

USO DE AMITRIPTILINA NA SÍNDROME DE HIPERATIVIDADE COM DÉFICIT DE ATENÇÃO

ANA GUARDIOLA*, ALEX RESENDE TERRA**,
LUCIA TERESINHA CUNHA FERREIRA**, RENATA GOMEZ LONDERO**

RESUMO - Estudamos a ação da amitriptilina (AMI) na síndrome de hiperatividade com déficit de atenção (SHDA). Procedeu-se a análise de 25 crianças que consultaram por SHDA, divididas em dois grupos: o grupo que fez uso da AMI (n=18) na dose de 1,6 mg/kg/dia e o grupo que fez uso de placebo (n=7). Os dois grupos foram submetidos a duas avaliações no intervalo de 30 dias, que constaram do exame neurológico evolutivo (ENE) e os subtestes números, completar figuras e código da escala de WISC. Os resultados mostraram que a AMI produziu melhora na função persistência motora.

PALAVRAS-CHAVE: amitriptilina, síndrome de hiperatividade com déficit de atenção, exame neurológico evolutivo.

Use of amitriptyline in attention deficit hyperactivity disorder

ABSTRACT - We studied the action of amitriptyline (AMI) in the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Twenty-five children who came to consultation for ADHD were analyzed, in two groups: the group which used AMI (n=18) at 1.6 mg/kg/day and the group which used placebo (n=7). Both groups were submitted to two assessments in a 30 days interval, which consisted of the evolutive neurological examination (ENE) and the WISC scale subtests on numbers, drawings to be completed and the code. The results showed that the AMI produced an improvement in performance in the motor persistence tests.

KEY WORDS: amitriptyline, attention deficit hyperactivity disorders, evolutive neurological examination.

A síndrome de hiperatividade com déficit de atenção (SHDA) constitui um distúrbio comum na infância, pelo que é reconhecida como problema médico social importante, sendo objeto de extensa investigação quanto a seus determinantes, abordagens diagnósticas e formas de prevenção e tratamento. Estimativas de prevalência desta desordem indicam que ela ocorre aproximadamente em 3 a 10% das crianças. Em nosso meio Guardiola (1994) constatou uma prevalência de 3,5 a 3,9% em escolares de Porto Alegre (RS)¹⁻¹⁸. Em relação à etiologia, a SHDA pode advir de fatores exógenos ou endógenos, os quais são responsáveis por comprometimento cerebral, manifestando-se por alterações funcionais dos sistemas motores, perceptivos, cognitivos e do comportamento, comprometendo a aprendizagem de crianças com potencial intelectual adequado^{17,19-22}.

Quando as alterações forem orgânicas ou lesionais, poderão ocorrer paralisia cerebral, deficiência mental e/ou epilepsia, esta última podendo ser ocasionada por comprometimento de tipo funcional, e estas possibilidades podem coexistir em diferentes combinações¹⁹.

*Livre Docente em Neurologia Infantil, Professora Adjunta de Neurologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA); **Doutorando da FFFCMPA. Pesquisa recebeu apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Aceite: 24-abril-1999.

Para melhor compreensão do quadro de SHDA, é necessário abordar a moderna concepção bioquímica desta síndrome: a proposição principal é a existência de alterações do mecanismo das monoaminas, as quais atuam como neurotransmissores²³. As diversas teorias sobre o mecanismo de ação das drogas antidepressivas baseiam-se nos estudos farmacológicos envolvendo a interação destes fármacos com sistemas catecolaminérgicos e serotoninérgicos cerebrais. Isto decorre das observações de que drogas como a reserpina, que depleta monoaminas cerebrais, ocasionam síndrome similar à depressiva²⁴. Demonstrou-se que os antidepressivos tricíclicos produzem aumento de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) devido ao bloqueio da recaptura neuronal²⁵.

A amitriptilina (AMI) é um fármaco que se enquadra dentro do grupo dos antidepressivos tricíclicos. Estes parecem produzir modificações em vários sistemas neuronais, adquirindo grande importância a interação dos sistemas catecolaminérgicos e serotoninérgicos. A desipramina (DMI) é a mais potente do grupo no bloqueio da captação da NA e menos potente no grupo inibidor da captação de 5-HT. A AMI inibe de forma igual a 5-HT e a NA, embora seja muito menos potente no bloqueio da NA que a DMI. A clomipramina é um bloqueador potente e seletivo da 5-HT. A imipramina bloqueia mais a 5-HT, mas, ao se transformar em DMI, acaba também tendo efeito no sistema noradrenérgico. Nenhuma destas drogas é inibidora eficaz na recaptura da dopamina (DA). O bloqueio da captação de DA parece estar mais associado a uma atividade estimulante do que antidepressiva. Cerca de duas a três semanas devem transcorrer antes que se tornem evidentes os efeitos terapêuticos destas drogas²⁵⁻²⁷.

São poucos os estudos que avaliam a eficácia da AMI no tratamento da SHDA, mas relatam seus efeitos benéficos, melhorando a sintomatologia da SHDA. Krakowski, em um estudo controlado, mostrou a eficácia da AMI em 50 crianças com distúrbio de comportamento²⁸. Kupietz e Balka, em ensaio clínico, compararam os efeitos da AMI, metilfenidato (MTF) e placebo sobre o desempenho de 20 crianças com comportamento hiperativo e agressivo observando que tanto AMI quanto MTF apresentaram resposta superior ao placebo²⁹. Yepes e colaboradores, usaram AMI em ensaio clínico, comparado com MTF e placebo em 21 crianças com comportamento hiperativo e agressivo, verificando, em ambas as drogas, respostas similares e melhores em relação ao placebo³⁰. Spencer, em estudo que avalia e compara as várias opções terapêuticas para a SHDA, cita os trabalhos acima mencionados e refere que pacientes tratados com AMI tiveram resposta similar a dos estimulantes³¹.

Este estudo é a continuidade de pesquisas feitas em nosso meio, as quais procuram observar a eficácia de determinadas drogas psicotrópicas no controle da SHDA em crianças. O presente trabalho estuda a ação da AMI na SHDA, usando como parâmetro da eficácia deste fármaco critérios neuropsicológicos (Quadro 1)¹⁷.

Dentro dos critérios neuropsicológicos, o exame neurológico evolutivo (ENE), avalia o desenvolvimento neurológico da criança de 3 a 7 anos de idade³². Salienta-se que o ENE constitui importante contribuição à semiologia neuropediátrica, padronizado para a população brasileira. O ENE mostra-se, na SHDA, discrepante, existindo maior prejuízo nas funções: *equilíbrio estático, coordenação apendicular, sensibilidade e persistência motora*. Guardioli (1990) mostrou que a função *persistência motora* do ENE constitui o parâmetro mais adequado para avaliar a ação de fármacos estimulantes na SHDA, constatação que foi corroborada em trabalho posterior^{17,33}.

Os testes psicológicos são relevantes para completar a avaliação neuropsicológica da criança. O subteste *números* da escala verbal do WISC estuda a atenção e a memória imediata. O subteste *completar figuras* da escala de execução do WISC requer atenção e concentração, mede a habilidade para diferenciar detalhes essenciais dos não essenciais, requerendo a identificação visual dos objetos. O subteste *código* da escala de execução do WISC depende da atividade visual, da atividade motora, da coordenação e do aprendizado, pelo que é considerado como um teste de velocidade psicomotora³⁴. Esta foi a razão da escolha destes 3 subtestes já validados por Guardioli (1990) para completar os critérios neuropsicológicos^{17,33}.

Quadro 1. Critérios diagnósticos do SHDA no período escolar, segundo aspectos neuropsicológicos

-
1. Hiperatividade
 2. Coordenação motora pobre
 3. Dificuldade em concentrar-se
 4. Dificuldade em manter atenção
 5. Sentado, mexendo em pequenos objetos
 6. Interfere nas atividades de outras crianças
 7. Temperamento explosivo
 8. Teme não ser aceito pelos colegas
 9. Perturba outras crianças
 10. Dificuldade de aprendizado
 11. Exame neurológico sem assimetrias
 12. Alteração do tono: hipotonia ou paratonia
 13. Exame neurológico evolutivo discrepante, desenvolvimento abaixo do esperado em equilíbrio estático, coordenação apendicular, sensibilidade e gnosias e persistência motora
 14. Alterações nos subtestes numéros, completar figuras e código da escala de WISC

Dos itens 1 a 10, pelo menos cinco devem estar presentes.

Os itens 11,13 e 14, sempre devem estar presentes. A persistência motora alterada deve sempre estar presente.

MÉTODO

Foi feito estudo duplo cego controlado por placebo.

Fizeram parte do estudo 32 crianças, as quais tinham critérios para SHDA e não mostravam indicadores de depressão, apresentavam exame físico e exame neurológico tradicional normal e sem assimetrias e estado a *função persistência* motora alterada no ENE. Foram considerados critérios de inclusão: exame neurológico sem assimetrias, preenchimento de critérios do DSM-IV e dos critérios neuropsicológicos para SHDA e ausência de história de epilepsia. Constituíram-se dois grupos de crianças: o grupo que fez uso da AMI (n=22) na dose de 1,6 mg/Kg/dia e o grupo que fez uso de placebo (n=10), em comprimidos iguais.

Sete crianças não aderiram ao tratamento. As 25 crianças que permaneceram no estudo, foram reavaliadas 30 dias após a 1.^a consulta, através dos critérios neuropsicológicos, englobando o ENE discrepante com alterações psicométricas de comportamento e aprendizado. As provas da *função persistência motora* do ENE (1. manter os olhos fechados durante 20 segundos, 2. manter a boca aberta durante 40 segundos, 3. manter a língua protrusa, com os olhos abertos, durante 40 segundos, 4. igual a prova n° 3, com os olhos fechados, 5. olhar o extremo lateral para a direita, durante 30 segundos, 6. olhar o extremo lateral para a esquerda, durante 30 segundos, 7. Membros superiores estendidos horizontalmente para a frente, dedos afastados, polegares separados por 01 cm, manter a posição por 30 segundos, olhos fechados) foram o instrumento usado para avaliar a eficácia do tratamento.

A análise estatística foi feita usando o teste de qui-quadrado considerando o p significativo quando $\leq 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características demográficas da amostra em estudo.

Todas as crianças apresentavam exame neurológico tradicional normal.

Na Tabela 2 observa-se a distribuição da *lateralidade* mostrando que predominava a lateralidade direita, seguida pela lateralidade cruzada.

Tabela 1. Características demográficas das crianças tratadas com amitriptilina ou placebo.

Características	Amitriptilina N=18	Placebo N=7	Amostra N=25
Sexo, N.º(%) masculino	14 (73,7%)	5 (26,3%)	19 (76%)
feminino	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (24%)
Idade (média em meses)	93,83	92,57	93,48
Estatura (média em cm)	126,71	132,14	128,92
Peso (média em kg)	24,42	28,38	25,57

Tabela 2. Lateralidade das crianças tratadas com amitriptilina ou placebo.

Lateralidade	Amitriptilina	Placebo
Direita	9 (50%)	3 (43%)
Esquerda	1 (5,6%)	2 (28,5%)
Cruzada	8 (44,4%)	2 (28,5%)
Mal-estabelecida	zero	zero

Tabela 3. Desempenho das funções do ENE na 1ª avaliação.

Funções	Normal		Abaixo do normal	
	N	%	N	%
Equilíbrio estático	11	(44%)	14	(56%)
Equilíbrio dinâmico	21	(84%)	4	(16%)
Coordenação apendicular	12	(48%)	13	(52%)
Persistência motora	zero	zero	25	(100%)
Sensibilidade e gnosias	15	(60%)	10	(40%)
Coordenação tronco-membros	22	(88%)	3	(12%)
Linguagem	20	(80%)	5	(20%)

A Tabela 3 mostra o desempenho das funções do ENE na 1ª avaliação

A Fig 1 mostra o desempenho das funções do ENE quando alteradas antes e depois do tratamento. Todas as crianças que apresentavam desempenho normal nas diversas funções do ENE na 1ª avaliação, mantiveram este resultado. Em relação ao desempenho alterado destas funções, constata-se melhora importante no desempenho da função *persistência motora*, nas crianças que fizeram uso de AMI, existindo significância estatística ($p=0,02$). Não houve melhora significativa no desempenho das demais funções.

A Tabela 4 mostra o desempenho nos subtestes *números*, *completar figuras* e *código* da escala de WISC na 1ª avaliação.

A Figura 2 apresenta o desempenho nos subtestes *números*, *completar figuras* e *código* da escala de WISC quando alterados antes e depois do tratamento, mostrando que não houve mudanças significativas no desempenho nos mesmos.

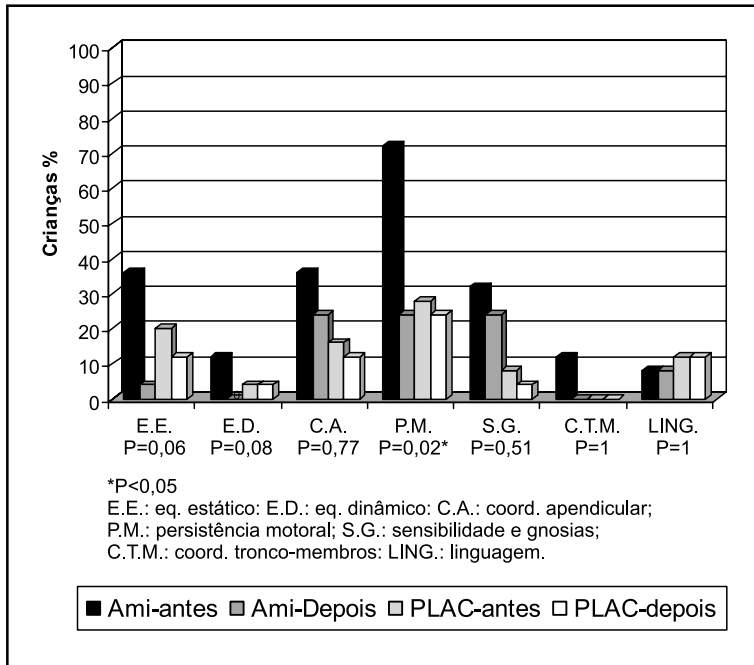


Fig 1. Desempenho das Funções do ENE quando alteradas antes e depois do tratamento.

Tabela 4. Desempenho nos subtestes números, completar figuras e códigos na 1ª avaliação.

Subtestes	Normal		Abaixo do normal	
	N	(%)	N	(%)
Números	17	(68%)	8	(32%)
Completar figuras	22	(88%)	3	(12%)
Código	11	(44%)	14	(56%)

As principais reações adversas foram sonolência, cefaléia, inapetência e sudorese.

No grupo tratado com AMI, duas (11,1%) crianças apresentaram sonolência importante, uma (5,5%) criança apresentou cefaléia, inapetência e sudorese. Todos estes sintomas desapareceram após alguns dias de tratamento.

DISCUSSÃO

Neste estudo todas as crianças foram selecionadas a partir de um distúrbio específico de atenção que interferia na aprendizagem e todas apresentaram alterações no ENE³². O estudo tem apenas 25 crianças por tratar-se de ensaio clínico controlado, em que incidem diversos fatores, como sócio-econômicos e culturais, entre outros, que prejudicam a adesão ao tratamento.

A lateralidade, até o presente, constitui assunto controverso. Alguns autores como Guardiola acreditam que a lateralidade mal estabelecida é um indicador de disfunção hemisférica¹⁷. No presente trabalho nenhuma criança apresentou lateralidade mal estabelecida.

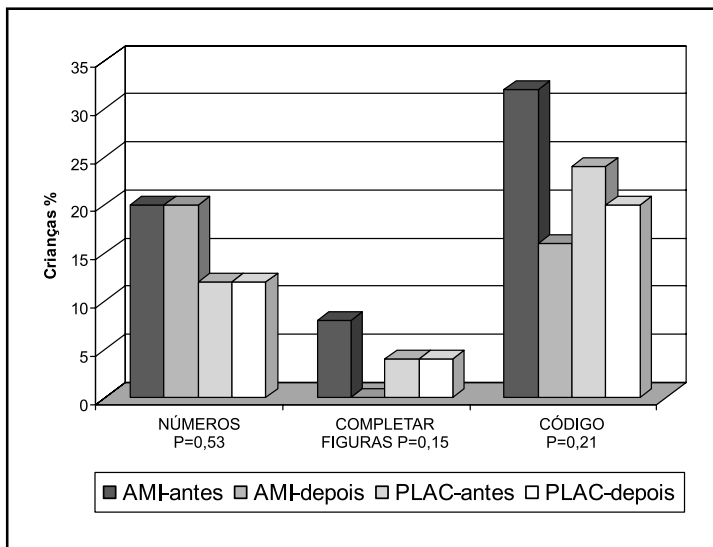


Fig 2. Desempenho nos subtestes Números, Completar Figuras e Códigos quando alterados antes e depois do tratamento.

A literatura salienta a importância do estudo das funções: *equilíbrio estático, coordenação apendicular, persistência motora e sensibilidade e gnosis* em crianças com distúrbio de comportamento e aprendizado^{5, 11, 21, 33}. Neste estudo estas funções mostraram-se prejudicadas observando-se que as funções *equilíbrio dinâmico, coordenação tronco-membros e linguagem* mostraram melhor desempenho. Estes resultados coincidem com os encontrados na literatura^{5,11,21,33}.

Após 30 dias de tratamento com AMI houve melhora na função *persistência motora*. No *equilíbrio estático* e *equilíbrio dinâmico* houve crescimento mas não se verificou significância estatística. Os resultados encontrados neste estudo coincidem com os verificados por Guardiola ao comparar grupos tratados com imipramina e placebo¹⁷. Usando as provas de *persistência motora* como parâmetro da eficácia da AMI, a exemplo de trabalho publicado por Guardiola e colaboradores em 1997³², verificamos que amitriptilina se mostra eficaz no tratamento de crianças com SHDA, fato já verificado em estudos feitos por Krakowski²⁸, Kupietz e Balka²⁹ e Yepes e col.³⁰.

A literatura salienta a importância da avaliação psicológica nas crianças com problemas de aprendizado, dificuldades neuropsicológicas e/ou distúrbios de comportamento^{5,11,17,20,21}. Neste estudo a AMI não mostrou modificações nos subtestes *números, completar figuras* e *código*.

Os sintomas sonolência, cefaléia, inapetência e aumento da sudorese perduraram pouco tempo, não havendo necessidade de interromper o tratamento. Estes dados coincidem com os encontrados na literatura²⁸⁻³¹.

CONCLUSÕES

Houve melhora importante no desempenho da função *persistência motora* que mostrou significância estatística concluindo-se que a AMI é eficaz no tratamento do SHDA.

Quanto aos efeitos colaterais, a exemplo do encontrado na literatura, verifica-se que o mais frequentemente encontrado é um leve aumento na sonolência, o que não tem interferido na atenção das crianças.

A AMI constitui, desta forma, outra opção de fármaco para tratamento desta entidade.

REFERÊNCIAS

1. Chess, S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *J Med*, 1959;60:2379-2385.
2. Stewart, MA. The hyperactive child syndrome. *Am Orthopsychiatry*, 1966;36:861-867.
3. Werry JS. Developmental hyperactivity. *Ped Clin N Am*, 1968;15:581-599.
4. Wender PH. Disfunção cerebral mínima na criança. São Paulo: Manole, 1974.
5. Rotta NT. Avaliação neurológica evolutiva, eletroencefalográfica e psicológica em crianças com rendimento escolar deficiente. Tese. Fundação Faculdade Católica de Medicina, Porto Alegre, 1975.
6. Denhoff E, Stern L. Minimal brain dysfunction: a developmental approach. New York: Masson, 1979.
7. Rebollo MA, Cardus S, Delfino AG. Disfunção cerebral mínima. Buenos Aires: Inter-Médica, 1980.
8. Paine RS. A study of "minimal cerebral disfunction". *Dev Med Child Neurol*, 1985;10:505-520.
9. Illingworth R. Learning disorders. *Practitioner*, 1989;233:1231-1234.
10. Bird HR, Yager TJ, Staguezza B, Gould MS, Canino G, RubioStipeç M. Impairment in the community. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990;29:796-803.
11. Guardiola A. Uso da imipramina no estudo da hiperatividade com déficit de atenção. Tese, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas. Porto Alegre, 1990.
12. Accardo PJ, Tomazic T, Morrow J, Haake C, Whitman BY. Minor malformations, hyperactivity and learning disabilities. *Am J Dis Chil*, 1991;145:1184-1187.
13. Rostain AL. Attention deficit disorders in children and adolescents. *Ped Clin N Am*, 1991;38:607-635.
14. Laufer MW. Cerebral dysfunction and behavior disorders in adolescents. *Am J Orthopsychiatry*, 1992;32:501-506.
15. Sanford MN, Offord DR, Boyle MH, Peace A, Racine YA. Ontario child health study: social and school impairments in children aged 6 to 16 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992;31:60-67.
16. Bird HR, Gould MS, Staghezza BM. Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged 9 through 16 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993;32:361-368.
17. Guardiola A. Distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção: um estudo de prevalência e fatores associados em escolares de 1ª série de Porto Alegre. Teses Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre: 1994.
18. Clements SD. The child with minimal brain dysfunction. *Lancet* 1996;6:121-123.
19. Rebollo MA. Etiologia de la disfunción cerebral mínima. *Neuropediatr Latioamer*, 1972;1:17-23.
20. Rotta NT, Vallandro C. Disfunção cerebral mínima. *Rev Científica do Centro Acadêmica Sarmento Leite*, Porto Alegre, 1974;35:35-52.
21. Lefreuve AB. Disfunção cerebral mínima: estudo multidisciplinar. São Paulo: Sarvier, 1975.
22. Goldberg D, McLaughlin M, Grossi M, Tytun A, Blun S. Which newborns in New York city are at risk for special education placement? *Am J Public Health*, 1992;82:438-440.
23. Shetty T, Chase TN. Central monoamines and hyperkinesis in children. *Neurology*, 1976;26:1000-1003.
24. Barros HMT. Neurofarmacologia da depressão: importância para o diagnóstico e tratamento. *Revista Pesquisa Médica*, 1987;21:34-37.
25. Kessler KA. Tricyclic antidepressants: mode of action and clinical use In: Lipton MA, DiMascio A, Kilan KF (eds). *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press, 1978:1289-1302.
26. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Hard JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 9Ed. New York: Macgraw Hill, 1996:431-459.
27. Graef FG, Brandão ML. *Neurobiologia das doenças mentais*. São Paulo: Lemos, 1993:184.
28. Krakowski AJ. Amitriptyline in treatment of hyperkinetic children: a double-blind study. *Psychosomatics*, 1965;6:355-360.
29. Kupietz SS, Balka EB. Alterations in the vigilance performance of children receiving amitriptyline and methylphenidate pharmacotherapy. *Psychopharmacology*, 1976;50: 29-33.
30. Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG, Bialer I. Amitriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977;18: 39-52.
31. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O' Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the Life Cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996;35:409-432.
32. Lefèvre AB. Exame neurológico evolutivo do pré-escolar normal. São Paulo: Sarvier, 1972.
33. Guardiola A, Terra AR, Pereira KR, Rotta NT. Uso de fármacos na síndrome de hiperatividade com déficit de atenção. *Arq Neuropsiquiatr*, 1997;55:594-597.
34. Wechsler, D. Escala de inteligência de Wechsler para crianças WISC. Rio de Janeiro: Cepa, 1964.