UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**A intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina:
avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de
epilepsia refratária.**

Beatriz Maria Pereira Girolineto

Ribeirão Preto
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**A intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina:
avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de
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: Beatriz Maria Pereira Girolineto

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Ribeirão Preto

2009

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.

Girolineto, Beatriz Maria Pereira

A intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina: avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de epilepsia refratária. Ribeirão Preto, 2009.

103p.: il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira

1. Epilepsia. 2. Lamotrigina. 3. Intercambialidade de Medicamentos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Beatriz Maria Pereira Girolineto

A intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina: avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de 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, pelo seu amor misericordioso e infinito, por me amar mesmo quando não mereço.

A Nossa Senhora, mãe de Deus, pelo seu amor maternal e sua intercessão.

Aos meus pais, Anselmo e Eunice, por toda paciência, incentivo, carinho e amor recebido desde o meu nascimento.

Aos meus irmãos Rafael e Alice por serem compreensivos, incentivadores e carinhosos e me ajudarem a ver além.

As minhas avós, Tilinha e Esmeralda que, apesar de ausentes, sempre me motivaram a ser uma pessoa melhor.

Ao meu avô Antônio, por acreditar na minha capacidade.

Aos meus primos Renata e Rodrigo e ao meu afilhado Kaique, sempre dispostos a me ajudar e celebrar a vida.

Aos meus padrinhos e todos os meus tios e tias que sempre me apoiaram.

As minhas amigas Lílian e Lariani por estarem sempre por perto, especialmente nos momentos de dificuldade.

A todos os meus amigos do Betel, por todo zelo, preocupação, amor e oração.

A todos os amigos da Canção Nova, por me incentivarem e fazerem minha vida melhor.

Agradecimento

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes, pela bolsa de mestrado concedida.

Ao Prof. Dr. Leonardo pela motivação e disponibilidade a ensinar e, principalmente, estimular a visão crítica das situações.

Aos amigos, Andre, Andrea, Anna Paula, Camilo, Kaori e Maira, do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica – FCFRP - USP, por toda ajuda e comprometimento em ampliarmos juntos os nossos conhecimentos.

A direção do HCRPFMRP-USP por ter permitido o desenvolvimento da minha pesquisa neste estabelecimento.

A todos os funcionários do AEDC- HCRPFMRP - USP pela colaboração e dedicação em me auxiliar em tudo o que era necessário.

A todos os pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa permitindo assim a realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo por permitir a realização desse projeto.

E a todos os padres que celebraram as missas das quais participei, por permitirem que eu me encontrasse com Cristo Vivo e assim me fortalecesse para superar os desafios diários.

RESUMO

GIROLINETO, B. M. P. **A intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina: avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de epilepsia refratária.** 2009. 103f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

A epilepsia é uma patologia caracterizada como sinal ou sintoma de uma desordem neurológica que se manifesta por breves descargas de neurotransmissores neuronais, decorrentes de distúrbios nas funções elétricas cerebrais levando a ocorrência de crises. Entre os medicamentos disponíveis no mercado, a lamotrigina (LTG) tem sido amplamente utilizada, principalmente devido a sua maior tolerabilidade e menor índice de interação farmacológica com outros fármacos antiepilépticos (DAEs). A maioria dos DAEs, e particularmente os mais novos, são de elevado custo financeiro para o paciente, portanto o sistema de saúde oferece aos seus usuários a possibilidade de os receberem, porém, uma mesma regional de saúde pode variar o fornecimento de um princípio ativo entre os seus equivalentes terapêuticos disponíveis no mercado. Assim sendo, esse estudo tem a finalidade de avaliar as consequências clínicas e laboratoriais relacionadas à utilização de diferentes equivalentes terapêuticos da LTG (referência e similares). O estudo foi dividido em três períodos de 42 dias cada, um para cada formulação onde se realizaram atendimentos médico e farmacêutico e foram coletados dados sobre a frequência de crises, a ocorrência de eventos adversos, dosagem plasmática de LTG e qualidade de vida dos nove pacientes incluídos no estudo. As formulações A e B são medicamentos similares e a C é o medicamento referência. Com relação ao número médio de crises foi de 3,22; 7,17 e 5,75 para as formulações A, B e C, respectivamente, no entanto essa diferença não é estatisticamente significativa. Também não houve diferença significativa entre as concentrações plasmáticas de LTG. Com relação à ocorrência de reações adversas houve três casos com a formulação C e nenhum com as demais, com significância estatística ($p < 0,05$). Quanto a qualidade de vida não houve uma diferença significativa quando se comparou todas as formulações entretanto a formulação A aumentou significativamente a qualidade de vida dos pacientes antes de sua utilização. Assim sendo, conclui-se que os medicamentos similares apresentaram resultados satisfatórios quando comparado ao medicamento de referência, entretanto a substituição das formulações pode dificultar o controle das crises epilépticas e ao manejo da epilepsia.

Palavras-chave: Epilepsia, Lamotrigina, Intercambialidade de Medicamentos

ABSTRACT

GIROLINETO, B. M. P. **Interchangeability between therapeutic equivalents of lamotrigine: clinical and laboratory evaluation of patients with refractory epilepsy.** 2009. 103f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Epilepsy is a condition characterized as a sign or a symptom of a neurological disorder manifested by brief discharges of neuronal neurotransmitters, resulting from disturbances in electrical brain functions leading to crises. Among the drugs available to patients, lamotrigine (LTG) has been widely used, mainly due to their greater tolerability and lower rate of drug interactions with other antiepileptic drugs (AEDs). Most of the AEDs, and particularly the newest, have high cost to patient, so the health system offers to users the possibility to receive then, but, the same regional health can change the supply of a drug within available therapeutic equivalents in the market. Thus, this study aims to evaluate the clinical and laboratory consequences related to use of different therapeutic equivalents of LTG (reference and similar drugs). The study was divided into three periods of 42 days, one for each formulation which held medical and pharmaceutical care, and data about the frequency of seizures, the occurrence of adverse effects, measurement of plasma LTG and quality of life were collected. The formulations A and B are similar drugs and C is the reference drug. Regarding the average number of seizures it was 3.22, 7.17 and 5.75 for formulations A, B and C, respectively, however, this difference is not statistically significant. There was no significant difference between plasma concentrations of LTG. Also, regarding the occurrence of adverse reactions three patients has one kind each one with the formulation C and none with the others, with statistical significance ($p < 0.05$). Regarding quality of life there was no significant difference when comparing all formulations however the formulation A significantly increased the quality of life of patients before its use. Therefore, it is concluded that similar drugs showed satisfactory results when compared to the reference product, however the replacement of the formulations may hamper the control of seizures and epilepsy management.

Keywords: Epilepsy, Lamotrigine, Interchange of Drugs

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural da lamotrigina.....	13
Figura 2: Correlação entre dose e concentração plasmática média da LTG.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos socioeconômicos e acesso ao serviço de saúde dos pacientes.....	27
Tabela 2. Renda familiar <i>per capita</i> referida pelos pacientes.....	28
Tabela 3. Freqüência de comorbidades dos pacientes.....	29
Tabela 4. Histórico familiar de doenças dos pacientes.....	30
Tabela 5. Hábitos alimentares dos pacientes.....	30
Tabela 6. Distribuição dos pontos do teste de Morisky-Green obtidos pelos pacientes.....	31
Tabela 7. Relação das DAEs concomitantes utilizadas pelos pacientes.....	32
Tabela 8. Qualidade do sono dos pacientes.....	33
Tabela 9. Reações adversas ao medicamento apresentadas pelos pacientes..	35
Tabela 10. Alterações nos exames bioquímicos e hematológicos dos pacientes.....	36
Tabela 11. Concentrações plasmáticas da LTG e número de crises dos pacientes.....	38
Tabela 12. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação A.	41
Tabela 13. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação B.	42
Tabela 14. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação C.	43
Tabela 15. Distribuição das médias obtidos no QOLIE-31 (total e dimensões)..	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DAE: Fármaco antiepilético
ECG: Eletrocardiografia
EEG: Eletroencefalograma
EUA: Estados Unidos da América
FDA: Food and Drugs Administration
HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –
Universidade de São Paulo
ILAE: International League Against Epilepsy
LTG: Lamotrigina
QOLIE-31: Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory
SES-SP: Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo
SUS: Sistema Único de Saúde
USP: Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

RESUMO.....	I
ABSTRACT.....	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	V
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. EPILEPSIA.....	2
1.1.1. <i>Epidemiologia</i>	2
1.1.2. <i>Classificação</i>	3
1.1.3. <i>Qualidade de Vida e Tratamento Farmacológico</i>	4
1.2. LAMOTRIGINA (ATC CODE N03AX09).....	7
1.2.1. <i>Usos</i>	8
1.2.2. <i>Mecanismo de Ação e Farmacocinética</i>	8
1.2.3. <i>Eficácia</i>	9
1.3. MEDICAMENTOS GENÉRICOS, SIMILARES E REFERÊNCIA	10
1.3.1. <i>Dificuldades na produção de equivalentes terapêuticos</i>	12
1.3.2. <i>Aquisição de Medicamentos no SUS</i>	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. GERAL	17
2.2. ESPECÍFICOS	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1. CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO.....	19
3.2. COMITÊ DE ÉTICA.....	19
3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO	19
3.3.1. <i>Crêterios de Inclusão</i>	19
3.3.2. <i>Crêterios de Exclusão</i>	20
3.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	20
3.4.1. <i>Delineamento do Estudo</i>	21
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5. CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICES	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epilepsia

A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas, as quais resultam de uma atividade elétrica anormal e excessiva geralmente causada por alterações estruturais e/ou bioquímicas e que envolvem predominantemente o córtex cerebral (FISHER et al., 2005).

Essa enfermidade é conhecida há muito tempo, tendo sido descrita pela primeira vez em 2000 a.C. Os indivíduos com epilepsia que viviam na Roma antiga eram discriminados por medo de contágio, enquanto que na Idade Média, as pessoas portadoras de epilepsia foram perseguidas como bruxas. Na primeira metade do século passado nos EUA, os epiléticos eram rotulados como desviantes e a reprodução desses pacientes eram restringidas através de legislação (GOMES, 2006).

Hipócrates (460 a 377 a.C.), em seu livro *Sobre a Doença Sagrada*, que aborda a epilepsia, contestou a crença de que tais pessoas estariam possuídas por deuses. Em sua obra, ele propôs que a epilepsia seria uma doença de origem cerebral, entretanto o primeiro tratado científico sobre essa enfermidade só foi escrito no século XVIII (OLIVEIRA, GOUVEIA, 2003).

1.1.1. Epidemiologia

A epilepsia é o transtorno neurológico grave mais freqüente no mundo, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas, das quais 40 milhões vivem em países em desenvolvimento (BURNEO, TELLEZ-ZENTENO, WIEBE, 2005; GALLUCCI NETO, MARCHETTI, 2005; PELLOCK, 2007).

A incidência e a prevalência da epilepsia apresentam resultados divergentes entre os estudos realizados. A incidência varia de 11 a 131/100000 por ano e a prevalência de 1,5-30/1000 habitantes, sendo que os maiores valores encontram-se nos países em desenvolvimento, particularmente na América Latina e na África. Esse fato possivelmente ocorre devido à maior exposição dos indivíduos pobres a

diversas causas, como por exemplo, a deficiência metabólica e ao pequeno acesso ao serviço de saúde (BELL, SANDER, 2001; NORONHA, et al., 2007).

O Brasil também apresenta dados discrepantes referentes à prevalência da epilepsia, sendo que esses valores variam de acordo com os diversos estudos publicados na literatura. Marino Junior et al. (1986) encontraram prevalência na Grande São Paulo de 11,9/1000 habitantes. Mais recentemente, Borges et al. (2004) observaram a prevalência de 18,6/1000 habitantes em São José do Rio Preto enquanto Li et al. (2007) determinaram prevalência de 5,4/1000 habitantes para epilepsia ativa, em Campinas e São José do Rio Preto. Além disso, 38% dos pacientes com epilepsia ativa não tem tratamento adequado, sendo que 19% desses não recebem nenhuma medicação (NORONHA et al., 2007).

1.1.2. Classificação

Existem vários tipos de crises e de síndromes epiléticas que são formalmente classificadas pela International League Against Epilepsy (ILAE) seguindo critérios semiológicos e achados laboratoriais, particularmente o eletroencefalograma (EEG) e a ressonância nuclear magnética (RNM). Tal classificação é reportada brevemente a seguir: (CCTILAE, 1981; CCTILAE, 1989)

A. A classificação internacional das crises epiléticas possui três principais grupos:

1. Crises parciais: são aquelas em que geralmente as primeiras alterações clínicas e eletroencefalográficas indicam a ativação de um sistema de neurônios localizados em uma parte de um hemisfério cerebral. Quando a consciência do paciente permanece preservada durante o evento, a crise é chamada de parcial simples. Quando a consciência é alterada, a crise é chamada de parcial complexa. As crises parciais podem evoluir para generalizadas, sendo chamadas de parciais com generalização secundária. As crises parciais simples raramente apresentam envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais. Porém, nas crises parciais complexas, pode ocorrer envolvimento cerebral bilateral.
2. Crises generalizadas: são aquelas em que as primeiras manifestações clínicas e eletroencefalográficas indicam a ativação de ambos hemisférios cerebrais de forma difusa (ou generalizada). A consciência pode estar comprometida e as manifestações motoras são bilaterais.
3. Crises epiléticas não classificadas.

B. A classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas inclui quatro grupos:

1. Síndromes e epilepsias localizadas.
2. Síndromes e epilepsias generalizadas.
3. Síndromes e epilepsias indeterminadas se focais ou generalizadas.
4. Síndromes especiais.

C. Nesta classificação é importante o conhecimento de alguns termos, tais como:

1. Epilepsia idiopática: refere-se às epilepsias com maior expressão em determinadas faixas etárias (início relacionado à idade) e com características hereditárias.
2. Epilepsia sintomática: refere-se às epilepsias cujas etiologias são identificadas.
3. Epilepsia criptogênica: refere-se às epilepsias de presumível base orgânica, porém, sem etiologia definida.

Essa classificação é importante para a melhor compreensão da epilepsia, a determinação do melhor tratamento e para que haja uma uniformidade de termos médicos. Entretanto os conhecimentos adquiridos têm exigido uma revisão desta, assim sendo, a ILAE criou, em 1997, uma força tarefa para rever esses conceitos, que foi apresentada para votação em 2009. Pretende-se que essa nova classificação não seja uma doutrina rígida, mas sim um guia para resumir o conhecimento atual sobre convulsões e epilepsias, com flexibilidade para incorporar novas informações que forem compreendidas ao longo do tempo (BERG et al., 2009).

1.1.3. Qualidade de Vida e Tratamento Farmacológico

A história natural e o curso clínico das crises nos pacientes portadores de epilepsia dependem do tipo de epilepsia que estes apresentam (SANDER, 1993). Nos países em desenvolvimento as epilepsias provavelmente apresentam maior gravidade que nos países desenvolvidos, em razão de um maior contingente de fatores de risco que afetam negativamente o seu prognóstico, além da provável falta de acesso ao serviço de saúde.

Aproximadamente 70% dos pacientes portadores de epilepsia têm suas crises controladas pelo tratamento clínico-farmacológico, sendo que os outros 30% não

respondem adequadamente e são considerados refratários, apesar do uso adequado dos fármacos antiepilépticos (DAE).

Embora nas últimas décadas houve um grande avanço em procedimentos como a estimulação vagal e a cirurgia de epilepsia (BETTING et al., 2003), o tratamento farmacológico continua sendo a primeira escolha na maioria dos casos (LÖSCHER, 2002). A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos das epilepsias levou a uma base mais racional para novas descobertas, favorecendo o desenvolvimento de novas DAEs e com mecanismos de ação inovadores buscando o objetivo de ampliar a tolerabilidade e eficácia (BRODIE, 2003).

Apesar da indiscutível importância no controle de crises e diminuição dos eventos adversos, a qualidade de vida é um parâmetro que também deve ser considerado. Esse conceito tem sido motivo de grandes discussões e ainda não há uma definição bem aceita, especialmente porque ele varia a partir de percepções individuais. Aristóteles e Sócrates faziam referência ao termo, demonstrando a sua relevância na antiguidade (VIDO, FERNANDES, 2007). Entretanto, na área da saúde ele ganhou importância apenas recentemente quando a melhoria da qualidade de vida tornou-se um resultado esperado na prática clínica (SEIDL, ZANNON, 2004).

A medida da qualidade de vida é um dado muito importante nos estudos clínicos especialmente naqueles em que há opções de tratamento. Dessa forma, alguns instrumentos específicos foram desenvolvidos para mensurar a qualidade de vida dos epiléticos, dada a necessidade de se quantificar o impacto de determinada intervenção na vida desses pacientes, e não apenas controlar o número de crises (WIEBE; ELIASZIW; MATIJEVIC, 2001; WIEBE et al, 2002).

Leone et al. (2005) estudaram os instrumentos de mensuração da qualidade de vida utilizados em estudos de epilepsia e entre as ferramentas avaliadas, pode-se observar que o “Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory” (QOLIE-31) encontra-se entre os mais utilizados. Esse instrumento de medida de qualidade de vida foi traduzido e validado no Brasil por da Silva et al. (2007) e compreende as seguintes dimensões: preocupação com as crises epiléticas, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos das DAEs, aspectos cognitivos e qualidade de vida global.

Em um estudo realizado com pacientes com crises parciais idiopáticas que apresentavam um controle inadequado das crises e/ou efeitos adversos a

substituição da politerapia por monoterapia com lamotrigina (LTG) promoveu melhoria na qualidade de vida dos pacientes avaliados, desta forma pode-se afirmar que o tratamento farmacológico privilegiando a escolha racional da DAE pode interferir de maneira positiva e significativa na melhora do controle da epilepsia e conseqüentemente na qualidade de vida (CRAMER, HAMMER E KUSTRA, 2004).

Inicialmente, preconiza-se a utilização das DAEs em monoterapia, porém quando a resposta não é satisfatória, a adição de medicamento por meio da introdução de dois ou mais fármacos pode ser necessária. O brometo foi o primeiro princípio ativo utilizado no tratamento dos pacientes, sendo que mais tarde foram descobertos outros fármacos, como é o caso do fenobarbital e da fenitoína, porém não existiam estudos que comprovassem sua efetividade como antiepilépticos nessa época (GLAUSER et al., 2006; GOMES, 2006; SCHMIDT, 2007).

Na década de 1960 foram realizados estudos mais formais que levaram a introdução da carbamazepina e do ácido valpróico como DAE (GLAUSER et al., 2006). O crescimento da compreensão dos mecanismos da epilepsia levou a uma base mais racional para novas descobertas, culminado na década de 1990 com o lançamento de vários antiepilépticos (segunda geração), tais como LTG, gabapentina, topiramato e oxcarbazepina.

Assim sendo, o clínico pode escolher entre vários medicamentos diferentes para o tratamento da epilepsia. O primeiro passo na escolha do fármaco a ser utilizado é classificar o tipo e as características das crises e da epilepsia. A escolha da melhor terapêutica consiste então em um balanço entre reduzir ou eliminar as crises sem, no entanto, interferir na função normal do cérebro, minimizando os efeitos colaterais e melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes (BEYENBURG; BAUER; REUBER, 2004; LÖSCHER, 2002; LÖSCHER; SCHMIDT, 2002; ROWLAND; LEWIS, 1997; TOMSON, 2004).

Essa escolha pode ser facilitada quando se utiliza conhecimentos farmacogenéticos na opção terapêutica, especialmente na diminuição de reações adversas (LÖSCHER et al., 2008). O problema é que os testes genéticos são caros, e não estão disponíveis no sistema público.

Algumas vezes o fármaco de escolha não corresponde às expectativas, dessa forma o tratamento pode ser bem mais complexo, sendo que nesse caso a politerapia torna-se uma alternativa importante. O problema é que algumas vezes ocorrem interações entre os antiepilépticos, levando o clínico a modificar as doses

e/ou substituir medicamentos. A carbamazepina, fenitoína e fenobarbital são indutores enzimáticos que podem interagir entre si e com outros tipos de fármacos, como por exemplo, anticoagulantes, contraceptivos orais, antagonistas do canal de cálcio e antibacterianos (BEGHI, 2004; TOMSON, 2004).

No Sistema Único de Saúde (SUS) a utilização destes fármacos de segunda geração é baseado em um protocolo clínico criado em 2002 e que estabelece a utilização de LTG, topiramato, gabapentina e vigabatrina apenas após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos em monoterapia, com fármaco convencional de primeira linha, e um esquema de politerapia, sendo que em cada um dos três esquemas terapêuticos o tempo de tratamento não pode ser inferior a 3 meses (Portaria SAS/MS n.º 864, de 05 de novembro de 2002).

Entre as DAEs de segunda geração, a LTG tem sido amplamente utilizada em monoterapia ou politerapia, principalmente por apresentar maior tolerabilidade e menor índice de interação farmacológica com outras DAEs e medicamentos não-antiepilépticos utilizados concomitantes durante o tratamento.

1.2. Lamotrigina (ATC code N03AX09)

A LTG (3,5-diamoni-6 (2,3 diclorofenil)- 1,2,4 triazina) foi desenvolvida pela Glaxo-Wellcome (atualmente GlaxoSmithKline) e é comercializada pela mesma pelo nome de Lamictal® (BURGEOSIS, 1998), sendo utilizada pela primeira vez no ano de 1990 para o tratamento das crises convulsivas, na Irlanda, e posteriormente aprovada pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 1995 (BURGEOSIS, 1998). A fórmula estrutural da LTG está representada na figura 1.

Figura 1: Fórmula estrutural da lamotrigina.

1.2.1. Usos

Este fármaco é recomendado para a maioria dos tipos de crises epiléticas, tais como, crises parciais simples, complexas e com generalizações secundárias, além de crises generalizadas (inclusive crises de ausência). No Reino Unido este foi registrado como monoterapia para o tratamento de epilepsia parcial refratária, e para crises parciais com ou sem generalização em crianças maiores de 12 anos. Nos EUA foi licenciado como adjuvante para crises generalizadas do tipo Lennox-Gastaut (WONG, MAWER, SANDER, 2001). A LTG ainda pode ser utilizada no tratamento de crises generalizadas idiopáticas no Reino Unido e generalizadas sintomáticas no Reino Unido e nos Estados Unidos (BEGHI, 2004).

Estudos têm demonstrado a eficácia deste medicamento como primeira escolha no tratamento de idosos com crises parciais simples e de crianças com crises de ausência (GLAUSER et al., 2006). Um questionário aplicado junto aos especialistas recomendou a utilização de LTG como primeira escolha, juntamente com ácido valproílico, como monoterapia em epilepsia idiopática para crises tônico-clônica generalizadas e de ausência. Ela também foi indicada como primeira opção no tratamento de epilepsias focais em todos os tipos de crises parciais (KARCESKI, MORRELL, CARPENTERC, 2005).

1.2.2. Mecanismo de Ação e Farmacocinética

O exato mecanismo de ação da LTG ainda não foi completamente elucidado, sendo que um dos mecanismos propostos é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando a membrana neuronal e, assim, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente glutamato e aspartato (BEYENBURG; BAUER; REUBER, 2004; BURGEOSIS, 1998; MATSUO, 1999; PELLOCK, 1994). Acredita-se que este medicamento também reduz a corrente de Ca^{2+} através da inibição dos canais deste íon do tipo N (BEYENBURG, BAUER, REUBER, 2004; JOZWIAK, TERCZYNSKI, 2000).

A farmacocinética da LTG tem sido estudada em pacientes com epilepsia, em voluntários sadios e com insuficiência renal. Ela é rapidamente e quase completamente absorvida após a administração oral, com a biodisponibilidade oral de 98% (GRASELA et al., 1999). A concentração plasmática máxima (C_{max}) é

alcançada entre 1,4 a 4,8 horas após a administração da LTG, sendo que estudos *in vitro* demonstram uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas (albumina) na ordem de 55% (ANDERSON, 1996; GRAM, 1996; GRASELA et al., 1999; JOHANESSEN, 1997; PERUCCA, 1999; RAMSAY et al., 1991; TOMSON, 2004). O volume de distribuição (Vd/F) varia de 0,9 a 1,3 L/kg (ANDERSON, 1996; GRAM, 1996; JAWAD et al., 1987; PERUCCA, 1999), e a meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação é de aproximadamente 26,2 horas em voluntários sadios (JAWAD et al., 1987; JOHANESSEN, 1997).

A LTG é metabolizada principalmente por meio da glucuronidação hepática e seu principal metabólito é inativo (2-N-glucuronídio). Cerca de 94% é eliminada pela urina; sendo 10% na forma inalterada, 76% como 2-N-glucuronídio, 10% como 5-N-glucuronídio e o restante como metabólitos menores.

Em voluntários expostos a doses múltiplas, a meia-vida permaneceu inalterada durante sete dias, indicando que a LTG não provoca indução das enzimas hepáticas, sendo que isso proporcionaria aumento em seu próprio metabolismo (JAWAD et al., 1987; PERUCCA, 1996). A depuração da LTG é alterada pela administração concomitante de outros medicamentos, principalmente os que inibem ou induzem a glucuronidação. As DAEs indutoras enzimáticas, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, aumentam a depuração da LTG; enquanto que as DAEs inibidoras enzimáticas, como o ácido valpróico, reduzem a sua depuração.

1.2.3. Eficácia

A LTG tem se mostrado tão eficaz em monoterapia quanto à carbamazepina, o ácido valpróico e a fenitoína, no entanto, ela é significativamente mais tolerada (JOZWIAK, TERCZYNSKI, 2000). Em pacientes idosos com insucesso no tratamento farmacológico, esse fármaco proporcionou melhora na qualidade de vida desses usuários (EVANS, KUSTRA, HAMMER, 2007). Um ensaio retrospectivo com crianças que fizeram uso de LTG como monoterapia demonstrou que 40% delas ficaram livres das crises após o início do tratamento com esse fármaco (VALENCIA et al., 2009).

Apesar do uso da LTG ser bem tolerado, podem ocorrer alguns efeitos adversos, principalmente náuseas, dor de cabeça, vômitos, tremores, depressão,

irritabilidade e *rash* cutâneo (MACKAY et al., 1997). Este último é decorrente de uma reação de hipersensibilidade, e se apresenta normalmente com aspecto eritematoso, aparecendo dentro das primeiras quatro semanas de tratamento e pode ser leve, não necessitando da interrupção da utilização do fármaco. Porém, ocasionalmente o *rash* cutâneo pode ser mais grave, evoluindo para a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, que pode ser fatal.

Um ensaio in vitro demonstrou que esse fármaco interfere no fluxo de íons potássio nas células cardíacas o que poderia aumentar o risco de morte súbita, especialmente em idosos (Danielsson et al., 2005). Porém, um estudo duplo-cego randomizado conduzido com idosos que realizaram eletrocardiografia (ECG), antes e 40 semanas após o início da utilização de LTG ou carbamazepina de liberação lenta, não apresentou modificações nos resultados do ECG que pudesse indicar um aumento no risco de doenças cardíacas com o uso de LTG (Saetre et al., 2009).

No Brasil, a LTG é comercializada com o nome de Lamictal® (GlaxoSmithKline), considerado medicamento de referência, além do genérico Lamotrigina (Arrow) e dos similares: Lamitor® (Torrent do Brasil), Lamotrix® (Biolab Sanus) e Neural® (Cristália) e Nortrigin® (Meizler).

1.3. Medicamentos genéricos, similares e referência

A Lei nº 9787/99 estabelece a criação do medicamento genérico e dispõe sobre a utilização de princípios ativos em produtos farmacêuticos. A Resolução nº 391 (9 de agosto de 1999) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por sua vez, regulamenta a Lei 9.787/99, estabelecendo as regras técnicas para os medicamentos genéricos, a fim de assegurar sua qualidade, segurança e eficácia. Além disso, essa legislação citada anteriormente permite a intercambialidade dos medicamentos genéricos com o respectivo produto de referência. No Brasil, além dos medicamentos genéricos, existem os similares cujo registro dessa classe de medicamentos é regulamentado pela Resolução RDC nº 17 (03 de março de 2007) da ANVISA.

De acordo com a Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007 da ANVISA o medicamento similar é:

Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância

sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Essa mesma legislação estabelece que o medicamento similar deve passar por testes de biodisponibilidade, como o medicamento genérico, a fim de garantir a segurança e qualidade do medicamento similar. Entretanto essa resolução ainda não entrou em vigor, desta forma o medicamento similar encontrado no mercado passou apenas por testes *in vitro* de controle de qualidade, não assegurando assim sua equivalência com o medicamento referência.

Os genéricos possuem o mesmo princípio ativo, a mesma dosagem e a mesma via de administração que o medicamento de referência, e devem demonstrar biodisponibilidade muito próxima quando comparada ao medicamento de referência. No entanto, o processo de fabricação, os excipientes e a aparência final do medicamento (cor, tamanhos, etc.) podem ser diferentes (KRÄMER et. al, 2007).

Mudanças no tamanho ou na cor do medicamento, bem como na embalagem, podem reduzir a adesão do paciente, pois estes podem questionar se é o mesmo medicamento ou se há algum engano, sendo que essas dúvidas são mais comuns em indivíduos com problemas cognitivos, que são freqüentemente encontrados entre os epiléticos. Além disso, essa alteração pode deixar o paciente ansioso, aumentando o risco de relatarem efeitos adversos (KRÄMER et. al, 2007).

A intercambialidade, no entanto, nem sempre é garantida, pois alguns estudos demonstram que a segurança, eficácia e a qualidade do medicamento podem variar entre os equivalentes terapêuticos, conforme observado por Shimatani et al. (2006), os quais relataram que três genéricos do omeprazol não promoveram supressão satisfatória de ácido gástrico, quando comparados à eficácia do medicamento de referência. Um estudo *in vitro* demonstrou que a liberação de felodipine foi irregular no medicamento genérico, quando comparado ao de referência, o que poderia levar a implicações clínicas sobre o controle da pressão arterial (VETCHY et al., 2007).

Por outro lado, estudos demonstram que a eficácia do medicamento é mantida quando se utiliza o genérico. Sharma et al. (2006) observaram que a microemulsão de ciclosporina genérica teve a mesma segurança e eficácia imunossupressora quando comparada ao medicamento de referência. Wiwanitkit, Wangsaturaka e Tangphao (2002) concluíram que a sinvastatina genérica é capaz

de reduzir os níveis de LDL-colesterol com a mesma eficácia do produto de referência.

Nos testes de bioequivalência a área sob a curva do medicamento genérico pode variar entre 80 – 125% em relação ao de referência. Essa diferença pode ser relevante no tratamento da epilepsia, onde uma pequena variação do fármaco pode dificultar o controle das crises ou provocar efeitos adversos (DUH et al., 2007; KRÄMER et al., 2007). Além disso, os estudos de biodisponibilidade são realizados com um pequeno número de voluntários sadios que recebem dose única. Portanto esses testes não são reprodutíveis na prática clínica, pois os pacientes reais podem apresentar outras enfermidades ou fazer uso concomitante de outros medicamentos, o que altera o perfil farmacocinético e farmacodinâmico destes (ANDERMANN et al., 2007; OLLING et al., 1999).

Em países como a Suécia, alguns tipos de genéricos têm sido retirados do mercado, inclusive alguns que são utilizados para o controle da epilepsia (KRÄMER et al., 2007). Um estudo que distribuiu questionários para neurologistas avaliou a eficácia dos antiepilépticos, segundo a experiência clínica de cada um deles, sendo relatado pelos médicos que em 68% dos casos em que ocorre a substituição do medicamento de referência pelos genéricos, há o retorno das crises em pacientes anteriormente controlados (WILNER, 2004). Outro trabalho utilizou quatro diferentes produtos de carbamazepina (referência e genéricos) e demonstrou que existem diferenças significativas na dissolução in vitro e na taxa de absorção in vivo (OLLING et al., 1999).

Um estudo sobre a troca do Lamictal® pela LTG genérica, realizado com 71 farmacêuticos e 130 médicos, baseando-se na resposta de questionários, demonstrou que é comum a perda do controle das crises epiléticas com a substituição do medicamento (MAKUS, MCCORMICK, 2007). Outra pesquisa observou que essa mesma troca não diminuiu o custo, por causa da necessidade de aumento de dose e/ou adição de outro medicamento à terapia (DUH et al., 2007).

1.3.1. Dificuldades na produção de equivalentes terapêuticos

Os medicamentos genéricos e similares têm sido utilizados devido ao seu menor custo porque acredita-se que são tão seguros e eficazes quanto o medicamento referência, entretanto, como a maioria deles utilizam técnicas

farmacêuticas de produção diferentes, as propriedades farmacocinéticas destes produtos também podem ser diferentes. Os fatores que interferem são aqueles relacionados ao princípio ativo, aos excipientes utilizados na formulação e às técnicas de manufaturas (GENAZZANI; PATTARINO, 2008).

Na produção do princípio ativo pode-se utilizar diferentes rotas sintéticas bem como matérias-primas de qualidade diferentes, que proporcionam a presença de impurezas distintas entre um processo e outro. No caso em que o princípio ativo é extraído de plantas a gama de interferentes é ainda maior (sazonalidade, espécie, etc) (GENAZZANI; PATTARINO, 2008).

Outro fator muito importante no que diz respeito ao princípio ativo é a presença de polimorfos (diferentes estruturas cristalinas, amorfas e solvatadas) no produto final. A estrutura interna do cristal pode afetar propriedades do composto, como ponto de fusão e solubilidade, além de interferir na estabilidade do mesmo, afetando assim, entre outras coisas, a biodisponibilidade do fármaco (GENAZZANI; PATTARINO, 2008).

Um exemplo conhecido da importância dos polimorfos é o medicamento ritonavir, que foi introduzido no mercado em 1996 na forma de cápsulas semi-sólidas, porém em 1998 foi relatada a precipitação do princípio ativo nestas cápsulas devido conversão do polimorfo tipo 1, para o tipo 2, menos solúvel, porém mais estável (CHEMBURKAR et al. 2000). Kachi, Terada e Hashimoto (1998) estudaram um composto anti-nematóide, em ratos, e demonstraram que dois polimorfos (α e tipo III) foram mais efetivos contra o nematóide *Angiostrongylus costaricensis* do que os polimorfos tipo I e II, o que ressalta a correlação dos polimorfos nos resultados clínicos.

Além dos fatores acima, os polimorfos podem apresentar diferentes tamanho de partícula do princípio ativo o que pode gerar uma variação na farmacocinética do medicamento uma vez que, quanto menor a partícula, maior a área superficial e maior a sua taxa de dissolução (GENAZZANI; PATTARINO, 2008; SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004).

Além dos fatores relacionados ao princípio ativo, os excipientes utilizados durante a formulação de um medicamento também desempenham um papel fundamental na biodisponibilidade do fármaco. Esse ponto se torna especialmente importante quando se considera que tanto os medicamentos genéricos quanto os

medicamentos similares normalmente diferem nos excipientes utilizados na formulação (GENAZZANI; PATTARINO, 2008).

Os excipientes utilizados na produção do fármaco podem interferir por serem incompatíveis com o princípio ativo, promovendo interação que podem diminuir ou aumentar a eficácia terapêutica do medicamento. Becker et al (2009) analisaram os excipientes presentes em formulações de rifampicina de produtos comercializados em nove países da Europa e nos Estados Unidos e constataram a presença de vários excipientes considerados incompatíveis com o antibiótico, entretanto, como a concentração destes é desconhecida a relevância do achado foi considerada incerta.

As técnicas de produção do medicamento, como, pressão de compressão do pó, a frequência de compressões num determinado tempo, o tipo de máquina, entre outros fatores, também afetam diretamente a biodisponibilidade do princípio ativo em um comprimido por alterarem o comportamento do mesmo após a ingestão, interferindo, por exemplo, no tempo de desintegração (GENAZZANI; PATTARINO, 2008).

1.3.2. Aquisição de Medicamentos no SUS

A aquisição de medicamentos no setor público representa uma das atividades do ciclo da assistência farmacêutica que visa selecionar o licitante com a proposta mais vantajosa para satisfazer uma determinada necessidade. O objetivo deste processo é contribuir para o abastecimento de medicamento em quantidade adequada e qualidade assegurada. A aquisição está fundamentada na Lei Federal nº 866 de 21 de julho de 1993, que regulamenta o artigo 37, inciso XXI da Constituição Federal, e institui as normas para licitação e contrato na administração pública (MARIN et. al, 2003).

Logo, a aquisição de medicamentos no serviço público é realizada através de licitação, na qual a administração pública impõe a concorrência para efetuar suas compras e prepara o processo administrativo para contratação de fornecedores. (MARIN et. al, 2003). Visando garantir o menor preço, a aquisição de medicamentos não os diferencia entre referência, genérico e similares, entretanto, deve-se avaliar se a substituição dos equivalentes terapêuticos não será responsável por redução da eficácia clínica, aumento de consultas, hospitalizações e reações adversas (DUH, et. al 2007; KRÄMER et. al, 2007; WILNER, 2004). Além disso, particularmente nos

pacientes epilépticos deve-se considerar o risco do retorno das crises, que pode causar danos psicológicos e sociais nesses indivíduos, além de reduzir a qualidade de vida (MAKUS, MCCORMICK, 2007).

A maioria das DAEs, e particularmente as mais novas, como a LTG, são de elevado custo financeiro para o paciente. Deste modo, o sistema de saúde oferece aos seus usuários a possibilidade de receberem tais DAE, desde que atendam as exigências solicitadas pelo protocolo. Porém, nem sempre existe a uniformidade das DAE dispensadas ao longo do período de tratamento, ou seja, uma mesma regional de saúde pode variar o fornecimento de um mesmo princípio ativo entre os seus equivalentes terapêuticos disponíveis no mercado, deixando de cumprir a Lei nº 9787/99, uma vez que esta não afirma ser o medicamento similar intercambiável com os medicamentos referência e genéricos.

Dessa forma, essa pesquisa tem a finalidade de avaliar as conseqüências clínicas e os resultados laboratoriais da intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da LTG (referência e similares) nos pacientes portadores de epilepsia que são atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar os resultados clínicos e laboratoriais decorrentes da intercambialidade entre os diferentes equivalentes terapêuticos da LTG (referência e similares) nos pacientes portadores de epilepsia de difícil controle que são atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do HCFMRP – USP.

2.2. Específicos

- Quantificar a concentração plasmática dos diferentes equivalentes terapêuticos da LTG;
- Analisar a eficácia e segurança dos diferentes equivalentes terapêuticos da LTG;
- Correlacionar as concentrações plasmáticas da LTG com a resposta clínica (número de crises e/ou ocorrência de reações adversos) dos pacientes.
- Correlacionar o número de crises e/ou ocorrência de reações adversos com as prováveis alterações na qualidade de vida dos pacientes.

3. Casuística e métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Caracterização do Local do Estudo

O projeto de pesquisa foi desenvolvido no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC), do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do HCFMRP – USP que atende pacientes refratários ao tratamento farmacológico. A escolha desse local para a seleção e o acompanhamento dos pacientes foi motivada devido as recomendações do protocolo de tratamento da epilepsia vigente no país, que disponibiliza os fármacos de segunda geração, dentre eles a LTG, apenas para os pacientes que atendem aos critérios adotados por esse protocolo e que já foi descrito anteriormente.

3.2. Comitê de Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado no dia 10 de junho de 2008 pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto no ofício número 1997/2008 e está apresentado no anexo A.

3.3. População de estudo

3.3.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes com epilepsia de difícil controle;
- Indivíduo com crises epilética ou suspeita de reações adversas à medicação;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Uso de LTG em mono ou politerapia adjuntiva para o tratamento das suas crises epiléticas por no mínimo 2 anos;
- Exames hematológicos e bioquímicos sem alterações clinicamente significativas principalmente função hepática e renal;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

3.3.2. Critérios de Exclusão

- Pacientes que durante o estudo modificaram o tratamento farmacológico ou o esquema posológico das DAEs;
- Presença de problemas gastrintestinais, hepáticos, renais ou doença progressiva, comprovados por exames clínicos e/ou laboratoriais, e que possam alterar a biodisponibilidade dos fármacos;
- Pacientes com histórico de má adesão ao tratamento;
- Pacientes com pseudocrises;
- Prescrição e utilização de outros fármacos não epiléticos e uso de substâncias que interfiram na farmacocinética da LTG e das outras DAEs (álcool ou fumo);
- Gravidez;
- Qualquer outro fator que na opinião dos investigadores possa interferir violando o protocolo.

3.4. Protocolo Experimental

Este estudo pode ser classificado como cego, prospectivo, sendo que os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar após visita médica pré-agendada de rotina no AEDC. Neste momento (tempo zero) o usuário ou acompanhante recebeu a carta convite (apêndice A), apresentando o projeto de pesquisa e, caso concordasse em participar do ensaio deveria assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice B).

O estudo foi dividido em três períodos, cada um com duração de 42 dias. Para cada período foi dispensado um equivalente terapêutico diferente da LTG disponível no mercado brasileiro e, portanto aprovado pela ANVISA, sendo eles o medicamento referência e dois similares, que foram selecionados para o estudo pois são os fármacos que ganharam as últimas licitações de medicamentos excepcionais no estado de São Paulo. Desta forma, devido ao exposto anteriormente, os pesquisadores não incluíram no estudo o medicamento genérico e os demais similares disponíveis no mercado, pois estes apresentam valores mais elevados e conseqüentemente possuem menor probabilidade de ganhar as licitações realizadas pelo estado.

Após a seleção dos pacientes e a definição dos medicamentos incluídos no estudo iniciou-se a avaliação das diferentes formulações, sendo que o medicamento de referência (Lamictal®) será referido no estudo como formulação C, entretanto os pesquisadores optaram por não revelar os medicamentos na formulação A e B.

Cada um dos pacientes receberam os medicamentos em quantidade suficiente para cada período de 42 dias obedecendo a dose prescrita pelo clínico. Durante o estudo todos os indivíduos selecionados deveriam utilizar todas as formulações, sendo elas A, B e C, de maneira randomizada e aleatória.

Nos 14 primeiros dias de cada um dos três períodos, os achados em relação ao número de crises e reações adversas não foram analisados, uma vez que, na fase inicial, o medicamento de estudo ainda não alcançou o estado de equilíbrio no plasma.

No 14º e 42º dias de cada um dos três períodos, foi realizada a coleta de sangue para a dosagem da concentração plasmática da LTG, sendo que no 42º dia, de cada um dos períodos a coleta de sangue também apresentava a finalidade de realizar a avaliação do hemograma completo, provas de função hepática (TGO, TGP e GGT) e função renal.

O sangue coletado para a dosagem da LTG foi encaminhado para o Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, que, em colaboração com este projeto, procedeu a quantificação da concentração plasmática do fármaco. Os demais exames de sangue foram realizados pela rotina do serviço laboratorial do HCFMRP-USP.

3.4.1. Delineamento do Estudo

Durante o estudo cada um dos pacientes selecionados deveria comparecer a 7 (sete) consultas pré agendadas, onde o usuário era atendido por um clínico, que além da consulta de rotina avaliava a existência de reações adversas e de crises epiléticas, e pela farmacêutica que realizou o acompanhamento farmacoterapêutico e aplicou o questionário de qualidade de vida. Vale ressaltar que a farmacêutica aplicou todos os questionários (perfil demográfico socioeconômico, QOLIE-31, acolhimento, acompanhamento e uso de medicamentos), além de ser a responsável pela dispensação de todos os medicamentos, porém vale ressaltar que o clínico

permaneceu cego, frente ao medicamento utilizado pelo paciente, durante todo o período de estudo.

Durante os retornos dos pacientes foram seguidos o esquema abaixo:

Visita 1 – (tempo zero): O medicamento selecionado aleatoriamente foi dispensado para os próximos 14 dias ao paciente, com o agendamento da próxima consulta para o 14º dia de tratamento. Foram fornecidos os diários para o registro de crises aos pacientes e realizada a coleta de sangue para hematologia e bioquímica. Nesse mesmo atendimento o usuário respondeu ao questionário que abordava o perfil demográfico e socioeconômico (Apendice C), além de fornecer informações sobre sua qualidade de vida (QOLIE-31 – Anexo B). Em seguida o paciente foi encaminhado para a consulta com o clínico que, como informado anteriormente, avaliou a ocorrência de eventos adversos e o número de crises.

Visita 2 – (14º dia): Além da coleta de sangue para monitorização das concentrações plasmáticas, foi preenchida a ficha de acolhimento (Apendice D) e de acompanhamento (Apendice E), e o paciente foi questionado quanto ao uso do medicamento (Apendice F). Ao final desse atendimento farmacêutico a formulação selecionada foi novamente dispensada para os próximos 28 dias, sendo agendado um retorno para o 42º dia do estudo e o usuário foi encaminhado para a consulta com o clínico.

Visita 3 – (42º dia): Essa visita determina o final do primeiro período de estudo e início do segundo, desta forma realizou-se a coleta de sangue, prosseguiu-se o acompanhamento (Apendice E) e aplicou-se o questionário sobre qualidade de vida QOLIE-31 (Anexo B). Ao fim deste atendimento foi dispensado ao paciente a segunda formulação em estudo em quantidade suficiente para os 14 dias seguintes, que antecederam o próximo retorno, sendo que um novo atendimento foi agendado para o 56º dia e o usuário encaminhado para o clínico.

Visita 4 – (56º dia): No 56º dia do estudo, além da coleta de sangue, realizou-se o acompanhamento do paciente (Apendice E), a dispensação do equivalente terapêutico (formulação B) para os próximos 28 dias, bem como o agendamento da próxima visita no 84º dia, ou seja o último referente e a segunda etapa do estudo e novamente o paciente foi encaminhado para a avaliação do clínico.

Visita 5 a 7: Essas três últimas visitas do ensaio correspondem a utilização da terceira formulação, desta forma, todos os procedimentos realizados nessas

consultas foram semelhantes as visitas 3 e 4 e coube ao paciente comparecer ao AEDC nos dias 84, 98, 126 do estudo.

Nos dias 84 e 126 do ensaio prosseguiu-se o acompanhamento (Apendice E), aplicou-se o questionário sobre qualidade de vida QOLIE-31 (Anexo B) e realizou-se a coleta de sangue, sendo que no 84º dia do estudo foi dispensado ao paciente a terceira formulação, iniciando assim um novo período do acompanhamento. O 126º dia do ensaio corresponde ao término do estudo, desta forma não houve a dispensação da LTG sendo que o paciente foi orientado a retirar esse medicamento novamente na farmácia ambulatorial do HCFMRP-USP (Programa de Medicamentos Excepcionais). Vale ressaltar que no dia 98º do ensaio, além da coleta de sangue, realizou-se o acompanhamento do paciente (Apendice E), bem como a dispensação da terceira formulação em quantidade suficiente para o término do estudo.

Em todas as consultas, ao se realizar o acompanhamento (Apêndice E) o paciente foi questionado sobre a adesão ao tratamento através do teste de Morisky-Green, uma escala validada, breve e fácil compreensão, que consiste em 4 perguntas (Você alguma vez, esquece de tomar o seu remédio? Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio? Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar o seu remédio? Quando você se sente mal com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?) cujas respostas desejadas são negativas (MORISKY, GREEN, LEVINE, 1986). Para fins estatístico cada resposta negativa vale um ponto e cada resposta positiva vale zero.

3.5. Análise estatística

No presente estudo foram realizadas duas análises estatísticas, o teste t de student e ANOVA, com o auxílio do software Instat graph. No tratamento dos dados a presença de reações adversas foi pontuada com um ponto para cada reação e a sua ausência equivale a zero. Todos os resultados obtidos em cada período do estudo foram comparados, ou seja, para cada formulação foi realizado um teste T de Student com a finalidade de avaliar a presença ou não de diferença estatisticamente significativa entre o período inicial e o final de cada formulação estudada. Além disso também foram realizadas análises estatística para avaliar as diferenças ou

semelhanças para as três formulações estudadas. Considerou-se diferença estatisticamente significantes quando os valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o processo de seleção os pesquisadores realizaram uma revisão nos prontuários dos pacientes atendidos pelo AEDC, sendo que nessa primeira seleção cerca de 120 pacientes atendiam aos critérios de inclusão pré-determinados, porém foram convidados para participarem do estudo cerca de trinta pacientes, entretanto apenas treze destes aderiram à pesquisa. Durante o acompanhamento três indivíduos foram excluídos devido ao diagnóstico de pseudo- crise, tabagismo e problemas relacionado ao fornecimento da LTG pela Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP). Além das três exclusões citadas anteriormente um paciente selecionado desistiu após a primeira consulta, dessa forma nove pacientes completaram o estudo, sendo que os resultados obtidos por meio do acompanhamento destes serão apresentados e discutidos abaixo.

Dois pacientes apresentaram aumento do número de crises acima do esperado durante o uso da formulação B, tornando-se necessário interromper o tratamento com esse medicamento e antecipando a utilização de outro equivalente terapêutico, antes de completar os 42 dias previstos no estudo. Dessa forma, os resultados relativos a esse período estão incompletos (não há dosagem da concentração plasmática). O mesmo problema ocorreu com um paciente que apresentou reação adversa severa no início do tratamento com a formulação C, assim sendo, os resultados referentes a esse período também estão incompletos.

Além dos problemas citados anteriormente os pesquisadores desconsideram os resultados apresentados por uma paciente que ao invés da formulação B utilizou outra formulação de LTG que estava sendo dispensada pela SES-SP. Vale ressaltar que quando o paciente apresentava problemas relacionados a uma formulação específica os resultados desconsiderados foram restritos apenas àquela formulação, sendo os dados das outras formulações incluídos no estudo e mantidos para a análise.

Tabela 1. Dados demográficos socioeconômicos e acesso ao serviço de saúde dos pacientes.

	Número (n=9)	Frequência (%)
Raça		
Parda	5	55,56
Branca	4	44,44
Estado Civil		
Casado(a)	5	55,56
Solteiro(a)	3	33,33
Separado(a)/ Divorciado(a)	1	11,11
Moradores da Residência		
Cônjuge e Filhos	5	55,56
Pais	3	33,33
Parentes	1	11,11
Escolaridade		
Analfabeto	1	11,11
Ensino Fundamental Incompleto	2	22,22
Ensino Fundamental Completo	1	11,11
Ensino Médio Completo	5	55,56
Ocupação		
Do lar	3	33,33
Estudante	2	22,22
Aposentado(a)	2	22,22
Comerciante	1	11,11
Não possui carteira de trabalho assinada	1	11,11
Frequência de Visitas Médicas		
1 vezes por mês	1	11,11
2 vezes a cada 3 meses	2	22,22
1 vezes a cada 3 meses	5	55,56
1 vezes a cada 6 meses	1	11,11
Atividade Física		
Não Pratica	6	66,67
Caminhada	2	22,22
Ciclismo	1	11,11
Quantidade de Refeições Diárias		
2	2	22,22
3	1	11,11
4	4	44,44
Mais de 5	1	11,11
Não sei responder	1	11,11

A tabela 1 apresenta o perfil socioeconômico demográfico dos pacientes incluídos no estudo. Pode-se observar que a maioria deles são casados(a), residem com cônjuge e filhos, e possuem ensino médio completo. Observa-se que geralmente não praticam nenhuma atividade física, porém a importância de se alterar esse estilo de vida foi ressaltada aos pacientes durante o acompanhamento.

Segundo Elliott et al. (2009) os profissionais da saúde na área da epilepsia devem intensificar os seus esforços para informar e incentivar os seus pacientes à promoção da saúde, especialmente nas áreas de atividade física, dieta, e tabagismo. Dessa forma, durante o acompanhamento foi ressaltada a importância de se manter hábitos saudáveis com a finalidade de melhorar a qualidade de vida, sendo que, durante o estudo duas pacientes relataram alteração nos seus hábitos, destacando-se o retorno à escola, aliado ao início de caminhadas diárias e à preocupação em tornar a alimentação mais saudável.

Observa-se ainda na tabela 1 que mais da metade dos pacientes comparecem às consultas clínicas a cada 3 meses, ou seja, esses usuários atendidos pelos clínicos do AEDC tendem a utilizar apenas esse serviço médico, uma vez que as consultas neste ambulatório normalmente são agendadas em intervalos de 3 meses. Esse resultado permite evidenciar que a epilepsia é a doença que mais preocupa o paciente, além disso, alguns deles acreditam que esse atendimento clínico é integral.

A tabela 2 apresenta os resultados relativos à renda dos pacientes acompanhados pelo estudo. Pode-se observar que a renda per capita média dos pacientes é inferior ao salário mínimo vigente no país que é de R\$465,00.

Tabela 2. Renda familiar *per capita* referida pelos pacientes.

	Renda <i>per capita</i>	Renda familiar
Média	R\$ 315,74	R\$ 1128,33
Desvio Padrão	± R\$ 264,44	± R\$ 894,46
Mínimo – Máximo	R\$ 115,00 – R\$ 810,00	R\$ 460,00 – R\$ 2900,00
Mediana	R\$ 166,67	R\$ 800,00

Os autores de um estudo realizado nos EUA observaram que a prevalência de comorbidades como asma, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, artrite e câncer são elevadas nos indivíduos portadores de epilepsia quando comparada aos não portadores, no entanto eles alegam que são necessárias maiores investigações sobre o assunto (Elliott et al., 2009). No caso do Brasil não há nenhum estudo que comprove essa relação e, mesmo pesquisas que indicam a prevalência dessas doenças no país ainda, são limitadas. Desta forma torna-se inviável uma comparação adequada entre os resultados obtidos para esses pacientes epiléticos e a população brasileira. Na tabela 3 são apresentadas as comorbidades relatadas pelos indivíduos acompanhados onde é possível observar que a maioria das enfermidades possui uma pequena incidência. Isso se deve especialmente ao reduzido número de pacientes incluídos neste projeto, sendo esta uma das limitações do mesmo.

Tabela 3. Frequência de comorbidades dos pacientes.

Comorbidades	Número (n=9)	Frequência (%)
Hipertensão Arterial	2	22,22
Asma	1	11,11
Artrose	1	11,11
Depressão	1	11,11
Dermatite	1	11,11
Diverticulite	1	11,11
Dislipidemia	1	11,11
Rinite Alérgica	1	11,11

A tabela 4, apresenta a frequência de enfermidades dos parentes da primeira geração, onde pode-se observar que nenhum dos pacientes relataram histórico familiar de epilepsia.

Tabela 4. Histórico familiar de doenças dos pacientes.

Histórico Familiar	Número (n=9)	Frequência (%)
Hipertensão Arterial	7	77,78
Câncer	3	33,33
Diabetes Melitus	3	33,33
Dislipidemia	2	22,22
Doença Cardiovascular	2	22,22
Asma	1	11,11
Artrite	1	11,11
Osteoporose	1	11,11

Tabela 5. Hábitos alimentares dos pacientes.

Hábitos Alimentares	Número (n=9)	Frequência (%)
Enlatados: extrato de tomate	8	88,89
Pães	8	88,89
Café	7	77,78
Frango	6	66,67
Lingüiça, paio	6	66,67
Refrigerante	6	66,67
Biscoitos e bolachas	5	55,56
Enlatados: azeitona, milho	5	55,56
Ovos	5	55,56

Os pacientes foram ainda questionados sobre os hábitos alimentares e os resultados estão apresentados na tabela 5. Sabe-se que a presença de alimentos pode modificar a fisiologia da mucosa intestinal o que, em alguns casos, leva ao

aumento ou diminuição da absorção de alguns fármacos. A ingestão excessiva de carboidratos promove o retardamento do esvaziamento do estômago e eleva o pH gástrico promovendo alterações na biodisponibilidade de alguns fármacos, como é o caso da fenitoína (ADITHAN, 2005). Sharma et al. (2005) demonstraram que a administração de LTG após a alimentação, seja ela rica em calorias ou não, promove diminuição da biodisponibilidade do fármaco.

A fim de avaliar a adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico foi realizado o teste de Morisky-Green, conforme descrito na casuística e métodos, e os resultados obtidos estão apresentados na tabela 6. MacAuley et al. (2008) aplicaram esse teste a 54 epiléticos, sendo que apenas 42% obtiveram quatro pontos e 54% obtiveram dois ou três pontos. No presente estudo 27,45% dos pacientes obtiveram três pontos neste questionário, sendo que os demais alcançaram a pontuação máxima no teste.

Tabela 6. Distribuição dos pontos do teste de Morisky-Green obtidos pelos pacientes.

Equivalente Terapêutico	Média ($\pm$DP)	Mínimo - Máximo	Mediana	N
Formulação A ^{ns}	3,67 ($\pm$ 0,50)	3 – 4	4,00	9
Formulação B ^{ns}	4,00 ($\pm$ 0,00)	4 – 4	4,00	7
Formulação C ^{ns}	3,75 ($\pm$ 0,46)	3 – 4	4,00	8

Legenda: ns – Diferença não significativa estatisticamente ($p > 0,05$); DP: desvio padrão.

Durante esse estudo, os pacientes também foram questionados sobre o uso de medicamentos, dessa forma com relação a LTG os indivíduos utilizavam, em média, 400 mg/dia ou 5,515 mg/kg/dia. O uso das demais DAEs está relacionado na tabela 7, porem pode-se observar que a maioria dos pacientes utilizam clobazam, um benzodiazepínico recomendado inicialmente em desordens psiquiátricas, mas que tem comprovado sua eficácia e segurança também no controle das epilepsias, sendo bastante prescrito na pratica clínica para o controle dessa doença (MONTENEGRO et al., 2008).

A carbamazepina e a fenitoína, bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem, mecanismo de ação semelhante a LTG, porém 77,78% dos pacientes avaliados por esse estudo utilizaram pelo menos em desses fármacos em associação com a LTG durante a pesquisa. Esse dado torna-se interessante uma vez que preconiza-se que a politerapia deve priorizar a associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, especialmente aqueles que possuem efeito sinérgico, como é o caso da associação entre LTG e ácido valproílico (BRODIE, YUEN, 1997; PERUCCA, 2005), entretanto apenas um paciente recebeu essa prescrição.

Com relação à prescrição e utilização de outros fármacos em associação com a LTG cabe aos pesquisadores ressaltar que os pacientes incluídos no estudo são refratários, fato este que dificulta a prescrição médica e a resposta clínica do paciente. Além disso, estudos demonstram que a associação de LTG e AVP pode favorecer a ocorrência de reações adversas, com por exemplo o rash cutâneo (FAMULARO, DE SIMONE, MINISOLA, 2005; STEINHOFF, 2006) Isso demonstra a dificuldade em obter resultados clínicos satisfatórios no manejo dos epilépticos refratário.

Tabela 7. Relação das DAEs concomitantes utilizadas pelos pacientes.

Fármaco	Número (n=9)	Frequência (%)	Dose média (mg/dia)	Mínimo- Máximo
Clobazan	7	77,78	37,40	20 – 60
Carbamazepina	5	55,56	700	400 – 1000
Fenitoína	2	22,22	325	300 – 350
Ácido Valproílico	1	11,11	2000	2000

Além das DAEs alguns pacientes utilizavam outros medicamentos de uso contínuo, tais como captopril (22,2%), sinvastatina (11,1%), levonorgestrel e etinilestradiol (11,1%), ácido fólico (11,1%) e nortriptilina (11,1%). Durante o acompanhamento um dos usuários apresentou sinusite e foi tratado por 10 dias com tramadol e uma associação de amoxicilina e clavulanato, porém nenhum desses fármacos interferem nas concentrações plasmáticas da LTG.

Dentre os medicamentos não antiepilépticos utilizados o único que apresenta conhecida interação com a LTG é o anticoncepcional (associação de levonorgestrel e etinilestradiol), sendo que a DAE reduz os índices plasmáticos do levonorgestrel, podendo assim comprometer a eficácia do fármaco, entretanto a magnitude dessa interação ainda não é clara (HARDEN, LEPPIK, 2006).

Dessa forma, a paciente que fazia uso da associação de levonorgestrel e etinilestradiol foi informada sobre as possíveis interações entre a DAE e esse medicamento, especialmente porque utilizava o fármaco sem prescrição médica. Reforçou-se então a importância de uma prescrição adequada bem como da utilização de outros métodos contraceptivos.

Os pacientes foram ainda questionados sobre a qualidade do sono (tabela 8), sendo que esse dado se torna especialmente importante quando se considera as reações adversas aos medicamentos, uma vez que noites mal dormidas podem gerar reações como sonolência, que são facilmente confundidas com reações adversas.

Tabela 8. Qualidade do sono dos pacientes.

Qualidade do Sono	Número (n=9)	Frequência (%)
Durmo bem a noite toda.	6	66,67
Durmo bem, mas apenas parte da noite.	2	22,22
Tenho sono ruim, com muitos pesadelos.	1	11,11

Na tabela 9 são apresentadas as reações adversas observadas durante o estudo. Vale ressaltar que reações prévias não foram consideradas e que, durante a consulta, o clínico foi contundente em questionar o paciente sobre o aparecimento de tal manifestação. Dessa forma, no presente estudo, foram observadas apenas três reações adversas, todas elas durante o uso da formulação C. No período compreendido entre o primeiro e o 14º dia da mesma formulação foram observadas mais duas reações adversas, entretanto, como o paciente encontrava-se no estágio de “wash-out” da formulação anterior esses resultados foram desconsiderados.

Deve-se ressaltar ainda que os pacientes 1 e 6 apresentavam boa qualidade de sono enquanto o paciente 9, que apresentou vertigem, relatou, no início do acompanhamento, que dormia bem, mas apenas parte da noite. Entretanto, quando esse indivíduo queixou-se de vertigem foi questionado novamente sobre o sono e este relatou estar dormindo melhor, dessa forma, o evento em questão foi considerado como reação adversa.

Como descrito anteriormente, a formulação C corresponde ao medicamento de referência, reconhecido pela qualidade. Sendo assim porque o medicamento de referência aumentou a frequência de eventos adversos? A primeira hipótese possível seria a de que as concentrações plasmáticas da LTG estariam elevadas durante o uso dessa formulação. Essa teoria deve-se ao fato de que os medicamentos similares não necessitam realizar testes de bioequivalência e, dessa forma, poderiam apresentar uma redução da concentração plasmática de LTG, protegendo o paciente da reação adversa.

Contudo, quando observa-se as concentrações plasmáticas de LTG (tabela 10) pode-se evidenciar que os pacientes que relataram reações adversas, não apresentaram concentrações plasmáticas de LTG elevadas. Observa-se também que o paciente número 7 apresentou, no 42º dia de utilização da formulação C, concentração plasmática superior ao intervalo terapêutico do fármaco, que situa-se entre 2,5-15 µg/mL, porém esse paciente não relatou reação adversa.

Com esses achados a questão que se coloca então é a relevância dos resultados da concentração plasmática dos fármacos na prática clínica, especialmente devido às variações entre os indivíduos, pois, como se sabe a mesma dose de um determinado fármaco pode não apresentar os resultados clínicos esperados para um indivíduo, porém pode acarretar reações adversas, em outro paciente (PERUCCA, 2000). Assim sendo, na prática clínica, os valores da concentração plasmática apresentam uma importância limitada, tornando-se mais relevante as percepções do paciente e do clínico sobre a progressão da doença e a ocorrência de efeitos adversos.

Outras considerações sobre a não relação entre reações adversas e concentração plasmática de LTG tornam-se necessárias, principalmente aquelas voltadas à farmacodinâmica, pois ao avaliar a concentração plasmática de determinado fármaco os resultados fazem referência principalmente a farmacocinética, deixando-se de lado as interações do princípio ativo com o

receptor, ponto fundamental para a atividade dos medicamentos. Esse fato tem especial importância quando se observa que todos os pacientes que apresentaram reações adversas fazem uso concomitante de carbamazepina. A LTG e a carbamazepina apresentam uma interação farmacodinâmica na qual ocorre um aumento das concentrações plasmáticas do metabólito 10,11-epóxido-carbamazepina, que apresenta atividade farmacológica e pode ter sido o responsável pelo desencadeamento das reações adversas apresentadas pelos pacientes devido à potencialização do efeito do fármaco (BESAG et al., 1998).

Tabela 9. Reações adversas ao medicamento apresentadas pelos pacientes.

Paciente	Formulação A ^{ns}	Formulação B ^{ns}	Formulação C*
1	-	-	Sonolência
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	Problemas de memória
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	Vertigem

Legenda: ns: diferença não significativa; * diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A tabela 10 demonstra os resultados bioquímicos e hematológicos que durante o período de estudo apresentaram valores discrepantes a referência, entretanto essas alterações não são relevantes clinicamente, e, dessa forma, os pesquisadores não excluíram nenhum dos pacientes devido a essas alterações. Vale ressaltar que os resultados de todos os exames feitos por cada paciente são apresentados nos apêndices G a O.

Tabela 10. Alterações nos exames bioquímicos e hematológicos dos pacientes.

Paciente	Formulação A		Formulação B		Formulação C	
	↑	↓	↑	↓	↑	↓
1		BT (0,11) Cr (0,6)		Cr (0,6)	GGT (84)	Mo (0,2)
2	GV (5,38) Ht (51) Eo (0,6) GGT (99) Ca (10,9)		GV (5,02) Ht (46) Eo (0,6) GGT(120)		Ht (46) Eo (0,9) GGT(104)	
3		Mo (0,2)		Mo (0,2) Ne (1,5)		
4	GV (5,27) GGT(103)		GV (5,15) GGT(107)		GV (5,11) GGT(116) K (5,1)	
5	GGT (94)		GGT(111)			
6			GGT(99)		GGT(108)	
7	GV (5,12) Ht (49) Hb (16,1) Li (3,6)		GB (11,2) Na(146,0)		VCM (99) Hb (15,9)	
8	GGT(157)	GB (3,3) Ne (1,0)	GGT(171)	GB (2,8) Ne (1,0)	GGT(148)	Ne (1,1)
9	GGT(164) Gli (101)		GGT(166) Gli (103) Hb		Gli (101)	

Legenda: *Alterações nos exames não são clinicamente significativas; ↑: resultado superior ao valor de referência; ↓: resultado inferior ao valor de referência; Gli: glicemia; Cr: creatinina; BT: bilirrubina total; GGT: Gama glutamil transferase; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; VCM: volume corpuscular médio; GB: glóbulos brancos; Li: linfócito; Mo: monócitos; Ne: neutrófilo; Eo: eosinófilo; K: potássio; Na: sódio; Ca: cálcio.

A tabela 11 apresenta as doses, as concentrações plasmáticas da LTG, o número de crises, bem como o gênero e a idade do paciente. Pode-se observar que as maiores concentrações plasmáticas de LTG não foram obtidas pelos pacientes que utilizavam as maiores doses, ressaltando assim a importância das variações

entre cada indivíduo na prática clínica, pode-se evidenciar esse achado indicado na figura 2.

Da mesma forma a co-relação inversa esperada entre a concentração plasmática da LTG e o número de crises do paciente não foi observada, ressaltando mais uma vez a limitada importância clínica da dosagem plasmática da LTG.

Apesar dos resultados referentes ao número de crises não apresentarem diferenças estatísticas, a tabela 11 mostra que a formulação A, um medicamento similar, apresentou os menores valores médios no número de crise, enquanto a formulação B, outro similar, obteve os maiores valores, demonstrando assim que o que os medicamentos similares não necessariamente apresentam uma qualidade inferior ao medicamento de referência.

Figura 2: Correlação entre dose e concentração plasmática média da LTG.

Tabela 11. Concentrações plasmáticas da LTG e número de crises dos pacientes.

Paciente	Sexo	Idade	Dose (mg/Kg/ dia)	[plasm] _{LTG}						N° de crises		
				F A ^{ns}		F B ^{ns}		F C ^{ns}		F A ^{ns}	F B ^{ns}	F C ^{ns}
				14° dia	42° dia ^{ns}	14° dia	42° dia ^{ns}	14° dia	42° dia ^{ns}			
1	F	19a	6,51	4,60	6,70	8,00	-	4,70	5,53	3	-	2
2	M	51a	7,16	2,40	1,80	1,77	3,00	1,50	2,40	10	17	21
3	F	22a	6,24	6,62	13,92	7,80	5,55	5,10	-	2	9*	0
4	F	56a	5,99	2,40	3,00	3,70	3,02	2,30	3,38	4	18	13
5	F	56a	3,15	3,36	2,16	-	-	3,70	6,20	0	8**	1
6	F	58a	5,62	1,64	-	2,70	3,80	12,90	2,20	0	0	0
7	M	28a	5,00	10,90	9,80	12,60	16,90	5,70	-	6	1	-
8	M	31a	6,46	4,10	1,74	-	2,40	1,60	3,80	3	1	3
9	M	43a	3,52	4,85	4,60	-	8,50	5,00	4,30	1	6	6
Média		40,44 (±15,63)	400 (±90,14)	4,54 (±2,83)	5,47 (±4,42)	6,10 (±4,12)	6,17 (±5,18)	4,72 (±3,45)	3,97 (±1,50)	3,22 (±3,19)	7,17 (±8,28)	5,75 (±7,52)

Legenda: ns: diferença não significativa; dose: dose de LTG (mg/kg/dia); [plasm]_{LTG}: concentração plasmática de LTG (µg/mL); F: formulação; N° de crises: quantidade de crises apresentadas pelo paciente entre o 14° e o 42° dia de cada período; *número de crises apresentadas pelo paciente entre o 14° e o 22° dia do período; ** número de crises apresentadas pelo paciente entre o 14° e o 28° dia do período.

As tabelas 12, 13 e 14 apresentam os resultados obtidos pelos pacientes no QOLIE-31 em cada uma das três formulações e para cada domínio do instrumento. Esses questionários são desenvolvidos com o objetivo de demonstrar o quanto determinada intervenção melhorou ou piorou a qualidade de vida do indivíduo, dessa forma a pontuação obtida por cada paciente só tem representatividade quando se compara o valor antes e depois da mudança de formulação, não sendo possível a comparação entre os resultados obtidos por diferentes pacientes.

Os questionários de qualidade de vida buscam avaliar também as diversas dimensões que a compõem, assim, além do resultado principal obtêm-se valores para esses outros domínios. No caso do QOLIE-31, um questionário específico para pessoas epiléticas, há maior preocupação com as crises, efeitos adversos, e aspectos cognitivos que são relevantes na qualidade de vida desse tipo de paciente, mas não da população geral.

A análise da tabela 12 mostra que a formulação A promoveu uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, entretanto o mesmo não ocorreu com as formulações B e C (tabelas 13 e 14). Quando analisa-se as dimensões, sociabilidade e aspectos emocionais também observa-se aumento significativo da pontuação nesses domínios com a utilização da formulação A, esse resultado evidencia os números favoráveis desse equivalente terapêutico em relação ao número de crises e a ocorrência de eventos adversos.

A formulação B (tabela 13) também promoveu melhoria na qualidade de vida dos pacientes no valor global e na maioria das dimensões, com exceção do domínio vitalidade, entretanto nenhum desses resultados foram diferentes estatisticamente.

A formulação C (tabela 14), por sua vez, promoveu diminuição no resultado geral da qualidade de vida dos pacientes, porém o único domínio com aumento nesses valores foi de sociabilidade, sem no entanto apresentar diferenças estatísticas. Estudos têm demonstrado que a ocorrência de eventos adversos em pacientes epiléticos promovem redução da qualidade de vida dos mesmos e que esse fator tem maior impacto nesse resultado do que o aumento do número de crises (GILLIAM et al., 2004). Considerando-se que esse equivalente terapêutico promoveu aumento na frequência de reações adversas, esse resultado de piora na qualidade de vida é condizente com a literatura.

Na tabela 15 estão as médias de cada formulação em todas as dimensões do QOLIE-31, bem como no valor total do mesmo. Observa-se que não houve diferença estatística entre os períodos, quando se compara todas as formulações em conjunto.

Os instrumentos de qualidade de vida são de grande importância para se avaliar a efetividade das mudanças, entretanto possuem limitações. Joia, Ruiz e Donalisio (2007) relataram dificuldades na utilização dos questionários de qualidade de vida em idosos e afirmam que, apesar dos instrumentos empregados serem validados para o Brasil, a forma de construção destes não se aplicava à realidade dos idosos, que apresentaram dificuldade de interpretação das questões.

Neste estudo 44,4% da amostra possui, no máximo, ensino fundamental completo, o que limitou a auto-aplicação do questionário, desta forma tornou-se necessário a presença de um entrevistador durante o processo o qual, por mais treinado que seja, pode induzir erros.

Com todo o exposto anteriormente questiona-se: é possível realizar a intercambialidade entre as formulações? Muitos dos parâmetros apresentados obtiveram variações, mesmo que nem sempre com diferenças estatísticas, mas algumas vezes com relevância clínica. Alguns pacientes que obtiveram melhoras com determinada formulação questionaram sobre a possibilidade de, ao fim do estudo, a dispensação desta formulação ser mantida.

Um questionário aplicado nos Estados Unidos demonstrou que 95% dos epiléticos concordam que a mudança entre os equivalentes terapêuticos das DAEs pode levar ao aumento do número de crises ou de efeitos adversos e 43% confirmaram que tiveram essa experiência (MCAULEY et al., 2009). Andermann et al. (2007) demonstraram que pacientes que trocam o medicamento de marca por genérico, em epilepsia, tendem a voltar a formulação anterior, assim como LeLorier et al. (2008) que estudaram sobre a substituição da LTG referência pela formulação genérica.

Assim sendo, a prescrição de genéricos e similares na epilepsia tem sido sugerida apenas no início do tratamento, cabendo ao médico escolher entre os equivalentes terapêuticos (BIALER, 2007; KRÄMER et al., 2007). Para pacientes que estão livres das crises e sem reações adversas, a troca do medicamento de referência pelo genérico (ou similar), ou vice-versa, não é recomendada (BIALER, 2007).

Tabela 12. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação A.

Paciente	QOLIE-31		Sociabilidade		Efeitos Adversos		Aspectos Cognitivos		Vitalidade		Aspectos Emocionais		Preocupação com Crises		QV global	
	Inic	Fim**	Inic	Fim*	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim*	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}
1	48,36	58,12	55	85	33,33	50,00	63,05	58,88	50	70	60	72	13	23	77,50	82,50
2	44,12	47,99	35	50	83,33	66,67	50,83	51,12	60	65	56	56	60	45	55,00	67,50
3	36,93	51,91	5	22	8,33	100	93,33	83,33	20	70	32	76	20	35	42,50	67,50
4	62,38	66,63	65	60	100	100	73,62	76,95	60	85	60	80	95	100	72,50	77,50
5	76,48	80,95	80	100	100	100	100	100	100	100	60	80	96	100	65,00	62,50
6	48,88	69,54	46	65	100	100	47,22	86,67	90	100	64	96	47	65	42,50	77,50
7	-	69,23	-	70	-	100	-	67,22	-	95	-	100	-	81	-	100
8	69,87	50,31	80	65	100	91,67	80,28	52,78	85	50	96	56	100	64	62,50	55,00
9	38,37	50,47	47	75	16,67	50,00	30,00	48,88	70	75	64	72	18	28	65,00	55,00
média	53	58	52	66	68	84	67	70	67	79	62	76	56	60	60	72

Legenda: * diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); ** diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$); ns: diferença estatisticamente não significativa ($p > 0,05$); início do período.

Tabela 13. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação B.

Paciente	QOLIE-31		Sociabilidade		Efeitos Adversos		Aspectos Cognitivos		Vitalidade		Aspectos Emocionais		Preocupação com Crises		QV global	
	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}
1	58,12	-	85	-	50,00	-	58,88	-	70	-	72	-	23	-	82,50	-
2	47,99	44,38	50	55	66,67	83,33	51,12	50,55	65	55	56	56	45	28	67,50	50,00
3	51,91	57,62	22	45	100	75,00	83,33	96,67	70	60	76	72	35	13	67,50	75,00
4	59,60	61,44	48	55	0	83,33	95,83	82,78	65	60	56	76	100	95	50,00	65,00
5	80,95	68,92	100	68	100	100	100	100	100	75	80	88	100	74	62,50	60,00
6	65,27	66,97	53	80	83,33	100	93,33	63,62	80	95	76	76	100	100	55,00	67,50
7	63,04	80,68	100	80	83,33	100	59,72	96,67	80	100	48	100	15	91	85,00	100
8	43,54	63,05	55	75	83,33	91,67	30,83	57,78	75	90	72	80	51	85	50,00	72,50
9	50,47	49,19	75	67	50,00	33,33	48,88	54,17	75	55	72	60	28	23	55,00	72,50
média	55	62	65	66	69	83	69	75	76	74	68	76	55	64	64	70

Legenda: ns: diferença estatisticamente não significativa ($p > 0,05$).

Tabela 14. Resultados do QOLIE-31 (total e dimensões) para a formulação C.

Paciente	QOLIE-31		Sociabilidade		Efeitos Adversos		Aspectos Cognitivos		Vitalidade		Aspectos Emocionais		Preocupação com Crises		QV global	
	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}	Inic	Fim ^{ns}
1	-	52,93	-	50	-	41,67	-	69,72	-	70	-	68	-	48	-	65,00
2	44,38	45,89	55	50	83,33	75,00	50,55	53,62	55	60	56	52	28	46	50,00	50,00
3	57,62	76,19	45	95	75,00	75,00	96,67	93,33	60	90	72	84	13	56	75,00	87,50
4	61,44	62,38	55	65	83,33	100	82,78	73,62	60	60	76	60	95	95	65,00	72,50
5	68,92	77,40	68	100	100	100	100	100	75	85	88	80	74	100	60,00	50,00
6	66,97	46,88	80	46	100	100	63,62	47,22	95	90	76	64	100	47	67,50	42,50
7	80,68	-	80	-	100	-	96,67	-	100	-	100	-	91	-	100	-
8	63,05	69,87	75	80	91,67	100	57,78	80,28	90	85	80	96	85	100	72,50	62,50
9	49,19	37,19	67	51	33,33	25,00	54,17	37,50	55	5	60	60	23	5	72,50	50,00
média	62	59	66	67	83	77	72	69	74	68	76	71	64	62	70	61

Legenda: *d: diferença entre desvios padrões estatisticamente significante ($p < 0,05$) ns: diferença estatisticamente não significante ($p > 0,05$); Inic: início do período.

Tabela 15. Distribuição das médias obtidos no QOLIE-31 (total e dimensões).

Equivalente Terapêutico	Início	F A^{ns}	F B^{ns}	F C^{ns}
QOLIE-31	56,190 (±19,535)	60,572 (±11,479)	61,531 (±11,433)	58,466 (±14,985)
Sociabilidade	53,111 (±26,540)	65,778 (±21,919)	65,625 (±12,872)	67,125 (±21,781)
Efeitos Adversos	54,628 (±39,332)	83,333 (±22,204)	83,291 (±22,397)	77,125 (±14,985)
Aspectos Cognitivos	68,543 (±28,042)	69,540 (±18,042)	75,278 (±20,984)	69,409 (±22,054)
Vitalidade	66,667 (±22,500)	78,889 (±17,280)	73,750 (±18,851)	74,375 (±14,745)
Aspectos Emocionais	58,222 (±12,979)	76,444 (±15,158)	76,000 (±14,182)	70,500 (±14,803)
Preocupação com Crises	52,556 (±38,204)	58,333 (±31,977)	63,625 (±36,063)	62,125 (±33,677)
QV global	60,556 (±13,851)	71,667 (±14,416)	70,313 (±14,481)	60,625 (±14,01)

Legenda: ns: Diferença não significativa estatisticamente ($p > 0,05$); F: formulação.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

- As concentrações plasmáticas médias da LTG para as formulações A, B e C foram 4,79, 6,17 e 4,51, z, e y, respectivamente, dessa forma pode-se evidenciar que não foi observado diferença estatisticamente significativa nesses valores entre as formulações avaliadas porém deve-se ressaltar que o paciente 7 apresentou concentração plasmática da formulação B acima do intervalo terapêutico, porém sem reações adversas.
- A eficácia das três formulações foram avaliadas por meio do número de crises epiléticas apresentadas pelos pacientes, apesar desse parâmetro não apresentar diferença estatisticamente significativa, vale ressaltar que a formulação B promoveu aumento do número de crises dos pacientes.
- A segurança das três formulações foram avaliadas por meio da presença de reações adversas, sendo assim a formulação C apresentou maior quantidade e com significância estatística (três eventos) quando comparada as demais formulações do estudo.
- A correlação entre a concentração plasmática de LTG e a resposta clínica obtida pelos pacientes não pode ser evidenciada no estudo, provavelmente devido ao fato dos pacientes serem epiléticos refratários, além de utilizarem outros medicamentos para o controle da doença.
- A avaliação da qualidade de vida nesses pacientes permitiu aos pesquisadores evidenciar que a presença de reações adversas é fundamental para a piora da qualidade de vida dos portadores de epilepsia refratária, esse fato pode ser evidenciado pelos resultados obtidos na formulação C, que por apresentar maior número de eventos adversos, conseqüentemente obteve os menores valores no QOLIE-31. Em contrapartida a formulação B apresentou aumento no número de crises epiléticas, porém esse fator não alterou a qualidade de vida dos pacientes.
- Diante dos resultados obtidos, os pesquisadores podem concluir que os medicamentos similares apresentaram resultados satisfatórios quando comparado ao medicamento de referência, porém tornou-se evidente no estudo que a substituição das formulações é prejudicial ao controle das crises epiléticas e ao manejo da epilepsia, pois cada formulação apresenta

característica farmacotécnica diferente, o que interfere de maneira decisiva na eficácia terapêutica. Dessa forma cabe aos governos federal, estadual e municipal criarem alternativas para evitar a substituição continua dos medicamentos fornecidos pelo SUS aos pacientes portadores de doença crônica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ANDERMANN, F.; DUH, M.S.; GOSSELIN, A.; PARADIS, P.E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.48, n.3, p.464-469, 2007.
- ANDERSON, B.K. Bidirectional interactions of valproate and lamotrigine in healthy subjects. **Clinical pharmacology and therapeutics**, Estados Unidos da América v.60, n.7, p.145-156, 1996.
- ADITHAN, C. Food & drug bioavailability. **The Indian journal of medical research**, Índia, v.121, p.631-633, 2005.
- BECKER, C.; DRESSMAN, J.B.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BAREND, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Rifampicin. **Journal of pharmaceutical sciences**, Estados Unidos da América, v.98, n.7, p.2252-2267, 2009.
- BEGHI, E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. **Lancet Neurology**, Inglaterra, v.3, p.618–21, 2004.
- BELL, G.S.; SANDER, J.W. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. **Seizure**, Inglaterra, v.10, p.306-316 2001.
- BERG, A.T.; BERKOVIC, S.F.; BRODIE, M.J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J.H.; BOAS, W.V.E.; ENGEL JÚNIOR, J. FRENCH, J.; GLAUSER, T.A.; MATHERN, G.W.; MOSHÉ, S.L. ; NORDLI JÚNIOR, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I.E. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: report of the Commission on Classification and Terminology. 2009. Disponível em: <<http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Documents/ClassificationSummaryReportwebAug2009.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2009.
- BESAG, F.M.C.; BERRY, D.J.; POOL, F.; NEWBERRY, J.E., SUBEL, B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.39, n.2, p.183-187, 1998.
- BETTING, L.E.; KOBAYASHI, E.; MONTENEGRO, M.A.; MIN, L.L.; CENDES, F.; GUERREIRO, M.M.; GUERREIRO, C.A.M. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, Brasil, v.61, n.4, p.1045-1070, 2003.
- BEYENBURG, S.; BAUER, J.; REUBER, M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. **Postgraduate Medical Journal**, v.80, p.581-587, 2004.

BIALER, M. Generic products of antiepileptics drugs (AEDs): Is it an issue? **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.48, n.10, p.1825-1832, 2007.

BORGES, M.A.; MIN, L.L.; GUERREIRO, C.A.M.; YACUBIAN, E.M.T.; CORDEIRO, J.A.; TOGNOLA, W.A.; BORGES, A.P.P.; ZANETTA, D.M.T. Urban prevalence of epilepsy: Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, Brasil, v.62, n.2a, p.199-205, 2004.

BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução n° 391, 9 de agosto de 1999. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, ago. 1999.

BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução n° 17, 2 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, mar. 2007.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS n° 864, de 05 de novembro de 2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia refratária, **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nov. 2002.

BRASIL. Lei n° 866, 21 de julho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Lei n° 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõem sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRODIE, M.J. Building new understandings in epilepsy: maximizing patient outcomes without sacrificing seizure control. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.44, n.S4; p.1-2, 2003.

BRODIE, M.J.; YUEN, A.W.C. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? **Epilepsy Research**, Holanda, v.26 p.423–432, 1997

BURNEO, J.G.; TELLEZ-ZENTENO, J.; WIEBE, S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. **Epilepsy Research**, Holanda, v.66, p.63-74, 2005.

BURGEOSIS, B.F. New antiepileptic drugs. **Archives of neurology**, Estados Unidos da América, v.55, n.9. p.1181-183, 1998.

CCTILAE - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.22, p.489-501, 1981.

CCTILAE - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.30, n.4, p.389-399, 1989.

CHEMBURKAR, S.R.; BAUER, J.; DEMING, K.; SPIWEK, H.; PATEL, K.; MORRIS, J.; HENRY, R.; SPANTON, S.; DZIKI, W.; PORTER, W.; QUICK, J.; BAUER, P.; DONAUBAUER, J.; NARAYANAN, B.A.; SOLDANI, M.; RILEY, D.; MCFARLAND, K. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Organic Process Research & Development**, Estados Unidos da América, v.4, n.5, p.413-417, 2000.

CRAMER, J.A.; HAMMER, A.E.; KUSTRA, R.P. Quality of life improvement with conversion to lamotrigine monotherapy. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.5, p.224–230, 2004.

DA SILVA, T.I.; CICONELLI, R.M.; ALONSO, N.B.; AZEVEDO, A.M.; WESTPHAL-GUITTI, A.C.; PASCALICCHIO, T.F. MARQUES, C.M.; CABOCLO, L.O.S.F.; CRAMER, J.A.; SAKAMOTO, A.C.; YACUBIAN, E.M.T. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.10, p.234–241, 2007.

DANIELSSON, B.R.; LANSDELL, K.; PATMORE, L.; TOMSON, T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. **Epilepsy Research**, Holanda, v.63 p.17–25; 2005.

DUH, M.S.; ANDERMANN, F.; PARADIS, P.E.; WEINER, J.; MANJUNATH, R.; CRÉMIEUX, P.Y. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in a public payer setting: the case of lamotrigine. **Disease Management: DM**, Estados Unidos da Américav.10, n.4, p.216-225, 2007.

ELLIOTT, J.O.; LU, B.; SHNEKER, B.; CHARYTON, C.; MOORE, J.L. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.14, p.125–129, 2009.

EVANS, B.K.; KUSTRA, R.R.; HAMMER, A.E. Assessment of tolerability in elderly patients: changing to lamotrigine therapy. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, Estados Unidos da América, v.5, n.2, p.112-119, 2007.

FAMULARO, G.; DE SIMONE, C.; MINISOLA, G. Stevens-Johnson syndrome associated with single high dose of lamotrigine in a patient taking valproate. **Dermatology Online Journal**, Estados Unidos da América, v.11, n.1, p.25, 2005.

FISHER, R.S.; BOAS, W.V.E. BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR, J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.46, n.4, p.470–472, 2005.

GALLUCCI NETO, J.; MARCHETTI, R.L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Brasil, v.27, n.4, p.323-328, 2005.

GENAZZANI, A.A.; PATTARINO, F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. **Drugs in R&D**, Nova Zelândia, v.9, n.2, p.65-72, 2008.

GILLIAM, F.G.; FESSLER, A.J.; BAKER, G.; VAHLE, V.; CARTER, J.; ATTARIAN, H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 62, p.23-27, 2004.

GLAUSER, T.; BEN-MENACHEM, E.; BOURGEOIS, B.; CNAAN, A.; CHADWICK, D.; GUERREIRO, C.; KALVIAINEN, R.; MATTSON, R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.47, n.7, p.1094–1120, 2006.

GOMES, M.M. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Brasil, v.12, n.3, p.161-167, 2006.

GRAM, L. Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.37, n.s6, p.s12-s16, 1996.

GRASELA, T.H.; FIEDLER- KELLY, J.; COX, E.; WOMBLE, G.P.; RISNER, M.E.; CHEN, C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy. **Journal of Clinical Pharmacology**, Estados Unidos da América, v.39, p.373- 384, 1999.

Harden, C.L.; Leppik, I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 67, n.Suppl 4, p.S56–S58, 2006.

JAWAD, S.; YUEN, W.C.; PECK, A.W.; HAMILTON, M.J.; OXLEY, J.R.; RICHENS, A. Lamotrigine: single-dose pharmacokinetics and initial 1 week experience in refractory epilepsy. **Epilepsy Research**, Holanda, v.1, n.3, p.194-201, 1987.

JOHANESSEN, S.I. Pharmacokinetics and interactions profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.38, n.s1, p.s18-s23, 1997.

JOIA, J.C.; RUIZ, T.; DONALISIO M.R. Condições associadas ao grau de satisfação com a vida entre a população de idosos. **Revista de Saúde Pública**, Brasil, v.41, n.1, p.131-138, 2007.

JOZWIAK, S.; TERCZYNSKI, A. Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with

carbamazepine- or valproate-resistant epilepsy. **Seizure**, Inglaterra, v.9, p.486-492, 2000.

KACHI, S.; TERADA, M.; HASHIMOTO, H. Effects of amorphous and polymorphs of PF1022A, a new antinematode drug, on *Angiostrongylus costaricensis* in mice. **Japanese journal of pharmacology**, Japão, v.77, n.4. p.235-245, 1998.

KARCESKI, S.; MORRELL, M.J.; CARPENTER, D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005 **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.7, p.S1–S64, 2005.

KRÄMER, G.; BIRABEN, A.; CARRENO, M.; GUEKHT, A.; DE HAAN, G.J.; JEDRZEJCZAK, J.; JOSEPHS, D.; VAN RIJCKEVORSEL, K.; ZACCARA, G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.11, p.46–52, 2007.

LELORIER, J.; DUH, M.S.; PARADIS, P.E.; LEFEBVER, P.; WEINER, J.; MANJUNATH, R.; SHEELY, O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. **Neurology**, Estados Unidos da América, v.70, p.2179-2186, 2008.

LEONE, M.A. BEGHI, E.; RIGHINI, C.; APOLONE, G.; MOSCONI, P. Epilepsy and quality of life in adults: A review of instruments. **Epilepsy Research**, Holanda, v.66, p.23–44, 2005.

LI, L.M.; FERNANDES, P.T.; NORONHA, A.L.A.; MARQUES, L.H.N.; BORGES, M.A.; CENDES, F.; GUERREIRO, C.A.M.; ZANETTA, D.M.T.; DE BÔER, H.M.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.T.; PRILIPKO, L.; SANDER, J.W. Demonstration project on epilepsy in Brazil: situation assessment. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, Brasil, v.65, n.Supl 1, p.5-13, 2007.

LÖSCHER, W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. **Trends in Pharmacological Sciences**, Inglaterra, v.23, n.3, p.113-118, 2002.

LÖSCHER, W.; KLOTZ, U.; ZIMPRICH, F.; SCHMIDT, D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, p.1–23, 2008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01716.x

LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. **Epilepsy Research**, Holanda, v.50, p.3-16, 2002.

MACAULEY, J.W.; CHEN, A.Y.; ELLIOTT, J.O.; SHNEKER, B.F. An assessment of patient and pharmacist knowledge of and attitudes toward reporting adverse drug events due to formulation switching in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.14, p.113-117, 2009.

MACAULEY, J.W.; MCFADDEN, L.S.; ELLIOTT, J.O.; SHNEKER, B.F. An evaluation of self-management behaviors and medication adherence in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra, v.13, p.637–641, 2008.

MACKAY, F.J.; WILTON, L.V.; PEACE, G.L.; FREEMANTLE, S.N.; MANN, R.D. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.38, n.8, p.881-886, 1997.

MAKUS, K.G.; MCCORMICK, J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. **Clinical Therapeutics**, Estados Unidos da América, v.29, n.2, P.334-341, 2007.

MARIN, N.; LUIZA, V.L.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; MACHADO-DOS-SANTOS S. **Assistência Farmacêutica para agentes municipais**, 20° edição. Rio de Janeiro, OPAS, 2003.

MARINO JUNIOR, R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo: um estudo da prevalência. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.44, n.3, p. 243-254, 1986.

MATSUO, F. Lamotrigine. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.44, n.s5, p.s30-s36, 1999.

MONTENEGRO, M.A.; ARIF, H.; NAHM, E.A.; RESOR JUNIOR, S.R.; HIRSCH, L.J. Efficacy of clobazam as add-on therapy for refractory epilepsy: experience at US Epilepsy Center. **Clinical Neuropharmacology**, Estados Unidos da América, v.31, n.6, p.333-338, 2008.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, Estados Unidos da América, v.24, n.1, p. 67-74, 1986.

NORONHA, A.L.A.; BORGES, M.A.; MARQUES, L.H.N.; ZANETTA, D.M.T.; FERNANDES, P.T.; DE BOER, H.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.T.; PRILIPKO, L.; BELL, G.S.; SANDER, W.; LI, L. M. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.48, n.5, p.880-885, 2007.

OLIVEIRA, J; GOUVEIA, O. Transtornos psiquiátricos associados à epilepsia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, Brasil, v.33, n.5, p.160-164, 2003.

OLLING, M.; MENSINGA, T.T.; BARENDSE, D.M.; GROEN, C.; LAKE, O.A.; MEULENBELT, J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, Inglaterra, v.20, p.19-28, 1999.

PELLOCK, J.M. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. **Neurology**, Estados Unidos da America, v.44, n.11-S8, p.529-535, 1994.

PELLOCK, J.M. Overview: Definitions and classifications of seizure emergencies. **Journal of Child Neurology**, Estados Unidos da America, v.22, n.5, p.9s-13s, 2007.

PERUCCA, E. The new generation of antiepileptics drugs: advantages and disadvantages. **British journal of clinical pharmacology**, Inglaterra, v.42, n.5, p.531-543, 1996.

PERUCCA, E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.40, n.s9; s7-s13, 1999.

PERUCCA, E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? **Clinical pharmacokinetics**, Nova Zelândia, v.38, n.3, p.191-204, 2000.

PERUCCA, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **British journal of clinical pharmacology**, Inglaterra, v.61, n.3, p.246-255, 2005.

RAMSAY, E.; PELLOCK, J.M.; GARNETT, W.R.; SANCHEZ, R.M.; VALAKAS, A.M.; WARGIN, W.A.; LAI, A.A.; HUBBELL, J.; CHERN, W.H.; ALLSUP, T. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (lamictal) in patients with epilepsy. **Epilepsy Research**, Holanda, v.10, n.2-3, p.191-200, 1991.

ROWLAND, M.; LEWIS, P. **Merrit Tratado de Neurologia**, 9ª edição. Rio de Janeiro, Ed Guanabara Koogan, 1997.

SAETRE, E.; ABDELNOOR, M.; AMLIE, J.P.; TOSSEBRO, M.; PERUCCA, E.; TAUBØLL, E.; ANFINSEN, O.G.; ISOJÄRVI, J.; GJERSTAD, L.; Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.50; n.8; p.1841-1849; 2009.

SANDER, J.W. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.34, n.6, p.1007-1016, 1993.

SCHMIDT, B. Clinical development of antiepileptic drugs in adults. **NeuroRX: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, Estados Unidos da América, v.4, p.62-69, 2007.

SEIDL, E.M.F.; ZANNON, C.M.L.C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cadernos de. Saúde Pública**, Brasil, v.20, n.2, p.580-588, mar-abr. 2004.

SHARMA, A.; SHEKHAR, C.; HEER, M.; MINZ, M. Comparison of generic cyclosporine microemulsion versus neoral in de novo renal transplant recipients

managed by 2-hour postdose monitoring. **Transplantation Proceedings**, Estados Unidos da América, v.38, p.2051-2053, 2006.

SHARMA, C.; DUBEY, R.; KUMAR, H.; SAHA, N. Food reduces the bioavailability of lamotrigine. **The Indian journal of medical research**, Índia, v.121, p.659-664.

SHIMATANI, T.; INOUE, M.; KUROIWA, T.; XU, J.; MIENO, H.; TAZUMA, S. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. **Digestive and Liver Disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, Holanda, v.38, p.554-559, 2006.

SNIDER, D.A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Holanda, v.56, p.391– 395, 2004.

STEINHOFF, B.J. How to replace lamotrigine with valproate. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.47, n.11, p.1943–1944, 2006.

TOMSON, T. Drug selection for the newly diagnosed patient: When is a new generation antiepileptic drug indicated? **Journal of Neurology**, Alemanha, v.251, p.1043-1049, 2004.

VALENCIA, I.; PIÑOL-RIPOLL, G.; KHURANA, D.S.; HARDISON, H.H.; KOTHARE, S.V.; MELVIN, J.J.; MARKS, H.G.; LEGIDO, A. Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy. **European Journal of Pediatric Neurology**, Holanda, v.13; p.141–145, 2009.

VETCHY, D.; VETCHA, M.; RABIŠKOVA, M.; GRYZOVA, E.; BARTOŠIKOVA, L. Comparison *in vitro* felodipine release rate from the original *versus* generic product with controlled release of the drug. **Medicina**, Lituania, v.43, n.4, 326-331, 2007.

VIDO, M.B.; FERNANDES, R.A.Q. Qualidade de Vida: considerações sobre conceito e instrumentos de medida. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v.6, n.2, 2007. Disponível em <<http://www.uff.br/objnursing/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2007.870/197>> Acesso em: 27 mai. 2009.

WIEBE, S.; ELIASZIW, M.; MATIJEVIC, S. Changes in Quality of Life in Epilepsy: How Large Must They Be to Be Real? **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.42, n.1, p.113–118, 2001.

WIEBE, S.; MATIJEVIC, S.; ELIASZIW, M.; DERRY, P.A. Clinically important change in quality of life in epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, v.73, p.116–120, 2002.

WILNER, A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. **Epilepsy & Behavior**, Inglaterra v.5, p.995-998, 2004.

WIWANITKIT, V.; WANGSATURAKA, D.; TANGPHAO, O. LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (Zocor™) in Thai hypercholesterolemic subjects – a randomized crossover study, the first report from Thailand. **BMC Clinical Pharmacology**, Inglaterra, v.2, n.1, p.1-6, 2002.

WONG, I.C.K.; MAWER, G.E.; SANDER, J.W.A.S. Adverse event monitoring in lamotrigine patients: a pharmacoepidemiologic study in the United Kingdom. **Epilepsia**, Estados Unidos da América, v.42, n.2, p.237-244, 2001.