UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Monitorização terapêutica do topiramato em pacientes com
epilepsia refratária**

Fabiana Angelo Marques

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Monitorização terapêutica do topiramato em pacientes com
epilepsia refratária**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientada: Fabiana Angelo Marques

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 06/04/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Marques, Fabiana Angelo

Monitorização terapêutica do topiramato em pacientes com epilepsia refratária. Ribeirão Preto, 2015.
88 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Epilepsia refratária. 2. Topiramato.

3. Monitorização terapêutica.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fabiana Angelo Marques

Monitorização terapêutica do topiramato em pacientes com epilepsia refratária

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

A Deus por me guiar pelos caminhos da vida e por me fazer sentir sua presença em cada uma das minhas escolhas... “O Senhor guardou em suas mãos cada instante da minha vida, Ele estava alimentando as sementes para que sejam rebentos, os botões para que sejam flores e amadurecendo as flores para que sejam frutos, ao acordar encontrei repleto de milhares de flores o meu jardim”... Deus ao longo dessa trajetória me ensinou que tudo acontece no tempo Dele;

Ao meu pai e minha mãe pela confiança, por acreditarem no meu sonho, vivenciarem cada luta, pelos sacrifícios realizados pensando em minha felicidade e por estarem ao meu lado incondicionalmente durante toda minha vida;

A minha irmã, minha maior admiradora e incentivadora, por acreditar em mim mesmo quando eu não acreditava e por me ensinar que eu estava no lugar onde sempre deveria estar;

Aos pacientes com epilepsia que contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa – CNPq, pela bolsa de mestrado concedida.

Aos funcionários do Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (balcão 3) e da sala de coletas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ao Mário Ignácio Neto e Fulvia Mazzo, funcionários do Laboratório da Unidade de Pesquisa Clínica, pela solicitude.

As funcionárias Elídia e Adriana do Centro Regulador de Cirurgias de Epilepsia - CIREP, pela atenção sempre dispensada.

Ao Laboratório de Metabolismo in vitro e Técnicas de Separação do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, pela colaboração na realização das análises, em especial a Nayara Cristina Perez de Albuquerque, pela disponibilidade e contribuições.

Ao Professor Leonardo pela orientação para a realização deste trabalho. Professor, obrigada por abrir as portas e conceder a oportunidade para a concretização deste sonho, que este seja o primeiro de muitos outros trabalhos que virão, é um orgulho contar com a contribuição de um profissional tão respeitado e querido por todos, obrigada por tudo!

Aos amigos do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF), em especial a Lorena, Beatriz, Iahel, Michelly, Tiago, Lauro, Maurílio, Helen, Ana Maria e João Paulo, pela amizade, companheirismo e por contribuírem com minha formação profissional e pessoal

ao longo destes dois anos, tenham certeza que levo um pouco de cada um de vocês comigo. Gostaria de agradecer de forma especial a Manuela, o fato de sermos tão parecidas fez com que nos aproximássemos e você soube entender como ninguém minhas angústias e dúvidas, me ajudando a superar os meus medos. Manu, obrigada sempre pelo ombro amigo e pelas palavras de incentivo.

A Marília Silveira de Almeida Campos pela realização da análise estatística e auxílio na coleta de dados, de forma especial por sua amizade, exemplo de profissionalismo e pelos ensinamentos, pode ter certeza que aprendi muito com você, obrigada!

Aos amigos André Baldoni e Priscila de Freitas Lima, por me mostrarem o caminho das pedras, tornando minha caminhada mais segura e com a certeza que contava com o apoio de vocês, obrigada pelo exemplo de profissionais e seres humanos, palavras nunca serão suficientes para mostrar a admiração que tenho por vocês. André e Pri, obrigada por tudo!

Obrigada a todos os meus mestres (professores) ao longo da minha vida acadêmica. Cada um plantou uma semente em meu coração de amor ao conhecimento, podem ter certeza que cada um de vocês tem um lugar especial em minhas lembranças. Em especial ao Professor Alex Tadeu Martins, orientador do meu trabalho de conclusão de curso na Unificadas da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB. Professor Alex, você me iniciou na vida científica e fortaleceu meu sonho de realizar o meu mestrado, minha eterna gratidão e admiração!

Obrigada a todos, tenham certeza que a realização deste trabalho só foi possível pela colaboração direta ou indireta de cada um de vocês!

“Não existem sonhos impossíveis para aqueles que realmente acreditam que o poder realizador reside no interior de cada ser humano, sempre que alguém descobre esse poder algo antes considerado impossível se torna realidade.”

Albert Einstein

RESUMO

MARQUES, F. A. **Monitorização terapêutica do topiramato em pacientes com epilepsia refratária**. 2015. 88p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

A estratégia mais amplamente utilizada no tratamento da epilepsia é a farmacoterapia. Entretanto cerca de 30% dos pacientes mesmo utilizando o fármaco adequado para o seu diagnóstico não respondem ao tratamento proposto, sendo então diagnosticados com epilepsia refratária. Entre as drogas antiepilépticas (DAE) utilizadas no tratamento da epilepsia refratária encontra-se o topiramato (TPM). O objetivo do presente estudo foi avaliar a concentração plasmática (C_p) do TPM verificando a influência da dose prescrita (mg/Kg/dia), sexo, idade e o uso de outras DAE sobre a mesma, correlacionando-a com a frequência de crises epiléticas, reações adversas, qualidade de vida e adesão a farmacoterapia. Este estudo observacional transversal foi realizado com 37 pacientes com epilepsia refratária em uso de TPM atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. As variáveis de interesse foram qualidade de vida (*Quality of Life in Epilepsy* - QOLIE-31), reações adversas ao medicamento (RAM) (*Liverpool Adverse Event Profile* - LAEP), adesão a farmacoterapia (*Modified Morisky Scale* - MMS), tipo de crise epilética, tipo de epilepsia, frequência das crises, características farmacoterapêuticas e sociodemográficas, obtidas por meio de instrumentos na entrevista com o paciente ou em prontuário. Além disso, amostras de sangue de todos os participantes foram coletadas para dosagem da C_p de TPM, lamotrigina e DAEs de primeira geração em uso. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP (nº 030/2014). A idade média dos pacientes foi 40 anos (DP 10,7) e apresentavam prevalentemente epilepsia focal sintomática (73,0%) e crises parciais complexas (67,6%). Em relação ao perfil farmacoterapêutico, 97,3% dos pacientes estavam em politerapia, sendo o esquema farmacoterapêutico mais prevalente a associação entre TPM, carbamazepina e clobazam (29,8%). A C_p de 83,8% dos pacientes em uso de TPM encontraram-se abaixo do intervalo de referência recomendado (5,0 -20,0 mg/L), sendo a C_p média de 3,21 mg/L (DP 2,76). A dose prescrita (mg/Kg/dia) e o uso concomitante de indutores do metabolismo do TPM explicaram 69,0% da variabilidade da C_p do TPM: estimou-se que o aumento na dose de 1,0 mg/Kg/dia tenha promovido o aumento de 0,68 mg/L na C_p do TPM, enquanto o uso de indutores esteve relacionado a uma redução de 2,97 mg/L ($p<0,001$). Os pacientes com $C_p < 5,0$ mg/L apresentaram o número médio de crises epiléticas maior do que aqueles com C_p no intervalo de referência ($p<0,001$). A pontuação média do LAEP foi de 40,5 (DP 10,1) e a sonolência, problemas de memória e o nervosismo e/ou agressividade foram as reações adversas mais prevalentes. Com relação à qualidade de vida o escore médio obtido no QOLIE-31 foi de 47,7 (DP 15,2), sendo que a preocupação com as crises e a função social foram os domínios que apresentaram maior comprometimento na qualidade de vida dos pacientes. Ademais, foram encontradas evidências de uma relação inversa entre RAM e a qualidade de vida, sendo que o aumento de um ponto no escore do LAEP reduz o escore do QOLIE-31 em 0,91 pontos. Finalmente, segundo resultados do MMS, 62,2% dos pacientes eram aderentes ao tratamento medicamentoso. Em conclusão a dose prescrita e o uso de DAE indutoras do metabolismo do TPM influenciaram a C_p deste fármaco, a qual afetou o controle das crises epiléticas. Diante disto sugere-se a monitorização terapêutica como uma ferramenta para a otimização da farmacoterapia e da resposta clínica.

Palavras-chave: Topiramato; Epilepsia refratária; Monitorização terapêutica.

ABSTRACT

MARQUES, F. A. **Therapeutic Drug Monitoring of topiramate in patients with refractory epilepsy**. 2015. 88p. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

The most widely used strategy in epilepsy treatment is pharmacotherapy. However, near 30% of all patients, even though receiving the appropriate drug, do not respond to recommended treatment. Among the antiepileptic drugs (AED) used for the treatment of refractory epilepsy there is topiramate (TPM). The aim of this study was to evaluate TPM's plasma concentration (C_p) and to verify the influence of some variables [prescribed dose (mg/Kg/day), sex, age and other AED in use] on it, as well as correlate TPM's C_p with the frequency of epileptic crises, adverse events, quality of life and adherence to pharmacotherapy. This cross-sectional study enrolled 37 patients diagnosed with refractory epilepsy in use of TPM attended at the Epilepsy of Difficult Control's ambulatory of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital. The investigated variables were quality of life (*Quality of Life in Epilepsy - QOLIE-31*), adverse drug reactions (ADR) (*Liverpool Adverse Event Profile - LAEP*), adherence to pharmacotherapy (*Modified Morisky Scale - MMS*), type of epileptic crisis, type of epilepsy, frequency of crises, pharmacotherapeutic and sociodemographic characteristics, all of them obtained through medical records and/or face to face interview. Moreover, blood samples of all patients were collected in order to measure C_p of TPM, lamotrigine and first generation AEDs in use. The study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto-USP (n° 030/2014). The patients' mean age was 40 years (SD 10.7) and they showed predominantly symptomatic focal epilepsy (73.0%) and partial complex seizures (67.6%). Considering the pharmacotherapeutic profile, 97.3% of them were under polytherapy, in which the most prevalent regimen consisted in the combination of TPM, carbamazepine and clobazam (29.8%). From all patients in use of TPM, the mean C_p for this drug was 3.21 mg/L (SD 2.76) and 83.8% presented values below the recommended reference range (5.0 mg/L). The prescribed dose (mg/Kg/day) and concomitant use of TPM's metabolism inducers explained 69.0% of TPM's C_p variability: it was estimated that an increment of 1.0 mg/Kg/day in the dosage of TPM has lead to an increase of 0.68 mg/L in its C_p , while the use of inducers was related to a decrease of 2.97 mg/L ($p < 0.001$). Patients with $C_p < 5.0$ mg/L showed a larger mean number of crises than those whose C_p was within the reference range ($p < 0.001$). The LAEP's mean score was 40.5 (SD 10.1) and somnolence, memory problems and nervousness and/or agitation were the most common adverse events. Regarding quality of life, QOLIE-31's mean score was 47.7 (SD 15.2), wherein concern about the crisis and social role were the areas related to greater impairment in patients' quality of life. Furthermore, we found evidences of an inverse relationship between ADR and quality of life in which the one point increase in LAEP score reduced QOLIE-31 score in 0.91 point. Finally, according to MMS results, 62.2% of patients were adherent to their treatment. In conclusion prescribed dose and concomitant use of AEDs that induced TPM's metabolism influenced on this drug's C_p , which seemed to affect epileptic seizures control. Thus, we suggest the use of therapeutic drug monitoring of TPM as a tool for pharmacotherapy optimization so as to improve the clinical response in these patients.

Keywords: Topiramate; Refractory epilepsy; Therapeutic Drug Monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Fórmula estrutural do topiramato.....	10
Figura 3.1. Fluxograma do delineamento do estudo realizado com os pacientes atendidos no AEDC do HCFMRP-USP, com epilepsia refratária em uso de topiramato.....	26
Figura 4.1. Diagrama de fluxo de inclusão dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	37
Figura 4.2. Dose diária de topiramato prescrita aos pacientes com epilepsia refratária atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	43
Figura 4.3. Associação entre a concentração plasmática e a dose (mg/Kg/dia) de topiramato dos pacientes com epilepsia refratária incluídos no estudo atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	47
Figura 4.4. Reações adversas aos medicamentos dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP segundo o <i>Liverpool Adverse Events Profile</i> (n=37).....	52
Figura 4.5. Associação entre o escore da qualidade de vida (QOLIE-31) e o escore de reação adversa a medicamento (LAEP) dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 – Classificação das crises epiléticas de acordo com a proposta da <i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) em 2010.....	04
Tabela 3.1 – Dose Diária Definida (DDD), de acordo com a Organização Mundial da Saúde, dos fármacos antiepiléticos.....	31
Tabela 3.2 – Valores de referência da concentração plasmática dos fármacos antiepiléticos.....	32
Tabela 4.1 – Motivos que levaram a não inclusão de pacientes com epilepsia refratária que solicitaram topiramato ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no período de 01/01/2012 à 30/06/2013 (n=149).....	38
Tabela 4.2 – Características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	39
Tabela 4.3 – Tipos de crises epiléticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	40
Tabela 4.4 – Características farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	42
Tabela 4.5 – Esquemas farmacoterapêuticos dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	44
Tabela 4.6 – Razão DDP/DDD total ou “ <i>total drug load</i> ” e o número de DAE prescritas aos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	45
Tabela 4.7 – Perfil da concentração plasmática de topiramato dos pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	46
Tabela 4.8 – Diferença da concentração plasmática de topiramato entre os grupos de pacientes que utilizam ou não indutores do metabolismo deste fármaco (n=37).....	47
Tabela 4.9 – Modelo de regressão linear múltipla da concentração plasmática de topiramato com as variáveis farmacoterapêuticas e sociodemográficas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	48
Tabela 4.10 – <i>Clearance</i> aparente médio do topiramato entre os grupos de pacientes que utilizam ou não indutores do metabolismo deste fármaco (n=37).....	49
Tabela 4.11 – Modelo de regressão linear múltipla do <i>clearance</i> plasmático aparente do topiramato com as variáveis farmacoterapêuticas e sociodemográficas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	50
Tabela 4.12 – Perfil da concentração plasmática de DAE associadas ao topiramato no tratamento de pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	50
Tabela 4.13 – Modelo de regressão linear múltipla do escore do LAEP com a concentração plasmática do topiramato e variáveis farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	54
Tabela 4.14 – Qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	54
Tabela 4.15 – Modelo de regressão linear múltipla do escore da qualidade de vida (QOLIE-31) com o escore de reação adversa a medicamento (LAEP) e variáveis clínicas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	56

Tabela 4.16 – Adesão ao tratamento medicamentoso e a média da concentração plasmática do topiramato em pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	57
Tabela 4.17 – Regressão logística binária da adesão ao tratamento medicamentoso com as variáveis clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEDC	Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle
BZD	Benzodiazepínicos
CBZ	Carbamazepina
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CLB	Clobazam
CNZ	Clonazepam
CP	Crises Parciais
CPC	Crises Parciais Complexas
CPSG	Crises Parciais evoluindo para secundariamente generalizadas
CTC	Crises Tônico-clônicas
DAE	Drogas antiepilépticas
DDD	Dose Diária Definida
DDP	Dose Diária Prescrita
DP	Desvio Padrão
EEG	Eletrencefalograma
ESM	Etossuximida
FCFRP-USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBP	Gabapentina
GGT	Gama-glutamil transpeptidase
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IIQ	Intervalo interquartil
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LAEP	<i>Liverpool Adverse Events Profile</i>
MMS	<i>Modified Morisky Scale</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXC	Oxcarbazepina

PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalina
P-gP	Glicoproteína-P
PHT	Fenitoína
QOLIE-31	<i>Quality of Life in Epilepsy-31</i>
RAM	Reações Adversas aos Medicamentos
RDNPM	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGB	Tiagabine
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TPM	Topiramato
VEEG	Vídeo eletrencefalograma
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valpróico
ZNS	Zonisamide

LISTA DE SÍMBOLOS

$C_{\text{máx}}$	Concentração plasmática máxima
$T_{\text{máx}}$	Tempo necessário para atingir $C_{\text{máx}}$
V_d/F	Volume de distribuição aparente
C_{ss}	Concentração plasmática no estado de equilíbrio
$t_{1/2\beta}$	Meia vida de eliminação
Cl/F	<i>Clearance</i> plasmático aparente
CYP450	Citocromo P450
C_p	Concentração plasmática

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 3.1 $\text{drug load} = \frac{\text{DDP}}{\text{DDD}}$

Equação 3.2 $\text{Cl/F (mL/Kg/h)} = \frac{\text{Dose TPM (mg/kg/dia)}}{\text{Css TPM (mg/mL)} \times 24\text{h}}$

SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VI
LISTA DE SÍMBOLOS	VIII
LISTA DE EQUAÇÕES	IX
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 EPILEPSIA.....	2
1.1.1 Definição e classificação.....	2
1.1.2 Epidemiologia	5
1.1.3 Diagnóstico	6
1.1.4 Tratamento farmacológico	7
1.1.5 Epilepsia refratária ou fármaco-resistente	8
1.2 TOPIRAMATO	10
1.3 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA.....	15
1.4 JUSTIFICATIVA.....	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	21
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	21
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	22
3.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	23
3.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO	23
3.5.1 Seleção de pacientes.....	23
3.5.2 Coleta de dados	24
3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO	27
3.6.1 Variáveis sociodemográficas e dados antropométricos	27
3.6.2 Variáveis clínicas e farmacoterapêuticas.....	27
3.4.3 Variáveis laboratoriais.....	31
3.7 ANÁLISE DOS DADOS	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.1 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO	36
4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS	38
4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	39
4.4 CARACTERÍSTICAS FARMACOTERAPÊUTICAS.....	41
4.5 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA.....	46
4.5.1 Concentração plasmática de topiramato e a resposta clínica.....	51
4.6 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	52
4.7 QUALIDADE DE VIDA	54
4.8 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	56
4.9 LIMITAÇÕES E CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO.....	58
5 CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
APÊNDICE	75
ANEXOS	78

1.1 Epilepsia

1.1.1 Definição e classificação

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada pelas crises epiléticas que são as principais manifestações desta doença. As crises epiléticas são interrupções transitórias, recorrentes e imprevisíveis da função cerebral normal, ocasionadas por uma atividade elétrica excessiva, anormal e dessincronizada dos neurônios. O início e o fim das crises epiléticas apresentam-se bem definidos, podendo ou não ocorrer manifestações motoras e autonômicas, alterações do nível de consciência, estado emocional, memória, cognição e comportamento (FISHER et al., 2005).

A *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicou um *Official Report* elaborado por Fisher e colaboradores (2014), definindo epilepsia a partir das seguintes condições:

1. Ocorrência de pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas), ou seja, sem uma causa temporária ou reversível, separadas por um período superior a 24 horas;
2. Ocorrência de uma crise não provocada (ou reflexa) associada à probabilidade de pelo menos 60% de ocorrência de futuras crises;
3. Diagnóstico de uma síndrome epilética.

Neste mesmo documento foi definido que a epilepsia pode ser considerada resolvida nos casos em que a doença está relacionada com a idade ou quando o indivíduo está livre de crises por pelo menos 10 anos, desde que durante os últimos cinco anos não tenha utilizado drogas antiepiléticas (DAE). O termo “resolvida” foi considerado o mais adequado para expressar que a pessoa não possui epilepsia, sem excluir o fato da existência de probabilidade de recorrência das crises (FISHER et al., 2014).

Para um diagnóstico correto e consequentemente uma conduta clínica apropriada é muito importante identificar e discernir os diferentes tipos de crises epiléticas, tipos de epilepsia e síndromes epiléticas. Por este motivo, em 1981 a ILAE publicou uma proposta para a classificação dos tipos de crises epiléticas e em 1989 publicou a classificação dos tipos de epilepsia e síndromes epiléticas (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981; INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989).

As crises epilépticas foram classificadas em: crises parciais (ou focais), crises generalizadas e crises não classificáveis. As crises parciais foram subdivididas em simples, complexas e evoluindo para crises secundariamente generalizadas. As crises generalizadas foram subdivididas em crises de ausência, mioclônicas, clônicas, tônicas, tônico-clônicas, atônicas e combinação das anteriores (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981).

A partir da classificação das crises epilépticas, os tipos de epilepsia se subdividem em focais, generalizadas e indeterminadas. De acordo com a etiologia se classificam em: idiopática (possivelmente genética), criptogênica (causa desconhecida) e sintomática (causa detectada) (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989).

Entretanto, atualmente existem duas novas propostas com o objetivo de atualizar as classificações anteriores. A primeira foi apresentada pela Comissão sobre Classificação e Terminologia da ILAE no período entre 2005 e 2009. Nesta proposta os termos generalizada e focal são redefinidos, assim as crises epilépticas generalizadas são eventos que o início pode envolver redes neuronais distribuídas bilateralmente, em contrapartida as crises epilépticas focais originam-se em redes neuronais limitadas a um hemisfério (BERG et al. 2010).

Entre as maiores modificações com relação às crises epilépticas destacam-se as crises parciais (ou focais) que passam a ser chamadas de crises focais e a distinção entre os diferentes tipos (por exemplo, parciais simples e parciais complexas) são eliminadas. O prejuízo da consciência/percepção ou outras características primordiais na avaliação do paciente e no diagnóstico diferencial se tornam descritores de crises focais, sendo: sem comprometimento da consciência, com comprometimento da consciência e evoluindo para uma crise convulsiva bilateral, esses descritores correspondem ao termo crise parcial simples, crise parcial complexa e crise secundariamente generalizada, respectivamente (BERG et al., 2010).

A classificação das crises epilépticas proposta pela Comissão sobre Classificação e Terminologia da ILAE em 2010, é apresentada na tabela 1.1.

Tabela 1.1 – Classificação das crises epiléticas de acordo com a proposta da *International League Against Epilepsy (ILAE)* em 2010.

TIPOS DE CRISES
CRISES FOCAIS
CRISES GENERALIZADAS
A. Crises tônico-clônicas
B. Crises de ausência
1. Típica
2. Atípica
3. Ausência com características especiais
4. Ausência mioclônica
5. Mioclonias palpebrais
C. Crises mioclônicas
1. Mioclônica
2. Mioclônica atônica
3. Mioclônica tônica
D. Crises tônicas
E. Crises clônicas
F. Crises atônicas
DESCONHECIDO
A. Espasmos epiléticos

Fonte: Berg et al., 2010.

As crises epiléticas que não são identificadas em uma das categorias da tabela 1.1 devem ser consideradas como não classificadas. Entretanto, esta não é uma categoria de classificação, como na proposta de 1981, assim que possível o tipo de crise deve ser definido para que possa ser classificado adequadamente (BERG et al., 2010).

Referindo-se a classificação dos tipos de epilepsia os termos focais e generalizadas foram abandonados. Cada paciente será caracterizado de acordo com características essenciais para distinguir o tipo de epilepsia, tais como idade de início, fatores cognitivos, exame sensorial e motor, fatores precipitantes, resultados dos exames de diagnóstico e o tipo de crise epilética (BERG et al., 2010).

Os conceitos de etiologia “idiopática”, “sintomática” e “criptogênica” propostos em 1989, também foram reavaliados. A nova classificação recomenda os seguintes termos: genética (uma alteração genética conhecida ou presumida resulta na epilepsia); estrutural/metabólica (a epilepsia ocorre devido a uma condição estrutural ou metabólica cerebral); causa desconhecida (a causa não foi identificada, podendo ser genética, estrutural ou metabólica) (BERG et al. 2010).

A segunda proposta apresentada pela Comissão da ILAE sobre classificação e terminologia das epilepsias no período de 2011 a 2013, modifica-se principalmente com relação a etiologia, foi publicada uma nova subdivisão, composta de seis categorias não exclusivas: genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa e desconhecida. A principal alteração, além da separação dos termos estrutural e metabólica, foi a inclusão da etiologia imunológica e infecciosa. A etiologia imunológica compreende evidências de processo autoimune que leva a inflamação do sistema nervoso central (SNC) e a etiologia infecciosa é quando a epilepsia é desencadeada por doenças, tais como tuberculose, neurocisticercose e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (SCHEFFER et al., 2013).

As novas propostas são essenciais diante da era moderna da neuroimagem (funcional e estrutural) que permite compreender o funcionamento e organização do cérebro, da tecnologia genômica, dos conceitos de biologia molecular, entre outros. A classificação de uma doença tão complexa como a epilepsia é desafiadora, e as atualizações devem ocorrer continuamente, de forma a se tornarem práticas para a investigação clínica (BERG; SCHEFFER, 2011; SCHEFFER et al., 2013).

Entretanto, essas propostas ainda não foram definitivamente implementadas na prática clínica, visto que muitas comunidades médicas ainda utilizam as classificações de 1981 e 1989.

1.1.2 Epidemiologia

Atualmente estima-se que a epilepsia afeta cerca de 70 milhões de pessoas em todo mundo, sendo uma das doenças neurológicas mais comuns e representando um importante problema de saúde pública (NGUGI et al., 2010; PERUCCA, 2001).

Uma metanálise realizada por Ngugi et al. (2011) encontrou uma incidência média de 50,4 casos por 100.000 habitantes/ano, vale ressaltar que as estimativas sugerem que a incidência de epilepsia em países em desenvolvimento é aproximadamente o dobro dos países desenvolvidos, embora o motivo desta diferença não esteja totalmente esclarecido podem ser causas importantes a maior incidência de traumatismos cranianos, infecções e infestações do SNC, tais como malária, neurocisticercose e bactérias invasivas.

No Brasil a prevalência da epilepsia encontrada em um estudo realizado em cidades do interior do estado de São Paulo foi de 9,2 casos para cada 1.000 habitantes, ao considerar a

população com epilepsia ativa (pelo menos uma crise nos últimos dois anos) a prevalência passa a ser de 5,4 casos para cada 1.000 habitantes (NORONHA et al., 2007).

O mesmo estudo apresenta a população economicamente ativa (faixa etária de 20-59 anos) com uma prevalência de 5,8 casos para cada 1.000 habitantes, sendo que 34,6% desta população são tratados inadequadamente. Esses dados sugerem que além da epilepsia ser um problema de saúde pública e causar prejuízos psicossociais ao indivíduo, também pode gerar um impacto econômico a sociedade (NORONHA et al., 2007).

1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia é principalmente clínico, baseando-se fortemente na história clínica do paciente (convulsões febris na infância, desenvolvimento neuropsicomotor, infecções no SNC, entre outras), avaliação física e neurológica, descrição das crises epiléticas, realizada pelo paciente ou geralmente por pessoas que presenciaram os episódios e a descrição do evento pré e pós-ictal. Os exames laboratoriais também podem ser solicitados, entretanto não há marcadores biológicos para epilepsia (OGUNI, 2004).

Para auxiliar no diagnóstico um dos exames que possui um papel crucial é o eletrencefalograma (EEG), sendo o mais utilizado na rotina, pois é capaz de registrar a atividade elétrica cerebral, mostrando possíveis potenciais elétricos anormais e característicos dos diversos tipos de crises e síndromes epiléticas. Vale ressaltar que nenhuma alteração no EEG não descarta o diagnóstico de epilepsia, uma vez que as alterações podem não ser captadas pelos eletrodos de superfície. É um método amplamente disponível e não apresenta um custo tão elevado em comparação com outras formas de diagnóstico (CRAGAR et al., 2002; OGUNI, 2004).

Um método de diagnóstico considerado preciso e confiável que é indicado para uma avaliação mais detalhada é o vídeo eletrencefalograma (VEEG). O VEEG possibilita o registro da atividade elétrica cerebral através do EEG e a gravação por vídeo do comportamento do paciente durante 24 horas por dia, registrando as crises epiléticas e as manifestações pré e pós-ictal. Além disso, o VEEG também permite quantificar o número exato de crises epiléticas diárias, bem como a duração das mesmas. Este método de diagnóstico é de grande aplicação em pacientes com epilepsia refratária quando não possuem

um diagnóstico conclusivo, e ainda auxilia na identificação de candidatos a cirurgia (CRAGAR et al., 2002; NORDLI, 2006).

Entre os exames de imagem encontram-se disponíveis a tomografia computadorizada e a ressonância magnética que podem fornecer informações sobre a estrutura do encéfalo (OGUNI, 2004).

O SPECT (*single photon emission computed tomography*) também é um exame de imagem, porém é utilizado para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral mensurando a distribuição da substância radioativa administrada ao paciente pela via intravenosa e a retenção da mesma nas diferentes áreas do cérebro. No momento da crise epiléptica ocorre o aumento do fluxo sanguíneo para a região do foco epileptogênico, desta forma se torna possível a identificação do mesmo, este exame está entre os realizados na avaliação pré-cirúrgica (CRAGAR et al., 2002; HENRY; VAN HEERTUM, 2003).

1.1.4 Tratamento farmacológico

A farmacoterapia é a base do tratamento da epilepsia e consequentemente a estratégia mais utilizada em todo o mundo para o controle da maior parte dos diferentes tipos de crises epiléticas (BALDONI et al., 2013a; PERUCCA; TOMSON, 2011).

O principal objetivo do tratamento com as DAE consiste em controlar completamente as crises epiléticas quando possível, ou então diminuir a frequência e a severidade das mesmas. O tratamento farmacológico da epilepsia é muito extenso e complexo, no qual todas as DAE possuem vantagens e desvantagens em relação à efetividade, farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e potencial de interações medicamentosas (PERUCCA; FRENCH; BIALER, 2007; PERUCCA, 2009).

As DAE são divididas entre as de primeira, segunda e terceira geração. No Brasil estão disponíveis as de primeira geração: fenobarbital (PB), carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), ácido valproico (VPA), etossuximida (ESM) e benzodiazepínicos (BZD), e as de segunda geração: lamotrigina (LTG), topiramato (TPM), gabapentina (GBP), vigabatrina (VGB), oxcarbazepina (OXC) e pregabalina (PGB) (JOHANNESSEN LANDMARK; PATSALOS, 2010; BALDONI et al., 2013a).

O tratamento da epilepsia inicia-se a partir da escolha da DAE de primeira linha em monoterapia para o tipo de crise ou síndrome epilética que o paciente foi diagnosticado, por

isso é essencial um diagnóstico preciso. Aproximadamente 60-70% dos pacientes obtém o controle das crises epiléticas em monoterapia. As decisões do clínico devem ser baseadas em *guidelines* sobre o tratamento da epilepsia, que trazem as evidências mais atuais sobre o assunto, aliada a experiência da prática clínica (GLAUSER et al., 2013; PATSALOS et al., 2002; PERUCCA, 2009; PERUCCA; TOMSON, 2011).

Dessa forma, o paciente deve ser avaliado individualmente, visto que a escolha do fármaco ideal não é apenas influenciada pelo tipo e frequência das crises epiléticas, devendo-se levar em consideração a idade, sexo, condições médicas associadas e os aspectos psicossociais do paciente (PERUCCA, 2009).

O fato de a epilepsia ser uma doença crônica e que pode requerer o uso de DAE por muitos anos também deve ser avaliado. Assim, a decisão do clínico deve ser baseada nas potenciais reações adversas destes fármacos, em razão de muitas vezes ser necessária a utilização de altas doses ou politerapia. O objetivo da farmacoterapia também deve ser proporcionar a menor incidência possível de reações adversas e uma melhor qualidade de vida para os pacientes (BIRBECK et al., 2002; PATSALOS et al., 2002; PERUCCA, 2009).

1.1.5 Epilepsia refratária ou fármaco-resistente

Conforme abordado anteriormente o principal objetivo do tratamento com as DAE é a ausência de crises epiléticas, entretanto cerca de 30,0% dos pacientes com epilepsia mesmo utilizando o fármaco adequado para o seu diagnóstico não respondem ao tratamento proposto, sendo então diagnosticado com epilepsia refratária, também conhecida como epilepsia fármaco-resistente (KWAN; BRODIE, 2000; LOSCHER; SCHMIDT, 2009).

A Comissão de Estratégias Terapêuticas da ILAE definiu como epilepsia refratária ou fármaco-resistente a utilização de dois esquemas farmacoterapêuticos, em monoterapia ou combinação, apropriados ao diagnóstico do paciente, devidamente tolerado e utilizado pelo mesmo, sem o alcance do controle pleno das crises (KWAN et al., 2010).

Os dados sugerem que a epilepsia refratária pode estar presente desde o início ao invés de evoluir ao longo do tempo. Os pacientes com epilepsia refratária geralmente possuem anormalidades cerebrais estruturais, um número elevado de crises epiléticas antes do início do tratamento e uma resposta inadequada a primeira DAE prescrita (KWAN; BRODIE, 2000).

Apesar da característica de fármaco-resistência a farmacoterapia é a base do tratamento da epilepsia refratária. Os estudos mostram evidências de efetividade, tolerabilidade e segurança das DAE de segunda geração, tais como: GBP, LTG, TPM, tiagabine (TGB), OXC, levetiracetam (LEV) e zonisamida (ZNS) no tratamento de crianças e adultos com epilepsia refratária principalmente na terapia adjuvante (FRENCH et al., 2004; KWAN; BRODIE, 2000).

Os pacientes com epilepsia refratária geralmente se beneficiam com a associação de duas ou mais DAE (politerapia), essa estratégia tem como objetivo um melhor controle das crises epiléticas. Geralmente utilizam-se DAE de primeira geração em combinação com as de segunda ou terceira geração, existem evidências de que a associação de fármacos de diferentes mecanismos de ação primários seja mais bem sucedida do que as de DAE do mesmo mecanismo de ação. Entretanto, às vezes a combinação de DAE do mesmo mecanismo de ação pode potencializar a resposta terapêutica e aumentar a tolerabilidade. De qualquer forma, poucos são os dados na literatura científica sobre as associações das DAE principalmente por causa da grande quantidade de possíveis combinações (BRIGO et al., 2013; DECKERS et al., 2000).

A politerapia deve ser realizada com cuidado e de forma racional, levando-se em consideração a farmacocinética, a farmacodinâmica e as reações adversas das DAE. A associação deve ser adaptada individualmente devido as variabilidades interpessoais. A politerapia irracional pode causar toxicidade, diminuição da adesão e aumento do risco de mortalidade (BRIGO et al., 2013).

Alguns pacientes podem ter como opção de tratamento a realização da cirurgia de epilepsia. Este procedimento é avaliado com cuidado pela equipe multidisciplinar (neurologistas, psiquiatras, neurocirurgiões, psicólogos, entre outros) por ser um procedimento invasivo que pode deixar sequelas. A avaliação individual de cada paciente, o contexto psicossocial que ele está inserido e a vontade do paciente é importante no momento de decidir pela cirurgia. Vale ressaltar que mesmo após a cirurgia o paciente permanece em tratamento farmacológico e a redução das doses ou retirada das DAE ficam a critério do médico (KWAN; BRODIE, 2000).

A epilepsia refratária pode acarretar importantes impactos no bem-estar físico, mental e social do paciente, tais como: o aumento do risco de reação adversa ao medicamento (RAM), comorbidades psiquiátricas, comprometimento cognitivo e restrições sociais, além do impacto econômico sobre os serviços de saúde e os custos com as medicações (PERUCCA; HESDORFFER; GILLIAM, 2011).

1.2 Topiramato

O TPM, objeto do presente estudo, é uma DAE de segunda geração, que foi originalmente sintetizada como um composto antidiabético. Esta molécula era um intermediário de síntese em um projeto de pesquisa para descobrir análogos de frutose 1,6-difosfato, porém não apresentou atividade hipoglicemiante. Entretanto, sua semelhança com a acetazolamida levou a uma avaliação de possíveis efeitos antiepilépticos, posteriormente comprovados (SHANK et al., 2000).

Na figura 1.1 está representada a fórmula estrutural deste fármaco que é um sulfamato substituído do monossacarídeo D-frutose, quimicamente designado como 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-β-D frutopiranosose sulfamato e possui a fórmula molecular $C_{12}H_{21}NO_8S$ (CROSS; RINEY, 2009; SHANK et al., 2000).

Figura 1. 1 – Fórmula estrutural do topiramato
(fonte: SHANK et al., 2000)

Primeiramente, o TPM (Topamax[®]) foi licenciado no Reino Unido em 1995, em 1996 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e no Brasil em 1997 (MANREZA, 2014; MARYANOFF, 2009).

Os estudos clínicos estabeleceram a efetividade do TPM em monoterapia e terapia adjuvante dos pacientes adultos e pediátricos (acima de 2 anos) com crises parciais ou focais, crises tônico-clônicas e crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut. Além disso, pode ser utilizado por adultos na profilaxia da enxaqueca, ou ainda quando a epilepsia e a enxaqueca coexistem. Os estudos também evidenciaram a efetividade do TPM na redução da frequência das crises epiléticas de pacientes com epilepsia refratária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; CROSS; RINEY, 2009; FOOD AND DRUG

ADMINISTRATION, 2014a; FRENCH et al., 2004; GLAUSER et al., 2006; PERUCCA; TOMSON, 2011).

O TPM encontra-se disponível em comprimidos revestidos de 25, 50 e 100 mg. A dose recomendada deste fármaco em monoterapia para adultos com crises parciais e crises tônico-clônicas é de 400 mg/dia. A dose inicial é de 50 mg/dia sendo titulada semanalmente pelo aumento da mesma dose durante as primeiras quatro semanas e 100 mg/dia na quinta e sexta semana (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a).

Na terapia adjuvante em adultos com crises parciais e crises tônico-clônicas a dose recomendada é de 200 à 400 mg/dia e 400 mg/dia, respectivamente. A dose inicial deve ser de 25 a 50 mg/dia com aumento da mesma dose semanalmente até a efetividade clínica ou tolerância do paciente. Os estudos não evidenciaram melhor resposta clínica em doses superiores a 400 mg/dia e doses superiores a 1600 mg/dia não foram estudadas. A posologia recomendada tanto em monoterapia quanto na terapia adjuvante é de duas tomadas diárias (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a).

Nos Estados Unidos, o TPM também é aprovado para o tratamento da obesidade em associação com fentermina, um derivado de anfetamina. O medicamento Qsymia[®] está disponível em apresentações que contém o TPM na concentração de 23 a 92 mg por cápsula (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014b).

Embora os dados ainda sejam incipientes, existem alguns estudos que apresentam evidências de benefícios do uso de TPM em distúrbios psiquiátricos, tais como: distúrbio de humor, transtorno bipolar refratário, entre outros, assim como no tratamento de dores neuropáticas (CROSS; RINEY, 2009).

O TPM apresenta uma farmacocinética linear e após a administração oral é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. A sua absorção não sofre a influência de alimentos, desta forma pode ser administrado independente do horário das refeições, apresentando a biodisponibilidade superior a 90,0%. O tempo médio necessário para o alcance da concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) do TPM em dose única varia entre 1,4 – 4,3 horas ($T_{máx}$) (DOOSE et al., 1988; DOOSE et al., 1996; EASTERLING et al., 1988).

O volume de distribuição aparente (V_d/F) do TPM é de 0,6 – 0,8 L/Kg e apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 15,0%). Entretanto este fármaco possui afinidade com os eritrócitos, isto ocorre devido seu efeito inibitório sobre algumas isoenzimas da anidrase carbônica (CA) que estão em concentração elevada nos eritrócitos (DOOSE et al., 1996; EASTERLING et al., 1988; SHANK et al., 2000; SHANK et al., 2005).

A concentração plasmática no estado de equilíbrio (*steady state*, C_{ss}) é alcançada em 4 a 6 dias e a meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) do TPM varia entre 19 a 30 horas, entretanto em pacientes que utilizam DAE indutoras enzimáticas a $t_{1/2\beta}$ se torna mais curta e varia entre 10 a 15 horas. Da mesma forma, o valor do *clearance* plasmático aparente (Cl/F) sofre a influência do uso de DAE indutoras enzimáticas. Os valores normais do Cl/F estão entre 15 e 30 mL h⁻¹ kg⁻¹, porém em pacientes que utilizam DAE indutoras enzimáticas o Cl/F varia entre 30 e 50 mL h⁻¹ kg⁻¹ (CROSS; RINEY, 2009; DOOSE et al., 1996; EASTERLING et al., 1988; PERUCCA, 1997; PERUCCA, 2006).

Aproximadamente 60,0% do TPM é excretado de forma inalterada na urina, ou seja, a via urinária é uma das principais vias de eliminação deste fármaco. Assim, 40,0% do fármaco é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP450) através de reações de hidroxilação, hidrólise e glicuronidação, sendo que nenhum metabólito ativo é conhecido. Entretanto, quando o paciente utiliza o TPM associado a DAE indutoras enzimáticas, a quantidade excretada na urina de forma inalterada reduz para 40,0%, consequentemente a proporção do fármaco metabolizado no CYP450 aumenta para 60,0%. O TPM é capaz de inibir moderadamente a CYP2C19 e em doses superiores a 200 mg/dia possui atividade indutora moderada da CYP3A4 (CALDWELL et al., 2005; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK, 2010; LYSENG-WILLIAMSON; YANG, 2007).

Com relação às interações farmacocinéticas destaca-se quando DAE indutoras enzimáticas (CBZ, PB e PHT) do CYP450 estão associadas ao TPM causando um aumento do metabolismo deste fármaco, consequentemente a redução da $t_{1/2\beta}$, elevação Cl/F e diminuição da C_{ss} . O aumento da dose do TPM pode ser necessário para compensar esta interação (PATSALOS et al., 2002).

A CBZ atua elevando em 50,0% o Cl/F , diminui cerca de 40,0% a C_{ss} e reduz a excreção urinária na forma inalterada para 41,0% comparando com os parâmetros farmacocinéticos do TPM em monoterapia (DOOSE et al., 1994; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a; SACHDEO et al., 1996).

A combinação de PHT com TPM promove uma redução de aproximadamente 50,0% da C_{ss} e o Cl/F é duas vezes maior comparado ao TPM em monoterapia. Da mesma forma o TPM também pode influenciar os parâmetros farmacocinéticos da PHT. Alguns pacientes possuem um polimorfismo genético que afeta a CYP2C9, consequentemente apresentam atividade metabólica deficiente. Sabendo-se que o metabolismo da PHT depende das enzimas CYP2C9 e CYP2C19 nestes casos ocorre um aumento da contribuição da CYP2C19

na metabolização da PHT. Assim, nestes casos o TPM devido ao efeito inibidor da CYP2C19 promove a diminuição do CL/F da PHT e consequentemente o aumento da C_{ss} , se o paciente apresentar sinais de toxicidade a dose da PHT deve ser reduzida (LEVY et al., 1995; PATSALOS et al., 2002; SACHDEO et al., 2002; SILVADO, 2008).

Apesar do VPA ser um inibidor das enzimas do CYP 450 por um mecanismo ainda não esclarecido, quando associado ao TPM promove alterações nos parâmetros farmacocinéticos deste fármaco. A C_{ss} reduz em pelo menos 17,0%, o CL/F aumenta cerca de 13,0% e a fração excretada de forma inalterada na urina passa ser de 43,0%. Da mesma forma, destaca-se a influência do TPM sobre parâmetros farmacocinéticos do VPA (C_{ss} e CL/F), por exemplo, a dose diária de 800 mg do TPM promove redução de 12,0% na C_{ss} do VPA. Entretanto, as interações entre TPM e VPA são pequenas e provavelmente não acarretam alterações significantes na condição clínica do paciente (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a; MINROD et al., 2005; ROSENFELD et al., 1997a).

As interações entre o TPM e outros fármacos, como: depressores do SNC, inibidores da anidrase carbônica, digoxina, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona e diltiazem devem ser monitoradas e, caso necessário, ser realizado um ajuste de dose. Com relação aos contraceptivos orais o TPM em doses superiores a 200 mg/dia pode reduzir cerca de 30,0% a concentração plasmática (C_p) do etinilestradiol, provavelmente por ser um fraco indutor de CYP3A4, desta forma nestes casos recomenda-se o uso de dose superior a 35µg de etinilestradiol (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK, 2010; ROSENFELD et al., 1997b).

Diferentes mecanismos de ação estão envolvidos na atividade antiepiléptica do TPM, sendo: a inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes e dos canais de cálcio do tipo L de alta-voltagem o que dificulta a geração e propagação do potencial de ação nos neurônios (COULTER; DELORENZO, 1993; SHANK et al., 2000); a ativação de uma corrente de potássio hiperpolarizante (MCNAMARA, 2010); a potencialização da atividade do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA) no receptor GABA_a que quando ativado resulta no influxo de cloro e hiperpolarização celular (SHANK et al., 2000); antagonista dos receptores não NMDA (*N*-metil-*D*-aspartato), inclui os receptores do ácido propiônico α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) e do ácido cáinico (KA), do neurotransmissor excitatório glutamato (BLOOM, 2010; PERUCCA, 1997; SHANK et al., 2000); e a inibição seletiva mas não específica de CA II e CA IV, izoenzimas da CA, presentes em vários tecidos incluindo o SNC (SHANK et al., 1991; SHANK et al., 2000).

As RAM mais comumente relatadas são relacionadas ao SNC e periférico, destacam-se os efeitos sobre cognição (raciocínio lentificado, dificuldade para evocação de palavras, problemas de memória, dificuldade de concentração e lentidão psicomotora), alterações comportamentais e psiquiátricas (depressão, ansiedade, transtorno de humor, nervosismo), tontura, sonolência, parestesia, insônia e ataxia. Outras RAM incluem diminuição de apetite, perda de peso, náusea, dor de cabeça, fadiga, nefrolitíase, acidose metabólica e alterações oftalmológicas (diplopia, visão turva, glaucoma de ângulo fechado). Muitas destas reações são mais prevalentes em pacientes em que a titulação da dose ocorreu rapidamente, o tratamento iniciou em doses altas e em uso de politerapia de DAE (CONTIN et al., 2002; CROSS; RINEY, 2009; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a; PERUCCA, 2001; SACHDEO et al., 1996; THOMPSON et al., 2000).

No Brasil, os pacientes podem ter acesso gratuito ao tratamento com o TPM, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O CEAF é uma estratégia que busca garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). As regras de financiamento e execução do CEAF no âmbito do SUS são definidas pela Portaria GM/MS nº 1554 de 30 de julho de 2013, alterada pela Portaria GM/MS nº 1996 de 11 de setembro de 2013 (BRASIL, 2013a).

O TPM está no grupo dois de medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente. Os medicamentos deste grupo são para refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento e estão sob responsabilidade das secretarias de saúde dos Estados e do Distrito Federal. A solicitação, dispensação e renovação da continuidade do tratamento ocorrem somente em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designadas pelos gestores estaduais de saúde e deve ser realizada pelo paciente ou seu responsável (BRASIL, 2013a).

Os atributos utilizados para a execução deste componente são estabelecidos de acordo com os critérios preconizados nos Protocolos Clínicos e as Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde. O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia foi outorgado pela Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013 e aprova o TPM em

[...] monoterapia para crises focais ou parciais e crises tônico-clônicas apenas para os pacientes com mais de dez anos com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha, terapia adjuvante de crises focais ou parciais, crises tônico-clônicas e crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de dois anos de idade. A dose máxima estabelecida é de 300mg/dia.

Para a solicitação do TPM ao CEAF é obrigatória a apresentação de uma série de documentos entre eles o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME) e a prescrição médica, ambos devidamente preenchidos (BRASIL, 2013a).

1.3 Monitorização terapêutica

A monitorização terapêutica das DAE tem por objetivo a quantificação da concentração do fármaco em plasma ou soro com a finalidade de otimizar o resultado clínico e gerenciar a farmacoterapia. Esta ferramenta parte do pressuposto de que a concentração do fármaco corresponde à concentração do mesmo no receptor e, portanto pode estar relacionado com a resposta farmacológica (JOHANNESSEN, 2005; PATSALOS et al., 2008; WINTER, 1994).

A monitorização terapêutica de uma DAE é indicada e justificada por inúmeras situações, tais como: 1) relevante variabilidade farmacocinética, como: interações medicamentosas, idade, alterações hepáticas e renais, e gravidez; 2) avaliação da adesão, principalmente em pacientes sem controle das crises epiléticas; 3) correlação estabelecida entre a concentração do fármaco e o efeito terapêutico e tóxico; 4) intervalo terapêutico estreito; 5) alcance do resultado clínico esperado, o que pode ser usado futuramente caso ocorra uma alteração na resposta ao tratamento; 6) auxiliar no diagnóstico de toxicidade clínica (JOHANNESSEN, 2005; PATSALOS et al., 2008).

Considerando a importância do tratamento da epilepsia e os complexos esquemas farmacoterapêuticos utilizados pelos pacientes, especialmente na epilepsia refratária, a monitorização terapêutica torna-se uma grande aliada para tomada de decisões baseada em evidências na prática clínica (JOHANNESSEN LANDMARK et al., 2012).

Os pacientes com epilepsia requerem e toleram altas concentrações das DAE para alcançar controle favorável das crises epiléticas, sendo assim, o controle das crises e as reações adversas são separadas por uma linha tênue. Desta forma, os sinais e sintomas clínicos de toxicidade podem ser leves ou de difícil identificação (PATSALOS et al., 2008; TOMSON; JOHANNESSEN, 2000).

A determinação da concentração plasmática deve ser realizada no estado de equilíbrio (*steady state*), ou seja, cinco meias vidas após o início do tratamento ou alteração de dose,

para que a relação entre a dose e a concentração plasmática do fármaco não seja interpretada incorretamente. Deve-se ressaltar que o *steady state* é dinâmico, oscilando entre concentração mínima e máxima, quando o intervalo de dose é maior do que a $t_{1/2\beta}$ do fármaco a C_{ss} flutua significativamente o que pode levar uma superestimação do *clearance* plasmático. As DAE apresentam $t_{1/2\beta}$ longa e os intervalos de dose são menores do que a $t_{1/2\beta}$, consequentemente a oscilação entre a concentração mínima e máxima não são significantes. Recomenda-se que a amostra de sangue seja obtida antes da administração de uma dose, obtendo-se assim a concentração mínima no *steady state* (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004; PATSALOS et al., 2008; WINTER, 1994).

Existem inúmeros questionamentos sobre a aplicabilidade da monitorização terapêutica das DAE de segunda geração, uma vez que são poucas as evidências sobre a relação do efeito clínico e a C_p desses fármacos. Entretanto, Perucca (2000) apresentou o TPM como uma das DAE de segunda geração candidata a monitorização terapêutica. Arroyo et al. (2005) identificou que o efeito terapêutico do TPM depende da dose e da C_p . Em estudo realizado por Zanotta et al. (2006) identificou-se que maiores concentrações plasmáticas do TPM proporcionam uma redução na intensidade das crises.

Outra característica muito importante do TPM é o fato da dose e a C_p apresentarem uma variabilidade individual muito grande. Existem pacientes que apresentam uma resposta clínica máxima em doses muito baixas, em contrapartida alguns necessitam de doses muito altas para este mesmo efeito. Da mesma forma, as reações adversas podem ocorrer em alguns pacientes em doses muito baixas e outros apresentam alta tolerabilidade (JOHANNESSEN et al., 2003; JOHANNESSEN, 2005; STEPHEN; SILLS; BRODIE, 2000).

Sendo assim por meio da monitorização terapêutica do TPM se torna possível à individualização da farmacoterapia o que resulta na otimização da dose para que possa atingir a resposta clínica desejada com menor incidência possível de reações adversas, além de possibilitar a avaliação da adesão ao tratamento farmacológico proposto, pressupostos que justificam a sua aplicabilidade (CONTIN et al., 2002; FERRARI et al., 2003; HUH et al., 2013; MATAR et al., 2010; PATSALOS et al., 2008; TOMSON; JOHANNESSEN, 2000).

Em 2008 a ILAE publicou um *guideline* para a monitorização terapêutica das DAE, baseando-se em estudos que avaliaram a relação entre a C_p e a resposta clínica dos fármacos. Este documento sugere o intervalo de referência para a C_p do TPM entre 5-20 mg/L (PATSALOS et al., 2008).

As DAE de segunda geração disponíveis no Brasil que mais se beneficiam, em termos práticos, da monitorização terapêutica são a LTG, o TPM e a OXC, embora poucos sejam os

centros com metodologias disponíveis para quantificação plasmática de tais fármacos (BALDONI et al., 2013a).

1.4 Justificativa

Conforme apresentado anteriormente, a epilepsia refratária é uma doença complexa onde a farmacoterapia exerce um papel fundamental. A complexidade dos esquemas farmacoterapêuticos e as interações medicamentosas podem interferir na C_p das DAE e consequentemente na resposta clínica, reações adversas, qualidade de vida e adesão ao tratamento farmacológico.

Diante disso, a monitorização terapêutica no acompanhamento dos pacientes torna-se uma ferramenta importante, podendo auxiliar na tomada de decisões baseada em evidências na prática clínica.

Sabendo-se que a maioria dos pacientes com epilepsia refratária (60,7%) atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) utiliza três ou mais DAE e que o TPM é a quarta mais prescrita, o desenvolvimento deste estudo se justifica pela necessidade de conhecer a C_p do TPM, visto que a monitorização terapêutica deste fármaco nunca foi realizada neste hospital (FREITAS-LIMA et al., 2013).

Além disso, são poucos os estudos sobre a C_p do TPM na prática clínica, onde este fármaco geralmente é utilizado como adjuvante no tratamento da epilepsia refratária.

Assim, a pergunta que motivou a realização deste estudo foi: Os pacientes com epilepsia refratária atendidos no HCFMRP-USP que utilizam o TPM no esquema farmacoterapêutico apresentam a C_p deste fármaco dentro do intervalo de referência proposto?

Baseando-se nos resultados apresentados na literatura a hipótese testada pelo presente estudo foi que a C_p do TPM encontra-se abaixo do intervalo de referência, sendo influenciada pela dose administrada, associação com outras DAE, sexo, idade e adesão ao tratamento farmacológico, e consequentemente afetando a frequência das crises epilêpticas, reações adversas e a qualidade de vida dos pacientes.

2.1 Objetivo geral

Avaliar a concentração plasmática do TPM verificando a influência da dose prescrita (mg/Kg/dia), sexo, idade e o uso de outros fármacos antiepilépticos sobre a mesma, correlacionando-a com a frequência de crises epiléticas, reações adversas, qualidade de vida e adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes com epilepsia refratária atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de TPM;
- Avaliar a qualidade de vida, a adesão ao tratamento medicamentoso e as reações adversas aos medicamentos (RAM) dos pacientes, por meio de instrumentos estruturados;
- Determinar as concentrações plasmáticas do TPM e correlacionar esses resultados com a dose prescrita (mg/Kg/dia), sexo, idade (anos), uso de outras DAE, frequência de crises epiléticas, RAM e a qualidade de vida dos pacientes;
- Analisar a associação entre o método indireto de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso (*Modified Morisky Scale*) com a concentração plasmática de TPM, o número de DAE utilizadas, a “*total drug load*”, reações adversas ao medicamento e a frequência de crises epiléticas;
- Investigar a associação entre a qualidade de vida e as reações adversas ao medicamento dos pacientes;
- Comparar os registros de RAM no prontuário do paciente e as identificadas por meio do instrumento estruturado;
- Determinar o *clearance* plasmático aparente do TPM e correlacionar os resultados com a idade e uso de outras DAE.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Um estudo analítico observacional transversal foi desenvolvido junto ao AEDC do HCFMRP-USP.

O termo transversal está relacionado com a temporalidade, este tipo de estudo caracteriza-se pela observação direta de cada indivíduo em uma única oportunidade, ou seja, em um único instante. O propósito para a realização de um estudo transversal é a necessidade de conhecer características individuais ou coletivas de uma determinada população (KLEIN; BLOCH, 2006).

3.2 Local do estudo

O HCFMRP-USP, localizado em Ribeirão Preto no estado de São Paulo, é uma autarquia pública estadual, vinculada administrativamente à Secretaria de Estado da Saúde e associada à Universidade de São Paulo. As atividades principais deste hospital é a assistência médico-hospitalar, o ensino e a pesquisa na área da saúde. Desde 1988 integrado ao SUS, o HCFMRP-USP caracteriza-se como um hospital de grande porte e alta complexidade em nível ambulatorial e hospitalar, que compreende cuidados de prevenção, tratamento e reabilitação de natureza clínica e/ou cirúrgica, serviços complementares de diagnóstico e tratamento em diversas especialidades médicas (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2013).

Trata-se de um hospital de nível terciário para a região nordeste do Estado de São Paulo, composta por cerca de quatro milhões de habitantes, atende ainda pacientes referenciados de outras regiões e de outros estados. Além disso, oferece atendimento a pacientes particulares e beneficiários de planos e seguros de saúde, que representam cerca de 5% do total de atendimentos prestados pelo hospital (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2013).

O HCFMRP-USP possui duas unidades no campus universitário (Hospital das Clínicas (HC) Campus e o Centro Regional de Hemoterapia) e a Unidade de Emergência, situada na área central de Ribeirão Preto. O HC Campus possui 224 consultórios, sendo que os atendimentos são divididos em mais de 130 ambulatórios de diversas especialidades médicas,

diariamente são realizadas cerca de 2500 consultas (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2013; HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2014).

O AEDC, local escolhido para a realização do presente estudo, é um dos cinco ambulatoriais do HCFMRP-USP destinados aos pacientes com epilepsia. Este ambulatório é responsável pelo atendimento dos pacientes refratários ao tratamento farmacológico com idade igual ou superior a 18 anos de idade. O atendimento neste ambulatório ocorre, todas as quartas-feiras no período vespertino atendendo cerca de 40 pacientes semanalmente (informação pessoal) ¹.

3.3 População do estudo

Os pacientes que foram convidados a participar do estudo deveriam atender aos seguintes critérios de inclusão:

- Estar em acompanhamento no AEDC do HCFMRP-USP;
- Ter idade entre 18 e 60 anos, visto que pacientes com idade superior a 60 anos apresentam alterações fisiológicas que podem influenciar os parâmetros farmacocinéticos;
- Estar em tratamento com o TPM, em monoterapia ou associado a outras DAE, por tempo necessário para que a concentração plasmática do TPM e das outras DAE, se aplicável, estivessem em estado de equilíbrio (cinco $t_{1/2\beta}$);
- Não apresentar diagnóstico de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM), uma vez que não seria possível o paciente compreender as implicações do estudo;
- Ter consulta médica agendada no AEDC;
- Possuir contato telefônico no registro eletrônico do hospital;
- Não ser gestante ou possuir doenças hepáticas, renais, gastrointestinais, infecciosas ou progressivas, descritas no prontuário e/ou comprovadas por exames clínicos e/ou laboratoriais, que possam alterar a disposição cinética dos fármacos.

O critério de exclusão estabelecido foi:

- Alterações clinicamente relevantes nos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, transaminase glutâmico pirúvica (TGP), transaminase glutâmico oxalacética

¹ CIREP – HCFMRP. Informações. Mensagem recebida por fabiana.a.marques@hotmail.com em 14 de julho de 2014

(TGO), gama-glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina sérica (bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta), fosfatase alcalina, ureia sérica e creatinina sérica, realizados no dia da coleta de dados.

3.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP), cujo número do processo é 030/2014 (Anexo A). Assim como, obteve autorização da instituição coparticipante, o HCFMRP-USP, para sua realização (Anexo B).

3.5 Delineamento do estudo

3.5.1 Seleção de pacientes

A identificação dos usuários de TPM foi realizada por meio de um levantamento dos pacientes que iniciaram o processo de solicitação de medicamentos do CEAF na Farmácia de Medicamentos Especializados (FME) no período de 01/01/2012 à 31/06/2013. Desta forma, tratou-se de uma amostra de conveniência, sendo uma amostragem não probabilística, composta por indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão do estudo (HULLEY; NEWMAN; CUMMINGS, 2003; TORRES, 2006).

Posteriormente, com o número de registro individual dos pacientes, foi possível identificar por meio do sistema eletrônico do hospital os usuários que eram atendidos no AEDC, bem como os contatos telefônicos. Este ambulatório foi escolhido por atender os pacientes com epilepsia refratária, visto que o TPM é um dos fármacos indicados para o tratamento desta doença segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013b). Em seguida, para verificar se o paciente permanecia em tratamento com este fármaco e atendia aos critérios de inclusão do estudo,

solicitou-se o prontuário destes pacientes junto ao Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HCFMRP-USP.

O convite para participação no estudo foi realizado através de contato telefônico, aproximadamente uma semana antes da consulta médica de rotina previamente agendada no AEDC. Os pacientes que se disponibilizaram a participar do estudo receberam as seguintes orientações: comparecer no ambulatório no dia da consulta a partir das 7 horas, fazer jejum mínimo de 8 horas para a realização dos exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal), trazer o(s) medicamento(s) que utilizava continuamente, e utilizar a(s) DAE somente após a coleta de sangue para obter a concentração mínima no *steady state*.

Durante o contato telefônico, os pacientes foram informados com relação a entrevista, que seria realizada por um dos dois pesquisadores do estudo, para o preenchimento dos instrumentos de coleta de dados, descritos posteriormente.

3.5.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no dia da consulta médica, a partir das 7 horas. Em um primeiro momento foi apresentado o projeto de pesquisa ao paciente, caso ele concordasse em participar do estudo deveria assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias (apêndice A).

A coleta de sangue foi realizada pela pesquisadora responsável, sendo as amostras coletadas assepticamente, por punção venosa na veia cubital do braço em tubos para coleta a vácuo. Para a realização do hemograma as amostras foram coletadas em tubo com EDTA K2 jateado de 4,0 mL (BD Vacutainer®). As amostras para os exames de avaliação da função hepática e renal (TGP, TGO, GGT, bilirrubina sérica (bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta), fosfatase alcalina, ureia sérica e creatinina sérica) foram coletadas em tubo com SST® II Advance® jateado de 3,5 mL (BD Vacutainer®). Ambas as análises foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP-USP. Esses exames foram efetuados com o objetivo de identificar alterações clinicamente relevantes que não foram identificadas anteriormente e poderiam comprometer o presente estudo, diante da influência destas alterações nos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos.

Para a realização da monitorização terapêutica da CBZ, VPA, PHT e PB, as amostras foram coletadas em tubo com SST® II Advance® jateado de 3,5 mL (BD Vacutainer®). Para a

coleta da amostra para determinação da concentração plasmática da LTG e TPM utilizou-se tubo com heparina lítio jateado de 4,0 mL e 10 mL (BD Vacutainer[®]), respectivamente. A descrição das análises dos fármacos é apresentada posteriormente.

Após a coleta das amostras, verificou-se o peso corporal (Kg) e a estatura (m) dos pacientes no próprio ambulatório, utilizando-se a balança disponível no mesmo. Em seguida, foi realizada por um dos dois pesquisadores do estudo uma entrevista com duração de aproximadamente 45 minutos para a aplicação dos instrumentos de coleta de dados *Liverpool Adverse Events Profile* (LAEP), *Quality of Life in Epilepsy-31* (QOLIE-31) e *Modified Morisky Scale* (MMS) para avaliação das reações adversas a medicamentos, qualidade de vida e adesão ao tratamento medicamentoso, respectivamente. Os pesquisadores foram treinados e capacitados para evitar possíveis vieses de coleta.

Seguidamente a obtenção de dados por meio da entrevista realizou-se a análise do prontuário do paciente, como fonte secundária de informações, para obtenção de outras variáveis que estão relacionadas no item 3.6.

Figura 3.1 – Fluxograma do delineamento do estudo realizado com os pacientes atendidos no AEDC do HCFMRP-USP, com epilepsia refratária em uso de topiramato (TPM: topiramato; AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle; HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; SAME: Serviço de Arquivo Médico; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; QOLIE-31: *Quality of Life in Epilepsy-31*; LAEP: *Liverpool Adverse Events Profile*; MMS: *Modified Morisky Scale*).

3.6 Variáveis do estudo

As variáveis de interesse neste estudo dividiram-se em: sociodemográficas e dados antropométricos, clínicas e farmacoterapêuticas, e laboratoriais. Estas variáveis foram obtidas por meio de formulários estruturados, durante a entrevista com paciente e por meio de registros em prontuário e no banco de dados eletrônico do HCFMRP-USP.

3.6.1 Variáveis sociodemográficas e dados antropométricos

As variáveis sociodemográficas de interesse foram: procedência, idade, sexo, raça, estado civil (com companheiro e sem companheiro), escolaridade (anos de estudo), atividade laboral, tabagismo, alcoolismo, prática de atividade física, acesso gratuito ao TPM e uso de método contraceptivo, se aplicável. Os dados antropométricos foram: peso corporal (kg), estatura (m) e posteriormente calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC).

O IMC foi obtido por meio da razão entre o peso corporal (Kg) e o quadrado da estatura (m) e categorizado, de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2004), em: baixo peso ($< 18,5$), peso normal ($18,5-24,9$), sobrepeso ($25,0-29,9$), obeso grau 1 ($30,0-34,9$), obeso grau 2 ($35,0-39,9$) e obeso grau 3 ($\geq 40,0$). Neste estudo considerou-se acima do peso quando o paciente encontrava-se em sobrepeso, obeso grau 1, obeso grau 2 e obeso grau 3, ou seja, $IMC \geq 25,0$.

As variáveis foram coletadas junto ao paciente durante a entrevista realizada pelos pesquisadores.

3.6.2 Variáveis clínicas e farmacoterapêuticas

As variáveis clínicas obtidas por meio de fontes de informações primárias (formulários estruturados) foram: perfil de RAM, qualidade de vida e adesão ao tratamento medicamentoso, descritas a seguir.

- RAM: foi utilizado o *Liverpool Adverse Events Profile* (LAEP) (anexo C). Esse instrumento foi desenvolvido na década de 1990 por um grupo de pesquisa de Liverpool com o objetivo de investigar e avaliar quantitativamente a percepção das reações adversas das DAE pelos pacientes com epilepsia. É um instrumento validado no Brasil, relativamente simples e confiável, sendo os itens associados especificamente as reações adversas da farmacoterapia da epilepsia, podendo ser amplamente utilizado na prática clínica (MARTINS et al., 2011). O LAEP possui 19 itens que correspondem as diferentes RAM, sendo: dificuldade de manter o equilíbrio do corpo, cansaço, agitação, nervosismo e/ou agressividade, vontade de agredir, dor de cabeça, queda de cabelo, problemas na pele como espinhas e alergia, visão dupla ou borrada, irritação no estomago, dificuldade de concentração, problemas na boca ou na gengiva, tremor nas mãos, ganho de peso, tontura, sonolência, depressão, problemas de memória e sono perturbado/interrompido. Os pacientes responderam em cada um dos itens a frequência da RAM (1 = nunca; 2 = raramente; 3 = de vez em quando; 4 = sempre ou frequentemente) desta forma foi obtida uma pontuação que variou de 19 a 76 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, maior a prevalência e a intensidade de RAM. As pontuações ≥ 45 foram consideradas indicativas de toxicidade (GILLIAM et al., 2004; PANELLI et al., 2007).

A RAM é um evento nocivo e não intencional que ocorre quando o medicamento é utilizado em doses adequadas com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, sendo classificadas em tipo A e B. A RAM do tipo A são previsíveis e são explicadas pelo mecanismo de ação do fármaco e podem ser ocasionadas por alterações na forma farmacêutica, causas farmacocinéticas e causas farmacodinâmicas, normalmente possuem relação dose-dependência, ou seja, a redução da dose pode minimizar as manifestações clínicas. Em contrapartida a RAM do tipo B são imprevisíveis e não estão relacionadas com o mecanismo de ação do fármaco. Desta forma, as reações adversas que foram avaliadas neste estudo por meio do LAEP foram as do tipo A (VARALLO; MASTROIANNI, 2013).

- Qualidade de vida: foi utilizado o *Quality of Life in Epilepsy-31* (QOLIE-31) (anexo D). Este instrumento foi desenvolvido por Cramer et al. (1998) sendo uma versão abreviada do *Quality of Life in Epilepsy-89* (QOLIE-89). O QOLIE-31 foi validado no Brasil por Da Silva et al. (2007). Este instrumento apresenta uma boa confiabilidade, além disso, foi desenvolvido especificamente para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com epilepsia, por meio do relato dos próprios pacientes. Os pacientes responderam o instrumento baseando-se na percepção da sua qualidade de vida nas últimas quatro semanas. O questionário possui um item sobre o estado de saúde geral e 30 itens organizados em sete

domínios, sendo eles: preocupação com as crises (cinco itens), bem-estar emocional (cinco itens), energia/fadiga (quatro itens), aspectos sociais (cinco itens), funcionamento cognitivo (seis itens), RAM (três itens) e qualidade de vida em geral (dois itens). Os sete domínios foram avaliados individualmente (escore do domínio) e também foi obtido um escore total da qualidade de vida, ambos variando de 0 a 100. Na avaliação individual de cada domínio quanto maior o escore obtido, menor a influência do mesmo sobre o escore total da qualidade de vida, assim o domínio com menor escore é aquele que mais influencia na qualidade de vida do paciente. Na avaliação do escore total da qualidade de vida, quanto maior melhor a qualidade de vida do indivíduo (CRAMER et al., 1998; DA SILVA et al, 2007; VICKREY et al., 1993).

- Adesão ao tratamento medicamentoso: foi utilizada a *Modified Morisky Scale* (MMS) (anexo E). Este instrumento é de simples compreensão e aplicação, possibilitando a avaliação do comportamento dos pacientes em relação ao tratamento farmacológico e a persistência no mesmo. Consiste em um instrumento estruturado com seis perguntas fechadas, com respostas dicotômicas variando em “sim” e “não”, sendo que as respostas corretas valem um ponto cada. Nas questões de 1 a 4 e 6, a resposta “não” é a correta. Na questão 5 a resposta correta é “sim”. Caso o paciente obtenha pontuação ≤ 3 , nas primeiras quatro perguntas, ou seja, responda incorretamente uma das quatro primeiras questões, deverá responder as questões 5 e 6 (CASE MANAGEMENT SOCIETY OF AMERICA, 2006). Ao responder corretamente as quatro primeiras perguntas o paciente foi considerado aderente. A adesão dos pacientes que precisaram responder as perguntas 5 e 6 foi calculada considerando a razão entre a pontuação total obtida e nº de perguntas respondidas. Os pacientes que obtiveram porcentagem de acertos $\geq 80\%$ foram classificados como “aderentes” e os pacientes que atingiram porcentagem $< 80\%$ foram classificados “não aderentes”.

As informações obtidas por meio de fontes secundárias (prontuários e banco de dados eletrônico) foram:

- Características clínicas: diagnóstico da epilepsia (tipo de epilepsia e crise epiléptica); frequência de crises epiléticas (nos últimos 30 dias); idade de início da epilepsia; tempo de acompanhamento no HCFMRP-USP; doenças concomitantes; RAM registradas pelo neurologista no momento da consulta médica realizada no dia da entrevista.

Embora novas propostas de classificação e terminologia das crises epiléticas e tipos de epilepsia estejam sendo definidas as classificações ainda vigentes na comunidade médica são as propostas em 1981 e 1989. Diante disto, o presente estudo utilizou a mesma classificação adotada pela comunidade médica para descrever o diagnóstico da epilepsia.

- Características farmacoterapêuticas: tratamento farmacológico prescrito para a epilepsia (DAE, doses e posologia), esta informação também foi levantada na entrevista com o paciente, sendo considerada sempre a dose e a posologia referida pelo mesmo; tempo em uso de TPM; tempo em uso sem alteração do esquema farmacoterapêutico atual; demais medicamentos utilizados diariamente, verificados juntamente com o paciente que trouxe os medicamentos que utilizava continuamente no dia da entrevista.

Para a comparação entre os esquemas farmacoterapêuticos dos pacientes calculou-se a “*drug load*” de cada paciente. A “*drug load*” trata-se da razão entre a dose diária prescrita (DDP) e a dose diária definida (DDD) (equação 3.1), possibilitando determinar a discrepância entre as doses, sendo amplamente utilizada em estudos de utilização de medicamentos e podem indicar “*overtreatment*” (tratamento excessivo, caracterizado por doses elevadas e/ou politerapia desnecessária) (LAMMERS et al., 1995; PERUCCA; KWAN, 2005).

$$\text{drug load} = \frac{\text{DDP}}{\text{DDD}} \text{ (Equação 3.1)}$$

A DDD é a dose média diária de manutenção do fármaco proposta para sua principal indicação em adultos, sendo este valor definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), baseada em uma revisão das informações disponíveis sobre doses utilizadas em vários países. No caso das DAE a DDD é baseada levando-se em consideração a combinação desses fármacos no tratamento da epilepsia. A DDP é a dose definida pelo prescritor levando-se em consideração as características individuais de cada paciente (OMS, 2003a).

No caso, dos pacientes em politerapia (uso de 2 ou mais DAE) foi realizada a soma da “*drug load*” de cada DAE incluída na farmacoterapia, resultando na “*total drug load*”. A DDD, de algumas DAE utilizadas na prática clínica no Brasil, está apresentada na tabela 3.1 (KORISTKOVA; GRUNDMANN; BROZMANOVA, 2006; OMS, 2012).

Tabela 3.1 – Dose Diária Definida (DDD), de acordo com a Organização Mundial da Saúde, dos fármacos antiepilépticos.

Fármaco	DDD (mg)	Fármaco	DDD (mg)
Carbamazepina	1000	Lamotrigina	300
Clobazam	20	Oxcarbazepina	1000
Clonazepam	08	Pregabalina	300
Diazepam	10	Primidona	1250
Etossuximida	1250	Topiramato	300
Fenitoína	300	Valproato	1500
Fenobarbital	100	Vigabatrina	2000
Gabapentina	1800		

Fonte: OMS (2012). DDD: Dose Diária Definida; mg: miligrama

Após a determinação da dose diária de TPM e da concentração plasmática do mesmo, foi possível determinar o valor do *clearance* plasmático aparente (Cl/F) para cada paciente (equação 3.2).

$$Cl/F(mL/Kg/h) = \frac{\text{Dose TPM (mg/kg/dia)}}{C_{ss} \text{ TPM (mg/mL)} \times 24h} \text{ (Equação 3.2)}$$

Sendo Cl a depuração do fármaco da circulação sistêmica, F a biodisponibilidade oral e C_{ss} a concentração plasmática mínima do fármaco em *steady state*. O valor de F apresenta grande variabilidade quando se refere aos fármacos administrados por via oral, sendo o Cl/F indicado quando não se possui o valor absoluto de F. O Cl/F é um parâmetro utilizado na prática clínica para ajustar a dose de manutenção com o objetivo de atingir a concentração alvo e analisar as situações que podem exercer influência sobre a depuração do fármaco, tais como: idade, gestação, comorbidades e uso de fármacos indutores e/ou inibidores enzimáticos (BUXTON; BENET, 2012; FERRARI et al., 2003; JOHANNESSEN LANDMARK et al., 2012).

3.4.3 Variáveis laboratoriais

A C_p do TPM, LTG e das DAE de primeira geração (CBZ, PB, PHT e VPA) foram as variáveis laboratoriais do presente estudo.

- Monitorização terapêutica do TPM foi realizada pelo Laboratório de Metabolismo *in vitro* e Técnicas de Separação do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto por meio da Cromatografia Gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS), com metodologia baseada em Malakova et al. (2007) e Conway et al. (2012). Para a validação do método foram realizados: ensaios de linearidade, precisão, exatidão, limite de quantificação, curva de calibração, efeito residual, efeito matriz, seletividade e estabilidade, de acordo com as especificações do *guideline* da *European Medicines Agency* (2011) e a RDC n° 27, de 17 de maio de 2012 (ANVISA, 2012).
- Monitorização terapêutica das DAE de primeira geração foi realizada pelo Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP-USP, utilizando-se o método de Imunofluorescência Polarizada (IP).
- Monitorização terapêutica da LTG foi realizada pelo Laboratório de Toxicologia da FCFRP-USP, utilizando-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), segundo condições validadas por Barbosa e Mídio (2000).

Os valores de referência da C_p das DAE utilizados estão apresentados na tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Valores de referência da concentração plasmática dos fármacos antiepilépticos.

Fármaco	Valor de Referência (mg/L)
Carbamazepina	04 - 12
Fenitoína	10 - 20
Fenobarbital	10 - 40
Lamotrigina	2,5 - 15
Valproato	50 - 100
Topiramato	5 - 20

Fonte: PATSALOS et al. (2008). mg: miligrama; L: litro

3.7 Análise dos dados

Para a avaliação e interpretação dos resultados, os dados coletados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Office Excel® 2007. Em seguida, as variáveis do estudo foram categorizadas em qualitativas e quantitativas para a realização da estatística descritiva e analítica.

As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e relativas, compõem essa categoria: procedência, sexo, raça, estado civil, tabagismo, alcoolismo,

doenças concomitantes, prática de atividade física, IMC, acesso ao TPM gratuitamente, métodos contraceptivos utilizados, adesão ao tratamento medicamentoso, tratamento farmacológico prescrito, uso de medicamentos indutores do metabolismo do TPM, diagnóstico da epilepsia e RAM descrita em prontuário. Posteriormente para a realização da estatística analítica as variáveis de interesse foram dicotomizadas.

As variáveis quantitativas foram descritas em medidas resumo (medidas de tendência central e medidas de dispersão). As medidas resumo utilizadas preferencialmente foram média e o desvio padrão (DP), entretanto quando as variáveis continham valores atípicos, utilizou-se a mediana acompanhada do intervalo interquartil (IIQ). As variáveis desta categoria foram: idade, escolaridade, idade de início da epilepsia, tempo de acompanhamento no HCFMRP-USP, frequência de crises epiléticas, tempo em uso do TPM, dose diária de TPM, dose (mg/Kg/dia) de TPM, , número de DAE utilizada, “*total drug load*”, Cl/F, C_p das DAE (TPM, CBZ, VPA, PHT, PB, LTG), escore do LAEP, escore do QOLIE-31.

A associação linear entre duas variáveis quantitativas foi determinada pelo coeficiente de correlação de Pearson (r), quando as variáveis possuíam valores atípicos a correlação foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s). O r e o r_s podem assumir valor entre -1 e 1.

Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas foi realizado o teste exato de Fisher, visto que sua principal vantagem é não sofrer influência do tamanho amostral.

Para verificar a diferença entre as médias de dois grupos utilizou-se o teste t de Student não pareado. Os diferentes grupos formados foram em relação ao sexo (feminino e masculino), uso de DAE indutoras do metabolismo do TPM (sim ou não), uso do esquema farmacoterapêutico TPM+CBZ+CLB (sim ou não) e adesão a farmacoterapia (sim ou não).

Os modelos de regressão utilizados no estudo foram: modelo de regressão de Poisson, modelo de regressão linear e regressão logística binária, sendo que a escolha do modelo foi determinada pela natureza da variável dependente.

Desta forma, o modelo de regressão de Poisson foi utilizado quando a variável dependente foi de natureza quantitativa discreta (número de crises e número de pacientes), o modelo de regressão linear quando a variável dependente possuía natureza quantitativa contínua (concentração plasmática do TPM, “*total drug load*”, Cl/F, escore do LAEP e escore do QOLIE-31) e a regressão logística binária para variável dependente qualitativa (adesão a farmacoterapia).

No presente estudo o nível de significância (α) foi fixado em 5% e as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa Statistical Package for Social Sciences[®] (SPSS Inc., versão 17.1.0).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Pacientes incluídos no estudo

No presente estudo foram identificados 206 pacientes atendidos no AEDC que realizaram o processo de solicitação do TPM junto ao CEAF no período de 01/01/2012 à 30/06/2013. Deste universo, 57 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e foram convidados a participar do estudo, contudo, 18 pacientes não aceitaram o convite.

O principal motivo que levou os pacientes a recusarem o convite foi a dificuldade de comparecer ao hospital no período da manhã, devido à necessidade da realização dos exames laboratoriais em jejum, uma vez que as consultas no AEDC ocorrem no período vespertino. Muitos pacientes atendidos neste centro de referência não residem em Ribeirão Preto - SP e dependem do transporte gratuito de pacientes do SUS ou do auxílio de terceiros, o que inviabiliza a flexibilidade de horário e consequentemente a disponibilidade de participar da pesquisa.

Desta forma, 39 pacientes aceitaram participar do estudo, entretanto, dois foram excluídos por apresentarem alterações nos exames de função hepática clinicamente relevante e confirmada pela equipe médica, assim, 37 pacientes foram incluídos. O diagrama de fluxo a seguir apresenta o processo de inclusão dos pacientes no presente estudo (Figura 4.1).

Figura 4.1 – Diagrama de fluxo de inclusão dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37) (AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle).

Observa-se na Figura 4.1 que 149 pacientes não atenderam aos critérios de inclusão do estudo, o que corresponde a 72,3% dos pacientes que solicitaram o TPM ao CEAF. Ao desconsiderarmos os pacientes que interromperam o tratamento com o TPM deixou-se de convidar 106 pacientes (51,5%), uma quantidade representativa da amostra. Entretanto, vale ressaltar que os pacientes com diagnóstico RDNPM, idade igual ou superior a 60 anos e comorbidades graves, corresponderam a 30,8% dos pacientes. Os pacientes com RDNPM poderiam fornecer resultados equivocados, devido à incapacidade de compreender e responder adequadamente os instrumentos de coleta de dados. Da mesma forma, os extremos de idade e a complexidade de doenças concomitantes graves podem influenciar os parâmetros farmacocinéticos o que comprometeria os resultados do estudo.

Os motivos que levaram a não realizar o convite a 149 pacientes estão descritos na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Motivos que levaram a não inclusão de pacientes com epilepsia refratária que solicitaram topiramato ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no período de 01/01/2012 à 30/06/2013 (n=149).

Motivos	n (%)
Descontinuaram o tratamento com o TPM	43 (28,9)
RDNPM moderado e grave	37 (24,8)
Sem retorno ao AEDC agendado	29 (19,5)
Descontinuaram o acompanhamento no AEDC	24 (16,1)
Idade igual ou superior a 60 anos	7 (4,7)
Sem contato telefônico disponível	7 (4,7)
Doença concomitante grave*	2 (1,3)

*câncer de mama e hepatite. AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle; TPM: Topiramato; RDNPM: Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor; n: número de paciente.

4.2 Características sociodemográficas e antropométricas

A idade média dos pacientes foi de 40 anos (DP 10,7) com predomínio do sexo feminino (54,1%). A maioria dos pacientes se autodeclararam brancos (89,2%) e eram procedentes de cidades do estado de São Paulo (91,9%) (Tabela 4.2).

Em relação ao estilo de vida 83,8% (n=31) não praticavam atividade física regularmente, um (2,7%) e cinco (13,5%) pacientes referiram ser etilista e tabagista, respectivamente. Das pacientes do sexo feminino incluídas no estudo, quatro (20,0%) utilizavam método contraceptivo hormonal, entre as demais pacientes, seis (30,0%) estavam na menopausa, seis (30,0%) não utilizavam nenhum método contraceptivo, duas (10,0%) realizaram laqueadura e duas (10,0%) utilizavam outros métodos (preservativo, entre outros).

O exercício de atividade laboral foi relatado por 18,9% (n=7) dos pacientes, sendo os demais aposentados (n=11, 29,7%) ou dependentes da família (n=19, 51,4%).

Tabela 4.2 – Características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variáveis	
Sexo, n (%)	
Masculino	17 (45,9)
Feminino	20 (54,1)
Idade (anos), média (DP); mínimo - máximo	40 (10,7); 21– 58
Raça, n (%)	
Branco	33 (89,2)
Mulato	2 (5,4)
Negro	2 (5,4)
Procedência (estado), n (%)	
São Paulo	34 (91,9)
Minas Gerais	3 (8,1)
Estado civil, n (%)	
Com companheiro	13 (35,1)
Sem companheiro	24 (64,9)
Escolaridade (anos de estudo), média (DP); mínimo - máximo	6,6 (3,6); 0 – 11
Peso corporal (kg), média (DP); mínimo - máximo	71,6 (17,4); 44 – 124
IMC, média (DP); mínimo - máximo	25,0 (5,2); 17,2 – 39,7

Kg: Quilograma; DP: Desvio Padrão; IMC: Índice de Massa Corporal; n: número de pacientes.

Ao analisar-se o IMC dos pacientes, observou-se que 48,7% (n=18) apresentaram o IMC dentro do intervalo proposto pela SBE, entretanto, 46% (n=17) dos pacientes estavam acima do peso ($IMC \geq 25,0$). Neste estudo não foram encontradas evidências de associação entre a prática de atividade física e o IMC acima de 25,0 por meio do teste exato de Fisher ($p=1,00$).

4.3 Características clínicas

Os pacientes incluídos no estudo faziam acompanhamento no HCFMRP-USP em média há 11,4 anos (DP 8,2), sendo o tempo máximo de acompanhamento de 31 anos e mínimo de um ano.

Em relação ao diagnóstico de epilepsia todos os pacientes do estudo possuíam epilepsia focal, ou seja, os achados de investigação indicam uma origem localizada, sendo que a etiologia foi sintomática em 73,0% (n=27) dos pacientes e criptogênica em 27,0% (n=10).

No que diz respeito às crises epiléticas, cinco pacientes (13,5%) apresentaram a primeira crise antes do primeiro ano de vida. Entre os demais pacientes a idade média da primeira crise foi de 10,8 anos (DP 9,3), variando entre 01 e 42 anos de idade.

A maior prevalência foi de crises parciais (CP) (n=17, 46%), seguida de 37,8% (n=14) dos pacientes que apresentavam mais de um tipo de crise e 16,2% (n=6) com crises generalizadas (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 – Tipos de crises epiléticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Tipos de crises epiléticas	n (%)
<i>Crises parciais</i>	
Crises parciais complexas	13 (35,2)
Crises parciais simples	03 (8,1)
Crises parciais evoluindo para secundariamente generalizadas	01 (2,7)
<i>Crises generalizadas</i>	
Crises tônico-clônicas	04 (10,8)
Crises tônicas	02 (5,4)
<i>Mais de um tipo de crise</i>	
CPC + CTC	08 (21,6)
CPC + CPSG	04 (10,8)
CPSG + CTC	02 (5,4)

CPC: Crises parciais complexas; CPS: Crises parciais simples; CPSG: Crises parciais evoluindo para secundariamente generalizadas; CTC: Crises tônico-clônicas; n: número de pacientes.

Ao analisarem-se os tipos de crises epiléticas, independente do fato do paciente apresentar mais de um tipo de crise, pode-se verificar que a maioria dos pacientes (n=25; 67,6%) apresentavam crises parciais complexas (CPC), seguida das crises tônico-clônicas (CTC) que acomete 37,8% (n=14) dos pacientes e crises parciais evoluindo para secundariamente generalizadas (CPSG) que ocorrem em 18,9% (n=7) dos pacientes.

Estudos realizados por Ferrari et al. (2003) e Froscher et al. (2005) em outros países com pacientes em uso de TPM também encontraram a prevalência destes dois tipos de crises.

A frequência de crises epiléticas é uma variável muito importante, visto que o objetivo do tratamento é o controle das crises. Neste estudo nove pacientes (24,3%) relataram não ter apresentado crises nos últimos 30 dias. Os demais pacientes (n=28, 75,7%) apresentaram mediana de 08 crises/mês (IIQ 19,8), sendo a frequência mínima de 01 crise/mês e a máxima de 120 crises/mês.

A presença de doenças concomitantes foi identificada em 35,1% (n=13) dos pacientes, sendo: hipertensão arterial sistêmica (n=02), diabetes mellitus tipo 2 (n=02), dislipidemia (n=02), depressão (n=02), labirintopatia (n=02), hipotireoidismo (n=02), transtorno

psiquiátrico (n=02), enxaqueca (n=02), anemia (n=01) e toxoplasmose ocular congênita (n=01).

4.4 Características farmacoterapêuticas

Os pacientes incluídos no estudo utilizavam o TPM para o tratamento da epilepsia refratária em média por 4,9 anos (DP 3,5), sendo que a maioria dos pacientes (n=36, 97,3%) utilizava este fármaco como adjuvante no tratamento, ou seja, encontravam-se em politerapia (uso de duas ou mais DAE).

A prevalência de pacientes em politerapia era esperada, visto que estudos realizados junto aos pacientes com epilepsia refratária evidenciaram o uso de politerapia entre estes pacientes (ALEXANDRE JR. et al., 2011; BALDONI, 2013b; CANEVINI et al., 2010; FREITAS-LIMA et al., 2013; HUH et al., 2013). Além disso, uma das principais estratégias para o controle das crises na epilepsia refratária é a associação de DAE.

A média de DAE/paciente foi de 3,1 (DP 0,9), pode-se observar que 75,7% (n=28) dos pacientes utilizavam três ou mais DAE para o tratamento da epilepsia refratária. A complexidade farmacoterapêutica dos pacientes deste estudo pode ser explicada pelo fato do HCFMRP-USP ser um centro de referência de nível terciário na atenção a saúde (Tabela 4.4).

Como mostra a tabela 4.4 as DAE mais prescritas em associação ao TPM foram a CBZ e o CLB. A CBZ, de acordo com os *guidelines*, é a primeira escolha no tratamento de CP e CTC, o CLB possui efetividade como adjuvante no tratamento da epilepsia refratária podendo reduzir a frequência de crises, especialmente as CP (MICHAEL; MARSON, 2011; PERUCCA; TOMSON, 2011), isto pode justificar o fato da maioria dos pacientes utilizá-los no esquema farmacoterapêutico.

Tabela 4.4 – Características farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Características	
Número de DAE, n (%)	
01	01 (2,7)
02	08 (21,6)
03	16 (43,3)
04	11 (29,7)
05	01 (2,7)
Dose de TPM (mg/dia), média (DP); mínimo - máximo	335,8 (174,5); 75–700
Dose de TPM (mg/Kg/dia), média (DP); mínimo - máximo	4,8 (2,5); 0,8–11,7
Intervalo de dose (horas), média (DP); mínimo - máximo	10,2 (3,1); 06–24
DAE prescritas concomitantemente, n (%)	
CBZ	28 (75,7)
CLB	25 (67,6)
LTG	08 (21,6)
PB	05 (13,5)
PHT	03 (8,1)
VPA	03 (8,1)
CNZ	03 (8,1)
GBP	01 (2,7)
OXC	01 (2,7)

mg: miligrama; Kg: Quilograma; DP: Desvio Padrão; n: número de pacientes; DAE: Drogas antiepilépticas; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CNZ: clonazepam; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

Entre os pacientes que relataram dificuldades de acesso ao TPM (43,2% n=16), a principal reclamação foi a dispensação de quantidade insuficiente para o tratamento mensal. Este fato ocorre porque o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia apresenta a dose de 300 mg/dia de TPM como a dose máxima recomendada, como consequência a dose diária máxima dispensada pelo CEAF é 300mg (BRASIL, 2013b).

Observa-se na Figura 4.2 que 46,0% dos pacientes utilizavam dose diária acima de 300 mg, ou seja, consequentemente não conseguem adquirir gratuitamente o suficiente para o tratamento mensal. Este fato representa um problema na prática clínica, pois muitos pacientes não possuem recursos para comprar o fármaco, como consequência os pacientes podem utilizá-lo de forma incorreta, obtendo uma resposta insatisfatória ao tratamento. Por este motivo muitas vezes o clínico precisa considerar a utilização de associações com outras DAE para otimizar a farmacoterapia ou até mesmo a substituição do esquema farmacoterapêutico.

Da mesma forma que o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, a OMS também define 300 mg como a DDD, diferentemente a dose diária de manutenção do TPM recomendada pela FDA (2014a) como terapia adjuvante em adultos é de 200 a 400 mg/dia. Diante disso, neste estudo a dose média de TPM prescrita encontra-se dentro do

intervalo proposto pela FDA, porém acima do preconizado pelo Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia e pela OMS (Tabela 4.4).

A Figura 4.2 mostra a prevalência de pacientes por dose diária prescrita, ao analisar-se a dose diária de TPM considerando o proposto pela FDA observa-se que 35,1% (n=13) dos pacientes não utilizavam a dose de manutenção proposta, sendo que 13,5% (n=5) dos pacientes utilizavam dose inferior a 200 mg/dia e 21,6% (n=8) dose superior a 400 mg/dia. A complexidade da farmacoterapia na epilepsia refratária e a variabilidade individual dos pacientes em relação a resposta clínica e as reações adversas do TPM provavelmente são responsáveis pelas diferentes doses diárias neste grupo de pacientes.

Figura 4.2 – Dose diária de topiramato prescrita aos pacientes com epilepsia refratária atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Outro dado que reforça a complexidade do tratamento da epilepsia refratária e a variabilidade individual dos pacientes são os 19 diferentes esquemas farmacoterapêuticos encontrados no presente estudo. Como apresentado na tabela 4.5 o esquema farmacoterapêutico mais prescrito foi a associação de TPM, CBZ e CLB, sendo o número de pacientes significativamente maior neste esquema ($p = 0,022$).

Entretanto, não foram encontradas diferenças em relação ao número de crises, a qualidade de vida, o perfil de RAM e a adesão ao tratamento medicamentoso entre os pacientes que utilizavam o esquema farmacoterapêutico TPM+CBZ+CLB e os que utilizavam outros esquemas ($p > 0,05$).

Tabela 4.5 – Esquemas farmacoterapêuticos dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Esquema terapêutico	n (%)
TPM+CBZ+CLB	11 (29,8)
TPM+CBZ	04 (10,8)
TPM+CBZ+LTG+CLB	04 (10,8)
TPM+CLB	02 (5,4)
TPM+CBZ+PB+CLB	02 (5,4)
TPM+CBZ+LTG	01 (2,7)
TPM+CNZ	01 (2,7)
TPM+CBZ+VPA	01 (2,7)
TPM+PHT+CLB	01 (2,7)
TPM+CBZ+PB	01 (2,7)
TPM+CBZ+VPA+LTG	01 (2,7)
TPM+CBZ+VPA+CLB	01 (2,7)
TPM	01 (2,7)
TPM+PB	01 (2,7)
TPM+OXC+CLB	01 (2,7)
TPM+GBP+PHT+CLB	01 (2,7)
TPM+CBZ+PB+CNZ	01 (2,7)
TPM+CBZ+LTG+CNZ+CLB	01 (2,7)
TPM+PHT+LTG+CLB	01 (2,7)

n: número de pacientes; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CNZ: clonazepam; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

Em relação às potenciais interações farmacocinéticas observou-se que 86,5% (n=32) dos pacientes utilizavam esquema farmacoterapêutico em que o TPM está associado a fármacos indutores do metabolismo do mesmo (Tabela 4.5). Outros estudos também relataram a prescrição de DAE indutoras juntamente com o TPM (BATTINO et al., 2005; CONTIN et al., 2002; FERRARI et al., 2003; HUH et al., 2013). Ainda, há evidências de que os pacientes que possuíam a prescrição de indutores faziam uso de mais DAE (diferença média 16,06. IC 95% 14,38; 17,74. $p < 0,001$).

As DAE de primeira geração apresentam efetividade com alto nível de evidência científica (nível A e B) no controle de CP em adultos, o que justifica a prevalência de prescrição destes fármacos no tratamento dos pacientes do presente estudo. Além disso, apesar das interações farmacocinéticas não serem adequadas, no caso de pacientes com epilepsia refratária a associação das DAE é considerada mais segura do que a substituição, principalmente nos casos de crises epiléticas severas e frequentes, por isso geralmente as DAE de primeira geração não são substituídas no esquema farmacoterapêutico, o que pode levar ao uso de mais DAE neste grupo (BRIGO et al., 2013; GLAUSER et al., 2006; PERUCCA; TOMSON, 2011).

Com o registro das doses de todas as DAE prescritas foi possível realizar o cálculo da “*drug load*” (razão DDP/DDD) de todos os fármacos e determinou-se a “*total drug load*” de cada paciente.

A “*total drug load*” variou de 0,67 a 7,43, sendo a média de 3,85 (DP 1,58), os valores encontrados são semelhantes a outros estudos realizados juntamente aos pacientes com epilepsia refratária (ALEXANDRE JR. et al., 2011; BALDONI, 2013b; CANEVINI et al., 2010; FREITAS-LIMA et al., 2013).

Tabela 4.6 – Razão DDP/DDD total ou “*total drug load*” e o número de DAE prescritas aos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Número de DAE	DDP/DDD total, média (DP); n
01	0,67*; 01
02	2,98 (1,18); 08
03	3,82 (1,30); 16
04	4,62 (1,68); 11
05	5,85*; 01

* Refere-se ao número absoluto, devido à impossibilidade de cálculo da média. DAE: drogas antiepilépticas; DDP: Dose Diária Prescrita; DDD: Dose Diária Definida; DP: Desvio padrão; n: número de pacientes.

Na Tabela 4.6 observa-se que a média da “*total drug load*” aumenta de acordo com o número de DAE no esquema farmacoterapêutico, havendo uma associação linear entre a “*drug load*” e o número de DAE prescritas ($r = 0,52$; $p = 0,001$).

A regressão linear simples ($R^2 0,27$; $F = 13,23$; $p = 0,001$) prevê que o número de DAE pode explicar 27,0% da variabilidade da “*total drug load*” (variável dependente). Estimou-se que a adição de uma DAE ao esquema farmacoterapêutico promove o aumento de uma unidade na “*total drug load*” ($\beta_1 = 0,96$. IC 95% 0,43; 1,50. $p = 0,001$). Desta forma, os dados obtidos confirmam a suscetibilidade dos pacientes com epilepsia refratária ao “*overtreatment*”, devido a politerapia e uso de doses elevadas.

No que diz respeito aos outros fármacos utilizados diariamente identificou-se o uso de amitriptilina (n=03), ácido fólico (n=02), metformina (n=02), clorpromazina (n=01), citalopram (n=01), escitalopram (n=01), ezetimiba (n=01), rosuvastatina (n=01), betaistina (n=01), levotiroxina (n=01), ácido acetilsalicílico (n=01), sinvastatina (n=01), propranolol (n=01), hidroclorotiazida (n=01), omeprazol (n=01) e ranitidina (n=01).

4.5 Monitorização terapêutica

A média da C_p de TPM encontrada foi de 3,21 mg/L (DP 2,76), variando entre 0,39 e 13,53 mg/L. Os resultados da monitorização terapêutica do TPM revelaram que 83,8% (n=31) dos pacientes apresentaram C_p abaixo do limite inferior do intervalo de referência recomendado (5-20 mg/L). Nenhum paciente apresentou C_p acima do limite superior do intervalo de referência (Tabela 4.7).

Tabela 4.7 – Perfil da concentração plasmática de topiramato dos pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Intervalo da Concentração de Topiramato (mg/L)	n (%)	Média (DP)	Mínimo - Máximo
0,05* – 4,99	31 (83,8)	2,26 (1,31)	0,39 – 4,67
5,00 – 10,00	05 (13,5)	6,98 (2,14)	5,04 – 9,50
10,01 – 15,00	01 (2,7)	13,53** (NA)	NA
>15,01	----	----	----

*menor valor de concentração detectável pelo método; **Refere-se ao número absoluto, devido à impossibilidade de cálculo da média; mg: miligrama; L: litro; n: número de pacientes; DP: Desvio Padrão; NA: Não se aplica.

A figura 4.3 mostra a correlação entre a C_p do TPM e a dose (mg/Kg/dia) utilizada, pode-se observar uma relação linear entre as duas variáveis, ou seja, conforme aumenta-se a dose ocorre um aumento da C_p ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Esta correlação se justifica pelo perfil de farmacocinética linear característico do TPM (DOOSE et al., 1988; EASTERLING et al., 1988).

Figura 4.3 – Associação entre a concentração plasmática e a dose (mg/Kg/dia) de topiramato dos pacientes com epilepsia refratária incluídos no estudo atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Ao analisar a C_p de TPM dos pacientes que utilizavam indutores do metabolismo deste fármaco observou-se que a C_p média foi menor neste grupo, sendo a diferença média entre os grupos de 4,46 mg/L (IC 95% 2,19; 6,73. $p < 0,001$) (Tabela 4.8).

Tabela 4.8 – Diferença da concentração plasmática de topiramato entre os grupos de pacientes que utilizam ou não indutores do metabolismo deste fármaco (n=37).

Uso de indutores do metabolismo do topiramato	n (%)	Média da concentração plasmática do topiramato (mg/L) (DP)
Sim	32 (86,5)	2,60 (1,89)
Não	05 (13,5)	7,07 (4,42)

n: número de pacientes; DP: Desvio padrão; mg: miligrama; L: litro.

Analizando os 31 pacientes que apresentaram a C_p abaixo do intervalo de referência observou-se que 93,6% (n=29) utilizavam DAE indutora do metabolismo do TPM e os outros dois pacientes utilizavam a dose (mg/Kg/dia) mais baixa do que os pacientes que apresentaram a C_p dentro do intervalo de referência. Vale ressaltar que a dose (mg/Kg/dia) média dos pacientes que utilizavam indutores e os que não utilizavam foi de 4,5 (DP 2,2) e 6,9 (DP 3,1) mg/Kg, respectivamente.

Esses resultados mostram que provavelmente a dose (mg/Kg/dia) e as interações farmacocinéticas com os indutores do metabolismo do TPM foram os dois principais fatores para a alta prevalência de pacientes com a C_p de TPM abaixo do intervalo de referência e

reforçam a importância da utilização da dose de acordo com o peso corporal na prática clínica.

Diante disso, realizou-se o modelo de regressão linear múltipla ajustado pela idade dos pacientes para verificar a influência da dose (mg/Kg/dia) e o uso de indutores sobre a C_p de TPM (variável dependente).

A regressão linear múltipla (R^2 0,69; F 23,87; $p < 0,001$) prevê que a dose (mg/Kg/dia) e o uso de indutores podem explicar 69,0% da variabilidade da C_p do TPM. Estimou-se que o aumento de 1,0 mg/Kg/dia promove o aumento de 0,68 mg/L na C_p do TPM, em contrapartida o uso de indutores prevê uma redução de 2,97 mg/L (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 – Modelo de regressão linear múltipla da concentração plasmática de topiramato com as variáveis farmacoterapêuticas e sociodemográficas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variável independente	Coefficiente (β_1)	Erro padrão	IC 95%	p valor
Dose (mg/Kg/dia)	0,68	0,12	0,43; 0,92	<0,001
Idade (anos)	-0,04	0,03	-0,09; 0,02	0,168
Uso de indutores	-2,97	0,84	-4,69; -1,26	0,001

mg: miligrama; Kg: Quilograma; IC: Intervalo de confiança.

Estes dados corroboram com outros estudos que também identificaram a influência da dose (mg/Kg/dia) e do uso de comedicações indutoras na C_p do TPM (BATTINO et al., 2005; CONTIN et al., 2002; FERRARI et al., 2003; HUH et al., 2013; JOHANNESSEN LANDMARK et al., 2012). Estas evidências sugerem a importância da monitorização terapêutica do TPM, diante da constante associação deste fármaco a outras DAE que ao induzir o metabolismo do TPM promovem redução na C_p do mesmo. Ainda, devem-se considerar ajustes da dose de acordo com o peso do paciente devido a influência da mesma sobre a C_p .

Vale ressaltar que não se pode descartar a hipótese de não adesão do paciente ao tratamento, principalmente nestes casos de politerapia e doenças crônicas, visto que esses são fatores que podem contribuir para não adesão ao tratamento.

Além disso, estudos também apontam o TPM como substrato da glicoproteína-P (P-gP), produto do gene de multirresistência a fármacos. Sabendo-se da “*overexpression*” da P-gP em pacientes com epilepsia refratária este fator pode ser um dos responsáveis por níveis subterapêuticos do TPM, visto que a P-gP é expressa em outros tecidos como os rins, fígado, intestino, além do cerebral. Assim, a hiperatividade sistêmica da P-gP também pode contribuir

com os baixos níveis de C_p do TPM (LUNA-TORTÓS et al., 2009; LAZAROWSKI et al., 2007).

No presente estudo não foi encontrada influência da idade sobre a C_p do TPM, provavelmente porque a idade exerce maior influência na farmacocinética do TPM em crianças, como identificado em outros estudos em que a amostra incluía crianças e adultos (BATTINO et al., 2005; FERRARI et al., 2003; JOHANNESSEN LANDMARK et al., 2012). Da mesma forma, não foi encontrada diferença média na C_p do TPM entre homens e mulheres (diferença média 0,6. IC95% -1,27; 2,46. $p=0,521$).

O Cl/F foi determinado para verificar a influência da idade e uso de indutores enzimáticos sobre a depuração do TPM. O cálculo do Cl/F evidenciou uma média de $0,088 \text{ L h}^{-1} \text{ Kg}^{-1}$ (DP 0,065), sendo os valores mínimo e máximo $0,026$ e $0,364 \text{ L h}^{-1} \text{ Kg}^{-1}$, respectivamente.

Os pacientes que utilizavam DAE indutoras do metabolismo do TPM apresentaram a média do Cl/F superior aos pacientes que não utilizavam indutores (Tabela 4.10). Entretanto, ao realizar o teste t de Student não houve evidências de diferença na média do Cl/F entre os grupos (diferença média -0,05. IC 95% -0,11; 0,02. $p=0,135$).

Tabela 4.10 – *Clearance* aparente médio do topiramato entre os grupos de pacientes que utilizam ou não indutores do metabolismo deste fármaco ($n=37$).

Esquema terapêutico	n (%)	<i>Clearance</i> aparente médio de TPM ($\text{L h}^{-1} \text{ Kg}^{-1}$)
TPM + Indutor*	32 (86,5)	0,094
TPM	05 (13,5)	0,047

*CBZ, PB, PHT e VPA. n: número de pacientes; L: litro; h: hora; Kg: Quilograma.

Da mesma maneira a realização do modelo de regressão linear múltipla (R^2 0,29; F 3,96; $p=0,051$) não encontrou evidência de associação entre o Cl/F e o uso de indutores ajustado pela idade (Tabela 4.11). Provavelmente, a influência da idade sobre Cl/F não foi identificada devido a população do estudo contemplar apenas adultos, visto que as alterações no Cl/F ocorrem consideravelmente em crianças e idosos (PERUCCA, 2005).

É relevante destacar que para interpretação da ausência de associação do Cl/F e os indutores do metabolismo do TPM, é necessário considerar as limitações do presente estudo, entre elas o número de pacientes incluídos, visto que outros estudos evidenciaram associação entre estas variáveis (BATTINO et al., 2005; JOHANNESSEN LANDMARK et al., 2012).

Tabela 4.11 – Modelo de regressão linear múltipla do *clearance* plasmático aparente do topiramato com as variáveis farmacoterapêuticas e sociodemográficas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variável independente	Coefficiente (β_1)	Erro padrão	IC 95%	p valor
Idade (anos)	0,002	0,001	0,000; 0,004	0,051
Uso de indutores	0,054	0,029	-0,005; 0,113	0,070

IC: Intervalo de confiança.

Em relação às concentrações plasmáticas das demais DAE, a média da C_p de CBZ, PB e LTG estavam dentro dos valores de referência, entretanto 10,7% (n= 03), 20,0% (n= 01) e 50,0% (n= 04) dos pacientes, respectivamente, apresentaram as concentrações plasmáticas abaixo do limite inferior do intervalo recomendado, observa-se prevalência de baixas concentrações de LTG. Um dos fatores que provavelmente contribuíram para esse resultado é que a LTG sofre a influência das DAE de primeira geração em seus parâmetros farmacocinéticos, assim como o TPM (Tabela 4.12).

Apenas um paciente em uso de VPA apresentou a C_p dentro do intervalo de referência, ROSENFELD et al. (1997) apresentaram evidências de influência do TPM em dose superior a 800 mg/dia na C_p do VPA. Entretanto, os dois pacientes que apresentaram a C_p do VPA abaixo do intervalo de referência utilizavam 600 e 200 mg/dia de TPM, desta forma, provavelmente o TPM não seja o responsável pelos valores da C_p do VPA. (Tabela 4.12).

Tabela 4.12 – Perfil da concentração plasmática de DAE associadas ao topiramato no tratamento de pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Fármaco (valor de referência da concentração plasmática (mg/L))	n (%)	Média (DP)	Mínimo – Máximo
Carbamazepina (04 - 12)	28 (75,7)	7,03 (2,65)	0,00 – 12,00
Fenobarbital (10 - 40)	05 (13,5)	26,62 (14,82)	8,44 – 47,90
Fenitoína (10 - 20)	03 (8,1)	5,83 (3,67)	1,69 – 8,69
Valproato (50 - 100)	03 (8,1)	44,72 (44,01)	2,00 – 89,92
Lamotrigina (2,5 - 15)	08 (21,6)	3,16 (2,68)	0,28 – 8,27

mg: miligrama; L: litro; n: número de pacientes; DP: Desvio Padrão.

4.5.1 Concentração plasmática de topiramato e a resposta clínica

No presente estudo, ao analisar a frequência das crises entre os pacientes que apresentaram a C_p abaixo do limite inferior do intervalo de referência ($< 5,0$ mg/L) e os que apresentaram acima do intervalo ($\geq 5,0$ mg/L) encontrou-se evidências de que o número médio de crises foi maior entre os pacientes com a C_p de TPM $< 5,0$ mg/L (diferença média 10,02. IC 95% 7,52; 12,51. $p < 0,001$).

Diante disso, realizou-se o modelo de regressão de Poisson múltiplo para verificar a influência da C_p do TPM, do número de DAE utilizadas e o uso de indutores sobre o número de crises epiléticas.

O modelo de regressão (X^2 150,25; $p < 0,001$) prevê que a C_p do TPM está associada ao número de crises, sendo que o aumento de 1,0 mg/L na C_p diminuiu em 13% a chance do paciente apresentar crises. Da mesma forma, a não utilização de indutores do metabolismo de TPM diminuiu em 8,0% a chance do paciente apresentar crises, provavelmente por alcançar um nível de C_p superior em relação aos que utilizam DAE indutoras, como já mostrado anteriormente.

Entretanto, não foi encontrada evidências de associação entre o número de DAE utilizadas e o número de crises ($p = 0,505$). Esse dado promove a reflexão da racionalidade da politerapia, visto que o número de DAE utilizadas pode não determinar o controle das crises epiléticas. A associação da DAE deve ser cuidadosamente analisada objetivando um aumento da resposta farmacológica, considerando o risco de reações adversas, interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a adesão ao tratamento e o aumento do risco de mortalidade (BRIGO et al., 2013).

Apesar das evidências da relação entre a concentração plasmática do TPM e a resposta clínica (ARROYO et al., 2005; ZANOTTA et al., 2006), Patsalos et al. (2008), no *guideline* para a monitorização terapêutica, apresentaram estudos que relataram diferentes intervalos de C_p em que foram alcançados o controle das crises (3,5-5 mg/L, 1,7-10 mg/L, 2-10 mg/L, 2,4-8 mg/L). Diante disso, é importante que os resultados da monitorização terapêutica sejam avaliados dentro do contexto em que o paciente se insere, ou seja, levando em consideração as características clínicas e farmacoterapêuticas individuais, atuando como uma ferramenta auxiliar na prática clínica.

4.6 Reações adversas a medicamentos

Na análise quantitativa do LAEP observou-se uma pontuação média de 40,5 (DP 10,1), variando entre 22 e 65 pontos. A análise quantitativa do LAEP identificou que 14 (37,8%) pacientes apresentaram pontuação ≥ 45 pontos, sugestiva de toxicidade.

Figura 4.4 – Reações adversas aos medicamentos dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP segundo o *Liverpool Adverse Events Profile* (n=37).

Analisando o perfil de RAM identificadas no LAEP, verificaram-se como mais prevalentes: sonolência (89,2%), problemas de memória (83,8%) e nervosismo e/ou agressividade (67,6%). A sonolência e os problemas de memória ocorrem “sempre” ou “de vez em quando” com 78,4% e 75,7 % dos pacientes, respectivamente. Apesar da prevalência de pacientes que citaram o nervosismo e/ou agressividade, esta reação adversa foi relatada como “sempre” por 18,9% dos pacientes. A RAM menos relatada foi vontade de agredir (13,5%) que ocorreu “de vez em quando” e “raramente” com cinco pacientes (Figura 4.4).

Em relação as reações adversas identificadas por meio da análise dos registros em prontuário do paciente, observou-se que dos 37 prontuários analisados, 10 (27,0%) continham relato de RAM, sendo as reações descritas: sonolência (n=03), problemas de memória (n=02), tontura (n=01), nervosismo (n=01), disfunção sexual (n=01), parestesia em membros (n=01), cefaleia (n=01), sinais e sintomas renais (n=01) e alucinações auditivas (n=01).

Ao analisar o LAEP desses pacientes, observou-se que as RAM relacionadas na consulta com o neurologista, foram relatadas na entrevista como “sempre” e “de vez em quando”, com exceção da disfunção sexual, parestesia, sintomas renais e alucinações auditivas que não são contempladas no LAEP.

Dos 10 pacientes que relataram RAM durante a consulta, quatro apresentaram a pontuação do LAEP ≥ 45 pontos. Desta forma, menos de um terço dos pacientes que apresentaram a pontuação do LAEP ≥ 45 pontos, tiveram RAM descritas em prontuário. Ao realizar o teste exato de Fisher não houve evidências de associação entre o escore de LAEP ≥ 45 pontos e o relato ou não de RAM em prontuário ($p=1,00$).

Diante destes dados observa-se que o relato das RAM por meio dos pacientes é limitado, e necessariamente não está associado com efeitos de toxicidade (LAEP ≥ 45). A busca ativa com o auxílio de instrumentos estruturados para a detecção de possíveis RAM representa uma alternativa para compensar a falta de informações (MAY, 2013). Outra hipótese que não deve ser descartada é a supervalorização dos sintomas quando os pacientes são questionados.

Os efeitos sobre a cognição, as alterações comportamentais e a sedação são reações adversas comuns entre os pacientes que utilizam DAE e foram destacadas por outros estudos realizados com pacientes em politerapia (ALEXANDRE JR. et al., 2011; ANDREW et al., 2012; PERUCCA et al., 2011).

A correlação entre o escore do LAEP e a C_p do TPM apresentou evidências de que à medida que a C_p do TPM aumenta o escore do LAEP diminui ($r_s -0,39$; $p=0,016$).

Entretanto, ao realizar o modelo de regressão linear múltipla ($R^2 0,52$; $F 11,97$; $p=0,013$) para verificar a influência da C_p do TPM, do uso de indutores e o número da DAE utilizadas sobre o escore do LAEP (variável dependente), não foi encontrada evidências de associação entre estas variáveis (Tabela 4.13).

Tabela 4.13 – Modelo de regressão linear múltipla do escore do LAEP com a concentração plasmática do topiramato e variáveis farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária, incluídos no estudo, atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variável independente	Coefficiente (β_1)	Erro padrão	IC 95%	p valor
C _p TPM	-1,45	0,71	-2,90; -0,00	0,051
Uso de indutores	-0,27	6,34	-13,17; 12,62	0,966
Número de DAE	-0,02	2,18	-4,46; 4,42	0,994

C_p: Concentração plasmática; IC: Intervalo de confiança; DAE: Drogas antiepiléticas.

Ressalta-se que a complexidade dos esquemas farmacoterapêuticos, a politerapia e a ausência de um número significativo de pacientes em monoterapia dificultam conclusões sobre a relação entre a C_p do TPM e as RAM. Além disso, deve-se considerar o fato do LAEP não ser um instrumento específico para as reações adversas ocasionadas pelo uso de TPM, o que pode levar a uma subnotificação de RAM.

4.7 Qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes incluídos neste estudo, de acordo com o QOLIE-31, apresentou um escore total médio de 47,7 (DP 15,2), variando de 09 a 70,1 pontos, sendo a preocupação com as crises (escore médio=50,2) e a função social (escore médio= 50,5) os domínios que apresentaram maior comprometimento da qualidade de vida (Tabela 4.14).

Tabela 4.14 – Qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Domínio do QOLIE-31	Média (DP)	Mínimo - Máximo
Preocupação com as crises	50,2 (35,2)	00 - 100
Bem-estar emocional	65,2 (18,9)	12 - 100
Energia/Fadiga	55,4 (24,5)	05 - 95
Função social	50,5 (25,1)	00 - 95
Função cognitiva	55,6 (27,3)	3,3 - 100
Reações adversas	56,3 (32,5)	00 - 100
Qualidade de vida geral	62,6 (22,7)	00 - 100
Escore total	47,7 (15,2)	09 - 70,1

QOLIE-31: *Quality of Life in Epilepsy*-31; DP: Desvio-padrão.

A influência do domínio “preocupação com as crises” pode ser verificada pela evidência de associação entre o escore do QOLIE-31 e o número de crises, sendo que a qualidade de vida diminui à medida que o número de crises aumenta ($r = -0,36$; $p = 0,029$). BIRBECK e colaboradores (2002) constataram em seu estudo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes após a redução da frequência de crises.

Seguidamente, a função social foi o domínio de maior influência sobre o escore total do QOLIE-31, isto pode ser um reflexo da maior frequência e severidade das crises epiléticas ou a dependência da família, que pode comprometer atividades sociais do paciente.

A qualidade de vida (escore do QOLIE-31) dos pacientes apresentou associação inversa com as RAM (escore do LAEP), ou seja, a qualidade de vida diminui conforme o escore de RAM aumenta ($r = -0,67$; $p < 0,001$) (Figura 4.5). Esses resultados encontram-se em concordância com os estudos de Gilliam et al. (2004) e Alexandre Jr. et al (2011).

Figura 4.5 – Associação entre o escore da qualidade de vida (QOLIE-31) e o escore de reação adversa a medicamento (LAEP) dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendido no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Não foram encontradas evidências de correlação linear entre a qualidade de vida e a C_p do TPM ($r_s = 0,25$; $p = 0,140$), a idade ($r = 0,21$; $p = 0,224$), os anos de estudo ($r_s = 0,12$; $p = 0,470$) e o estado civil ($r = 0,12$; $p = 0,468$). Da mesma forma, ao realizar o teste t de Student não foi encontrada evidências de que haja diferença entre a qualidade de vida de homens e mulheres (diferença média 4,22. IC95% -6,01; 14,44. $p = 0,408$).

Diante disso, realizou-se o modelo de regressão linear múltipla para verificar a influência da idade, número de crises e escore do LAEP sobre a qualidade de vida (variável dependente).

A regressão linear múltipla (R^2 0,47; F 9,75; $p < 0,001$) prevê que a RAM (escore LAEP) pode explicar 47,0% da variabilidade da qualidade de vida (escore QOLIE-31). Existem evidências de uma relação inversa entre as duas variáveis, sendo que o aumento de um ponto no escore do LAEP reduz o escore do QOLIE-31 em 0,91 pontos (Tabela 4.15).

Tabela 4.15 – Modelo de regressão linear múltipla do escore da qualidade de vida (QOLIE-31) com o escore de reação adversa a medicamento (LAEP) e variáveis clínicas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variável independente	Coefficiente (β_1)	Erro padrão	IC 95%	p valor
Número de crises	-0,09	0,07	-0,24; 0,06	0,251
Escore LAEP	-0,91	0,21	-1,33; -0,49	< 0,001
Idade	0,06	0,19	-0,32; 0,44	0,745

LAEP: *Liverpool Adverse Events Profile*; IC: Intervalo de confiança.

Estes resultados indicam que as RAM podem influenciar negativamente na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, proporcionando um impacto maior que as crises epiléticas. Deve-se considerar que em muitos casos a frequência e severidade das crises são minimizadas, sendo muito mais intensas as reações adversas das DAE, principalmente se estiverem relacionadas ao SNC.

Desta forma, na prática clínica considerar a qualidade de vida do paciente e minimizar as RAM deve ser tão importante quanto alcançar o controle das crises epiléticas.

4.8 Adesão ao tratamento medicamentoso

A taxa de adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes com epilepsia geralmente encontra-se entre 50 e 80% (FAUGHT, 2012). No presente estudo o MMS, evidenciou que 62,2% (n=23) dos pacientes eram aderentes ao tratamento medicamentoso.

Neste estudo não foi encontrado evidências de correlação entre a adesão ao tratamento medicamentoso e a C_p do TPM ($r_s = 0,044$; $p = 0,796$). Além disso, apesar da média da concentração plasmática ser superior no grupo de pacientes considerados aderentes, não foi

encontrada diferença média entre os grupos de pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento medicamentoso (diferença média -0,45. IC 95% -2,20; 1,30. $p= 0,605$) (Tabela 4.16).

Tabela 4.16 – Adesão ao tratamento medicamentoso e a média da concentração plasmática do topiramato em pacientes com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Adesão ao tratamento	n (%)	Média da concentração plasmática do topiramato (mg/L) (DP)
Aderentes	23 (62,2)	3,38 (3,13)
Não aderentes	14 (37,8)	2,93 (2,12)

mg: miligrama; L: litro; n: número de pacientes; DP: Desvio Padrão.

Atualmente muitos são os métodos para a avaliação da adesão a farmacoterapia, sendo divididos em métodos indiretos e métodos diretos. Os métodos indiretos estão relacionados ao comportamento do paciente e baseiam-se em informações fornecidas pelo mesmo e/ou outros parâmetros, tais como: contagem manual ou eletrônica de comprimidos e registro de retirada de medicamentos na farmácia. Entre os métodos diretos encontra-se a monitorização terapêutica que apresenta como vantagem o fato de eliminar a interferência do paciente. Entretanto, não existe um método considerado “padrão ouro”, visto que cada um apresenta vantagens e desvantagens, sendo que alguns autores recomendam a associação dos métodos diretos e indiretos (OBRELI-NETO et al., 2012).

Entretanto, a avaliação da adesão exclusivamente pela monitorização terapêutica poderia induzir a uma superestimação de pacientes não aderentes, devido a prevalência de pacientes (83,8%) que apresentaram concentrações plasmáticas do TPM abaixo do limite inferior do intervalo de referência recomendado. Vale ressaltar que um paciente pode apresentar níveis baixos de concentração plasmática mesmo utilizando corretamente as DAE devido as alterações farmacocinéticas, como: problemas na absorção do fármaco e metabolismo rápido ou ultrarrápido do mesmo (OMS, 2003b).

No presente estudo, observou-se que o número de crises é inversamente proporcional a adesão, ou seja, os pacientes com um número de crises menor apresentaram maior adesão ($r= -0,395$; $p= 0,016$). A não adesão a farmacoterapia é considerada uma das razões pelas quais o paciente não alcança o sucesso no tratamento e consequentemente podem apresentar um aumento no número e severidade das crises epilêpticas (OMS, 2003b).

As razões da não adesão a farmacoterapia são multifatoriais e podem estar relacionadas ao paciente (ex: idade, sexo, características socioeconômicas, percepções e

crenças), a doença (ex: severidade da doença e frequência dos sintomas), a medicação (ex: posologia, efetividade, RAM) e ao médico (ex: relação médico-paciente) (HOVINGA et al., 2008).

Diante disso, realizou-se o modelo de regressão logística binária para determinar quais variáveis poderiam prever a probabilidade do paciente ser ou não aderente a farmacoterapia (variável dependente). A regressão logística binária (R^2 0,19; teste de aderência de Hosmer e Lemeshow: X^2 5,95 $p=0,545$) não encontrou evidências de que haja associação entre as variáveis independentes e a variável dependente (Tabela 4.17).

Tabela 4.17 – Regressão logística binária da adesão ao tratamento medicamentoso com as variáveis clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes com epilepsia refratária em uso de topiramato atendidos no AEDC do HCFMRP-USP (n=37).

Variável independente	Coefficiente (β) (EP)	Exp (β)	IC 95%	p valor
“total drug load”	0,15 (0,32)	1,16	0,63; 2,15	0,638
LAEP ≥ 45	0,35 (0,80)	1,41	0,30; 6,77	0,666
Número de DAE	0,21 (0,52)	1,23	0,45; 3,39	0,684
Número de crises	-0,05 (0,03)	0,96	0,911; 1,004	0,074

LAEP: *Liverpool Adverse Events Profile*; DAE: drogas antiepilépticas; IC: Intervalo de confiança; EP: Erros padrão.

Ainda, não foi encontrada evidência de que haja diferença entre o comportamento de adesão entre homens e mulheres (diferença média 8,77. IC 95% -6,20; 23,75. $p=0,242$).

Embora o presente estudo não tenha identificado variáveis associadas à adesão farmacoterapêutica, no trabalho desenvolvido por Ferrari e colaboradores (2013) verificaram-se a associação da adesão com o sexo, idade, controle das crises e a complexidade do regime farmacoterapêutico. Além disso, os fatores mais comumente associados a não adesão na epilepsia são as RAM, os problemas de memória e a recusa do próprio paciente em aderir ao tratamento (OMS, 2003b).

4.9 Limitações e contribuições do estudo

O número de pacientes incluídos no estudo foi a principal limitação, visto que não foi possível avaliar os pacientes em grupos divididos de acordo com a DAE indutora do

metabolismo do TPM, para que assim fosse possível avaliar qual a contribuição de cada uma na redução da C_p do TPM.

Além disso, o número de pacientes com epilepsia refratária que utilizam o TPM em monoterapia não permitiu conclusões mais específicas em relação ao fármaco, devido a influência das demais DAE sobre as variáveis clínicas estudadas.

A monitorização terapêutica é apresentada na literatura científica como uma ferramenta para auxiliar nas condutas farmacoterapêuticas da epilepsia, principalmente na epilepsia refratária devido as características de complexidade da doença.

Atualmente a monitorização terapêutica do TPM não é realizada no HCFMRP-USP, sendo este o primeiro estudo que apresentou o perfil da C_p deste fármaco neste centro de referência no tratamento da epilepsia. Espera-se que a partir destes primeiros dados seja avaliada as possibilidades da implementação deste serviço na rotina do hospital, assim como acontece nos centros de referência em epilepsia de outros países em que a monitorização terapêutica do TPM está entre os exames de rotina.

Ademais, os resultados obtidos no presente estudo contribuem com a ciência já que podem ser extrapolados para outras populações cujo tratamento da epilepsia refratária seja realizado com esquemas farmacoterapêuticos em que o TPM esteja associado as mesmas DAE abordadas neste estudo.

5 CONCLUSÕES

A análise dos dados obtidos no presente estudo permite as seguintes conclusões:

- Os pacientes com epilepsia refratária em uso de TPM apresentam prevalentemente epilepsia focal sintomática (73,0%) e crises parciais complexas (67,6%);
- 97,3% dos pacientes encontravam-se em politerapia, sendo a CBZ (75,7%) e o CLB (67,6%) as DAE mais prescritas em associação ao TPM;
- Encontrou-se 19 esquemas farmacoterapêuticos, sendo o número de paciente significativamente maior no esquema TPM+CBZ+CLB (29,8%);
- A C_p média de TPM foi de 3,21 mg/L, sendo que 83,8% dos pacientes encontraram-se abaixo do limite inferior do intervalo de referência recomendado;
- A C_p do TPM foi menor entre os pacientes que utilizavam indutores do metabolismo deste fármaco;
- Os pacientes que utilizavam indutores apresentaram prescrição de dose (mg/Kg/dia) do TPM mais baixa do que os pacientes que não utilizavam;
- A dose (mg/Kg/dia) e o uso de indutores do metabolismo do TPM explicaram 69,0% da variabilidade da C_p do TPM;
- A idade e o sexo dos pacientes não influenciaram a C_p do TPM;
- O CI/F não foi influenciado pela idade e o uso de fármaco indutores do metabolismo;
- A C_p do TPM está associada ao número de crises, sendo que o número médio de crises é maior entre os pacientes com a concentração plasmática $< 5,0$ mg/L;
- Não houve evidências de associação entre o número de DAE utilizadas e o número de crises;
- A sonolência, problemas de memória e o nervosismo e/ou agressividade foram as RAM mais prevalentes, e a vontade de agredir a RAM menos relatada pelos pacientes, de acordo com o LAEP;
- Apenas 10 prontuários continham relato de RAM, sendo que as RAM identificadas que não são contempladas no LAEP foram: disfunção sexual, parestesia, sintomas renais e alucinações auditivas;
- Menos de um terço dos pacientes com LAEP ≥ 45 apresentaram relato de RAM em prontuário;
- Não houve evidências de associação entre a C_p do TPM e a RAM;
- A preocupação com as crises e a função social são os domínios de QOLIE-31 que apresentaram maior comprometimento na qualidade de vida;
- A qualidade de vida não está correlacionada com a C_p do TPM;

- As RAM podem influenciar negativamente a qualidade de vida dos pacientes;
- 62,2% dos pacientes são aderentes ao tratamento medicamentoso, de acordo com o MMS;
- Não foi encontrada diferenças na média da C_p do TPM entre os grupos de pacientes aderentes ou não a farmacoterapia;
- Os pacientes com número de crises menor apresentaram maior adesão a farmacoterapia;
- Não foram encontradas evidências que a RAM, número de DAE utilizadas, número de crises epiléticas e a “*total drug load*” possam determinar a adesão do paciente a farmacoterapia.

Em conclusão a dose prescrita e o uso de DAE indutoras do metabolismo do TPM influenciaram a C_p deste fármaco, a qual afetou o controle das crises epiléticas.

Desta forma, a hipótese deste estudo foi parcialmente confirmada, visto que não foi encontrada influência da idade, do sexo e da adesão sobre a C_p do TPM, assim como a influência da mesma sobre as RAM e a qualidade de vida dos pacientes.

Diante disto sugere-se a monitorização terapêutica do TPM como uma ferramenta para a otimização da farmacoterapia e da resposta clínica nos pacientes com epilepsia refratária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da Saúde. RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 mai. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário eletrônico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 07 dez. 2014.

ALEXANDRE JR, V. et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. **Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with videotape**, Montrouge, v. 13, n.1, p. 56-60, 2011.

ANDREW, T. et al. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v.21, n.8, p. 610–613, 2012

ARROYO, S. et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first line therapy in epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 112, p. 214-222, 2000.

BALDONI, A. O. et al. Epilepsia. In: OBRIELI NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M. (Orgs). **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks, 2013a. p. 261-336.

BALDONI, A. O. Epilepsia refratária e lamotrigina: monitorização terapêutica e resposta clínica em pacientes ambulatoriais. 2013. 126p.Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2013b

BATTINO, D. et al. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v.44, n.4, p.407–416, 2005.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of epilepsies; report of the Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. **Epilepsia**, Copenhagen, v.51, n.4, p. 676-685, 2010.

BERG, A. T.; SCHEFFER, I. E. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21 st century . **Epilepsia**, Copenhagen, v.52, n.6, p. 1058-1062, 2011.

BIRBECK, G. L. et al. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy . **Epilepsia**, Copenhagen, v.43, n.5, p. 535-538, 2002.

BLOOM, F. E. Neurotransmissão e sistema nervoso central. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Orgs.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 11nd ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 283-303.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.996, de 11 de setembro de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 set. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.319, de 25 de novembro de 2013. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da epilepsia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 nov. 2013b.

BRIGO, F. et al. When one plus one makes three: The quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 27, p. 439–442, 2013.

BUXTON, I. L. O.; BENET, L. Z. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Orgs.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 17-40.

CALDWELL, G. W. et al. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, topiramate in animals and humans. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, Paris, v. 30, n. 3, p. 151-154, 2005.

CANEVINI, M. P. et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. **Epilepsia**, New York, v. 51, n.5, p.797–804, 2010.

CASE MANAGEMENT SOCIETY OF AMERICA. **Case management adherence guidelines** - Guidelines from the Case Management Society of America for improving patient adherence to medication therapies. Washington, 2006. 212 p.

COULTER, S. S.; DELORENZO, R. J. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 34, p. 123, 1993. Supplement 2.

CONTIN, M. et al. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 24, n. 3, p. 332-337, 2002.

CONWAY, J. M. et al. A sensitive capillary GC-MS method for analysis of topiramate from plasma obtained from single dose studies. **Biomedical Chromatography**, London, v. 26, n. 9, p. 1071-1076, 2012.

CRAGAR, D. E. et al. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. **Neuropsychology Review**, New York, v. 12, n. 1, p. 31-64, 2002.

CRAMER, J. A. et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 39, n. 1, p. 81-88, 1998.

CROSS, J. H.; RINEY, C. J. Topiramate. In: SHORVON, S.; PERUCCA, E.; ENGEL JR, J. (Orgs). **The treatment of epilepsy**. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 673-683.

DA SILVA, T. I. et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v.10, n.2, p. 234-241, 2007.

DECKERS, C. L. P. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action : The evidence reviewed. **Epilepsia**. Copenhagen, v. 41, n.11, p. 1364-1374, 2000.

DOOSE, D. R. et al. Multiple-dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects. **Epilepsia**. Copenhagen, v. 29, n.5, p. 662, 1988.

DOOSE, D. R. et al. Steady-state pharmacokinetics of Tegretol[®] (carbamazepine) and Topamax[®] (topiramate) in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. **Epilepsia**. Copenhagen, v. 35, p. 54, 1994. Supplement 8.

DOOSE, D. R. et al. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. **Journal of Clinical Pharmacology**. Stamford, v. 36, p. 884-891, 1996.

EASTERLING, D. E. et al. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. **Epilepsia**. Copenhagen, v. 29, n.5, p. 662, 1988.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on bioanalytical method validation**. London, UK, 2001.

FAUGHT, E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 25, p. 297–302, 2012.

FERRARI, A. R. et al. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 25, n. 6, p. 700-708, 2003.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**. Copenhagen, v. 46, n.4, p. 470-472, 2005.

FISHER, R. S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 55, n.4, p. 475-482, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Medication Guide**. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020844s041lbl.pdf> Acesso em: 19 jul. 2014a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Medication Guide**. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM312590.pdf>> Acesso em: 07 dez. 2014b.

FREITAS-LIMA, P. et al. Drug utilization profile in adult patients with refractory epilepsy at a tertiary referral center. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 71, n.11, p. 856-861, 2013.

FRENCH, J. A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II. Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Epilepsia**, New York, v. 45, n.5, p. 410-423, 2004.

FROSCHER, W. et al. Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. **Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with videotape**, Montrouge, v. 7, n. 3, p. 237-248, 2005.

FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA. **Relatório de atividades 2013**. Disponível em: < http://faepa.br/Html/Relatorio_atividades.asp >. Acesso em: 06 jan. 2015.

GILLIAM, F. G. et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 62, n. 1, p. 23-27, 2004.

GLAUSER, T. et al. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 47, n. 7, p. 1094-1120, 2006.

GLAUSER, T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, p. 01-13, 2013. Special Report.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. Monitorização da farmacoterapia. **Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. p. 62-73.

HENRY, T. R.; VAN HEERTUM, R. L. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. **Seminars in Nuclear Medicine**, New York, v. XXXIII, n. 2, p. 88-104, 2003.

HOVINGA, C. A. et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 13, p. 316–322, 2008.

HUH, H. J. et al. Factors influencing serum topiramate concentration in routine therapeutic drug monitoring in Korean adult patients with epilepsy. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 35, n. 2, p. 177-182, 2013.

HULLEY, S. B.; NEWMAN, T. B.; CUMMINGS, S. R. Escolhendo os sujeitos do estudo: especificação, amostragem e recrutamento. In: HULLEY, S. B. et al. (Orgs.). **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 43-54.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Relatório de atividades do HCFMRP 2013**. Disponível em: <<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao.aspx?id=130&ref=1&refV>>. Acesso em: 06 jan. 2015.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY – ILAE. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 389-399, 1989.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY – ILAE. Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 22, p. 489-501, 1981.

JOHANNESSEN LANDMARK C.; PATSALOS, P. N. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. **Expert Review. Neurotherapeutics**, London, v. 10, n. 1, p. 119-140, 2010.

JOHANNESSEN LANDMARK C. et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 34, n. 4, p. 440-445, 2012.

JOHANNESSEN, S. I. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drug. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 25, n. 3, p. 347-363, 2003.

JOHANNESSEN, S. I. Can pharmacokinetic variability be controlled for the patient's benefit?. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 27, n. 6, p. 710-713, 2005.

JOHANNESSEN, S. I.; JOHANNESSEN LANDMARK, C. Antiepileptic Drug Interaction – Principles and Clinical Implications. **Current Neuropharmacology**, San Francisco, v. 8, n. 3, p. 254-267, 2010.

KAWN, P.; BRODIE, M. J. Early identification of refractory epilepsy. **New England of Journal Medicine**, Boston, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000.

KAWN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 2010.

KLEIN, C. H.; BLOCH, K. V. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Orgs.). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 125-150.

KORISTKOVA, B.; GRUNDMANN, M.; BROZMANOVA, H. Differences between prescribed daily doses and defined daily doses of antiepileptics – therapeutic drug monitoring as a marker of the quality of the treatment. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 44, n. 9, p. 438-442, 2006.

LAMMERS, M. W. et al. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 36, n. 5, p. 440-446, 1995.

LAZAROWSKI, A. et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, p. 140-149, 2007. Supplement 5.

LEVY, R. H. et al. Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using a CYP450 inhibition spectrum. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 36, p. 47, 1995. Supplement 4.

LOSCHER, W.; SCHIMIDT, D. Mechanisms of tolerance and drug resistance. In: SHORVON, S.; PERUCCA, E.; ENGEL JR, J. (Orgs). **The treatment of epilepsy**. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 109-118.

LUNA-TORTÓS, C. et al. The antiepileptic drug topiramate is a substrate for human P-glycoprotein but not multidrug resistance proteins. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 26, n. 11, p. 2464-2470, 2009.

LYSENG-WILLIAMSON, K. A.; YANG, L. P. H. Topiramate: A review of its use in the treatment of epilepsy. **Drugs**, New York, v. 67, n. 15, p. 2231-2256, 2007.

MALAKOVA, J. et al. A Capillary GC Method Using Nitrogen Phosphorus Detection for Determination of Topiramate in Patients with Epilepsy. **Chromatographia**, New York, v. 66, n. 5, p. 363-367, 2007.

MANREZA, M. L. G. Topiramato: os múltiplos mecanismos de ação de um derivado sulfamato. In: YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. (Orgs). **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014. p. 151-168.

MARYANOFF, B. E. Sugar sulfamates for seizure control: Discovery and development of topiramate, a structurally unique antiepileptic drug. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, Netherlands, v. 9, n. 11, p. 1049–1062, 2009.

MARTINS, H. H. et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 22, n. 3, p. 511–517, 2011.

MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 184 p.

MATAR, K. M. Therapeutic drug monitoring of topiramate by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 411, p. 729-734, 2010.

MAY, T. W. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: the patient's view. **Epileptology**, Amsterdam, v. 1, p. 46-54, 2013.

MICHAEL, B.; MARSON, A. G. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 2, 2011. 14 p.

MCNAMARA, J. O. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Orgs.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 11th ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 447-468.

MIMROD, D. A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 46, n. 7, p. 1046-1054, 2005.

NGUGI, A. K. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 5, p. 883-890, 2010.

NGUGI, A.K. et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Neurology**, Minneapolis, v. 77, n. 6, p. 1005 - 1012, 2011.

NORDLY JR., D. R. Usefulness of video EEG monitoring. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 47, p. 26-30, 2006. Supplement 1.

NORONHA, A. L. A. et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, n. 5, p. 880-885, 2007.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n.4, p. 403-410, 2012.

OGUNI N. Diagnosis and treatment of epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v.45, p. 13-16, 2004. Supplement 8.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Introduction to drug utilization research**. Geneva, 2003a. 48 p

_____. **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** Geneva, 2003b. p.109-114.

_____. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013.** Oslo, 2012. 284p.

PANELLI, R. J. et al. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, n. 3, p. 456-463, 2007.

PATSALOS, P. N. et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 4, p. 365-385, 2002.

PATSALOS, P. N. et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 49, n. 7, p. 1239-1276, 2008.

PERUCCA, E. A Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. **Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society**, London, v. 35, n. 4, p. 241-256, 1997.

_____. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 38, n. 3, p. 191-204, 2000.

_____. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, Paris; New York, v. 15, n. 6, p. 405-417, 2001.

_____. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 27, n. 6, p. 714-717, 2005.

_____. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 45, n. 4, p. 351-363, 2006.

_____. General principles of medical management. In: SHORVON, S.; PERUCCA, E.; ENGEL JR, J. (Orgs). **The treatment of epilepsy**. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 121-139.

PERUCCA, E. et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 76, n. 18, p. 273-279, 2011.

PERUCCA, E.; HESDORFFER, D. C.; GILLIAM, F. G. Response to first antiepileptic drug trial predicts health outcome in epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 52, n. 12, p. 2209-2215, 2011.

PERUCCA, E.; FRENCH, J.; BIALER, M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. **Lancet Neurology**, London; New York, v. 6, p. 793-804, 2007.

PERUCCA, E.; KWAN, P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. **CNS Drugs**, Philadelphia, v.19, n.11, p.897-908, 2005

PERUCCA, E.; TOMSON, T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. **Lancet Neurology**, London; New York, v. 10, n. 5, p. 446-456, 2011.

ROSENFELD, W. E. et al. Comparasion of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy . **Epilepsia**, Copenhagen, v. 38, n. 3, p. 324-333, 1997a.

ROSENFELD, W. E. et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 38, n. 3, p. 317-323, 1997b.

SACHDEO, R. C. et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients of with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 37, n. 8, p. 774-780, 1996.

SACHDEO, R. C. et al. Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 7, p. 691-696, 2002.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F.; CAPOVILLA G. et al. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Disponível em: <<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf>>. Acesso em: 02 dez 2014.

SHANK, R. P. et al. Investigation of the mechanism of topiramate's anticonvulsant activity. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 32, p. 07, 1991. Supplement 3.

SHANK, R. P. et al An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 41, p.S3-S9, 2000. Supplement 1.

SHANK, R. P. et al. Plasma and whole blood pharmacokinetics of topiramate: the role of carbonic anhydrase. **Epilepsy Research**, Netherlands, v. 63, p.103-112, 2005.

SILVADO, C. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria a prática). **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Campinas, v. 14, p.51-56, 2008. Supplement 2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Diretriz Sobre peso e obesidade**: diagnóstico. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004. 9 p.

STEPHEN, L. J.; SILLS, G. J.; BRODIE, M. J. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 41, n. 8, p. 977-980, 2000.

THOMPSON, P. J. et al. Effects of topiramate on cognitive function. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 69, n. 5, p. 636-641, 2000.

TOMSON, T.; JOHANNESSEN, S. I. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 55, p. 697-705, 2000.

TORRES, T. Z. G. Amostragem. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Orgs). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 283-307.

VICKREY, B. G. et al. **Quality of life in epilepsy QOLIE-31**: Scoring Manual, California: RAND, 1993. 9 p.

ZANOTTA, N. et al. Clinical experience with topiramate dosing and serum levels in patients with epilepsy. **Seizure**, London, v. 15, p. 86-92, 2006.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: *Avaliação Clínica e Monitorização Terapêutica do Topiramato em Pacientes com Epilepsia Refratária por eletroforese capilar e cromatografia gasosa*

Orientador do Projeto: Prof. Dr. Leonardo R. L. Pereira

Pesquisadora: Fabiana Angelo Marques

LEIA COM ATENÇÃO

Você está sendo convidado a fazer parte voluntariamente de uma pesquisa clínica. Antes de dar seu consentimento como participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

OBJETIVO DA PESQUISA

No tratamento da epilepsia, alguns pacientes podem usar dois ou mais tipos de medicamentos ao mesmo tempo. Sabemos que um medicamento pode modificar a maneira com que outro medicamento utilizado ao mesmo tempo, seja absorvido e eliminado do organismo, alterando a sua ação no controle das crises ou provocando efeitos colaterais (efeitos indesejados, por exemplo: sono, tontura, cansaço).

A maioria dos medicamentos para o tratamento da epilepsia pode causar efeitos colaterais. Novos medicamentos estão sendo fabricados nos últimos anos para melhorar o controle de crises e provocando menos efeitos colaterais, dentre eles o topiramato.

Algumas pesquisas mostram que há interferência entre o topiramato e outros medicamentos para epilepsia. Porém, estes resultados precisam de confirmação através de novas pesquisas.

Entender melhor como uma determinada dose do topiramato ajuda no controle das crises principalmente quando usada junto com outros medicamentos pode ser importante para ajudar os médicos a receitarem doses mais adequadas dos medicamentos que serão usados pelos pacientes.

Por isso, os pesquisadores: Fabiana Angelo Marques, a Me. Priscila de Freitas Lima, o Dr. Veriano Alexandre Júnior, o Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto e o Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira estão fazendo esta pesquisa para entender melhor como o topiramato ajuda no tratamento da epilepsia.

Aproximadamente 80 voluntários participarão da pesquisa, e todos devem utilizar o topiramato.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE A PESQUISA

Se você decidir participar desta pesquisa, serão realizados os seguintes procedimentos: será avaliado o seu prontuário médico para o levantamento das variáveis clínicas, tais como: problemas de saúde, medicamentos utilizados, dados sobre seu estado de saúde, dados socioeconômicos e demográficos, resultados de exames e frequência de crises. Além disso, faremos exames de sangue para analisarmos a quantidade de medicamento presente, para verificarmos se há alguma alteração em relação ao funcionamento dos seus rins, fígado e células do sangue.

Para estes procedimentos serão coletados 10 mL de sangue no período da manhã, no dia da consulta médica agendada. Dessa forma a sua participação na pesquisa não irá alterar as datas das suas visitas ao Hospital. Podem participar do estudo pacientes acima de 18 anos de idade, em tratamento regular para epilepsia em uso do topiramato.

Se você participar do estudo deverá continuar tomando seus medicamentos como de costume, sem nenhuma alteração de dose ou horário.

Devemos saber se você fuma e a quantidade de cigarros que fuma em um dia, se você consome bebidas alcoólicas e se possui alguma doença ou está fazendo uso de algum outro medicamento, pois isto poderá alterar as respostas desta pesquisa.

Qualquer alteração nos exames que o médico do estudo considerar que tem importância para sua saúde o (a) senhor (a) será comunicado. Este procedimento será realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e você precisará responder três questionários no dia da consulta médica.

A amostra de sangue será analisada para o estudo da quantidade do topiramato no sangue. Esta análise será realizada pelo Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, no Laboratório de Metabolismo in vitro e Técnicas de Separação e no Laboratório de Técnicas de Separação e Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos Cosméticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos deste procedimento são mínimos. Pode haver pequeno desconforto devido à introdução da agulha para colher o sangue. Os materiais utilizados são descartáveis, não havendo riscos de contaminação. Esta pesquisa não oferece riscos e desconfortos adicionais e não irá alterar o seu tratamento. Além disso, seu nome não será divulgado em nenhum meio de comunicação.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

A sua participação no estudo fornecerá informações que poderão ser úteis no tratamento da epilepsia em geral e para os pacientes que utilizarão o topiramato.

CUSTOS

A sua participação na pesquisa não irá gerar nenhum custo financeiro para você.

COMPENSAÇÃO EM RELAÇÃO A POSSÍVEIS DANOS

Na eventualidade de danos decorrentes do estudo, lhe será fornecida a assistência médica necessária, que será realizada pelo Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto e o Dr. Veriano Alexandre Júnior. Podendo solicitar auxílio médico em qualquer horário através do telefone (16) 3602 2613 – CIREP. Mas é importante ressaltar que o projeto de pesquisa não alterará sua rotina de tratamento e atendimento a saúde, a sua participação não aumentará chances de danos.

LIBERDADE DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO CONSENTIMENTO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você não desejar participar, isto não lhe causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como você recebe o seu tratamento. Além disto, você poderá a qualquer momento durante a pesquisa retirar o seu consentimento e sair do estudo sem também qualquer prejuízo. E caso os pesquisadores participantes do estudo e o Comitê de Ética julguem necessário suspender sua participação na pesquisa isso será realizado, mesmo sem o seu consentimento, levando sempre em consideração o seu bem-estar e a sua segurança.

PRIVACIDADE E ACESSO DOS DADOS

Você terá a garantia do sigilo que assegure a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados na forma de artigos científicos, sejam eles favoráveis ou não, e a sua identidade não será divulgada. É permitido a você o acesso aos seus dados do estudo e documentos médicos. Serão cumpridas as regulamentações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

DIREITO AS INFORMAÇÕES E PESSOAS PARA CONTATO

Para responder a qualquer pergunta e eventuais esclarecimentos relativos ao estudo, você pode contactar os pesquisadores Fabiana Angelo Marques, Priscila de Freitas Lima, Américo Ceiki Sakamoto, Veriano Alexandre Júnior e Leonardo Régis Leira Pereira no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3602 0254, ou no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3602 2885.

Para responder dúvidas sobre os seus direitos, como voluntário que participa de uma pesquisa, você pode contactar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3602 4213 ou 36024216 e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3602 2228.

CONSENSO INFORMADO

Este consento informado contém importantes informações que lhe permitem decidir se deseja participar deste estudo. Se existe ainda qualquer dúvida, procure os pesquisadores Fabiana Angelo Marques, Priscila de Freitas Lima, Américo Ceiki Sakamoto, Veriano Alexandre Júnior e Leonardo Régis Leira Pereira para os esclarecimentos.

Você declara de ter lido e compreendido as informações. Os procedimentos do estudo e informações relativas ao medicamento, riscos, benefícios e garantias foram explicados adequadamente. Em base das informações que lhe foram dadas, você aceita participar voluntariamente e livremente, permitindo-nos acessar seu prontuário médico, dando o seu próprio consentimento.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter lido e compreendido todas as informações relativas ao estudo e aceito espontaneamente e livremente participar desta pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 2014.

Assinatura do voluntário ou responsável: _____

Pesquisadores responsáveis:

Fabiana Angelo Marques
Farmacêutica - Pesquisadora Responsável

Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Professor –Orientador

Para maiores esclarecimentos, entrar em contato com:

Fabiana Angelo Marques: Tel: (16) 3602-0254 / (17) 98144-0711. E-mail: fabianamarques@usp.br.

Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica - CPAFF

Avenida do Café, s/n, CEP: 14030-070. Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP.

Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP-USP: Tel: (16) 3602-4213 ou (16) 3602-4216. E-mail: cep@fcfrp.usp.br.

Avenida do Café, s/n, CEP: 14040-903. Monte Alegre-Ribeirão Preto/SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP: Tel: (16) 3602-2228. E-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Campus Universitário - CEP: 14048-900. Monte Alegre - Ribeirão Preto/ SP.

Anexo A – Ofício de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. CEP/FCFRP n°. 030/2014
kms

Ribeirão Preto, 18 de junho de 2014.

À pós-graduanda
Fabiana Angelo Marques
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira
FCFRP/USP

Prezada Pós-graduanda,

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado “**AVALIAÇÃO CLÍNICA E MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO TOPIRAMATO EM PACIENTES COM EPILEPSIA REFRATÁRIA POR ELETROFORESE CAPILAR E CROMATOGRAFIA GASOSA**”, apresentado por Vossa Senhoria a este Comitê, Protocolo **CEP/FCFRP n°. 330**, foi aprovado *ad referendum* do CEP em 28/04/2014 e referendado pelo Colegiado em sua 130ª reunião ordinária realizada em 12/05/2014.

Lembramos que, de acordo com a Resolução 466/2012, item IV.5, letra d, o TCLE deverá “ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local”.

Informamos que deverá ser encaminhado ao CEP/FCFRP o relatório final da pesquisa em formulário próprio deste Comitê, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo ou nos membros da equipe, através da interposição de **emenda** na Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

PROFª. DRª. CLENI MARA MARZOCCHI MACHADO
Coordenadora do CEP/FCFRP

Anexo B – Aprovação da instituição coparticipante do projeto

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 30 de Maio de 2014

Projeto de pesquisa: “AVALIAÇÃO CLÍNICA E MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO TOPIRAMATO EM PACIENTES COM EPILEPSIA REFRATÁRIA POR ELETROFORESE CAPILAR E CROMATOGRÁFIA GASOSA”

Pesquisador responsável: Fabiana Angelo Marques

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

Ciente e de acordo:

p1
Dr^a Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa
Coordenador Técnico Científico da Unidade de Pesquisa Clínica - HCFMRP-USP

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Anexo C – Liverpool Adverse Events Profile

Nome do paciente: _____ nº HC _____

Liverpool Adverse Events Profile (LAEP)

Durante as quatro últimas semanas, você teve algum destes problemas ou efeitos adversos da medicação listados abaixo? Para cada item, se teve algum problema sempre ou frequentemente, circule 4; se o problema apareceu de vez em quando circule 3; e assim sucessivamente. Favor se certificar de ter respondido a todos os itens.

	Sempre ou Frequentemente	De vez em quando	Raramente	Nunca
Dificuldade de manter o equilíbrio do corpo	4	3	2	1
Cansaço	4	3	2	1
Agitação	4	3	2	1
Nervosismo e/ou agressividade	4	3	2	1
Vontade de agredir	4	3	2	1
Dor de cabeça	4	3	2	1
Queda de cabelo	4	3	2	1
Problemas na pele como espinhas e alergia	4	3	2	1
Visão dupla ou borrada	4	3	2	1
Irritação no estômago	4	3	2	1
Dificuldade de concentração	4	3	2	1
Problemas na boca ou na gengiva	4	3	2	1
Tremor nas mãos	4	3	2	1
Ganho de peso	4	3	2	1
Tontura	4	3	2	1
Sonolência	4	3	2	1
Depressão	4	3	2	1
Problemas de memória	4	3	2	1
Sono perturbado/interrompido	4	3	2	1

Anexo D– Quality of Life in Epilepsy Inventory - 31

Questionário da Qualidade de Vida em Epilepsia QOLIE – 31 (Quality of Life in Epilepsy Inventory)

Iniciais do paciente:..... Número do paciente:.....
Visita:..... Data:.....

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta que mais se aproxime da forma como está sua saúde. Caso não esteja seguro da resposta, responda da forma mais honesta possível.

1. Em geral, como você classificaria sua **Qualidade de Vida**? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a **Pior Qualidade de Vida** possível e 10 a **Melhor Qualidade de Vida** Possível.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Melhor Qualidade de Vida possível

Pior Qualidade de Vida possível

As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Circule um número na escala que varia de 1 (todo tempo) a 6 (nunca). **Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
2. Sentiu-se cheio de disposição, de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6
9. Sentiu-se feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Preocupa-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas (como fazer planos, tomar decisões, aprender coisas novas)?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida** nas últimas 4 semanas, ou seja, como as coisas têm sido para você? Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).

A vertical scale for Quality of Life assessment. It consists of a central column with 10 horizontal boxes. To the right of the boxes are numbers 1 through 5, corresponding to the first five boxes. To the left of the boxes is a cartoon character with a large head and a small body, pointing its right hand towards the scale. The character has a neutral expression.

Excelente	1
Muito Boa	2
Nem boa nem ruim	3
Muito ruim	4
Péssima	5

15. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória**, ou seja problemas para lembrar das coisas? Circule um número na escala que varia de 1 (Bastante Problema) a 4 (Nenhum Problema).

Sim, bastante problema 1	Sim, algum problema 2	Sim, só um pouco de problema 3	Não, nenhum problema 4
-----------------------------	--------------------------	-----------------------------------	---------------------------

16. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória** (ou seja, lembrar-se das coisas que as pessoas disseram) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo Tempo 1	A maior parte do tempo 2	Uma boa parte do tempo 3	Alguma parte do tempo 4	Uma pequena parte do tempo 5	Nunca 6
-----------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	---------------------------------	------------

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	1	2	3	4	5	6

As questões seguintes relacionam-se com **problemas que a epilepsia ou a medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação às suas crises**.

	Sim, Bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, Às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em se envergonhar ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?	1	2	3	4	5

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (Não Incomoda) a 5 (Incomoda Extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilépticas	5	4	3	2	1
26. Problemas de Memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho.	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	5	4	3	2	1
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	5	4	3	2	1
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar, para se concentrar?	5	4	3	2	1

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a **melhor saúde possível** corresponde a **100** e a **pior saúde possível** corresponde a **0**. Circule um número na escala que melhor indica **como você se sente em relação a sua saúde**. Ao responder, **considere a epilepsia** como sendo parte da sua saúde.

Anexo E – Modified Morisky Scale

Nome: _____ **Número HC:** _____

Data: ____/____/____

1. Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio?

____ SIM ____ NÃO

2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?

____ SIM ____ NÃO

3. Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar seu remédio?

____ SIM ____ NÃO

4. Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?

____ SIM ____ NÃO

Caso haja a resposta afirmativa a alguma das respostas anteriores:

5. Você foi informado sobre a importância e benefício de tomar o medicamento?

____ SIM ____ NÃO

6. Você se esquece de repor os medicamentos antes que terminem?

____ SIM ____ NÃO