



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA AMITRIPTILINA COMO FÁRMACO ADJUVANTE NA PROFILAXIA DE CRISES EPILÉPTICAS.

Ítalo Emmanuel Lima Ferreira¹, Alexandre Magno da Nóbrega Marinho²

RESUMO

A eficácia da Amitriptilina como fármaco adjuvante na profilaxia de crises epilépticas, quando contraposta a um placebo, foi avaliada. A uniformização da terapia medicamentosa anticonvulsivante foi realizada, quando possível. Os pacientes com epilepsia farmacorresistente foram submetidos à aplicação das escalas QOLIE-31 e Seizure Severity Questionnaire. Os resultados preliminares mostraram a eficácia da amitriptilina como fármaco adjuvante na supressão de crises epilépticas e na melhora da qualidade de vida de pacientes com epilepsia. Contudo, a amostra avaliada não fornece subsídios suficientemente comprobatórios de que a amitriptilina deva, de fato, ser incluída como elemento terapêutico imprescindível para o tratamento medicamentoso da epilepsia, especialmente das farmacorresistentes.

Palavras-chave: Epilepsia; Farmacorresistência; Refratariedade.

THE EFFICACY OF AMYTRIPTILINE AS AN ADJUNCT DRUG IN THE PROPHYLAXYS OF EPILEPTIC SEIZURES

ABSTRACT

The efficacy of Amitriptyline as an adjunct drug in the prophylaxis of epileptic seizures was evaluated when opposed to a placebo. The standardization of anticonvulsant drug therapy was performed when possible. Patients with medically resistant epilepsy underwent the scales QOLIE-31 and Seizure Severity Questionnaire. The preliminary results showed the effectiveness of amitriptyline as an adjuvant drug in suppressing of epileptic seizures and in improving the quality of life of patients with epilepsy. However, the sample was evaluated and it doesn't provide sufficient evidentiary subsidies that amitriptyline should, indeed, be included as an essential therapeutic element for drug treatment of epilepsy, especially for those patients with medically resistant epilepsy.

Keywords: Epilepsy; Medically resistant; Refractoriness.

¹Aluno do Curso de Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina (UAM), UFPG, Campina Grande, PB, e-mail: italoelima@gmail.com;

²Professor Doutor do Curso de Medicina, UACM, UFPG, Campina Grande, PB, e-mail: nobrega74@yahoo.com.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Comissão de Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy* – ILAE), a epilepsia consiste em um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas disfunções cognitivas e biopsicossociais decorrentes disto. Requer a ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética (ENGEL JR., 2001).

De acordo com o ministério da Saúde-DataSUS, infere-se que, no Brasil, ocorrem 157.070 casos novos a cada ano (incidência de 100/1000.000 hab.) e 1.570.701 a 2.356.052 casos com epilepsia ativa (prevalência de 1%-1,5%), o que faz dela o transtorno neurológico crônico grave mais comum (GOMES, 2000).

Nos países desenvolvidos, a curva de incidência da epilepsia por idade mostra predomínio em crianças e idosos e, nos países em desenvolvimento, revela maior incidência em adultos jovens, fato que provavelmente reflete diferenças etiológicas (BENN, 2001). Enquanto nos países desenvolvidos predominam os distúrbios do desenvolvimento e as epilepsias idiopáticas na infância (ou seja, epilepsias decorrentes de susceptibilidade genética) e os processos degenerativos e vasculares da terceira idade, nos países em desenvolvimento as causas infecciosas e parasitárias contribuem com percentual significativo dos casos (GILLIAN, 2006). É mais frequente em pacientes do sexo masculino e nas classes socioeconômicas mais baixas (BEM, 2008)

Descargas neuronais excessivas e sincrônicas que caracterizam o fenômeno epilético podem ter origem em apenas um ponto do hemisfério cerebral (crises focais) ou uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). As crises focais podem, com a propagação da descarga, transformar-se em crises secundariamente generalizadas (JACOBY, 2008). Essas descargas neuronais excessivas e sincrônicas são provocadas por estímulo excitatório, mediado principalmente pelo glutamato (principal neurotransmissor excitatório) ou pela falta da inibição mediada pelo GABA (ácido gamaaminobutírico), um neurotransmissor inibitório (FISCHER, 2001)

Dentre as epilepsias, a forma clínica mais comum é a epilepsia mesial temporal (EMT). A esclerose mesial temporal é a lesão neuropatológica mais comumente associada à epilepsia do lobo temporal (LEITE E CAVALHEIRO, 1998). Ela normalmente consiste na infiltração glial densa do hipocampo, da amígdala e do úncus (GÓIS, 2008). Entre os fatores etiológicos envolvidos na ELT, incluem-se a atrofia hipocampal, tumores, displasias corticais, cistos e as malformações vasculares. Em adultos, a atrofia hipocampal é a causa mais frequente de ELT.

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da amitriptilina como fármaco adjuvante na profilaxia de crises epiléticas, contrapondo-a a um placebo. Pretende-se, a partir da criação de dois braços de pesquisa, um submetido à amitriptilina e outro ao placebo, avaliar como o estresse pode atuar como fator de disparo para as crises epiléticas. O trabalho também tem como objetivo investigar a ação antidepressiva da amitriptilina como fármaco de auxílio para a melhora da qualidade de vida de pacientes com epilepsia de difícil controle.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epilepsia

De acordo com a Comissão de Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*), a epilepsia consiste em um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas disfunções cognitivas e biopsicossociais decorrentes disto. Requer a ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética (ENGEL JR., 2001). Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade.

De acordo com o ministério da Saúde-DataSUS, infere-se que, no Brasil, ocorrem 157.070 casos novos a cada ano (incidência de 100/1000.000 hab.) e 1.570.701 a 2.356.052 casos com epilepsia ativa (prevalência de 1%-1,5%), o que faz dela o transtorno neurológico crônico grave mais comum (GOMES, 2000).

Dentre as epilepsias, a forma clínica mais comum é a epilepsia mesial temporal (EMT). A esclerose mesial temporal é a lesão neuropatológica mais comumente associada à epilepsia do lobo temporal (LEITE E CAVALHEIRO, 1998). Ela normalmente consiste na infiltração glial densa do hipocampo, da amígdala e do úncus. Entre os fatores etiológicos envolvidos na ELT, incluem-se a atrofia hipocampal, tumores, displasias corticais, cistos e as malformações vasculares. Em adultos, a atrofia hipocampal é a causa mais frequente de ELT (KANNER, 2010).

Tratamento da epilepsia

O tratamento clínico das epilepsias varia bastante. A monoterapia realiza um bom controle das crises em cerca de 70%-80% dos casos (GUERREIRO; PALMINI, 2000). Entretanto, em muitos casos, o uso da politerapia é uma opção. Entre as drogas mais usadas estão a carbamazepina (CBZ), a fenitoína (DPH), o valproato de sódio (VPA), o fenobarbital (PB), primidona (PRI), o clobazam (CLB) e o clonazepan (CLN). Fármacos novos, como a oxcarbazepina (OXC), e a lamotrigina (LTG) também vêm sendo usados, como opção de tratamento quando as drogas de "primeira escolha" falham, exceto em casos nos quais as novas DAEs já se tornaram medicações de primeira ou segunda escolha (GUERREIRO; GUERREIRO, 2000). A proporção de epilepsias farmacorresistentes é avaliada em 25%-30%. Dentre as epilepsias refratárias, a epilepsia do lobo temporal é a mais frequente em adultos (HALASZ, 2006).

Amitriptilina

A amitriptilina é um fármaco antidepressivo de amplo uso clínico e com boa tolerância medicamentosa, que pode suprimir a influência da depressão como fator de disparo das crises epiléticas. Pesquisas quanto ao seu uso em pacientes com epilepsia são limitadas devido ao temor de crises epiléticas. A incidência de crises na população que faz uso de antidepressivos em dose plena varia entre 0,1% e 4,0 %. Portanto, de forma geral, o uso de antidepressivos, quando usados nas doses recomendadas, tem pouca chance de produzir ou exacerbar crises, embora isso também não seja consenso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Realizar-se-á um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Há dois braços ativos: um grupo com recebimento de amitriptilina e outro com recebimento de placebo. Oculação (blinding):

1. O participante não sabe de que grupo participa;
2. O avaliador não sabe a que grupo pertence cada indivíduo;
3. Os comprimidos fornecidos aos pacientes serão semelhantes.

Local do estudo

O estudo será realizado no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), vinculado à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande, Paraíba.

População de estudo

Participaram do estudo os pacientes diagnosticados com epilepsia atendidos no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba.

Amostra

De acordo com os critérios de exclusão e de inclusão, foram selecionados para o estudo todos os pacientes diagnosticados com epilepsia atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

Os pacientes serão randomizados para dois grupos: tratamento adjuvante com amitriptilina (25mg) e recebimento de placebo, cada um contendo metade do total de pacientes selecionados.

Critérios de inclusão

O critério de elegibilidade foi o diagnóstico de epilepsia. Só foram válidos os dados obtidos de pacientes atendidos periodicamente no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

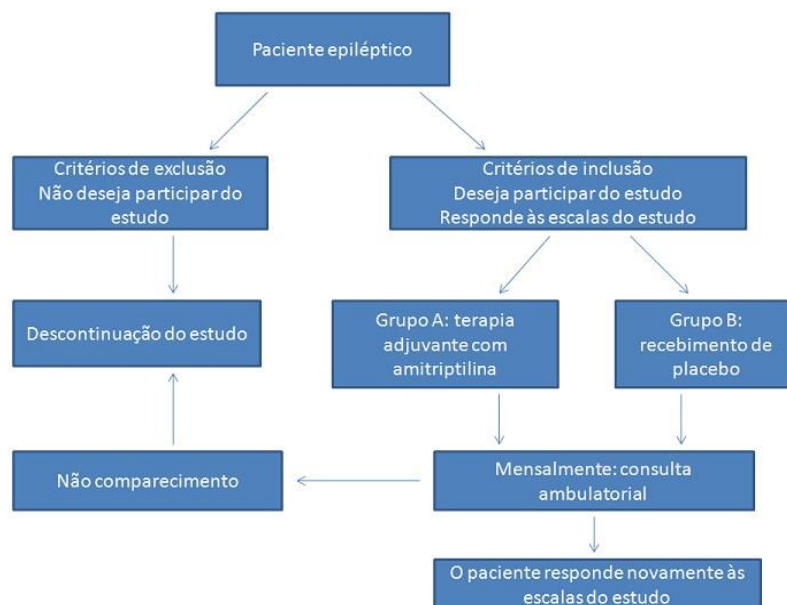
Critérios de exclusão

Pacientes com crises epiléticas únicas ou aqueles com crises não genuinamente epiléticas, ou ainda sem definição diagnóstica, foram desconsiderados para os fins deste estudo (ENGEL, 2004). Foram ser excluídos, também, os pacientes com contraindicação ao uso de amitriptilina – cardiopatia isquêmica, glaucoma etc. (ROOSE et al, 1998), além dos que não compareceram às consultas mensais previamente agendadas.

Cálculo – seleção da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no software online de domínio público Openepi versão 2.3.1 (Atlanta, GA). Foram utilizados como referência os dados encontrados em ensaio clínico usando perampanel versus placebo (FRENCH *et al.*, 2012), no qual se encontrou uma média de redução da frequência de crises de 34,5, $p = 00261$, para o grupo com recebimento do medicamento, e média de 21%, $p = 00158$, para o grupo com administração de placebo.

Para um poder de 95% e um nível de significância de 5%, seriam necessárias 54 pacientes para evidenciar esta diferença. Prevendo-se eventuais perdas pós-randomização, acrescentaram-se 15% ao total de pacientes, resultando em 62,1 ou aproximadamente 62 pacientes (31 para cada grupo). Foram selecionados apenas 12 pacientes, aleatoriamente submetidos à amitriptilina (sete) ou ao placebo (cinco).



Realização dos Testes

Todos os testes foram realizados por avaliadores treinados previamente ao início da coleta de dados. Os três testes a que os pacientes deverão ser submetidos são: QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy-31) e Escala de Gravidade de Crises (Seizure Severity Questionnaire).

Qualidade de Vida na Epilepsia (QOLIE-31)

O instrumento QOLIE-89 foi desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 1993 com o objetivo de medir a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pessoas com epilepsia. A abrangência de seus temas proporcionou avanços no entendimento de como as crises epiléticas afetam a vida das pessoas na percepção do estigma, na vergonha de apresentar uma crise em público, na sociabilidade, na inserção no mercado de trabalho. As formas abreviadas QOLIE-31 e 10 (CRAMER, 1998) foram empiricamente selecionadas dos 89 itens, baseando-se em questões relevantes da vida das pessoas afetadas por esse distúrbio.

No QOLIE-31 são avaliados os seguintes domínios: preocupação com as crises epiléticas, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos das drogas antiepiléticas (DAE), aspectos cognitivos e qualidade de vida global. A capacidade de avaliação de QV desta escala nos permite fazer estudos e comparações entre pacientes com controle total de crises (BOHNING) com aqueles com grande impacto em diferentes dimensões.

Escala de Gravidade de Crises

A escala de gravidade de crises (EGC) foi obtida a partir da adaptação cultural e da adaptação da Seizure Severity Questionnaire, composta por 28 questões, divididas em três domínios: aviso, fenômenos ictais e período de recuperação. A EGC mostra-se útil na avaliação da gravidade das crises do ponto de vista do paciente, além de explorar os efeitos sutis que ocorrem antes, durante e no período pós-crítico.

Uma percepção mais realista acerca dos fenômenos associados às crises permite ao paciente adequar seu estilo de vida ao tipo e gravidade de suas crises, bem como minimizar os efeitos negativos da imprevisibilidade e incerteza que permeiam estes distúrbios. Ela procura explorar minuciosamente, ainda, os fenômenos pós-críticos, ampliando as questões referentes à recuperação cognitiva, física e emocional.

Processamento dos dados

Os dados coletados seguiram o seguinte protocolo para armazenamento: primeiro foi feita a coleta dos dados, seguida da criação de um número base de acompanhamento do paciente com nove dígitos. Os seis dígitos iniciais fizeram referência ao dia da coleta no formato dia, mês, ano, cada um com dois dígitos. Os três últimos dígitos foram reservados à ordem de sequência em que foram realizados os testes. Desta forma, caso se tratasse do primeiro paciente do dia deve ser 001, se foi o segundo, 002 e assim sucessivamente. Ex: Paciente número 070912005. Sabe-se que o mesmo foi atendido pela primeira vez no dia 07/09/12 e que foi o 5º paciente do dia a fazer parte da amostra.

No dia primeiro de cada mês, todos os dados foram coletados do email e processados por um avaliador, previamente definido para tal, criando mensalmente dados preliminares do manejo e da evolução dos pacientes.

Os dados foram digitados em banco de dados específico criado no programa de domínio público Epi-Info 3.5.1 e no Medcalc versão 12.2.1.0 ou superior, em épocas e por pessoas diferentes. Após a digitação, os bancos de dados serão comparados. Testes de consistência e tabelas de distribuição de frequências das principais variáveis foram obtidos para correção de eventuais erros. No caso da constatação de inconsistências ou ausência de informações, os formulários foram consultados.

Análise de Dados

A análise estatística foi realizada pelos pesquisadores no Epi-Info 3.5.1 e no Medcalc versão 12.2.10, identificando os grupos como A ou B e quebrando-se o sigilo somente depois de obtidos os resultados.

As variáveis categóricas foram comparadas em tabelas de contingência utilizando-se os testes qui-quadrado de associação e exato de Fisher, quando pertinente. Foi calculada a razão de risco (RR) como medida de risco relativo, determinando-se seu intervalo de confiança de 95% (BECK). Ainda serão calculados os números necessários para tratar e obter um benefício (NNT) e o número necessário para tratar e obter um malefício (NNH) e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Em relação às variáveis

quantitativas contínuas com variâncias dessemelhantes, caso apresentassem distribuição normal, a comparação entre os grupos seria realizada com o teste *t de student* para amostras não pareadas (testes paramétricos). Caso se verificasse que a distribuição não é normal, foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

Aspectos éticos

Todos os pacientes submetidos aos estudos estavam esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa e com livre arbítrio para sua participação, ou não, na mesma. Os indivíduos estavam cientes de que qualquer dano sofrido poderia/pode e, de preferência, deveria/deve ser imediatamente comunicado a um dos avaliadores. Exemplo: reação adversa à amitriptilina não prevista na bula do medicamento.

Os pacientes que se encaixaram no perfil esperado da pesquisa e desejaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

RESULTADOS

Após a quebra do sigilo do estudo e do agrupamento dos dados, a análise estatística foi realizada pelos pesquisadores no Epi-Info 3.5.1 e no Medcalc versão 12.2.10, identificando os grupos como A (pacientes submetidos à amitriptilina) e B (pacientes submetidos ao placebo).

A avaliação foi feita de acordo com os resultados preliminares oriundos da aplicação mensal das escalas QOLIE-31 (qualidade de vida em Epilepsia) Escala de Gravidade de Crises (frequência e gravidades das crises epiléticas, verificadas em um mês, em pacientes em tratamento otimizado com anticonvulsivantes).

Devido à existência de variáveis quantitativas contínuas com variâncias dessemelhantes, a comparação entre os grupos A e B foi realizada com o teste *t de student* para o teste paramétrico, já que havia distribuição normal.

Para o grupo A (sete pacientes), isto é, para o grupo submetido à amitriptilina, houve melhora da qualidade de vida, com acréscimo de 17%, para uma confiabilidade de 95%, na pontuação total do teste QOLIE-31, merecendo destaque a elevação gradual da satisfação do paciente com a medicação de que fazia uso e redução da frequência com a qual se sentia triste e só.

Para o grupo B, submetido à medicação placebo, também houve melhora da qualidade de vida, com acréscimo de 6% na pontuação total do QOLIE-31. Não houve melhora considerável na sensação de tristeza e solidão dos pacientes. Um único paciente dos cinco inclusos neste grupo queixou-se de piora da qualidade de vida.

Na Escala de Gravidade de Crises, houve diminuição da frequência de crises em um mês. Para o grupo A, houve queda de 9% na frequência de crises; para o grupo B, de 4,5%. A gravidade das crises foi relatada por todos os pacientes, dos grupos A e B (pontuação total decaiu de ambos os grupos).

Não houve registro de eventos adversos ou de aumento da frequência de crises por diminuição do limiar convulsivante, condição teoricamente atribuída aos antidepressivos tricíclicos, desde que utilizados em doses altas (>50mg),

Depreende-se disto que a amitriptilina, preliminarmente, tem boa ação no tratamento de epilepsias de difícil controle, quando associada a fármacos tradicionalmente utilizados no arsenal terapêutico antiepilético. Contudo, a limitação do estudo reside no fato de que a amostra sobre a qual ele se sustentou ter sido bastante pequena quando comparada à calculada e tida como estaticamente confiável para a execução do projeto.

CONCLUSÃO

A amitriptilina parece ser um fármaco utilizável para o tratamento de epilepsias de difícil controle, provavelmente suprimindo o fator estresse para o disparo de crises epiléticas, quando em uso adjuvante com outras drogas inclusas na farmacopeia anticonvulsivante. Contudo, há necessidade de mais estudos, aplicados em uma amostra maior de pacientes, com mais intensa uniformização da medicação associada à amitriptilina para a profilaxia das crises.

AGRADECIMENTOS

À coordenação técnica e administrativa do PIVIC/UFCG;

À corpo clínico e às enfermeiras e técnicas de enfermagem do HUAC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, GA; MIDDLETON, E; JACOBY, A; DEFALLA, B; YOUNG, C; SMITH, DF; CHADWICK, DW. (1994) Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse events scale. *Epilepsia* 35(Suppl. 7):80.
- BECK, A. T.; BEAMESDERFER, A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, v. 7, n. 0, p. 151-169, 1974.
- BECK, AT; STEER, RA; BALL, R; RANIERI, W. Comparison of Beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67:588–597.
- BEN, E; BITON, V; JATUZIZ, D; ABOUL, B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308–17.
- BERG, AT; BERKOVIC, S; BRODIE, M; BUCHHALTER J; CROSS H, EMDE, W; et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-85.
- BOHNING, D; BOHNING, W; HOLLING, H. Revisiting Youden's index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies. *Stat Methods Med Res* 2008;17:543–54.
- CRAMER, JA; PERRINE, K; DEVINSKY, O; BRYANT, L; MEADOR, K; HERMANN, B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998; 39:81–8.
- ENGEL, JR; WIEBE, S; FRENCH, J; et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 538-547.
- FISHER, RS; EMDE, W; BLUME, W; ELGER, C; GENTON ,P; LEE, P; et al. Epileptic seizure and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and International Bureau of Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(4):470-2.
- FRENCH, Jacqueline A. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures Randomized phase III study 304. *Neurology*, v. 79, n. 6, p. 589-596, 2012.
- GILLIAM, FG; HERMANN, BP; MEADOR, KJ; VAHLE, V; KANNER, AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 5:399–405.
- GÓIS, JO. Epilepsia de lobo temporal com hipotrofia hipocampal: funções neuropsicológicas, qualidade de vida e adequação social. 2010. 167. Dissertação de Mestrado - Universidade de São Paulo. São Paulo.
- HALASZ, P; KALVIAINEN, R; MAZURKIEWICZ, M; DOTY, P; HEBERT, D; SULLIVAN, T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50:443–53.
- JACOBY, A; BAKER, GA. (2008) Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 12:557–571.
- KANNER, A; SOTO, A; GROSS, H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004; 62:708-13.
- KWAN, P; ARZIMANOGLU, A; BERG, AT; et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.