

LACOSAMIDA COMO TERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

LACOSAMIDE AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFICULT-TO-CONTROL EPILEPSY

Clariana N. Oliveira¹, Antônio de Souza Andrade filho², E. S. Santos³

RESUMO

Epilepsia é a doença neurológica crônica mais comum no mundo, com prevalência de 1 a 2% e pode ter consequências físicas, sociais e emocionais. Dessa forma, a Lacosamida vem atuando como terapia adjuvante no controle das crises convulsivas e portanto, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Objetivo: Avaliar a efetividade da Lacosamida (100mg, 200mg e 400mg) no tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia de difícil controle. Metodologia: Trata-se de um estudo intervencionista e longitudinal. Realizado na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia-Instituto do Cérebro (FNNIC), iniciado em Julho de 2016. A população amostral é aleatória, não probabilística e por conveniência. Foram selecionados 13 pacientes com crises convulsivas de difícil controle de um ambulatório especializado em epilepsia. A lacosamida foi associada às outras medicações de uso prévio as quais não sofreram modificações durante o estudo. A dose da droga foi aumentada conforme resposta clínica e tolerância. Resultados: Foram selecionados 13 pacientes, dos quais apresentaram os seguintes efeitos colaterais: 8 apresentaram tontura, 6 náuseas, 5 vertigem, 2 diplopia e 1 cefaléia. 4 não apresentaram nenhum efeito colateral. O esquema terapêutico variou de 100mg/dia a 400mg/dia. Observamos que a mediana das crises convulsivas apresentaram diminuição quando comparamos o período basal com o período de titulação e de manutenção. Quanto a dose utilizada, observamos que durante o período de titulação os pacientes que faziam uso de 100mg/dia apresentaram uma mediana de crises menor do que os pacientes que utilizaram a dose maior que 100mg/dia (P = 0,01). Conclusão: A epilepsia é uma doença que afeta a qualidade de vida dos pacientes, principalmente pelos danos emocionais e sociais que gera. Por isso, se faz importante um controle efetivo das crises convulsivas a fim de minimizar danos ao paciente. Acreditamos que a Lacosamida é útil para o tratamento adjunto de crises convulsivas em pacientes de difícil controle.

Palavras-chave: Epilepsia; Lacosamida; Terapia adjuvante.

ABSTRACT

Epilepsy is the most common chronic neurological disease in the world, with prevalence of 1 to 2% and may have physical, social and emotional consequences. Lacosamide has been acting as an adjuvant therapy in the control of seizures, improving the patients' quality of life. Objective: To evaluate the effectiveness of Lacosamide (100mg, 200mg and 400mg) in the adjuvant treatment of patients with difficulty to control epilepsy. Methodology: This is an interventional and longitudinal study. Held at the Foundation of Neurology and Neurosurgery-Brain Institute (FNNIC), started in July 2016. The sample population is random, non-probabilistic and for convenience. We selected 13 patients with convulsive seizures of difficult control from an outpatient clinic specialized in epilepsy. Lacosamide was associated with other prior-use medications which were not modified during the study. The dose of the drug was increased according to clinical response and tolerance. Results: Thirteen patients were selected, of whom had the following side effects: 8 presented dizziness, 6 nausea, 5 vertigo, 2 diplopia and 1 headache. 4 had no side effects. The therapeutic regimen ranged from 100mg / day to 400mg / day. We observed that the median of the seizures presented a decrease when we compared the basal period with the titration and maintenance period. Regarding the dose used, we observed that during the titration period, patients who used 100mg / day presented a median number of attacks less than patients who used a dose greater than 100mg / day (P = 0.01). Conclusion: Epilepsy is a disease that affects patients' quality of life, mainly due to the emotional and social damages that it causes. Therefore, effective control of seizures is important in order to minimize damage to the patient. We believe that Lacosamide is useful for the adjunctive treatment in patients with difficult-to-control seizures.

Keywords: Epilepsy; Lacosamide; Adjuvant therapy.

¹ Graduação em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. E-mail: clari.oliveira@hotmail.com

² Coordenador de Neurologia na Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA. Prof. Titular de Neurologia da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, Salvador/BA. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

³ Graduanda de Medicina pela Universidade do Estado da Bahia.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica neurológica que acomete 1% da população mundial (Senanayak, 1993; Kwan, 2000). A qualidade de vida dos pacientes é afetada pelas implicações sociais, efeitos colaterais das medicações bem como o não controle das crises. (Tedrus, 2013; Li Y, 2011; Taylor 2011).

Cerca de um terço dos pacientes segue mantendo crises convulsivas mesmo com tratamento politerápico.

A lacosamida é um antiepilético aprovado para tratamento adjuvante de crises convulsivas parciais em adultos, e sua introdução visa otimizar a combinação de drogas em politerapia a fim de obter um melhor controle das crises. (VIMPAT (lacosamide), 2008; Beyreuther, 2007; Ben-Menachem, 2007).

O mecanismo de ação dessa droga baseia-se na inativação lenta dos canais de sódio, sem alterar a inativação rápida. (Beyreuther, 2007; Errington, 2008)

Os pacientes do presente estudo são de difícil controle conforme história de tratamento da epilepsia e frequência de crises basais, isso revela a importância do estudo ao se tratar de um grupo previamente complicado de tratar. Dessa forma, nosso objetivo foi avaliar a efetividade da Lacosamida (100mg, 200mg e 400mg) no tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia de difícil controle.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo intervencionista e longitudinal. Realizado na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia-Instituto do Cérebro (FNNIC), iniciado em Julho de 2016.

A população amostral é aleatória, não probabilística e por conveniência. Foram selecionados 13 pacientes com crises convulsivas de difícil controle de um ambulatório especializado em epilepsia.

A lacosamida foi associada às outras medicações de uso prévio as quais não sofreram modificações durante o estudo.

A dose da droga foi aumentada conforme resposta clínica e tolerância.

• Pacientes

Foram selecionados 13 indivíduos acima de 16 anos, de ambos os sexos. Os pacientes deveriam ter no mínimo 02 anos de história de crise convulsiva não controlada mesmo em tratamento politerápico. Apresentar pelo menos 4 crises em 28 dias, sem período livre de crise

por mais de 21 dias, durante 8 semanas antes da linha de base e durante a linha de base. Os pacientes deveriam estar com uma dose estável de antiepiléticos. Foram excluídos indivíduos com outras doenças neurológicas. Indivíduos que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Gestantes e / ou mulheres que estivessem amamentando.

- **Instrumento de coleta**

Foi utilizado o diário de crises convulsivas para identificar e acompanhar o tipo e frequência das crises. Foi utilizado banco de dados pré-existente para análise do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes.

- **Variáveis**

Foram incluídas as seguintes variáveis: sexo, idade, estado civil, escolaridade, renda *per capita*, situação do emprego, tempo de diagnóstico da epilepsia, tipo das crises e drogas antiepiléticas de uso prévio.

- **Análise dos dados**

Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram representadas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas tiveram sua normalidade testada por análise de gráfico e pelo teste Shapiro-Wilk, por possuir número amostral < 50 . As variáveis normais foram representadas por média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis não normais foram representadas por mediana (intervalo interquartil). Para as análises univariadas não normais utilizamos o teste de Mann-Whitney.

RESULTADOS PARCIAIS

Características sociodemográficas

Foram selecionados 13 pacientes, os quais 3 eram do sexo masculino (23,2%) e 10 (76,9%) do sexo feminino. A média de idade foi de 26,46 anos. 12 (92,3%) estavam solteiros e 1 (7,7%) era casado. 9 (62,9%) tinham ensino fundamental incompleto e 4 (10,8%) ensino médio completo. 8 (61,5%) tinham renda *per capita* menor que 1 salário mínimo. 11 (84,6%) estavam desempregados e 2 (15,4%) estavam aposentados, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1. Características descritivas da amostra

Característica	Frequência (N = 13)
Idade (média ± DP)	26,46 ± 7,9
Sexo	
Masculino	3 (23,1)
Feminino	10 (76,9)
Estado civil	
Solteiro	12 (92,3)
Casado	1 (7,7)
Viúvo	0 (0)
Escolaridade	
Ensino fundamental incompleto	9 (69,2)
Ensino fundamental completo	0 (0)
Ensino médio incompleto	0 (0)
Ensino médio completo	4 (30,8)
Ensino superior incompleto	0 (0)
Ensino superior completo	0 (0)
Renda per capita	
< 1 SM	8 (61,5)
1 - 3 SM	5 (38,5)
3 - 5 SM	0 (0)
Situação do emprego	
Empregado	0 (0)
Desempregado	11 (84,6)
Aposentado	2 (15,4)

Nota: os dados são apresentados como n (%)

Características clínicas

A mediana do tempo de diagnóstico de epilepsia foi de 20 anos. O tipo de crise se distribuía da seguinte forma: 6 (46,1%) apresentavam crise tônico-clônica, 1 (7,6%) focal motora, 1 (7,6) ausências atípicas, 2 (15,3%) tônicas e 3 (22, 8%) apresentavam tônico-clônica e ausências atípicas conjuntamente. 12 (92,3%) apresentavam comprometimento da consciência. Sobre o uso prévio de anticonvulsivantes, 11 (84,6%) faziam uso de Carbamazepina, 4 (30,7%) de ácido valpróico, 6 (46,1%) de fenobarbital, 10 (76,92%) de Lamotrigina, 6 (46,1%) de Frisium, 1 (7,6%) de fenitoína, 5 (38,4%) de Topiramato, 1 (7,6%) de nitrazepam. Destes 4 (30,8%) faziam uso de 3 anticonvulsivantes, 7 (53,8%) faziam uso de 4 e 2 (15,4%) faziam uso de 5 anticonvulsivantes, como demonstrado na Tabela 2 e 3.

Tabela 2. Características das crises convulsivas

Característica	N (%)
Tempo estimado de diagnóstico	
Mediana [intervalo interquartil]	20 [13 – 25,5]
Tipo de crise	
Tônico-clônicas	6 (46,1)
Focais motoras	1 (7,6)
Ausências atípicas	1 (7,6)
Tônicas	2 (15,3)
Tônico-Clônicas e ausência atípica	3 (22,8)
Comprometimento de consciência	
Complexas	12 (92,3)
Simples	1 (7,6)
Medicamento em uso	
Carbamazepina	11 (84,6)
Ác. Valproico	4 (30,7)
Fenobarbital	6 (46,1)
Lamotrigina	10 (76,92)
Frisium	6 (46,1)
Fenitoína	1 (7,6)
Topiramato	5 (38,4)
Nitrazepam	1 (7,6)

Nota: os dados são apresentados como n (%).

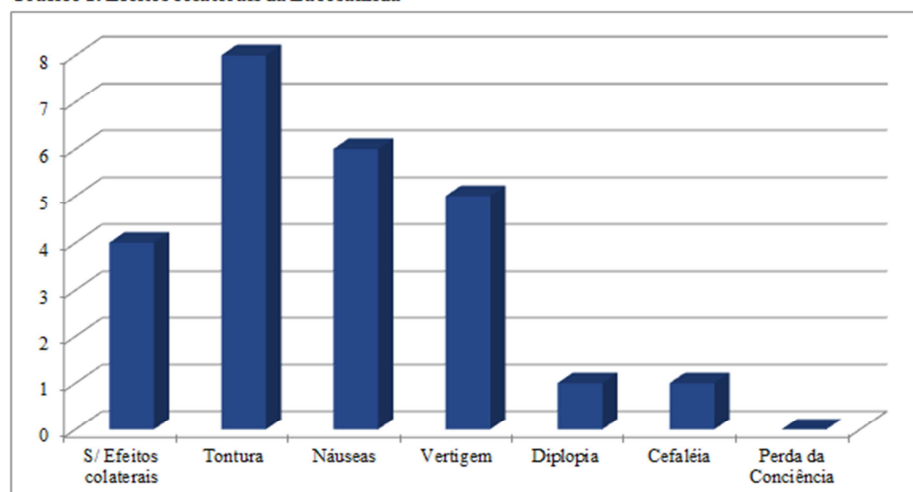
Tabela 3. Descrição do uso prévio de anticonvulsivantes

Variável	N	%
3 anticonvulsivantes	4	30,8
4 anticonvulsivantes	7	53,8
5 anticonvulsivantes	2	15,4

N = Frequência % = Porcentagem

Os pacientes apresentaram os seguintes efeitos colaterais após introdução da Lacosamida: 8 apresentaram tontura, 6 náuseas, 5 vertigem, 2 diplopia e 1 cefaléia. 4 não apresentaram nenhum efeito colateral, como visto no gráfico 1.

Gráfico 1. Efeitos colaterais da Lacosamida



O esquema terapêutico variou de 100mg/ dia a 400mg/dia, conforme descrito na tabela 4.

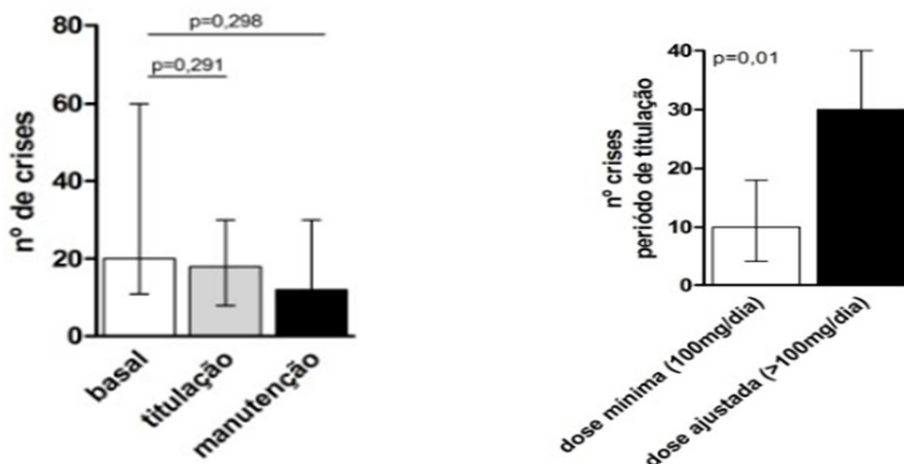
Observamos que a mediana das crises convulsivas apresentaram diminuição quando comparamos o período basal com o período de titulação e de manutenção, como demonstrado no gráfico 2.

Quanto a dose utilizada, observamos que durante o período de titulação os pacientes que faziam uso de 100mg/dia apresentaram uma mediana de crises menor do que os pacientes que utilizaram a dose maior que 100mg/dia ($P = 0,01$), como descrito no gráfico 3.

Tabela 4. Descrição das doses de Lacosamida utilizadas

Variável	N	%
Lacosamida 100mg/dia	7	53,8
Lacosamida 200mg/dia	4	30,8
Lacosamida 400mg/dia	2	15,4

N = Frequência % = Porcentagem



DISCUSSÃO

A Lacosamida é um fármaco antiepiléptico aprovado para o tratamento adjuvante de crises convulsivas em adultos (Ben-Menachem et al, 2007; VIMPAT/ lacosamide, 2008; Halász et al, 2009). Na literatura foi visto que a lacosamida reduz a frequência de convulsões, independentemente dos anticonvulsivantes concomitantes utilizados. (Chung et al, 2010; Ben-Menachem et al, 2009)

No estudo, observamos que a mediana das crises convulsivas apresentaram diminuição quando comparamos o período basal com o período de titulação e de manutenção, embora o valor de P não tenha sido estatisticamente significativo ($P < 0,05$), o qual atribuímos a um N pequeno ($N=13$), isso proporciona uma visão sobre a utilidade clínica da Lacosamida no controle adjunto das crises convulsivas nos pacientes politerápico de difícil controle.

Quanto a dose utilizada, observamos que durante o período de titulação os pacientes que faziam uso de 100mg/dia apresentaram uma mediana de crises menor do que os pacientes que utilizaram a dose maior que 100mg/dia ($P = 0,01$). Atribuímos isso, ao fato dos pacientes de pior controle basal estarem utilizando doses maiores de Lacosamida.

Na literatura encontramos que a efetividade é dose dependente, sendo as maiores taxas de resposta (50%) em 400mg/dia e 600mg/dia (Ben-Menachem, 2009; Chung, 2010).

Observamos também que o impacto dos efeitos colaterais, principalmente tontura e vertigem limitou o aumento da dose do fármaco, devido a tolerabilidade do paciente. No presente estudo 69,3 % apresentaram efeitos colaterais.

CONCLUSÃO

A epilepsia é uma doença que afeta a qualidade de vida dos pacientes, principalmente pelos danos emocionais e sociais que gera. Por isso, se faz importante um controle efetivo das crises convulsivas a fim de minimizar danos ao paciente.

Acreditamos que a Lacosamida é útil para o tratamento adjunto de crises convulsivas em pacientes de difícil controle.

REFERÊNCIAS

- Senanayak N, Roman GC. Epidemiology of Epilepsy in Developing Countries. *Bull World Health Organ* 71:247-48, 1993.
- Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
- Tedrus SAGM, Fonseca CL, Carvalho MR. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(6):385-391.
- Li Y, Pei MY, De H Z, Dong YW, Guo XZ, Xun YW et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22: 692-696.
- Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 2011;52:2168-2180.
- VIMPAT (lacosamide): US prescribing information Smyrna (GA): UCB, Inc., 2008.
- Errington AC, Coyne L, Stçhr T, Selove N, Lees G. (2008). Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamid. *Neuro- pharmacology* 50: 1016-1029.
- Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, et al. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007; 13 (1): 21-42
- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007 Jul; 48 (7): 1308-17
- Halász P, Ka"lvia" inen R, Mazurkiewicz-Beldzin' ska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009 Mar; 50 (3): 443-53
- Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 958-67
- Ben-Menachem E, Chung S, Rudd D, et al. Evaluation of lacosamide efficacy in subjects with partial-onset seizures across the dose range used in phase II/III clinical trials [abstract]. *Neurology* 2009 Jun 28-Jul 2; 72 (11 Suppl. 1): A329
- Bravata DM, Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis. *Eval Health Prof* 2001 Jun; 24 (2): 218-30.
- Errington AC, Stçhr T, Heers C, Lees G. The investigation anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 73: 157-169.