadeamento de crises de Grande Mal, o emprego da associação fenobarbital mais estimulante está duplamente indicado<sup>6</sup>.

---

Professor responsável pela disciplina de Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (F.U.R.G.), Neurologista e Eletrencefalografista do Hospital Psiquiátrico São Pedro (Porto Alegre, RS); \*\* Neurologista e Eletrencefalografista do Hospital Psiquiátrico São Pedro; \*\*\* Neurologista do INPS.

O presente trabalho é uma experimentação clínica com uma substância nova, obtida pela combinação do ácido feniletilbarbitúrico com um excitante do SNC, o ciclohexilmetilaminopropano, formando uma condensação molecular em que o primeiro participa em proporção de aproximadamente 60% e o segundo, de 40%. O sal é também chamado barbexaclone e será citado neste trabalho como  $M_1^*$ . A droga é apresentada por vários autores que já a estudaram, sendo indicada no Grande Mal, crises focais e mioclônicas, com especial destaque no Grande Mal noturno e nas crises do despertar, com os efeitos do barbitúrico antagonizados pelo estimulante; ela atua também no pequeno mal seja como supresor das ausências, seja como protetor nas convulsões que podem estar associadas ou serem provocadas<sup>1,2,7,8,10,12</sup>.

#### MATERIAL E MÉTODO

Nossa casuística compreende 48 pacientes, 17 do sexo feminino e 31 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 5 e 65 anos. O tempo de avaliação para cada caso variou entre 3 e 15 meses. Procuramos reunir pacientes com epilepsia grande mal, com crises em vigília e sono (incluindo neste último grupo, também as crises do despertar) e pacientes com crises focais, puras ou com generalização. Como houvesse em muitos casos formas mistas de epilepsia, o levantamento dos resultados foi efetuado, levando em conta o número de crises de cada tipo, ou seja: grande mal (vigília), 23 casos; grande mal (sono) 17; focais, 7; pequeno mal, 8 (mioclônico, 4; picnoléptico, 3; propulsivo, 1); psicomotoras, 6; mioclônicas, 3; vegetativas, 3.

O critério mais importante usado na seleção dos pacientes foi o da gravidade dos casos. Todos eles apresentavam crises refratárias a outros tratamentos, ou crises frequentes, em número superior a duas por mês.

As doses de  $M_1$  usadas variaram de 100 a 600 mg por dia que foram, ou acrescentadas à medicação<sup>1</sup> em uso, ou substituíram o barbitúrico ou ainda foram administradas isoladamente nos casos que estavam sem tratamento. Todos os pacientes fizeram um eletrencefalograma (EEG) que, quando possível foi repetido após 3 e 6 meses de tratamento. Em todos foi feito hemograma ao fim de 30 dias; em alguns este exame foi repetido ocasionalmente.

Os resultados foram avaliados da seguinte maneira: ótimo, controle completo das crises; bom, com redução das crises, de 50 à 100%; regular, com redução das crises, de 25 à 50%; nulo com redução das crises, de 0 à 25%; piora com aumento do número de crises.

#### RESULTADOS

*Crises de grande mal (em vigília)* — Em 23 pacientes encontramos crises de grande mal (em vigília) e os resultados foram: ótimos em 12 (52,17%); bom em 5 (21,73%); regular em 2 (8,69%); nulo em 2 (8,69%); piora em 2 (8,69%). Vemos que a supressão das crises foi atingida em 52,17%, praticamente não diferindo da média apresentada pelos autores que já usaram o  $M_1$ <sup>2,8,10</sup> e que encontraram em média 51,9% de resultados ótimos. Nossos resultados ficam ainda mais realçados pelo fato de que todos os pacientes eram "maus casos"; 56,52% deles permaneceram com alguma outra medicação associada.

*Crises de grande mal relacionadas ao sono* — Incluímos neste grupo as crises durante o sono e logo após o despertar. Foram selecionados 17 pacientes, com os seguintes

\* Barbexaclone — Maliasin, Knoll S.A. Produtos Químicos Farmacêuticos.

resultados: ótimo em 9 (52,94%); bom em 4 (23,52%); regular em 1 (5,88%); nulo em 3 (17,64%), não havendo piora em caso algum. Os resultados mostraram ser semelhantes aos do grande mal de vigília e também da média dos autores que foi de 51,67%. Dos 17 casos, 14, ou seja 82,35%, foram mantidos com medicação associada, principalmente hidantoinatos.

*Crises focais* — Foram selecionados 7 casos de crises focais puras ou focais com generalização, desde que a manifestação focal tenha sido suficientemente importante para ser individualizada. Corresponhem às crises de grande mal com aura claramente definida como fenômeno cortical focal. Os resultados obtidos foram: ótimo em 3 (42,85%); bom em 3 (42,50%); regular em 1 (14,28%); não havendo casos de resultados nulos ou piora. Vemos que os dados são inferiores aos de grande mal. O resultado contudo é discutível pela pequena mostragem e sugere a continuação da observação nas crises focais.

*Crises de pequeno mal* — Tivemos 8 casos de pequeno mal associado a outras formas de epilepsia. Destes, 3 eram pequeno mal picnoléptico, 4 de pequeno mal mioclônico e um de pequeno mal propulsivo. Os resultados englobados, foram: ótimo em 2 (25%); bom em 2 (25%); regular em nenhum; nulo em 3 (37,5%); piora em 1 (12,50%). Conclue-se, apesar da mostragem pequena, que o  $M_1$  pode ser utilizado no pequeno mal, tanto como medicação acessória, como droga capaz, em alguns casos, de suprimir ou diminuir as manifestações clínicas. Os dois casos de controle completo foram de pequeno mal mioclônico.

*Crises mioclônicas* — Separamos neste item crises caracterizadas por abalos mioclônicos isolados, sem perda da consciência, independente das crises de grande mal, se bem que todos os 3 pacientes tivessem crises generalizadas associadas. Obtivemos os seguintes resultados: ótimo em 2 (66,66%); bom em 1 (33,33%). Os resultados mostram similitude com os obtidos no pequeno mal mioclônico e vemos novamente a atuação favorável do medicamento nas mioclonias.

*Crises psicomotoras* — Em 6 casos encontramos crises psicomotoras. Em nenhum dos pacientes foi obtido controle das crises. Apenas um terço melhorou com redução das crises, em 50%. Os restantes não responderam à terapêutica ou pioraram. Os resultados de maneira geral são desencorajantes para este tipo de epilepsia.

*Crises vegetativas* — Os 3 pacientes que apresentavam crises vegetativas foram separados com alguma reserva. Tratava-se de crises de cefaléia paroxística, "tonturas", "mal estar", "ameaças", acompanhando sempre outras formas de epilepsia, com EEGs paroxísticos e que mostraram melhora após a administração do medicamento. Um ficou livre dos sintomas e dois tiveram uma redução de mais de 50%.

*Efeitos tóxicos e colaterais* — O acompanhamento clínico e os hemogramas feitos em todos os pacientes um mês após o início da medicação, não revelaram alterações significativas. Concluimos, portanto, pela inexistência de efeitos tóxicos da medicação concordando com a observação de outros autores que testaram a droga anteriormente 1,2,3,7,8,10,12.

*Efeitos colaterais* — Foram registrados, em 12 dos nossos 48 pacientes, mas em apenas dois em intensidade suficiente para provocar a suspensão da droga. Destacamos como mais importante, a sonolência, encontrada em 6 casos. Na maioria das vezes este sintoma desapareceu com a continuidade da medicação, como costuma acontecer com outros anti-epilépticos. Foi o seguinte o nosso registro quanto aos efeitos colaterais: sonolência, 6; rash cutâneo, 3; insônia, 3; irritabilidade, 2; tremores, 1; tonturas, 1; náuseas e vômitos, 1; secura da boca, 1; ataxia, 1. Vemos que grande número de queixas são subjetivas e tendem a ser exageradas pelos pacientes, desde que cientes de participarem da observação de uma medicação nova. Finalmente queremos destacar que em 3 pacientes ocorreu nítida melhora do sensório, exteriorizada por diminuição da sonolência diurna e melhora das atividades intelectuais.

#### RESUMO

Foi experimentado um novo anti-epiléptico (barbexaclone) em 48 pacientes que apresentavam 67 tipos de crises, destacando-se o fato de que todos eram

casos considerados maus, seja pela intensidade das manifestações epiléticas, seja para refratariedade a outras medicações usadas. Os resultados, semelhantes a outros já publicados, podem ser considerados bons para a epilepsia tipo grande mal, tanto de vigília como de sono, e sugerem a continuação da observação para as crises focais. No pequeno mal, mesmo não sendo indicação de primeira linha, o medicamento tem excelente aplicação como coadjuvante, tanto por atuar na supressão das ausências como por anular efeitos convulsivantes das drogas anti-pequeno mal. Não foram registradas reações tóxicas e os efeitos colaterais, de pequena intensidade, desapareceram com a continuidade da administração na maioria dos casos.

#### SUMMARY

##### *Clinical trial with barbexalone, a new anti-epileptic agent.*

A new anti-epileptic agent (barbexalone) was tried in 48 patients suffering from epilepsy and presenting a total of 67 types of crises. All the patients were considered "bad cases" because either by the intensity of the epileptic manifestations or by their refractoriness to the usual medications. The results, similar to others already published, could be considered as good for grand mal epilepsy both for those convulsions occurring during either the sleeping or waking hours and suggest further observations in focal crises. Though not considered as a first line medication in petit mal seizures the drug gave excellent results when used as an adjuvant in the suppression of absences and the annulation of convulsant effects of some drugs used in petit mal. No toxic reactions were noted, and the side effects, which were never very intense, tended to disappear in the majority of cases with continued use of the drug.

#### REFERÊNCIAS

1. BAYER, L. & JOVANOVIC, U. J. — Correlaciones eletrencefalográficas e clinicas en epilepticos despiertos, teniendo en cuenta los problemas terapeuticos (versão castelhana). *Nervenarzt* 37:333, 1966.
2. CANGER, R. & WAHL, L. — Die Behandlung der Epilepsie mit Maliasin. *Nervenarzt* 39:476, 1968.
3. CESTARI, A. — Toxicidade aguda e crônica, tolerabilidade geral e atividade anticonvulsivante e narcótica de um novo derivado barbitúrico (Maliasin). Declaração fornecida pelo Instituto de Farmacologia e Terapia Experimental da Universidade de Bolonha, 20-07-1965.
4. DREYER, R. — Farmacoterapia de las epilepsias. *Documenta Geigy, Acta Clinica*, nº 12, 1971.
5. GASTAUT, H. & BROUGHTON, R. — Ataques Epiléticos. Versão castelhana. Editora Toray, Barcelona, 1974.
6. GASTAUT, H. — Epilepsias. Versão castelhana. Editorial Universitário, Buenos Aires, 1966.

7. HUEBECK, H. — Bericht ueber klinische Erfahrungen mit neuen Antiepileptikum. Fortschr Med, 86:276, 1968.
8. KRUEGER, H. J. & SCHWARTZ, H. — Klinische Mitteilung zur Epilepsie Therapie mit Maliasin. Med. Welt 14:690, 1965.
9. LIVINGSTON, S — Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas Publisher, Springfield (Illinois), 1972.
10. PENIN, H. — Wirkung und Indikation eines neues Antiepileptikum. Dtsch. Med. Wochr. 89:1683, 1964.
11. SCHMIDT, R. P. & WILDEN, B. J. — Epilepsy. Contemporary Neurology Series, F. A. Davies Co., Philadelphia, 1968.
12. TCHICALOFF, M. & PENETTI, F. — Le Maliasine, un nouvel anticonvulsivant, *Medicine et Hygiène* (Genève) 27:1198, 1970.

*Serviço de Neurologia e Eletrencefalografia — Andradas 1464, sala 150 — 90000 Porto Alegre — RS — Brasil.*