

## EFEITOS DO BARBEXACLONE NA SINDROME DE LENNOX-GASTAUT

*CLOVIS OLIVEIRA \**

*JOSE M. BRAS DE LIMA \*\**

*ISMAR FERNANDES \**

*LUIZA ALVES DURO \*\*\**

*CLAUDIO VIEIRA DA SILVA \*\*\**

Em 1935 Gibbs e Davis<sup>5</sup> chamaram a atenção para a ocorrência eletrencefalográfica do complexo ponta-onda de 1 a 5 c/s de frequência, que surgia quando um voluntário tornava-se inconsciente ao respirar nitrogênio. Em 1939, Gibbs e Lennox<sup>6</sup> distinguiram dois tipos de ponta-onda: o de 3 c/s, relacionado ao chamado pequeno mal verdadeiro e o de 2 c/s que foi denominado variante do pequeno mal. Em 1950, mediante um levantamento de 300 pacientes com ponta-onda de 3 c/s e 200 de 2 c/s, Lennox e Davis mostraram que, neste último tipo, existem certas características peculiares, tais como: falta de história familiar de epilepsia, convulsões que se iniciam na infância, lesões cerebrais evidentes, diminuição da inteligência quase exclusiva em crianças de pouca idade, atividade eletrencefalográfica de fundo muito lenta e prognóstico reservado. Desde então esta alteração clínico-eletrencefalográfica tem despertado tão grande interesse, que Henri Gastaut propôs que fosse o tema oficial do XIV Colóquio Europeu de Eletrencefalografia, onde, por sua sugestão, passou a ser conhecida pela denominação de síndrome de Lennox<sup>3</sup>; posteriormente passou-se a utilizar a designação eponímica de síndrome de Lennox-Gastaut<sup>4</sup>.

Nesta curiosa síndrome, uma das principais características é a rebeldia ao tratamento. Baseados em trabalho anterior<sup>11</sup>, utilizamos o barbexaclone, que é uma associação do ácido fenil-etil-barbitúrico e uma substância de leve efeito estimulante central, cuja designação química é L-1-ciclo-hexil-2-metil aminopropano (CHP). Em cada drágea de 100 mg há 59,93 mg de ácido fenil-etil-barbitúrico e 40,07 mg de CHP. Este ensaio surgiu das observações de nossos trabalhos anteriores onde, estudando crianças com crises convulsivas, verificamos três casos de síndrome de Lennox-Gastaut com resultados satisfatórios ao tratamento com barbexaclone.

### MATERIAL E METODOS

Foram selecionados 7 pacientes que vinham fazendo tratamento com diversos medicamentos, sem bons resultados e cujos critérios diagnósticos foram: crises epilé-

---

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto (Prof. Bernardo Couto): \* Prof. Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; \*\* Auxiliar de ensino da F.M. da U.F.R.J.; \*\*\* Médicos residentes do I.N.D.C.

ticas de diferentes tipos e difícil controle; alteração psíquica caracterizada por diminuição importante no rendimento intelectual (oligofrenia); alteração eletrencefalográfica, com ritmo lento e presença de ponta-onda lenta contínua ou em surtos (Tabelas 1 e 2).

A idade de início da doença variou de 3 meses a 7 anos, com média de 3 anos e 8 meses, semelhante à referida por diversos autores 1,9,10,11,12; 71,43% dos casos eram do sexo feminino e 28,50%, do sexo masculino, ao contrário do que foi registrado por vários autores 7,8,9,11. Os pacientes apresentavam diversos tipos de crises, havendo predominância das de ausência e de grande mal (24% cada), seguidas de crises tônicas, clônicas e acinéticas (12% cada); em menor número assinalamos crises adversivas, mioclônicas, temporais e enurese (Tabela 3). O tempo de tratamento variou de 3 a 29 meses, com média de 9 meses; excluindo os casos 1 e 2, teremos a média de 3 meses e 15 dias (Tabela 4). A dose do medicamento\* variou de 25 a 300 mg, com média geral de 203,57 mg (Tabela 4).

Os pacientes foram submetidos a exames de rotina, que constaram de hemograma, sorologia para lues (VDRL), glicemia, azotemia, exame sumário de urina e parasitológico de fezes. Os testes de avaliação do rendimento intelectual não foram realizados, pois a alteração psíquica era por demais marcante.

O número de crises era anotado pelos pais ou responsáveis pelos pacientes, após terem sido orientados quanto à característica de cada uma, exceto os casos 5 e 7, por nós acompanhados durante a internação dos mesmos na enfermaria.

As doses relatadas no item "Resultados" referem-se à quantidade utilizada em 24 horas e a data limite máxima de observação clínica para fins estatísticos foi de 30-10-1977.

## RESULTADOS

*Caso 1* — D.B.S., sexo feminino. Início dos sintomas aos 6 meses de idade. Foi introduzido o barbexaclone em 30-05-75 (aos 12 anos de idade). Nesta época a paciente apresentava cerca de 10 crises de pequeno mal por dia, do tipo acinética e ausência, uma crise tônica e clônica dimidiada à esquerda igualmente diária e cerca de duas crises grande mal por mês: até então usava 100 mg de difenilhidantoina e 300 mg de fenobarbital. Após 29 meses de tratamento com uma dose média de 300 mg de barbexaclone e 200 mg de fenobarbital, passou a ter cerca de uma crise tipo pequeno mal diária e uma crise grande mal mensal, havendo redução de 90 e 50%, respectivamente, na frequência das crises, sendo que atualmente as crises de pequeno mal consistem exclusivamente de ausências.

*Caso 2* — A.L.S., sexo masculino. Início dos sintomas aos 7 anos de idade. Foi introduzido o barbexaclone em 26-02-75 (aos 13 anos de idade). Nessa época apresentava cerca de 5 crises de variantes do pequeno mal por dia, com ausência associada a mioclonias de pálpebras e de grande mal, na frequência de uma por semana; até então usava 100 mg de fenobarbital, 2,5 mg de nitrazepan e 900 mg de trimetadiona.

---

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

Caso	Registro	In. doe.	Id. pac.	Ant. fam.	Ant. pat.	Alt. neur.
1	21.858	6m.	12a.	Não	Não	Não
2	24.585	7a.	13a.	Não	parto prematuro aos 7 meses em morte aparente	Não
3	6.403	7m.	16a.	Não	parto a forceps, em morte aparente	Monoparesia braquial esquerda
4	21.937	2a. 8m.	7a.	Filha adotiva	?	Não
5	29.344	5a.	14a.	Não	Não	Não
6	30.837	3a.	25a.	Tia epiléptica	Não	Não
7	30.937	3m.	8a.	Tia epiléptica	asfixia "neonatorum".	Não

Tabela 1 — Quadro geral do material. *Legenda: In. doe.* = início da doença; *Id. pac.* = idade dos pacientes ao iniciar a medicação; *Ant. fam.* = antecedentes familiares; *Ant. pat.* = antecedentes patológicos; *Alt. neur.* = alterações neurológicas; *a.* = anos; *m.* = meses.

Caso	Alt. rad.	Alt. psiq.	ponta-onda	crises
1	E.T.S.C.	olig.	C.B.D.	clônica E., tônica E., ausência e acinética.
2	E.T.S.C.	olig.	B.D., em surtos	ausência, clonia de pálpebras, G.M.
3	microcefalia, hipoplasia difusa do crânio	olig.	C.B.D.	ausência, tônica e G.M. noturno.
4	Não	olig.	C.B.D., mais em área occipital.	acinética, adversiva, ausência, mioclonia facial e enurese
5	Não	olig.	C.B.D., mais em área posterior.	acinética, ausência e G.M.
6	Não	olig.	C.B.D.	clônica d, ausência, temporal e G.M.
7	Não	olig.	C.B.D.	ausência, tônica e clônica d, G.M.

Tabela 2 — Quadro geral do material. Legenda: Alt. rad. = alteração radiológica; Alt. psiq. = alteração psíquica; E.T.S.C. = estrabismo transversa da sutura coronária; olig. = oligofrenia; C. = contínua; B. = bilateral; D. = difusa; E. = esquerda; d. = direita; G.M. = grande mal.

Tipo de crise	Nº de casos
Ausência	6(24%)
Tônico-clônica generalizada	6(24%)
Clônica	3(12%)
Tônica	3(12%)
Acinética	3(12%)
Adversiva	1(4%)
Mioclônica	1(4%)
Temporal	1(4%)
Enurese	1(4%)

Tabela 3 — Tipos de crises observadas.

Caso	Tempo	Dose
1	29m.	300mg
2	15m.	200mg
3	5m.	200mg
4	3m.	25mg
5	3m.	300mg
6	4m.	200mg
7	3m.	200mg

Tabela 4 — Tempo de tratamento e doses médias diárias

Após 15 meses de tratamento com uma dose média de 300 mg de barbexaclone, passou a ter cerca de uma crise pequeno mal por dia e controle total das crises tipo grande mal, havendo redução de 80 e 100%, respectivamente, na frequência das crises.

*Caso 3* — L.H.C., sexo feminino. Início dos sintomas aos 7 meses de idade. Foi introduzido o barbexaclone em 30-05-77 (aos 16 anos de idade). Nessa época apresentava cerca de 7 crises de pequeno mal por dia, tipo ausência, e crises tônicas de grande mal em número de duas por dia; até então usava 300 mg de fenobarbital, 4 mg de clonazepan, 250 mg de primidona e 500 mg de etosuccimida. Após 5 meses de tratamento com uma dose média de 200 mg de barbexaclone e 200 mg de fenobarbital, passou a ter cerca de uma crise de pequeno mal por dia, do tipo ausência e 4 de grande mal por mês, havendo redução de 90% tanto do pequeno, quanto do grande mal.

*Caso 4* — S.R.F., sexo feminino. Início dos sintomas aos 2 anos e 8 meses. Foi introduzido o barbexaclone em 04-07-77 (aos 7 anos de idade). Nessa época apresentava uma crise de ausência diária, usando 750 mg de etosuccimida, 1 mg de clonazepan e 100 mg de fenobarbital. Após 3 meses de medicação com uma dose de 25 mg de barbexaclone, houve controle das crises.

*Caso 5* — M.P.S., sexo masculino. Início dos sintomas aos 5 anos de idade. Foi introduzido o barbexaclone em 08-07-77 (aos 14 anos de idade). Nessa época apresentava cerca de 10 crises tônicas por dia, uma de grande mal por noite e uma vespertina por semana; até então usava 200 mg de fenobarbital e 100 mg de difenilhidantoína. Após 3 meses de tratamento com uma dose média de 300 mg de barbexaclone associada a 750 mg de acetazolamida, passou a apresentar duas crises tônicas diárias e controle do grande mal vespertino, não havendo redução nas crises noturnas de grande mal. Houve uma redução de 90% nas crises tônicas e 12% nas de grande mal. Este paciente necessitou internação para controle das crises.

*Caso 6* — M.J.M., sexo feminino. Início dos sintomas aos 3 anos de idade. Foi introduzido barbexaclone em 21-06-77 (aos 25 anos de idade). Nessa época apresentava uma crise de ausência por dia; tinha também crises clônicas e temporais, estas manifestando-se sob a forma de impressão de estar vendo vultos como se fossem fantasmas. Aos 11 anos de idade passou a ter crises de grande mal, nos dias de fluxo menstrual. Até então fazia uso de 100 mg de fenobarbital. Após 4 meses de tratamento com uma dose média de 100 mg de barbexaclone e 50 mg de fenobarbital, houve controle de todos os tipos de crises, exceto as de grande mal, que se manifestam atualmente na frequência de uma crise por mês (redução de 80%).

*Caso 7* — F.D., sexo feminino. Início dos sintomas aos 3 meses de idade. Foi introduzido o barbexaclone em 14-07-77 (aos 8 anos de idade). Nessa época tinha crises de pequeno mal, representadas por ausências, e crises tônicas e clônicas dimidiadas à direita; tinha também crises de grande mal. As crises de pequeno mal ocorriam na frequência de 20 por dia e, as de grande mal, uma a duas diariamente. Estava, até então, utilizando 750 mg de etosuccimida. Após associar o barbexaclone com a etosuccimida houve piora no quadro epiléptico. Retiramos então a succimida e introduzimos 750 mg de acetazolamida associada a 200 mg de barbexaclone; com essa associação, houve redução na frequência do pequeno mal para duas crises ao dia e do grande mal para cerca de 7 por mês, havendo redução na frequência das crises de 90 e 77%, respectivamente. Esta paciente foi por nós acompanhada durante a internação.

#### DISCUSSÃO

O barbexaclone, em nossa casuística, apresentou melhores resultados nos casos de pequeno mal, com redução na frequência média das crises de 12,92 para 3,58 por dia, representando 91,43% de redução. Nas formas de grande mal, a redução foi de 9,02 para uma crise no período de 15 dias, com melhora de 68,16%.

Os exames de rotina citados foram todos normais, exceto em relação às radiografias de crânio dos casos 1 e 2 nos quais existia estriação transversa da sutura coronária, enquanto que o caso 3 tinha microcefalia e hipoplasia difusa do crânio. Todos os pacientes eram oligofrênicos. Os casos 2, 3 e 7 tinham antecedentes relativos a parto distóxico.

Quanto ao tratamento é importante ter em mente que não existe horário ou dose fixa, mas sim dose e horário de cada paciente. A fim de conseguirmos esse objetivo, necessário se torna explicar aos pais dos pacientes, ou seus responsáveis, a natureza da doença e como devem comportar-se em relação aos doentes. A matrícula em escolas especializadas deve ser incentivada. Contra-indicamos formalmente confinar esses pacientes em suas residências como se fossem pessoas inúteis. O período de internação, quando necessário, deve ser o mais reduzido possível.

Quanto à dose, não devemos aumentá-la de forma indiscriminada. Ao atingir a faixa de 300 mg e não havendo controle das crises, o caso deve ser revisto, procurando-se observar os horários das crises e adaptando as tomadas da medicação de acordo com tais horários. Como exemplo, citamos o caso 7, no qual as crises, até então rebeldes, foram controladas após esse tipo de estudo ter sido feito: inicialmente, o paciente apresentava crises durante todo o transcorrer do dia, principalmente durante o sono: foi medicado com 100 mg de barbexaclone às 8 e às 20 horas: a partir de então as crises passaram a surgir entre 10 e 14 horas, havendo as vezes até 3 crises de grande mal num só dia. Fizemos, então, o seguinte esquema: 50 mg de barbexaclone ao acordar, 50 às 10 horas, 25 às 12 horas, 25 às 16 horas e 50 mg ao deitar; assim, as crises foram controladas. O barbexaclone começa a atuar 30 minutos após a ingestão por via oral, atingindo o nível terapêutico máximo após duas horas, permanecendo atuante por cerca de 4 a 6 horas. Ao tomar uma dose ao acordar (8 horas), o paciente começa a ficar protegido a partir de 10 horas até cerca das 14 horas; com a dose das 10 horas, às 12 ocorria reforço no nível plasmático que possivelmente estava decaindo; com isso, o paciente ficará protegido até cerca de 18 horas, quando a dose tomada às 16 horas inicia os seus efeitos e vai proteger o paciente até as 22 horas, quando a dose ingerida por volta de 20,30 horas está agindo; esta última dose deve ser um pouco maior, pois o paciente vai passar longo período sem um novo reforço terapêutico. Infelizmente estes dados obtidos são frutos de observação exclusivamente clínica, pois o ideal seria dosar o medicamento no plasma a fim de confirmar tal hipótese, o que ainda não nos é possível.

Portanto, voltamos a insistir que o ideal não é aumentar a dose indiscriminadamente, como ocorreu com a paciente S.R.F. (caso 4), em que a quantidade da medicação diária atingiu tal nível que a paciente dormia quase o dia todo, não conseguindo aprender as lições escolares, levando a que fosse desligada da escola. Ao iniciarmos o tratamento, tivemos como conduta reduzir gradativamente a medicação, até chegarmos à dose única diária de 25 mg de barbexaclone; com isso, obtivemos o controle das crises, voltando a paciente a frequentar a escola primária.

Um item especial é constituído pelas associações medicamentosas. Em nossa casuística, a associação do barbexaclone com etosuccimida sempre deu maus resultados, piorando as crises, não só em frequência como em intensidade. As associações com o clonazepan e/ou nitrazepan foram desfavoráveis, sendo frequente o aparecimento de excitação psico-motora ou depressão.

Alterações eletrencefalográficas		
Caso	Antes do tratamento	Após o tratamento
1	09-11-71: complexo ponta-onda lento, elevada voltagem, difuso, 2 a 4 c/s.	04-01-77: ritmo instável, 6 a 8 c/s, 40 a 80 microvolts, com descargas de 3 a 5 c/s, difusas.
2	29-01-73: complexo ponta-onda lento, 2 a 4 c/s, 100 a 200 microvolts, em surtos em áreas posteriores.	12-03-76: ritmo dominante lento, 4 a 6 c/s, com complexo ponta-onda, mais amplo a direita.
3	15-02-74: ponta-onda lenta, 2 a 4 c/s, elevada voltagem e difusa.	14-10-77: ritmo dominante de 12 a 25 c/s, 5 a 30 microvolts, difuso, com surtos 4 a 6 c/s de 20 a 80 microvolts.
4	07-01-74: ritmo mal estruturado em áreas occipitais, 2 a 4 c/s, com grupos heteromorfos de média voltagem.	04-05-77: ritmo dominante, 7 a 9 c/s, 20 a 70 microvolts, com surtos de 4 a 6 c/s, 40 a 100 microvolts à hiperpnéia.
5	18-05-76: ondas lentas, 2 a 3 c/s, polimorfos, amplas, difusa, bilateral, com predomínio em áreas posteriores.	19-09-77: ritmo dominante de 6 a 8 c/s, 20 a 40 microvolts, com surtos ocasionais de 4 a 6 c/s, difusos.
6	04-12-73: ritmo lento, ponta-onda de 2,5 c/s, difusa e bilateral.	21-07-77: ritmo dominante 10 a 12 c/s, 10 a 50 microvolts e surtos de 7 a 10 c/s.
7	10-08-77: ritmo dominante lento, 2 a 4 c/s, difuso e com ondas agudas difusas.	28-10-77: ritmo dominante de 4 a 6 c/s, com ondas agudas, difusas, mais a direita.

Tabela 5 — Evolução eletrencefalográfica.

Parece-nos melhor tentar a monoterapia, só partindo para as associações medicamentosas posteriormente, em caso de fracasso. Temos obtido bons resultados na associação com a acetazolamida e com o fenobarbital puro. Ainda não sabemos os motivos do sucesso ou do fracasso das associações, mas em virtude dos bons resultados da associação com a acetazolamida, somos levados a crer na possibilidade desta substância facilitar a passagem do barbexaclone através da barreira hemato-encefálica; tal questão está aberta para futuras pesquisas.

Chamamos a atenção para as melhoras eletrencefalográficas obtidas (Tabela 5).

Quanto aos efeitos colaterais, todos foram passageiros, sendo encontrada com maior frequência a excitação psico-motora (3 casos); tivemos ainda um caso de insônia, um de anorexia e um de desconforto gástrico. Acreditamos que a diminuta incidência dos efeitos colaterais deva-se a termos sempre iniciado a medicação em doses baixas, aumentando-as de forma lentamente progressiva, além de preferirmos a administração de pequenas doses, várias vezes ao dia. Lembramos ainda que, para evitar a insônia, é aconselhável orientar o paciente a tomar a medicação 2 a 3 horas antes de deitar-se.

Em conclusão, podemos afirmar que o barbexaclone é um medicamento de valor no combate à síndrome de Lennox-Gastaut. Seu uso deve ser feito com extremo cuidado, evitando-se as associações e as doses exageradas, observando-se cada paciente "per se", pois a distribuição das doses certas nos horários devidos favorece a que tenhamos bons resultados com efeitos colaterais mínimos.

#### RESUMO

A síndrome de Lennox-Gastaut, descrita como variante do pequeno mal em 1950 por Lennox e Gibbs, vem merecendo, desde então, interesse de diversos autores sobre os aspectos clínicos e eletrencefalográficos. Tem sido considerado como difícil o problema terapêutico desta síndrome. Não querendo propor medicação ideal para esta condição, os autores apresentam, neste trabalho, resultados satisfatórios com o uso do barbexaclone. Mostrando a eficácia terapêutica, são considerados como parâmetros as manifestações convulsivas, as alterações psíquicas e os dados eletrencefalográficos.

#### SUMMARY

##### *Effects of barbexaclone on Lennox-Gastaut syndrome.*

The Lennox-Gastaut syndrome has been a source of interest for many workers both from a clinical and electroencephalographic view point. Treatment has always posed problems. Without suggesting an ideal medication for this syndrome, the authors have obtained good results with barbexaclone. Taking into consideration the convulsive manifestations, psychic changes and electroencephalographic details as parameters the therapeutic efficacy of this drug was studied in seven cases.

## REFERENCIAS

1. BIOLLEY, D. — Epilepsie myoknétique de la première enfance avec pointe onde lente (syndrome de Lennox). *Acta. Neurol. Belgica.* 67:599, 1967.
2. DRAVET, CH. — Encephalopathie epileptique de l'enfant avec pointe-onde lente diffuse. Thèse, Faculté de Medecine de Marseille, 1965.
3. GASTAUT, H.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; TASSINARI, C. A.; RÉGIS, H. & DRAVET, CH. — Children epileptic encephalopathy with diffuse slow spike waves or Lennox syndrome. *Epilepsia* 7:139, 1966.
4. GASTAUT, H. & BROUGHTON, R. — Ataques Epilépticos. Versão castelhana. Ediciones Toray, Barcelona, 1974.
5. GIBBS, E. A.; DAVIS, A. & LENNOX, W. G. — The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 34:1133, 1935
6. GIBBS, F. A.; GIBBS, E. L. & LENNOX, W. G. — The influence of the blood sugar level on the wave and spike formation on the petit mal epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 41:1111, 1939.
7. LENNOX, W. G. — The petit mal epilepsies. *J.A.M.A.* 129:1069, 1945.
8. LENNOX, W. G. & DAVIS, J. P. — Clinical correlates of the fast and slow spike and wave electroencephalogram. *Pediatrics* 5:626, 1950.
9. LISON, M. P. — Síndrome de Lennox: atualização. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 29:428, 1971.
10. MASUKO, A. H. — Síndrome de West e síndrome de Lennox. *Ars Curandi (São Paulo)* 6:36, 1973.
11. OLIVEIRA, C.; FERNANDES, I.; LIMA, J. M. & MUSSE, R. — Ensaio clínico com barbexaclone nas epilepsias. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 35:68, 1977.
12. OLLER-DAURELLA, L. — Síndrome de Lennox y sus Diferentes Formas Clinico-Electroencefalograficas. *Expans ed.*, Barcelona, 1967.
13. SOREL, L. L'épilepsie myokinetic grave de la première enfance avec pointe-onde lente diffuse et son traitement: petit mal variant. *Rev. Neurol. (Paris)* 110:215, 1964.

*Instituto de Neurologia Deolindo Couto — Av. Venceslau Braz 95, Botafogo — 20000 Rio de Janeiro, RJ — Brasil.*