UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Epilepsia Refratária e Lamotrigina: Monitorização terapêutica e
resposta clínica em pacientes ambulatoriais**

André de Oliveira Baldoni

Ribeirão Preto

2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Epilepsia Refratária e Lamotrigina: Monitorização terapêutica e
resposta clínica em pacientes ambulatoriais**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: André de Oliveira Baldoni

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Ribeirão Preto

2013

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.

Baldoni, André de Oliveira

Epilepsia Refratária e Lamotrigina: Monitorização terapêutica e resposta clínica em pacientes ambulatoriais. Ribeirão Preto, 2013.

99p.: il. ; 30cm

Tese de doutorado 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. Lamotrigina. 2. Epilepsia Refratária. 3. Monitorização Terapêutica.

4. Fármacos antiepilépticos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

André de Oliveira Baldoni

Epilepsia Refratária e Lamotrigina: Monitorização terapêutica e resposta clínica em pacientes ambulatoriais

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor 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: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP), por permitir a realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Capes, pela bolsa de doutorado concedida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq) pelo apoio financeiro concedido para execução deste projeto.

Ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pela orientação, empenho, exemplos e contribuições fundamentais na realização do trabalho.

Aos professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP), da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP-USP) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), pela contribuição para minha formação acadêmica. Agradeço especialmente aos meus professores da Escola Estadual rural da Fazenda Soledade, que mesmo diante das adversidades e falta de estrutura conseguiram cumprir a missão de ensinar e incentivar. Obrigado pela dedicação, pelo exemplo e pelo amor.

Aos funcionários da FCFRP-USP, em especial ao José Luiz, Ana Turati, Gilda, Sônia e Sr. Antônio, pela amizade, contribuições, acolhida e companheirismo. Ao laboratório de toxicologia da FCFRP-USP, pelo apoio, recepção e pela realização da monitorização terapêutica da lamotrigina.

Ao Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) por permitir o desenvolvimento desse trabalho, em especial à Priscila, Elidia, Adriana, Edna e Veriano.

Aos funcionários da seção de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. Agradeço de forma especial à Eleni, a Rosana, o Rafael, a Rose e o Henrique pelas orientações, disponibilidade, atenção e amizade.

Aos pacientes com epilepsia, que aceitaram a participar dessa pesquisa, contribuindo para execução desse trabalho.

E a todas as pessoas que torceram e me ajudaram nessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

A DEUS pelo dom da vida, pela saúde, pela bondade infinita e pela capacidade concedida para que eu consiga conquistar meus ideais; à Nossa Senhora pela proteção constante em momentos de dificuldades, angústia e alegria.

Ao meu pai por acreditar em meus ideais, e sempre apoiar as minhas decisões, mesmo não conhecendo o caminho que eu desejava trilhar. Pai obrigado pelo exemplo de homem honesto, batalhador, idealizador e bondoso. A minha mãe pelo exemplo de otimismo e alegria, pelas sábias palavras que sempre suavizaram os problemas enfrentados no cotidiano, e por me fazer acreditar que tudo é possível quando sabemos onde queremos chegar. Meu querido pai e minha querida mãe, obrigado por tanto amor! Vocês são meus alicerces e exemplos de verdadeiros doutores na arte de amar e educar. Obrigado por tanto amor e tanto carinho!

A minha irmã, Nayara, pela amizade e pelo exemplo de determinação e fé, obrigado maninha pelas orações e por tanto amor, que me fortalece. Seu apoio e conselhos diários foram essenciais para eu traçar esta longa trajetória longe dos pais para eu seguir com meus estudos. Ao meu pequeno irmão, João Marcos, que nestes quatro anos de vida já nos trouxe tanta alegria e vitalidade para nossa família, obrigado por alegrar todos os meus dias meu querido irmão.

Aos meus tios, Warley e Dirlene, que não mediram esforços e me adotaram como filho para que eu pudesse seguir com o sonho de estudar. Obrigado por acreditarem em mim e por me tratarem com tanto amor e acima de tudo obrigado por me tratarem como um filho verdadeiro. Aos meus queridos primos/irmãos, Otávio e Fábio, por dividirem sua casa, a atenção de seus pais e pela amizade que construímos durante os anos que vivemos juntos. Obrigado por me proporcionarem caminhos para esta conquista!

Aos meus tios, Weber e Sandra, por abrirem as portas de sua casa com tanto amor e receptividade e ainda me concederem uma bolsa de estudos. Mesmo eu não conseguido ficar longe dos meus pais, com apenas 11 anos de idade, tenham certeza que esta oportunidade foi um grande impulso para que eu percebesse que eu era capaz e deveria seguir com o sonho de estudar.

A minha madrinha, Elenise, que sempre foi um exemplo de otimismo e alegria. Obrigado por me fazer acreditar que não há limites para um ser humano que tem fé e acredita em seus sonhos. Aos meus tios, Sebastião e Nilda, por serem grandes amigos e incentivadores dos meus projetos de vida. À tia Toninha e ao tio Ronam por me receberem com tanto amor em sua casa na época do cursinho pré-vestibular.

A minha avó, Maura, pelo exemplo de humanismo e amor ao próximo, ao meu avô, Antônio Vitor, por me mostrar que os grandes valores da vida estão nos pequenos gestos e nas pessoas. A minha avó Geralda (*in memoriam*), que tanto torceu pelas minhas conquistas. Obrigado pelas orações e por me mostrar que a luta deve ser constante e que vale a pena não desistir.

A todos os meus tios e primos (são dezenas!) que sempre me apoiaram nessa trajetória. Agradeço em especial à tia Ioneida e ao tio João Paulo, aos primos, João Túlio, Luis Gustavo e Juninho.

A amizade, carinho e torcida dos amigos da Volta Grande (zona rural de Guapé-MG), em especial ao Antônio Luiz, Lázara e Miguel Aleixo. A vó Cida por me adotar como neto, e sempre me tranquilizar com suas orações e palavras de amor.

A minha namorada, Farah, pelo apoio constante e pela disponibilidade em me ajudar sempre, e acima de tudo obrigado pelo amor incondicional. Eu te amo!

Ao Prof. Leonardo pela oportunidade concedida para realização desse trabalho, pela confiança depositada em mim, pela orientação, pelos conselhos profissionais e pessoais em momentos difíceis e de incertezas. Prof. Leonardo obrigado pela amizade, pelo exemplo de profissionalismo e pelas contribuições para minha formação.

Ao Dr. Veriano, pela coorientação, conselhos, exemplos e oportunidades concedidas. Você é um exemplo de educador e de profissional!

Aos amigos do CPAFF (Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica), em especial a Andrea, Anna Paula, Beatriz, Camilo, Iahel, Fabiana, Kaori, Lauro, Maira, Manuela, Michelly, Tiago, pelo companheirismo, amizade e pela disponibilidade em me ajudar sempre. Aos amigos e membros efetivos do CPAFF, João Paulo e Marília, pelo exemplo de profissionalismo e amizade. Gostaria de agradecer de uma maneira especial a Lorena, pela amizade, conselhos, companheirismo, e ajuda diária durante todos os anos de convivência, em Alfenas e Ribeirão Preto. Obrigado meus amigos de jornada!

Gostaria de agradecer também aos “velhos” e grandes amigos, Andrea Fontoura e Camilo Guidoni. Andrea, hoje uma grande irmã, obrigado pela amizade sincera e por tanto apoio nos momentos difíceis e nos momentos de alegria em Ribeirão Preto. Ao meu grande amigo, Camilo, que também se tornou um irmão, obrigado pelos conselhos, amizade, apoio e incentivo constante. Amigos, obrigado pelos momentos de alegria que vivemos juntos e obrigado pelo apoio nos momentos de grandes dificuldades. Eu não sei como seria tudo isso sem a proteção de vocês.

A Priscila e a Flávia pela amizade, atenção, disponibilidade e contribuições valiosas para execução deste trabalho. Aos meus amigos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, em especial Fernando (capixaba), Renê e Joel.

Aos meus amigos de república, pela amizade e companheirismo durante esta trajetória, em especial, ao Paulo Henrique, Éder (Gnomo), Afonso (Neto) Paulo Rafael (Zibinho) e João Paulo.

Obrigado a todos! Tenham certeza que esta trajetória seria muita mais longa e árdua se não fosse à contribuição de cada um de vocês.

*“Evoluir é compreender que a distância entre os sonhos e a realidade,
é apenas a sua força de vontade.”*

Diogo Lemos

RESUMO

Baldoni, A. O. **Epilepsia Refratária e Lamotrigina: Monitorização terapêutica e resposta clínica em pacientes ambulatoriais**. 2013. 99p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Introdução: O tratamento farmacológico é primeira opção para o tratamento da epilepsia, e cerca de 40% dos pacientes não respondem à monoterapia e, sendo necessário o uso de dois ou mais fármacos antiepilépticos (FAE) para o melhor controle das crises epilépticas. Nesta situação clínica a lamotrigina (LTG) é o FAE de segunda geração com maior prevalência de uso, em associação com os demais FAE. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico, farmacoepidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG, bem como verificar a racionalidade da monitorização terapêutica da LTG. **Casuística e Método:** Este estudo de caráter observacional e transversal foi realizado com 75 pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de maio/2011 a abril/2012. As variáveis clínicas analisadas foram a qualidade de vida (*Quality of Life in Epilepsy - Qolie-31*), o perfil de eventos adversos (AEP – *Adverse Events Profile*) e a adesão ao tratamento medicamentoso (Morisky-Green). Os dados sociodemográficos e farmacoterapêuticos foram coletados através dos prontuários médicos. Além disso, foi realizada a dosagem da concentração plasmática da LTG e dos FAE de primeira geração. Para testar as hipóteses o nível de significância foi fixado em $\alpha = 0,05$, e intervalo de confiança de 95%. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP (nº 8791/2010). **Resultados e Discussão:** Identificou-se elevada prevalência de uso de politerapia (97%), 29% dos pacientes apresentaram concentrações plasmáticas de LTG abaixo do intervalo de referência preconizado ($< 2,5$ mg/L), 45% utilizaram doses mg/kg/dia abaixo do recomendado, e 60% apresentaram comprometimento com a adesão ao tratamento medicamentoso. Os FAE de primeira geração influenciaram de forma significativa a concentração plasmática de LTG ($p < 0,01$). A concentração plasmática de LTG apresentou associação com a dose (mg/kg/dia) utilizada pelos pacientes ($p = 0,0096$). Os eventos adversos mais prevalentes foram sonolência e dificuldade de concentração. Baixos escores foram observados em todos os domínios relacionados à qualidade de vida (Qolie-31), sugerindo comprometimento significativo desse parâmetro humanístico entre os pacientes com epilepsia refratária. A qualidade de vida apresentou associação inversamente significativa com os eventos adversos obtidos pelo AEP ($r = -0.69$, $p < 0.01$). **Conclusão:** Os pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG apresentaram elevada prevalência de problemas clínicos, humanísticos e farmacoterapêuticos, o que demonstra a necessidade de implementação de estratégias para otimização do tratamento farmacológico, tais como, implementação efetiva e permanente da monitorização terapêutica de LTG nos serviços de saúde.

Palavras-chave: Lamotrigina; Epilepsia refratária; Monitorização Terapêutica.

ABSTRACT

Baldoni, A. O. **Refractory Epilepsy and Lamotrigine: Therapeutic Drug Monitoring and Clinical results in outpatients.** 2013. 99p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Introduction: The pharmacological treatment is the first choice for the treatment of epilepsy and about 40% of patients are not responding to monotherapy. Therefore these require two or more antiepileptic drugs (AED) for better control of seizures. In this clinical situation, lamotrigine (LTG) is the AED of second generation most used in combination with other AED. **Objective:** To analyze the demographic, pharmacoepidemiological, clinical and laboratorial profile of patients with refractory epilepsy using LTG, as well as, to analyze the rationality of LTG therapeutic monitoring. **Casuist and Methods:** This observational and cross-sectional study was conducted on 75 adult outpatients with refractory epilepsy in use of LTG attended at the Ambulatory of epilepsy difficult to control (AEDC) of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital (HCFMRP-USP). The patients were invited between May 2011 to April 2012. The clinical variables analyzed by questionnaire were quality of life (Quality of Life in Epilepsy - QOLIE-31), adverse event profile (AEP - Adverse Events Profile) and medication adherence (Morisky-Green). The sociodemographic and pharmacotherapeutic variables were collected through medical records. In addition, it was performed plasma concentration of LTG and of the first generation AED. To test the hypotheses the significance level was set at $\alpha = 0.05$, and a confidence interval of 95%. The study was approved by the Research Ethics Committee of HCFMRP-USP. **Results and Discussion:** It was observed high prevalence of use of polytherapy (97%), 29% of patients had LTG plasma concentrations below the recommended reference range (<2.5 mg / L), 45% used doses mg/kg/day lower than recommended, and 60% were not adherent to medication. The first generation AED influenced significantly in the LTG plasma concentration ($p < 0.01$). The LTG dose (mg/kg/day) used by patients presented positive association with LTG plasma concentration ($p = 0.0096$). The most prevalent adverse events were somnolence and difficulty concentrating. Low scores were observed in all subscales related to quality of life (QOLIE-31), suggesting significant harm of this humanistic parameter among patients with refractory epilepsy. The quality of life was associated inversely with adverse events obtained by AEP ($r = -0.69$, $p < 0.01$). **Conclusion:** Patients with refractory epilepsy using LTG had high prevalence of clinical, humanistic and pharmacotherapeutic problems, which demonstrates the need to implement strategies for optimization of pharmacological treatment, such as, implementation of permanent and effective therapeutic monitoring of LTG in health services.

Keywords: Lamotrigine, Refractory Epilepsy, Therapeutic Drug Monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da lamotrigina (FDA, 2005).	11
Figura 2. Fluxograma de inclusão e coleta de informações dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	25
Figura 3. Diagrama de fluxo de inclusão dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle).	36
Figura 4. Fármacos antiepilépticos utilizados concomitantemente com a lamotrigina pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75) (PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; DZP: diazepam; VPA: valproato; CNZ: clonazepam; CLB: clobazam; VGB: vigabatrina; TPM: topiramato; OXC: oxcarbazepina).	40
Figura 5. Doses de lamotrigina utilizadas pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	42
Figura 6. Relação PDD/DDD total (Dose Diária Prescrita/ Dose Diária Definida) e a quantidade de fármacos prescritos aos pacientes adultos com epilepsia refratária (n=75).	44
Figura 7. Associação entre a concentração plasmática e a dose (mg/kg/dia) de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (LTG: Lamotrigina; IND: Indutor; INI: Inibidor).	47
Figura 8. Comparação entre as médias das concentrações plasmáticas de lamotrigina dos grupos terapêuticos de pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (IND: Indutores; INI: Inibidores; MONO: Monoterapia; DP: Desvio Padrão).	48
Figura 9. Comparação entre as médias de concentrações plasmáticas de lamotrigina dos esquemas terapêuticos de pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (VPA: Valproato; CBZ: carbamazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DP: desvio padrão).	49
Figura 10. Eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (AEP: <i>Adverse Events Profile Questionnaire</i>).	51
Figura 11. Associação entre escores AEP (<i>Adverse Events Profile</i>) e o registro de evento adverso no prontuário médico dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (DP: Desvio Padrão).	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.	14
Tabela 2. Doses Diárias Definidas (DDD) dos fármacos antiepiléticos (FAE) segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012).	29
Tabela 3. Valores de referência da concentração plasmática dos fármacos antiepiléticos (PATSALOS et al., 2008).	31
Tabela 4. Categorias das variáveis do estudo utilizadas para a análise estatística.	33
Tabela 5. Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	38
Tabela 6. Doses de lamotrigina utilizadas pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	45
Tabela 7. Perfil da concentração plasmática de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	46
Tabela 8. Dose e concentração plasmática de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	47
Tabela 9. Eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012.	52
Tabela 10. Eventos adversos, de acordo com os diferentes esquemas terapêuticos, dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	56
Tabela 11. Associação entre a concentração plasmática de lamotrigina e a presença de eventos adversos no prontuário dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).	57
Tabela 12. Qualidade de vida dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=62).	61
Tabela 13. Adesão ao tratamento farmacológico, concentração plasmática de lamotrigina e eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012.	65
Tabela 14. Associação entre adesão à farmacoterapia e às variáveis clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=74).	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEDC	Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle
AEP	<i>Adverse Events Profile</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CNZ	Clonazepam
DDD	Dose Diária Definida
DDP	Dose Diária Prescrita
DZP	Diazepam
FAE	Fármaco antiepiléptico
FDA	Food and Drug Administration
GBP	Gabapentina
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
LTG	Lamotrigina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
Qolie-31	<i>Quality of Life in Epilepsy-31</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Valproato

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	v
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos conceituais e epidemiológicos da epilepsia.....	2
1.2. Classificação da Epilepsia	2
1.3. Diagnóstico da Epilepsia.....	4
1.4. Tratamento da Epilepsia	5
1.5. Acesso aos medicamentos para tratamento da epilepsia no Brasil	8
1.6. Lamotrigina	11
1.7. Monitorização Terapêutica na Epilepsia	16
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo Geral	20
2.2. Objetivos específicos	20
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1. Delineamento e local do estudo.....	22
3.2 Classificação e população do estudo.....	22
3.3. Comitê de Ética em Pesquisa	23
3.4. Protocolo experimental	23
3.5. Variáveis do estudo.....	26
3.5.1. Variáveis sociodemográficas	26
3.5.2. Variáveis Clínicas	26
3.5.3. Variáveis farmacoepidemiológicas.....	28
3.5.4. Variáveis laboratoriais.....	30
3.6. Análise estatística	31

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1. Pacientes incluídos no estudo.....	36
4.2. Características clínicas e sociodemográficos dos pacientes	37
4.3. Perfil Farmacoepidemiológico	39
4.4. Monitorização terapêutica	46
4.5. Eventos adversos.....	50
4.5.1 Os eventos adversos e a concentração plasmática de lamotrigina	57
4.5.2 Os eventos adversos e a relação PDD/DDD total (“drug load”).....	58
4.6. Qualidade de vida	61
4.7. Adesão ao tratamento medicamentoso.....	64
4.8. Concentração plasmática de lamotrigina e resposta clínica	67
4.9. Contribuições para a prática clínica	69
 5. CONCLUSÕES	 70
 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 73
 ANEXOS	 90

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos conceituais e epidemiológicos da epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada pela presença de crises epiléticas recorrentes, devido a uma atividade elétrica anormal e excessiva dos neurônios, geralmente causada por alterações estruturais e/ou bioquímicas e que envolvem predominantemente o córtex cerebral (ILAE, 1993; FISHER et al., 2005; DUPONT; CRESPEL, 2009). Em termos práticos, a epilepsia pode ser caracterizada pela ocorrência de duas ou mais crises epiléticas em período superior a 24 horas (ENGEL; PEDLEY, 2008).

A incidência e a prevalência dessa morbidade apresentam resultados divergentes na literatura, segundo alguns autores a incidência varia de 11 a 131/100.000 habitantes por ano e a prevalência de 1,5 a 30 casos para cada 1.000 habitantes ao ano, sendo que os maiores valores encontram-se nos países em desenvolvimento, particularmente na América Latina e na África. O Brasil também apresenta dados discrepantes referentes à prevalência da epilepsia, situados entre 5,4 e 18,6 para cada 1.000 habitantes (MARINO JÚNIOR et al., 1986; BORGES et al., 2004; LI et al., 2007).

Estima-se que 90% dos 50 milhões de pessoas com epilepsia vivem em países emergentes em razão de um maior contingente de fatores de risco que afetam negativamente o seu prognóstico, além da provável falta de acesso aos serviços de saúde de qualidade, sobretudo dos indivíduos com baixa renda *per capita* (GOMES, 2000; BELL; SANDER, 2001). Neste contexto é relevante destacar que em um estudo realizado no Brasil foi identificado que 38% dos pacientes com epilepsia ativa não receberam o tratamento adequado recomendado pelos *guidelines*, sendo que 19% desses pacientes não utilizaram nenhum medicamento para o tratamento desta morbidade, cujo tratamento inicial de escolha seria o tratamento farmacológico (NORONHA et al., 2007).

1.2. Classificação da Epilepsia

A classificação da epilepsia é de suma importância para a melhor compreensão da morbidade, para determinação do tratamento adequado e para que haja uniformidade nos termos utilizados entre os profissionais de saúde. As crises e

síndromes epiléticas são classificadas oficialmente pela *International League Against Epilepsy* (ILAE). Essa classificação baseia-se na semiologia, idade de início dos sintomas, evolução clínica, resultados do eletroencefalograma, sinais e sintomas presentes entre as crises, além dos mecanismos fisiopatológicos e etiológicos (ILAE, 1981; 1989).

As crises epiléticas podem ser classificadas em três grupos principais:

- Crises parciais: geralmente as primeiras alterações clínicas e eletrencefalográficas indicam ativação de um sistema de neurônios localizados em apenas uma região de um dos hemisférios cerebrais (direito ou esquerdo). As crises parciais podem ser simples (quando a consciência está preservada) ou complexas (quando a consciência está alterada). Ainda, uma crise parcial pode envolver um grupo cada vez maior de neurônios e evoluir para uma crise generalizada (generalização secundária);
- Crises generalizadas: nas primeiras manifestações clínicas e eletrencefalográficas observa-se ativação neuronal de ambos os hemisférios cerebrais de forma generalizada ou difusa. A consciência geralmente está comprometida e as manifestações motoras geralmente são bilaterais;
- Crises não classificadas: quando as características apresentadas são insuficientes para se determinar o tipo de crise.

Diante desta classificação faz-se importante observar que um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de crise ao longo de seu quadro clínico.

Além da classificação das crises epiléticas, a ILAE classifica as epilepsias e síndromes epiléticas em quatro grupos, sendo:

- Síndromes e epilepsias focais: caracterizadas pela ocorrência de crises focais (parciais);
- Síndromes e epilepsias generalizadas: quando ocorrem crises generalizadas;
- Síndromes e epilepsias indeterminadas se focais ou generalizadas: quando os dados apresentados não permitem uma caracterização inequívoca do tipo de síndrome;
- Síndromes especiais: convulsões febris, por exemplo.

Em relação à etiologia, a epilepsia pode ser classificada como:

- Epilepsia idiopática: é aquela que tem início relacionado à idade, maior expressão em determinadas faixas etárias e com características hereditárias;

- Epilepsia sintomática: é aquela que possui etiologia identificada como, por exemplo, uma lesão estrutural (malformação, tumor, inflamação, trauma, dentre outros);
- Epilepsia criptogênica: refere-se às epilepsias de presumível base orgânica, porém, sem etiologia identificada.

A identificação dos tipos de crises e síndromes epiléticas são de suma importância na prática clínica, visto que a classificação adequada é indispensável para a escolha do tratamento farmacológico correto e racional. Por exemplo, os fármacos carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) e oxcarbazepina OXC) podem ser considerados para crises do tipo tônico clônica generalizada, enquanto que por outro lado estes fármacos antiepiléticos (FAE) podem exacerbar as crises de ausência e crises mioclônicas (AZAR, ABOU-KHALIL, 2008).

Em 2010, a ILAE apresentou algumas propostas para alterações dessas classificações, terminologias e conceitos (BERG et al., 2010). E ao longo destes três anos estas propostas vêm recendo críticas e sugestões na tentativa de se estabelecer um consenso a nível internacional, de forma a adequar e padronizar os termos e classificações entre os clínicos e pesquisadores (BERG, 2012; CASAS-FERNANDEZ, 2012; PANAYIOTOPOULOS, 2012; KORFF; SCHEFFER, 2013).

1.3. Diagnóstico da Epilepsia

O diagnóstico da epilepsia é essencialmente clínico, sendo fundamental a descrição detalhada das crises epiléticas, o exame físico e os resultados obtidos durante a avaliação neurológica. O principal exame neurológico utilizado é o eletrencefalograma (EEG) que pode ser útil para confirmar a presença de atividade elétrica anormal e para a classificação do tipo de crise e síndrome epilética (OGUNI, 2004). Contudo, salienta-se que um primeiro exame de EEG normal não afasta o diagnóstico de epilepsia, uma vez que as alterações podem ocorrer em porções profundas do encéfalo, não sendo captadas devidamente pelos eletrodos de superfície utilizados no EEG usualmente realizado. Uma técnica para realização de diagnóstico diferencial, entre crises epiléticas e não epiléticas, que tem sido utilizada nos centros de referência em epilepsia é a monitorização prolongada com EEG associado ao vídeo por 24 horas. Essa técnica permite que o clínico analise a semiologia da crise e o resultado do EEG simultaneamente (CHEN et al., 1995).

Os exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de encéfalo podem ser solicitados de acordo com os achados referentes à história pregressa e à evolução da patologia, sempre no sentido de auxiliar a identificação da etiologia subjacente. Um tipo especial de exame de imagem, também utilizado nos centros de referência em epilepsia é a tomografia por emissão de fóton único, o SPECT (*single photon emission computed tomography*), introduzido na prática clínica na década de 1980. Este exame é essencialmente útil em casos de pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia, pois ele fornece imagens tridimensionais de locais de hiperfluxo sanguíneo cerebral no exato momento da crise (momento ictal) auxiliando, portanto, na identificação do foco epileptogênico, tendo em vista, que no período ictal ocorre aumento do fluxo sanguíneo na região do foco epileptogênico. A realização deste exame se dá pela administração intravenosa de substância radioativa ao paciente, seguida do mapeamento tridimensional da distribuição dessa substância no cérebro (HENRY; VAN HEERTUM, 2003).

1.4. Tratamento da Epilepsia

O principal objetivo do tratamento da epilepsia é o controle completo das crises ocasionando a menor quantidade possível de reações adversas, o que, conseqüentemente, favorecerá a melhora na qualidade de vida dos pacientes. Para que o tratamento alcance seu objetivo é fundamental o correto diagnóstico, com a diferenciação entre cada tipo específico de crise e síndrome epiléptica (MATSON, 1998).

O tratamento é realizado, principalmente, pela utilização de FAE, todavia ainda há outras três alternativas que apresentam efetividade satisfatória e são essenciais na prática clínica, sobretudo para pacientes com epilepsia refratária, sendo a dieta cetogênica, a cirurgia e a estimulação do nervo vago.

A dieta cetogênica foi criada no início do século XX para tratar pacientes pediátricos com epilepsia. Esta dieta baseia-se na restrição de carboidratos, taxas adequadas de proteínas e alto teor de lipídios, a fim de se manter a produção hepática contínua de corpos cetônicos. O exato mecanismo de ação desta dieta ainda não está bem elucidado; há várias hipóteses, dentre elas o aumento na quantidade de corpos cetônicos, o estado de acidose e alterações nas

concentrações de sódio e potássio. Nenhuma hipótese, contudo, explica o mecanismo de redução do limiar convulsivo (GARZON, 2002; FREEMAN; KOSSOFF; HARTMAN, 2007). Esta opção de tratamento é mais utilizada e efetiva em crianças com epilepsia de difícil controle (ou refratária à medicação).

Dentre seis casos publicados por Vasconcelos e colaboradores (2004) observou-se redução igual ou superior a 50% na frequência das crises epiléticas apresentadas por metade dos casos avaliados (VASCONCELOS et al., 2004). Ressalta-se, contudo, que essa taxa de efetividade pode variar significativamente de acordo com o tipo de crise epilética, sendo que as maiores efetividades são reportadas em casos de crises atônicas (GARZON, 2002). Os eventos adversos mais relevantes desta terapia são os eventos tardios, que incluem dislipidemia, litíase e retardo do crescimento (FREEMAN; KOSSOFF; HARTMAN, 2007).

A cirurgia é outra alternativa de tratamento da epilepsia quando não se consegue o controle das crises com o uso de FAE em doses máximas toleradas. O objetivo principal da cirurgia de epilepsia é o controle completo da recorrência das crises; entretanto há casos em que esta remissão total não é alcançada, havendo ainda assim melhora clínica em virtude da redução na frequência das crises e consequente melhora da qualidade de vida do paciente. A cirurgia consiste essencialmente na ressecção da parte do encéfalo onde está localizada a zona epileptogênica; esta área pode ou não estar acometida com uma lesão como, por exemplo, uma esclerose hipocampal (SHORVON, 2010; WIEBE; JETTE, 2012). A efetividade da cirurgia está relacionada, dentre outros fatores, ao local da zona epileptogênica. As evidências atuais demonstram que cerca de 60% dos pacientes que são submetidos à cirurgia de lobo temporal ficam livres de crises, enquanto que em pacientes submetidos às cirurgias extratemporais este resultado clínico é alcançado em cerca de 30 a 40% dos pacientes (WIEBE; JETTE, 2012).

A estimulação do nervo vago é uma abordagem paliativa utilizada como terapia adjuvante no tratamento da epilepsia refratária em adultos e adolescentes acima de 12 anos com crises focais e generalizadas, bem como em pacientes para os quais seja contraindicada a cirurgia. Em geral, a redução das crises pode chegar a 50% ou mais em aproximadamente metade dos pacientes. Porém, o controle completo de crises é raramente alcançado utilizando-se a estimulação do nervo vago e 25% dos pacientes não apresentam melhora com essa terapia (ENGLOT et al., 2011). Dentre os efeitos indesejáveis decorrentes da estimulação do nervo vago

destacam-se a rouquidão resultante da paralisia da corda vocal esquerda (esta queixa tende a desaparecer após alguns meses de uso), tosse e parestesia da faringe. Estes efeitos, mais incidentes no início da utilização do estimulador, podem ser minimizados iniciando-se a estimulação vagal uma semana após a realização do implante (GARZON, 2002).

Apesar da disponibilidade e efetividade destas três opções terapêuticas anteriormente descritas, o tratamento farmacológico é o mais utilizado e indicado para o tratamento da epilepsia, sendo que a monoterapia (uso de apenas um FAE) é considerada como a primeira opção no tratamento, visto que 47% dos pacientes terão as suas crises controladas com apenas um FAE, mas 13% necessitarão receber um segundo FAE para alcançar esse controle. Consequentemente, os outros 40% dos pacientes continuarão a apresentar crises epiléticas apesar do tratamento farmacológico adequado (fármaco-resistência) e serão classificados como pacientes com epilepsia refratária (KWAN; BRODIE, 2000; 2003).

A fármaco-resistência em epilepsia é definida como a persistência de crises recorrentes, apesar do uso adequado em dose máxima tolerada de um ou mais FAE, utilizados sequencialmente ou em combinações, excluindo-se as situações de reações alérgicas ou idiossincrásicas (PERUCCA, 1998; BERG, 2009; KWAN et al., 2010).

A associação de dois ou mais FAE torna-se necessária na epilepsia refratária, entretanto o emprego da politerapia favorece o aparecimento de reações adversas, interações medicamentosas e possível aumento da frequência das crises em alguns pacientes (REYNOLDS, 2002).

Os FAE considerados de primeira geração (PHT, fenobarbital – PB, CBZ e valproato - VPA) são utilizados como primeira escolha em monoterapia inicial, porém caso as crises persistam torna-se recomendável a terapia adjuntiva com FAE de segunda geração (LTG - lamotrigina, topiramato - TPM, gabapentina - GBP e vigabatrina - VGB). Os FAE considerados de segunda geração foram lançados no mercado a partir do ano de 1992, e os estudos clínicos demonstram que a cada ano aumenta-se a prevalência e a incidência de uso desses FAE entre os pacientes com todos os tipos de síndromes epiléticas (SAVICA et al., 2007; ALACQUA et al., 2009; LANDMARK et al., 2011). Na atualidade, há disponibilidade, em alguns países, de FAE considerados de terceira geração, entretanto nenhum fármaco desta classe está disponível no Brasil (LUSZCZKI, 2009).

Após a introdução dos FAE de segunda geração no mercado mundial, o impacto destes medicamentos no tratamento em longo prazo das crises epiléticas, e na qualidade de vida dos indivíduos com epilepsia refratária ainda não foi bem esclarecido (PERUCCA, 2005). Em dois estudos clínicos randomizados e controlados, cerca de 10 a 15% dos pacientes com epilepsia refratária alcançaram a remissão total das crises utilizando os FAE de segunda geração, e mesmo assim, esses períodos de remissão foram considerados curtos, durando apenas algumas semanas. Em adição, vale ressaltar que a utilização de FAE em estudos clínicos é diferente da sua prescrição na prática clínica diária (WALKER; SANDER, 1996; PERUCCA, 2002).

Estudos observacionais demonstraram que a simples redução na frequência das crises epiléticas, quando comparadas ao controle total destas por um longo período, apresenta pouco impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes (VICKREY et al., 1994; GILLIAM, 2002).

Sabendo-se que a promoção da qualidade de vida é um dos objetivos primordiais no tratamento de pacientes com epilepsia, é relevante destacar que aliado ao manejo farmacoterapêutico desta morbidade o clínico precisa reconhecer e tratar as principais comorbidades psiquiátricas que podem ser diagnosticadas nesses pacientes, pois dessa forma ocorrerá a melhora do prognóstico da doença em longo prazo (GILLIAM, 2002; BOYLAN et al., 2004; JOHNSON et al., 2004). Neste contexto é válido ressaltar que a prevalência de comorbidades psiquiátricas nos pacientes com epilepsia é superior quando comparada com a população geral. Um estudo realizado em Ribeirão Preto-SP, observou que 40,4% dos pacientes com epilepsia focal refratária apresentaram pelo menos uma comorbidade psiquiátrica (DALMAGRO et al., 2012).

1.5. Acesso aos medicamentos para tratamento da epilepsia no Brasil

A epilepsia refratária implica em grandes custos para os sistemas de saúde nacionais, conforme demonstrado por um estudo observacional realizado na Itália, que estimou o custo anual *per capita* situado entre 2.190,00 e 3.268,00 euros para o tratamento de adultos e crianças, respectivamente (BEGHI et al., 2004, 2005). E neste contexto é relevante destacar que a epilepsia refratária é uma morbidade que necessita de um tratamento farmacológico crônico, e na maioria das vezes é

necessário a associação de dois ou mais FAE para que o paciente alcance um controle favorável das crises epiléticas, sendo a LTG o FAE de segunda geração mais utilizado na prática clínica, seja em monoterapia ou associada (HANSSENS et al. 2002; HASAN et al., 2010) .

A disponibilidade de medicamentos para tratar epilepsia, no sistema público e privado de saúde, é amplamente diversificada entre os diversos países do mundo. No Brasil, há disponibilidade de FAE de primeira geração (PB, PHT, etossuximida, CBZ, benzodiazepínicos e VPA) e FAE de segunda geração (LTG, TPM, OXC, GBP, VGB e pregabalina - PGB).

Quando estes FAE são comparados sob os aspectos clínicos e econômicos, observa-se que eles são semelhantes quando se compara eficácia, enquanto que em relação à tolerabilidade e segurança os FAE de segunda geração apresentam perfil mais favorável na prática clínica. Entretanto os custos mais elevados dos FAE de segunda geração podem inviabilizar o acesso, mesmo para grupos específicos que possuem indicação de uso de FAE de segunda geração, como gestantes e idosos (AZAR, ABOU-KHALIL, 2008).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (PNM), implantada por meio da portaria 3.916/98, possui como propósito “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (BRASIL, 1998). Diante deste propósito de garantia de acesso e da integralidade da Assistência Terapêutica preconizada pela Lei 8.080 de 1990 (BRASIL, 1990) é relevante destacar que um dos paradigmas existentes, na atualidade, para o tratamento da epilepsia é a dificuldade de acesso aos medicamentos. Este paradigma ocorre frente às vantagens dos FAE de segunda geração, do menor custo dos FAE de primeira geração e dos limitados e finitos recursos financeiros destinados à aquisição de medicamentos no Brasil (BALDONI et al., 2013).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a Assistência Farmacêutica possui recursos financeiros próprios destinados à aquisição de medicamentos para atender as demandas da população em serviços ambulatoriais do SUS (BRASIL, 2006), sendo dividido em três componentes:

- Básicos: contempla os medicamentos destinados ao atendimento dos agravos mais prevalentes e prioritários da atenção básica (BRASIL, 2010a);
- Estratégicos: contempla os medicamentos destinados ao controle de endemias (tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, chagas, dentre outras), Doenças

Sexualmente Transmissíveis/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sangue, hemoderivados e imunobiológicos (BRASIL, 2006);

- Especializados: contemplam medicamentos pactuados entre Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde e buscam garantir a integralidade de tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a).

Neste cenário o acesso aos medicamentos para o tratamento da epilepsia se dá por meio de dois blocos da Assistência Farmacêutica, sendo os FAE de primeira geração disponibilizados pelo bloco da atenção básica, e os FAE de segunda geração disponibilizados por meio dos componentes especializados através do “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia refratária” (BRASIL, 2009a; 2010b).

Sabendo-se que a LTG faz parte do elenco dos componentes especializados, o seu acesso pelos pacientes do SUS fica restrito àqueles que atendem aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo clínico. Neste contexto de acesso restrito relacionado a questões farmacoeconômicas é relevante destacar trabalhos realizados em países europeus, os quais demonstraram que os recursos destinados à aquisição de medicamentos representaram apenas 3% dos custos totais com epilepsia, enquanto que os custos indiretos com a epilepsia representaram cerca de 55% dos gastos totais com a morbidade (PUGLIATTI et al., 2007).

Em países europeus os afastamentos e/ou aposentadoria de pacientes com epilepsia representam a maior parcela dos gastos totais com a epilepsia (51%), e as hospitalizações e os cuidados ambulatoriais representam entre 6% e 8% do orçamento gasto com esta condição (PUGLIATTI et al., 2007). Em relação à aposentadoria, um estudo brasileiro evidenciou que cerca de 10% dos pacientes com epilepsia em fase adulta produtiva são aposentados ou afastados devido a sua morbidade (TELLA; FONSECA; BERTUQUI, 1996).

Apesar da baixa representatividade relativa dos custos destinados a aquisição de medicamentos, os valores monetários absolutos são significativos quando se analisa o orçamento total, sobretudo em países emergentes como o Brasil, onde o orçamento destinado a este fim vem aumentando progressivamente a cada ano (BRASIL, 2010b). Frente a estas preocupações o Ministério da Saúde elabora Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e informes técnicos alertando os profissionais de saúde sobre a necessidade de se considerar os FAE de primeira geração como primeira escolha, pois,

apesar do perfil de reação adversa não ser muito favorável, observa-se semelhança de efetividade terapêutica em relação aos FAE de segunda geração e custos discrepantes, chegando a 144% de diferença (BRASIL, 2010b; ANVISA, 2011). Frente a esta questão torna-se imperativo para o âmbito acadêmico científico realizar estudos que analisem a racionalidade de uso dos FAE, enquanto que na prática clínica e na gestão da Assistência Farmacêutica torna-se indispensável considerar os aspectos farmacoecômicos no momento da decisão terapêutica.

1.6. Lamotrigina

A lamotrigina (LTG), [3,5-diamoni-6-(2,3 diclorofenil)-as-triazina], objeto do presente estudo, foi aprovada para o tratamento de crises epilêpticas no Brasil em Junho de 1992 (Referência: Lamictal[®]), e em 1995 foi aprovada pelo Food and Drugs Administration (FDA) nos Estados Unidos, mais tardiamente, em 2008, foi aprovada para uso no Japão (YAMAMOTO et. al., 2012). Atualmente, a LTG está disponível em aproximadamente 130 países.

O exato mecanismo de ação da LTG ainda não foi completamente elucidado. Sabe-se que um dos mecanismos propostos é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando a membrana neuronal e inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente glutamato e aspartato. (PELLOCK, 1994; BURGEOSIS, 1998; MATSUO, 1999; KWAN; SILLS; BRODIE, 2001; BEYENBURG; BAVER; REUBER, 2004; FDA, 2005).

Sua fórmula molecular é $C_9H_7N_5Cl_2$ e a fórmula estrutural está representada na Figura 1 (FDA, 2005).

Figura 1. Fórmula estrutural da lamotrigina (FDA, 2005).

Os resultados de estudos clínicos controlados estabelecem a utilização da LTG como monoterapia em adultos e crianças maiores de 12 anos com crises de início parcial com ou sem generalização secundária e em crises tônico-clônicas generalizadas primárias; podendo ser prescrita ainda como terapia adjuntiva em pacientes adultos e crianças maiores de dois anos com crises parciais com ou sem generalização secundária, em crises tônico-clônicas generalizadas primárias e nas crises generalizadas que ocorrem na síndrome de Lennox-Gastaut (WONG; MAWER; SANDER, 2001; FDA, 2005; PERUCCA; TOMSON, 2011). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também aprova a LTG para estas condições clínicas, porém não recomenda o tratamento inicial em esquema de monoterapia em pacientes pediátricos com diagnóstico recente (ANVISA, 2013). Enquanto que por outro lado, há evidências incipientes de que o uso de LTG em crianças pode melhorar o nível de atenção e a capacidade de se manter alerta (PERUCCA, TOMSON, 2011).

Especialistas brasileiros consideram a LTG como FAE de primeira linha para tratamento adjuvante da epilepsia focal sintomática (BETTING et al., 2003). Enquanto que sua utilização em pacientes com crises do tipo mioclônicas pode agravar o quadro clínico pela exacerbação das crises. Além destas indicações na área de epileptologia, a LTG possui indicação para tratamento de distúrbio bipolar (AZAR, ABOU-KHALIL, 2008; SHIN et al. 2013) e não se demonstra efetiva para profilaxia de enxaqueca, como alguns FAE (GBP, PGB, TPM e VPA) (LINDE et al., 2013).

Apesar do uso da LTG ser bem tolerado, podem ocorrer alguns eventos adversos, principalmente náuseas, dor de cabeça, vômitos, tremores, depressão, irritabilidade e *rash* cutâneo. Este último é decorrente de uma reação de hipersensibilidade e pode ocorrer em até 10% dos pacientes. Este *rash* se apresenta normalmente com aspecto eritematoso, aparecendo nas primeiras quatro semanas de tratamento, e quando leve e transitório não necessita da interrupção do tratamento. Porém, ocasionalmente, o *rash* cutâneo pode ser mais grave, evoluindo para a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, que pode ser fatal (MACKAY et al., 1997). Estas erupções cutâneas graves tendem a ser mais pronunciadas quando em uso associado de VPA; para evitar esse quadro clínico a titulação lenta e doses menores da LTG podem ser uma estratégia efetiva para o uso seguro da associação VPA + LTG (GARZON, 2002). Além disso, a idade do

paciente e a dose diária utilizada também possui uma correlação negativa com os eventos adversos da LTG (GREIL et al., 2013).

No Brasil, a LTG encontra-se disponível em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. Sendo que em monoterapia a LTG pode ser administrada em dose inicial de 25 mg/dia, por duas semanas, seguida por dose de 50 mg/dia, uma vez ao dia, por mais duas semanas. A partir de então a dose de LTG pode ser aumentada em até 50 mg a cada uma ou duas semanas para se atingir o efeito satisfatório (Dose Diária Definida - DDD: 300 mg). Se em uso concomitante com VPA, a dose inicial de LTG deve ser de 25 mg, em dias alternados, durante duas semanas, seguidos por 25 mg/dia por mais duas semanas. Após este período aumenta-se a dose de LTG em 25-50 mg a cada uma ou duas semanas, até que se alcance a dose de manutenção para este caso (100-200 mg/dia). Pacientes em uso concomitante de FAE indutores enzimáticos (ou outros medicamentos não inibidores da eliminação da LTG) podem iniciar a terapêutica em esquema de titulação e doses semelhante ao aplicado aos pacientes em monoterapia. A dose usual de manutenção pode variar de 200 a 400 mg/dia, sendo que alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia de LTG para alcançar o efeito desejado. Pacientes com insuficiências hepática ou renal moderadas devem utilizar doses menores de LTG (BRASIL, 2010b; ANVISA 2013).

Os parâmetros farmacocinéticos da LTG estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Parâmetro	Descrição
Absorção	É rapidamente e quase completamente absorvida após a administração oral. Não é significativamente afetada pela presença de alimentos (GRASELA et al., 1999)
Biodisponibilidade	98% (PERUCCA, 1996)
Concentração plasmática máxima (C_{max})	Alcançada entre 1,4 a 4,8 horas após a administração (PERUCCA, 1999)
Taxa de ligação às proteínas plasmáticas	55% se liga a albumina (RAMSAY et al., 1991; GRAM, 1996; GRASELA et al., 1999; PERUCCA, 1999)
Volume de distribuição (Vd)	Varia de 0,9 a 1,3 L/kg (RAMBECK; WOLF, 1993; GRAM, 1996; PERUCCA, 1996)
Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)	Aproximadamente 26 horas em voluntários saudáveis (JAWAD et al., 1987; RAMBECK; WOLF, 1993)
Clearance (Cl)	Aproximadamente 0,0432 L/kg/h, mas pode variar amplamente de acordo com as comedicações utilizadas (de 0,0169 quando associado ao VPA a 0,1013 L/kg/h quando associada a PHT (WEINTRAUB et al., 2005).
Tipo de Farmacocinética	Linear (PERUCCA, 1996)
Metabolização	Glicuronidação hepática, pela uridina-difosfato-glicuronosil-transferase 1A4 ou UGT1A4. Pequena porção pela UGT2B7 (REINSBERGER; DORN; KRÄMER, 2008).
Excreção	Aproximadamente 94% é eliminada pela urina, sendo 10% como forma inalterada, 76% como 2-N-glucuronide (principal metabólito inativo), 10% como 5-N-glucuronide e o restante como metabólitos menores (RAMBECK, WOLF, 1993).

UGT: uridina-difosfato-glicuronosil-transferase; VPA: Valproato; PHT: Fenitoína

Apesar da LTG possuir uma farmacocinética linear, na prática clínica a concentração plasmática apresenta ampla variabilidade interindividual, exigindo muitas vezes a necessidade de monitorização terapêutica. Em voluntários expostos às doses múltiplas, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) permaneceu inalterada durante sete dias, indicando que a LTG não provoca autoindução. A LTG não interfere sobre o metabolismo de outros FAE, embora seu *clearance* possa ser alterado pela administração concomitante de outros medicamentos, principalmente os que inibem ou induzem a glicuronidação hepática (JOHANNESSEN; LANDMARK, 2010).

Os FAE indutores enzimáticos como CBZ, PHT e PB aumentam o *clearance* da LTG, podendo reduzir sua $t_{1/2\beta}$ para 15 horas. O VPA age de forma a reduzir o *clearance* da LTG, consequentemente aumentando sua concentração plasmática em até 200% e sua $t_{1/2\beta}$ para até 60 horas via inibição de UGT1A4. (JAWAD et al., 1987; PERUCCA, 1996; JOHANNESSEN; LANDMARK, 2010).

Além das possíveis interações farmacocinéticas entre LTG e outros FAE, é relevante destacar as interações com as outras classes farmacológicas. O uso concomitante de LTG com estrogênios causa redução de 40 a 65% na concentração plasmática do FAE devido à indução da UGT1A4 provocada pelo hormônio. Essa alteração dificulta o controle das crises em mulheres em uso de contraceptivos orais, exigindo aumento da dose diária de LTG (RAMBECK; WOLF, 1993; PERUCCA, 2000; SIDHU et al., 2005; CONTIN et al., 2006; JOHANNESSEN, TOMSON, 2006; YAMAMOTO et al., 2012). Por outro lado, a concentração plasmática de LTG é aumentada quando associada a alguns antipsicóticos (haloperidol, risperidona, clorpromazina e clomipramina), antidepressivos (sertralina) e antimicrobianos (claritromicina, eritromicina, rifampicina e isoniazida) por estes serem fortes inibidores da glicuronidação hepática (RAMBECK; WOLF, 1993; JOHANNESSEN; LANDMARK, 2010; PERUCCA; TOMSON, 2011).

Além desses fatores relacionados à farmacoterapia, há outras condições clínicas, fisiológicas, fisiopatológicas e até sociodemográficas que interferem na concentração plasmática de LTG. O *clearance* de LTG tende a reduzir com o avanço da idade, podendo reduzir em até 30% (PUNYAWUDHO et al., 2008; LANDMARK et al., 2012) e durante a gestação os valores deste parâmetro farmacocinético aumenta. Em relação às condições fisiopatológicas, nos pacientes com cirrose hepática e insuficiência renal a $t_{1/2\beta}$ da LTG pode aumentar para 110 e 50 horas,

respectivamente (PATSALOS et al., 2008; BENTUÉ-FERRER; TRIBUT; VERDIER, 2010).

Quando se analisa influência sociodemográficas, observa-se que em pacientes da raça branca o *clearance* de LTG é superior quando comparado aos negros (PENNELL et al., 2008). Em relação aos hábitos de vida, observa-se que a nicotina pode reduzir a concentração plasmática da LTG, de forma discreta, devido à indução da enzima UGT2B7, visto que parte da LTG biodisponível é metabolizada por esta enzima (REINSBERGER; DORN; KRÄMER, 2008).

Outro fator que tem sido estudado nos últimos anos e que demonstrou significativa influência sobre a concentração plasmática de LTG é o polimorfismo da UGT1A4, principal via de metabolização da LTG. Indivíduos portadores do alelo heterozigoto para o nucleotídeo L48V tendem a apresentarem redução na concentração plasmática de LTG (BLANCA et al., 2010; GULCEBI et al., 2011, LÓPES et al., 2011).

A influência destes fatores previamente descritos pode alterar a concentração plasmática da LTG gerando dificuldade no controle das crises epiléticas ou exacerbando as reações adversas, afetando de forma negativa a qualidade de vidas dos pacientes com epilepsia. Dessa forma, a análise da viabilidade e racionalidade da monitorização dos níveis plasmáticos de LTG para possível ajuste posológico torna-se uma necessidade emergente na prática clínica atual.

1.7. Monitorização Terapêutica na Epilepsia

Nas últimas décadas, a monitorização terapêutica dos FAE tem sido utilizada para melhoria do tratamento dos pacientes com epilepsia, pois este tipo de controle associado às observações clínicas tornam-se importantes ferramentas para a otimização da terapia farmacológica e, conseqüentemente, contribuem para a promoção do uso racional de medicamentos (JOHANNESSEN et al., 2003; RIVAS et al., 2008).

Apesar da individualização do tratamento ser essencial no manejo da epilepsia, a identificação da dose ideal em termos puramente clínico pode ser difícil, devido a três razões principais: (1) o tratamento com FAE é profilático e as crises ocorrem em intervalos irregulares, isso dificulta a determinação da dose prescrita

necessária para obtenção do controle das crises a longo prazo; (2) os sinais e sintomas clínicos de toxicidade do FAE podem ser leves, ou de difícil identificação; (3) não há marcadores laboratoriais diretos para eficácia clínica ou para as manifestações mais comuns de toxicidade dos FAE (PATSALOS et al., 2008).

A monitorização terapêutica visa aperfeiçoar o tratamento farmacológico, obtendo melhor controle das crises com a menor incidência possível de eventos adversos, além de permitir avaliar a adesão ao tratamento e os efeitos das possíveis interações entre os fármacos. Para isso é preciso partir do pressuposto que o efeito clínico se correlaciona com a concentração plasmática do fármaco (PATSALOS et al., 2008). Nesse sentido, a literatura não é suficientemente clara sobre a necessidade de monitorização da LTG. Alguns autores afirmam que o monitoramento de rotina da LTG não é indicado, mas esta recomendação tem sido criticada por outros autores, principalmente devido à ampla variação na concentração plasmática interindividual, especialmente quando utilizam outros FAE concomitantemente, ou na presença de alguma comorbidade hepática ou renal (PERUCCA, 2000).

Apesar das evidências de que a concentração plasmática da LTG, quando administrada em voluntários sadios que não utilizam nenhum medicamento concomitante, aumenta linearmente com a dose, ainda não há relação clara entre a resposta clínica e a concentração de LTG (BESAG, 1998). Contudo, as evidências recentes tem demonstrado que a incidência de toxicidade aumenta significativamente com concentrações plasmáticas acima do limite superior recomendado (15 mg/L) (PATSALOS et al., 2008).

Várias características da LTG sugerem que sua utilização pode ser otimizada com a monitorização terapêutica, pois esse fármaco apresenta grande variação interindividual (dose *versus* concentração plasmática), e elevada possibilidade de alterações significativas na concentração plasmática devido aos diversos fatores previamente citados que influenciam a concentração plasmática deste FAE, tais como idade, gestação e interações medicamentosas (PATSALOS et al., 2008; BENTUÉ-FERRER; TRIBUT; VERDIER, 2010).

A variação na farmacocinética da LTG provocada pelos fatores apresentados anteriormente sugere que este seja um fármaco indicado para o monitoramento terapêutico individualizado (JOHANNESSEN, TOMSON, 2006). Diante desses fatores que modificam a concentração plasmática da LTG, torna-se necessário

mapear e conhecer os níveis séricos dos pacientes com epilepsia que utilizam a LTG, buscando correlacionar esses valores com seus efeitos clínicos (BENTUÉ-FERRER; TRIBUT; VERDIER, 2010).

Os estudos populacionais de farmacocinética permitem identificar os fatores relacionados com a alteração da concentração plasmática, e quando esses provocam alterações significativas no efeito terapêutico do fármaco a dose pode ser modificada de forma individualizada para os pacientes. Além disso, os estudos populacionais relacionados à farmacocinética da LTG são escassos e há muita controvérsia com relação à necessidade de monitorização desse FAE, diante disso torna-se necessário a investigação sobre os fatores associados à alteração na concentração plasmática da LTG e aos efeitos dessas alterações na prática clínica, sobretudo em pacientes com epilepsia refratária que normalmente estão expostos à associação de dois ou mais FAE (KHINCHI et al., 2008; RIVAS et al., 2008).

Outro fator que evidencia a necessidade de monitorização da concentração plasmática de LTG no âmbito do sistema público de saúde é a intercambialidade terapêutica que ocorre devido à forma de aquisição dos medicamentos preconizada pela legislação federal brasileira (BRASIL, 1993), visto que a aquisição de medicamentos no SUS se dá por meio de processo licitatório, onde os vencedores geralmente alteram a cada licitação realizada, fazendo com que o paciente receba, a cada período, medicamentos fabricados por diferentes laboratórios farmacêuticos durante o tratamento, o que pode alterar a concentração plasmática da LTG e o controle das crises epilêpticas, conforme evidenciado no estudo realizado por Girolineto e colaboradores (2010).

Isso evidencia a relevância desse trabalho científico, frente à necessidade de melhoria da qualidade de vida do paciente com epilepsia refratária, que depende principalmente da habilidade da equipe de saúde em encontrar um tratamento farmacológico eficaz, conseguindo respostas clínicas satisfatórias com a utilização das menores doses possíveis de FAE, e consequentemente reduzindo a ocorrência das reações adversas (GILLIAM et al., 2004; PERUCCA; KWAN, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar o perfil sociodemográfico, farmacoepidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP (HC-FMRP), bem como verificar a racionalidade da monitorização terapêutica da LTG.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar o perfil farmacoepidemiológico dos pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG;
- Avaliar as concentrações plasmáticas da LTG correlacionando esses resultados com as doses prescritas, a frequência de crises epiléticas, a presença de eventos adversos, a adesão ao tratamento medicamentoso e ao peso corporal dos pacientes.
- Avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso e analisar a associação com a concentração plasmática, com o número de FAE utilizados, com a presença de comorbidades e a frequência de crises epiléticas;
- Analisar a associação entre o método indireto de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso (Morisky-Green) e o método direto de monitorização terapêutica da LTG;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária e verificar a associação com os eventos adversos identificados;
- Analisar e comparar a associação entre os registros de eventos adversos no prontuário médico e os eventos adversos identificados por meio de um questionário estruturado;

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Delineamento e local do estudo

O estudo foi realizado junto ao Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), o qual se localiza no município de Ribeirão Preto-SP.

O HCFMRP-USP é um hospital de referência para atendimentos de alta complexidade, o qual atende usuários de municípios da região, de outros Estados e países, e dispõe de três unidades gerais de atendimentos: o HC-Campus, o Hemocentro e a Unidade de Emergência, que fica situada na área central da cidade. Este complexo hospitalar realiza diariamente cerca de 2500 consultas, 60 cirurgias, 90 internações e aproximadamente 6 mil exames laboratoriais. Devido às suas características de hospital de referência para atendimentos complexos, os atendimentos não são restritos para pacientes de Ribeirão Preto e região, sendo atendidos pacientes provenientes de vários estados brasileiros (HC-FMRP-USP, 2013).

O AEDC constitui uma das unidades de atendimento ambulatorial e esta localizado no HC-Campus. Esta unidade atende exclusivamente pacientes com idade igual ou superior a 18 anos de idade que possuem epilepsia refratária. O atendimento nesta unidade é realizado semanalmente, todas as quartas-feiras no período vespertino, sendo atendido em média 45 pacientes/dia (informação pessoal) [¹].

3.2 Classificação e população do estudo

Este estudo de caráter observacional e transversal foi realizado com os pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de LTG. Foram convidados todos os pacientes acompanhados pelo AEDC e que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: (i) Idade igual ou superior a 18 anos; (ii) Diagnóstico de epilepsia refratária; (iii) Em uso de LTG, em mono ou politerapia, pelo menos por dez dias

¹ CIREP - HCFMRP. Informações. Mensagem recebida por andrebaltoni@yahoo.com.br em 06 de fevereiro de 2012

(período necessário para garantir que as concentrações plasmáticas da LTG estejam no estado de equilíbrio e (iv) Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão utilizados foram: (i) gestantes; (ii) pacientes com evidências de patologia hepática e renal; (iii) pacientes com contatos telefônicos inexistentes e (iv) paciente com concentração plasmática de LTG não detectável .

A seleção dos pacientes foi realizada no período de 02 de maio de 2011 a 30 de abril de 2012, sendo que, as dificuldades relacionadas ao reduzido número de pacientes que atendessem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos e as dificuldades inerentes à aceitação em participar da pesquisa inviabilizou a utilização de uma amostragem sistemática e/ou plano particular de amostragem.

Dessa forma, o tamanho da amostra foi determinado por amostragem não probabilística de conveniência (MEDRONHO et al., 2003), sendo que a quantidade de pacientes incluída no estudo foi definida por saturação dos convites. Os convites para inclusão foram realizados até o momento em que os pacientes a serem convidados já haviam sido incluídos na pesquisa ou já haviam recusado o convite, sendo que a saturação ocorreu 12 meses após a inclusão do primeiro paciente. A identificação destes pacientes foi realizada por meio do banco de dados de recusas construído durante a realização da pesquisa.

3.3. Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, na 314ª reunião ordinária realizada em 08/11/2010, cujo número do processo é 8791/2010 (Anexo 1).

3.4. Protocolo experimental

A identificação dos pacientes com consultas médicas agendadas no AEDC foi realizada através da planilha de controle da equipe de enfermagem, localizada no balcão 3 dos ambulatórios do HCFMRP-USP. Posteriormente, com o número de registro individual dos pacientes, foi possível identificar os usuários de LTG, assim

como seu contato telefônico, utilizando o banco de dados do sistema de prescrição eletrônica do HCFMRP-USP. O convite para participação no estudo foi realizado através de contato telefônico aproximadamente uma semana antes da consulta médica. Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram orientados com relação à coleta de sangue, que seria realizada pela equipe de enfermagem anterior a consulta médica. As orientações fornecidas aos pacientes para realização da coleta de sangue (monitorização terapêutica) foram jejum de 8 horas, horário da coleta (entre 6:30 e 9:00 horas), utilizar o(s) medicamento(s) somente após a coleta de sangue (para obter a concentração plasmática no vale). Além disso, foram orientados sobre o preenchimento dos instrumentos de pesquisa que seriam aplicados por um dos dois pesquisadores do estudo, os quais foram treinados e capacitados para evitar possíveis vieses de coletas (Figura 2).

Após a coleta de sangue e o preenchimento dos questionários, realizou-se a análise dos prontuários médicos para obtenção de informações clínicas e laboratoriais, descritas posteriormente.

Figura 2. Fluxograma de inclusão e coleta de informações dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

*Orientações fornecidas aos pacientes para realização da coleta de sangue (monitorização terapêutica): jejum de 8 horas, horário da coleta (entre 6:30 e 9:00 h), utilizar o(s) medicamento(s) somente após a coleta de sangue (para obter a concentração plasmática no vale).

3.5. Variáveis do estudo

A coleta das variáveis sociodemográficas, clínicas, farmacoepidemiológicas e laboratoriais foi realizada nos prontuários médicos, no banco de dados eletrônico do HCFMRP-USP ou através dos instrumentos preenchidos durante o atendimento farmacêutico.

3.5.1. Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas de interesse foram:

- Idade: coletada junto ao banco de dados eletrônico do HCFMRP-USP e confirmada durante a entrevista com o paciente;
- Gênero: coletada junto ao banco de dados eletrônico do HCFMRP-USP;
- Peso corporal: obtida durante a análise do prontuário do paciente. Foi considerada a medida realizada no dia da entrevista. Quando indisponível nesta data, utilizou-se o peso corporal registrado em data mais próxima da coleta de informações.

3.5.2. Variáveis Clínicas

Para obtenção de dados clínicos utilizou-se fontes de informações primárias (questionários padronizados e validados) e secundárias (registros em prontuários médicos). As informações obtidas por meio de fontes primárias foram:

- Eventos adversos aos medicamentos segundo o questionário *Adverse Events Profile Questionnaire* (AEP) (Anexo 2). O AEP foi desenvolvido para se avaliar quantitativamente os eventos adversos dos FAE mais frequentemente referidos pelos pacientes (BAKER et al., 1997), sendo validado no Brasil por Martins et al (2011). Este questionário possui 19 itens que correspondem a diferentes eventos adversos, sendo dificuldade de equilíbrio, cansaço, inquietação, agressividade, nervosismo e/ou agitação, dor de cabeça, perda de cabelo, problemas de pele, diplopia ou ambliopia, embrulho no estômago, problemas na boca ou gengiva, tremor nas mãos, ganho de peso, tontura, sonolência, depressão, problemas de memória, perturbações do sono, dificuldade para pensar de modo claro e dificuldade para falar. Cada um desses itens apresenta uma escala que varia de um a quatro pontos para os escores da frequência dos eventos adversos (1 =

nunca; 2 = raramente; 3 = algumas vezes; 4 = sempre ou frequentemente) (GILLIAM et al., 2004). O escore total varia de 19 a 76 pontos, sendo que valores maiores refletem maior frequência de eventos adversos.

Frente à diversidade de conceitos existentes relacionados aos efeitos indesejados dos medicamentos, é relevante destacar que no presente estudo serão avaliados os eventos adversos aos medicamentos, que é considerado “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” (OMS, 2002). Segundo a RDC 04/09, as suspeitas de reações adversas aos medicamentos e as intoxicações relacionadas aos medicamentos estão incluídas deste conceito (BRASIL, 2009b). Portanto este é o conceito mais adequado aos objetivos e às metodologias a serem utilizados no estudo para identificação dos efeitos indesejados dos medicamentos.

- Qualidade de vida segundo o questionário *Quality of Life in Epilepsy-31* (Qolie-31) (Anexo 3). O Qolie-31 é um instrumento específico e estruturado para a avaliação da qualidade de vida em pacientes com epilepsia, sendo a escala mais utilizada mundialmente, tendo sido traduzido e validado para o francês, alemão, espanhol, italiano e para português do Brasil por Da Silva et al (2007). O questionário inclui um item sobre o estado de saúde geral e 30 itens subdivididos em sete domínios: preocupação com as crises (cinco itens), bem-estar emocional (cinco itens), energia/fadiga (quatro itens), funcionamento social (cinco itens), funcionamento cognitivo (seis itens), eventos adversos dos medicamentos (três itens) e qualidade de vida em geral (dois itens). O paciente deve respondê-lo com base na percepção da sua qualidade de vida nas últimas quatro semanas. O escore total varia de zero a 100 pontos, sendo que os valores maiores refletem melhor qualidade de vida.

É importante ressaltar que este questionário possui questões complexas, sendo que na maioria das vezes torna-se difícil obter respostas fidedignas, sobretudo de pacientes com comorbidades cognitivas. Sendo assim, os instrumentos respondidos de forma incompleta e os que tiveram respostas influenciadas pelo cuidador/acompanhante foram excluídos da análise dos resultados para se evitar vieses de informação.

• Adesão ao do tratamento medicamentoso segundo o teste de Morisky-Green (MORISKY et al., 1986) (Anexo 4). O teste de Morisky-Green é um método indireto utilizado para avaliar a adesão à farmacoterapia prescrita. O teste contém quatro perguntas, cujas respostas apresentam duas alternativas (sim ou não). A pontuação consiste em um ponto para respostas “não” e zero ponto para resposta “sim”. O escore total varia de zero a quatro pontos, sendo que valores maiores refletem melhor grau de adesão a farmacoterapia (MORISKY et al., 1986; SHALANSKY et al., 2004). Além disso, este instrumento permite dividir a adesão em duas categorias, visto que as duas primeiras questões avaliam a não adesão não intencional, enquanto que as questões três e quatro avaliam a não adesão intencional (SEWITCH et al., 2003).

Sabendo-se das diferenças conceituais entre os diversos termos existentes na literatura que remetem a adesão ao tratamento farmacológico (OBRELI-NETO et al., 2012), vale destacar, que no presente estudo foi considerado aderente o paciente com pontuação máxima no teste de Morisky-Green.

Para obtenção das demais informações clínicas utilizou-se as fontes secundárias (registros dos prontuários médicos). Dessa forma, foram coletadas as seguintes variáveis:

- Diagnóstico da epilepsia contendo tipo de crise e síndrome epiléptica;
- Frequência de crises epiléticas;
- Exame físico e neurológico (eletroencefalograma);
- Comorbidades médicas;
- Evidências de alterações de função hepática e renal (alterações nos exames de uréia, creatinina e transaminases hepáticas);
- Eventos adversos.

3.5.3. Variáveis farmacoepidemiológicas

As variáveis farmacoepidemiológicas coletadas foram:

- Tratamento farmacológico prescrito (medicamentos e posologia): esta informação foi obtida junto ao prontuário médico do paciente e confirmada durante a entrevista;
- Presença de fármacos indutores e inibidores do metabolismo da LTG. Para a análise descritiva e analítica, os medicamentos utilizados pelos entrevistados foram categorizados em quatro grupos (JOHANNESSEN, LANDMARK, 2010):

1. Monoterapia: Pacientes que utilizam apenas LTG ou FAEs que não interferem na concentração plasmática de LTG (benzodiazepínicos, TPM $\leq$ 200 mg / dia, OXC, GBP e VGB);
 2. Indutores: Pacientes em uso de LTG juntamente com fármacos indutores enzimáticos (CBZ, PHT, PB e TPM $>$ 200 mg/dia);
 3. Inibidores: Pacientes em uso de LTG juntamente com fármacos inibidores enzimáticos (VPA);
 4. Indutores + Inibidores: Pacientes em uso de indutores e inibidores enzimáticos concomitantemente.
- Comparação entre os esquemas terapêuticos: analisou-se o “*drug load*” de cada paciente, que corresponde à análise da discrepância entre a Dose Diária Prescrita (PDD) e a Dose Diária Definida (DDD) pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012).

A DDD é a dose diária média de manutenção utilizada para o tratamento de sua indicação principal, sendo que a PDD é a dose diária de um fármaco que é prescrita ao paciente. Enquanto que a DDD é uma dose fixa definida pela OMS, a PDD é definida pelo prescritor, podendo variar de acordo com a necessidade clínica de cada paciente, respeitando os intervalos terapêuticos (OMS, 2003b). O valor da DDD de cada fármaco pode ser consultado no site da OMS, o qual encontra-se disponível em <http://www.whocc.no/atcddd> (OMS, 2012). A DDD dos FAE estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Doses Diárias Definidas (DDD) dos fármacos antiepiléticos (FAE) segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012).

Fármaco	DDD (mg)	Fármaco	DDD (mg)
Carbamazepina	1000	Oxcarbazepina	1000
Clobazam	20	Pregabalina	300
Clonazepam	08	Primidona	1250
Diazepam	10	Tiagabina	30
Etossuximida	1250	Topiramato	300
Fenitoína	300	Valproato	1500
Fenobarbital	100	Vigabatrina	2000
Gabapentina	1800	Zonisamida	200
Lamotrigina	300		

A relação entre estas duas variáveis é útil quando se pretende analisar o perfil de consumo de medicamentos, uma vez que a análise da discrepância substancial entre PDD e DDD contribui na estimativa da complexidade do esquema terapêutico de determinada morbididade, o qual deve ser considerado em estudos de utilização de medicamentos (OMS, 2003b).

O cálculo desta relação é realizado por meio da razão entre a PDD e a DDD. Por exemplo, se um paciente utiliza 600mg/dia de LTG e sabendo-se que a DDD da LTG é de 300 mg/dia, a relação PDD/DDD é igual a 2 ($=600/300$). Em adição, se o paciente utilizar outro(s) FAE, o valor PDD/DDD total é calculado através da soma dos valores das relações PDD/DDD de cada FAE utilizado.

3.5.4. Variáveis laboratoriais

As variáveis laboratoriais analisadas no estudo foram os resultados da monitorização terapêutica da LTG e dos FAE de primeira geração.

- Monitorização terapêutica da LTG: foi realizada no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP), que é um centro colaborador do AEDC. Para esta monitorização utilizou-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), segundo as condições validadas por Barbosa e Mídio (2000). Os recursos financeiros necessários para esta monitorização foram custeados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq) por meio do edital n°. 014/2010 – Universal.

- Monitorização terapêutica dos FAE de primeira geração (CBZ, VPA, PHT e PB): foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP-USP, utilizando-se o método de Imunofluorescência Polarizada (IFP).

Todas as amostras foram coletadas no dia da consulta médica, no período da manhã, em jejum de 8h, antes do paciente receber a primeira dose diária (concentração na região de vale). Os valores de referência utilizados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de referência da concentração plasmática dos fármacos antiepilépticos (PATSALOS et al., 2008).

Fármaco	Valores de Referências	
	(mg/L)	(mmol/L)
Carbamazepina	04 – 12	20 - 50
Fenitoína	10 – 20	40 - 80
Fenobarbital	10 – 40	50-130
Lamotrigina	2,5 – 15	10 - 60
Valproato	50 – 100	300 - 700

3.6. Análise estatística

A parte analítica do estudo foi realizada para testar a associação entre as variáveis clínicas, demográficas, farmacoepidemiológicas e laboratoriais. Para a realização da análise estatística as variáveis foram categorizadas, sendo que para as variáveis contínuas utilizou-se a mediana dos valores obtidos como ponto de corte, exceto para variáveis que apresentam valores com alguma representação na prática clínica, como o AEP, em que valores iguais ou superiores a 45 pontos é um indicador de toxicidade, necessitando de possível intervenção do clínico (GILLIAM et al., 2004) (Tabela 4).

A análise de covariância (ANCOVA) com ajustes para o gênero, idade e peso corporal foi utilizada para comparação das médias da concentração plasmática de LTG entre esquemas terapêuticos designados na Tabela 4. As comparações pareadas foram realizadas utilizando a correção de *Bonferroni*. Grupos com tamanho amostral reduzido ($n \leq 2$) não foram incluídos na comparação, devido à ausência de representatividade. Além disso, a ANCOVA permitiu a comparação entre as médias de concentração plasmática de LTG dos diferentes esquemas terapêuticos versus os escores AEP.

O modelo múltiplo de regressão linear foi utilizado para verificar a associação entre a concentração plasmática de LTG (variável dependente do estudo) e as variáveis independentes de interesse, como idade, peso corporal, dose de LTG (mg/kg/dia), frequência de crises epiléticas, escore AEP, escore de Morisky-Green (adesão a farmacoterapia) e registro de evento adverso no prontuário médico. Esta

análise foi realizada considerando todas as concentrações plasmáticas deste estudo e também foi realizada separadamente considerando apenas o grupo dos indutores enzimáticos. O reduzido tamanho amostral dos demais esquemas terapêuticos (monoterapia, inibidores e indutores + inibidores) inviabilizou a realização de análises separadas por grupos. A variável dependente foi convertida em uma escala de logaritmos com base 10 para que os resíduos atendessem ao pressuposto de normalidade.

Tabela 4. Categorias das variáveis do estudo utilizadas para a análise estatística.

Variável	Categorias estabelecidas
Esquema farmacoterapêutico	Monoterapia* Indutor Inibidor Indutor + Inibidor
Dose diária de LTG	<500 mg/dia ≥ 500 mg/dia
Dose de LTG ajustada por peso corporal	< 5,0 mg/Kg/dia ≥ 5,0 mg/kg/dia (dose máxima recomendada em monoterapia ou em uso de VPA)
Frequência de crises epiléticas	≤ 1,0 crise/mês > 1,0 crises/mês
Escore AEP	< 45 pontos ≥ 45 pontos (Valor considerado relevante para possível intervenção)
Idade do paciente (anos)	< mediana da idade ≥ mediana da idade
Peso corporal do paciente (Kg)	< mediana do peso corporal ≥ mediana do peso corporal
Escore de Morisky-Green (Adesão a farmacoterapia)	Aderente (4 pontos) Não aderente (0 a 3 pontos)
Registro de evento adverso no prontuário	Sim Não
Concentração plasmática de LTG (para analisar associação com Morisky-Green)	< 2,5 mg/L ≥ 2,5 mg/L (Limite inferior de referência)
Concentração plasmática de LTG (para analisar associação com eventos adversos)	Abaixo do intervalo terapêutico (< 2,5 mg/L) Dentro do intervalo terapêutico (2,5 a 15,0 mg/L) Acima do intervalo terapêutico (> 15,0 mg/L)
Número de FAE total utilizado	= 1 FAE/dia > 1 FAE/dia
Presença de comorbidades	Sim Não
Utilização de farmacoterapia para outras comorbidades	Sim Não
PDD/DDD total	< mediana ≥ mediana

*Monoterapia neste caso se refere à ausência de indutores e/ou inibidores enzimáticos que poderiam interferir sobre a concentração plasmática de lamotrigina; LTG: lamotrigina; VPA: valproato; AEP: *Adverse Events Profile*; FAE: Fármaco antiepilético; PDD: Dose Diária Prescrita; DDD: Dose Diária Definida.

Este modelo de regressão também foi utilizado para analisar a associação entre a PDD/DDD total (fixada como variável dependente) e as variáveis independentes de interesse, como idade, peso corporal, escore AEP e registro de evento adverso no prontuário médico. Os coeficientes de determinação (R^2) foram obtidos através da razão entre a soma de quadrados da regressão e a soma de quadrados total, e este valor mensura o percentual da variabilidade da variável dependente explicada pelo conjunto de variáveis independentes inseridas no modelo.

Para analisar a associação entre o registro de evento adverso no prontuário médico com o escore AEP e a PDD/DDD total, realizou-se o teste t de Student. Além disso, este teste também foi utilizado para verificar a associação entre o registro de evento adverso no prontuário médico e os escores do Qolie-31.

O teste exato de Fisher é útil quando se objetiva testar a associação entre duas variáveis de natureza qualitativa. Para realização do teste exato de Fisher, todas as variáveis quantitativas foram transformadas em variáveis nominais. Este teste foi utilizado para a análise da associação entre o escore de Morisky-Green e as variáveis de interesse (número total de FAE utilizado, concentração plasmática de LTG [mg/L], presença de comorbidades, utilização de farmacoterapia para outras comorbidades, PDD/DDD total e frequência de crises epiléticas). Além disso, foi utilizado para a análise da associação entre a presença de registro de evento adverso no prontuário médico e os grupos de pacientes com concentração plasmática de LTG abaixo, acima e no intervalo terapêutico de referência recomendado (2,5 a 15 mg/L).

Para analisar a associação entre os escores AEP, os escores do Qolie-31 e relação PPD/DDD total realizou-se o teste de Correlação de Pearson. O modelo de Poisson, com ajuste para superdispersão dos dados, foi utilizado para analisar a associação entre o número total de FAE utilizados e as seguintes variáveis de interesse: registro de evento adverso no prontuário médico, escore AEP, escore do Qolie-31 e frequência de crises epiléticas. Este modelo é útil quando a variável dependente é de natureza quantitativa discreta (dados de contagem), não sendo conveniente considerá-las de distribuição normal.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SAS (*Statistical Analysis System*), versão 9.2, e o software R, versão 2.15.3. Para testar as hipóteses o nível de significância foi fixado em $\alpha = 0,05$, e intervalo de confiança de 95%.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Pacientes incluídos no estudo

No presente estudo foram identificados 840 pacientes que foram atendidos no AEDC nos dias em que foram realizadas as entrevistas, sendo que 341 pacientes utilizavam LTG, dentre estes 82 aceitaram a participar do estudo, sendo sete pacientes excluídos por não estar com a concentração plasmática de LTG no estado de equilíbrio e/ou pela não detecção de LTG no plasma, dessa forma, ao final do estudo foram incluídos 75 pacientes.

Conforme recomendado pela iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (MALTA et al., 2010), o diagrama de fluxo a seguir demonstra a inclusão dos pacientes no estudo (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de fluxo de inclusão dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (AEDC: Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle).

Diante deste método utilizado para seleção dos pacientes é relevante destacar que é característico de estudos transversais a determinação da população por método orientado pelo acaso, que muitas vezes é influenciado por critérios geográficos, políticos e administrativos, sobretudo quando se trabalha com uma população específica de um determinado serviço de saúde (KLEIN; BLOCH, 2006). Neste estudo essas questões interferiram de forma direta na determinação e formação da amostra, visto que muitos pacientes ficaram inviabilizados em participar da pesquisa devido a questões geográficas, políticas e/ou administrativas, tal como dependência de disponibilidade de transporte coletivo do SUS.

Apesar do potencial viés de seleção da amostragem não probabilística por conveniência, este é um tipo de amostragem indicada para descrição e caracterização de um grupo de estudo específico em que os elementos da amostra são pacientes voluntários em participar de determinada experiência, como pacientes de clínicas, hospitais e consultórios médicos respondentes a um questionário ou formulário (MEDRONHO et al., 2003). Ademais, estes tipos de estudos transversais permitem a análise de prevalência e associações para geração de hipóteses (PASSOS; RUFFINO-NETO, 2005; KLEIN; BLOCH, 2006).

4.2. Características clínicas e sociodemográficos dos pacientes

A população do estudo apresenta predomínio de adultos entre 18 e 60 anos (97%) e homens (53%). Em média o peso corporal dos pacientes foi de 74 Kg, variando de 48 a 145 kg (Tabela 5). Analisando os parâmetros dos quatro grupos formados, de acordo com as comediações utilizadas observa-se que os grupos de pacientes apresentaram médias de idade e de peso corporal semelhantes, isso torna um fator favorável para as análises do presente estudo, visto que estas variáveis sociodemográficas podem interferir em parâmetros farmacocinéticos da LTG (LANDMARK et al., 2012), dessa forma reduz-se a possibilidade de influências de variáveis de confundimento durante a análise e interpretação dos resultados (FABBRO, 2005).

Tabela 5. Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Variável	Indutor	Inibidor	Monoterapia**	Indutor + Inibidor
Quantidade de pacientes	57	05	10	03
Número de adultos/idosos*	55/02	05/00	10/00	03/00
Sexo masculino, n (%)	31 (54%)	03 (60%)	04 (40%)	02 (67%)
Idade (anos), média (DP)	37,5 (10,6)	31,4 (9,3)	40,2 (14,3)	41,7 (3,2)
Peso corporal (kg), média (DP)	74,3 (16,9)	68,9 (10,4)	72,8 (23,8)	71,8 (9,5)
Comorbidades, n (%)	20 (35%)	02 (40%)	05 (50%)	01 (33%)

* adultos: 18-59 anos; idosos: ≥ 60 anos; ** Monoterapia, neste caso, refere-se à ausência de indutores ou inibidores enzimáticos. DP: Desvio padrão

Em se tratando da etiologia da epilepsia verificou-se maior prevalência de esclerose mesial temporal (28%) e epilepsia por causas desconhecidas (27%). O tipo de síndrome epiléptica mais prevalente foi a focal sintomática (69%), seguida de focal criptogênica (23%), indeterminada (7%) e generalizada indeterminada (1%). Em relação aos tipos de crises, a maior prevalência foi de crises do tipo parciais complexas (64%) e crises tônicas (17%). A elevada prevalência de epilepsia focal sintomática pode ser justificada pela indicação clínica principal da LTG, visto que este FAE é uma das primeiras opções de escolha no tratamento deste tipo de epilepsia (BETTING et al, 2003).

Em relação às alterações dos exames físicos e neurológicos, foi observado que 8% e 16% dos pacientes apresentaram alterações, respectivamente, sendo que, dentre as alterações neurológicas o bradipsiquismo foi a mais prevalente (5,3%). Em relação às comorbidades, as mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (10,7%), distúrbios psiquiátricos em geral (9,3%) e depressão (8,0%). A elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas nos pacientes com epilepsia refratária também foi observada em um estudo realizado com 490 pacientes neste mesmo centro de epilepsia, onde foram identificados que 40% dos pacientes diagnosticados com este tipo de epilepsia apresentaram algum tipo de comorbidade psiquiátrica (DALMAGRO et al., 2012).

Apesar das comorbidades psiquiátricas serem prevalentes em pacientes com epilepsia, é relevante destacar que a associação de causalidade entre estas doenças ainda permanece controversa na literatura. Estudos observacionais

demonstram que estas comorbidades são mais prevalentes em pacientes com epilepsia refratária de lobo temporal (BRAGATTI et al., 2011).

Atualmente há diversas hipóteses que tentam justificar a controversa existente sobre esta possível associação causal entre a epilepsia e as comorbidades psiquiátricas, dentre elas destaca-se as diferenças populacionais e os métodos utilizados para avaliar a presença de comorbidades. Outro fator que tem sido discutido na tentativa de se estabelecer relações causais é o polimorfismo do gene dos receptores de serotonina. Entretanto é relevante considerar que mesmo diante destas hipóteses, observa-se que na atualidade, as evidências sobre esta associação ainda não são consistentes e novos estudos serão necessários para análise desta possível associação (SCHENKEL et al., 2012).

4.3. Perfil Farmacoepidemiológico

Em relação ao perfil farmacoepidemiológico dos pacientes incluídos no estudo observou-se que os pacientes utilizam de um a quatro FAE, sendo a média de 2,8 FAE/paciente. A politerapia (uso de dois ou mais FAE) foi identificada em 97% dos casos, sendo que a maioria (61%) utilizavam três fármacos, 24% utilizavam dois e 12% utilizavam quatro FAE para o tratamento da epilepsia refratária.

Estudos farmacoepidemiológicos realizados com pacientes que possuem diferentes tipos de epilepsia evidenciaram média inferior FAE/paciente/dia e apresentaram menor prevalência de uso de politerapia, variando de 18 a 45,7% (CHEN et al., 2000; HANSSENS et al., 2002; HASAN et al., 2010; LANDMARK et al., 2011). Esta elevada prevalência de politerapia (97%), identificada no presente estudo, pode estar associada à dificuldade e complexidade do regime terapêutico utilizado para tratar os pacientes com epilepsia refratária e à indisponibilidade, no Brasil, de novos FAE considerados efetivos para o tratamento da epilepsia refratária, como o levetiracetam (LEV).

Uma revisão sistemática realizada por Bodalia e colaboradores (2013) evidenciou que o LEV juntamente com o VPA e a GBP são os FAE que apresentam melhor relação eficácia/tolerabilidade em pacientes com epilepsia refratária do tipo focal (BODALIA et al., 2013). Um estudo observacional realizado com pacientes adultos com epilepsia refratária evidenciou redução na frequência de crises em aproximadamente 50% dos pacientes após o uso do levetiracetam (TANAKA; TANAKA, 2013), e quando

analisado em pacientes pediátricos também observou-se que 72,7% das crianças que iniciaram o uso de LEV responderam ao tratamento farmacológico de forma satisfatória (KANEMURA et al., 2013). Dessa forma, pode-se considerar que a ausência deste FAE no Brasil pode ser um fator limitante no controle das crises epiléticas e que favorece a maior prevalência de associações medicamentosas. Outro fator que corrobora com este número reduzido de opções terapêuticas disponíveis no Brasil é o limitado número de FAE identificado neste estudo (11) quando comparada com outros países (LANDMARK et al., 2007; MALERBA et al., 2010).

E ainda, frente a esta elevada prevalência de politerapia, é importante considerar que ensaios clínicos randomizados não evidenciaram que esquemas de politerapia sejam mais efetivos que monoterapias para controle das crises epiléticas (REYNOLDS; SHORVON, 1981; BEGHI et al., 2003). No entanto, a escolha entre a monoterapia ou politerapia é uma decisão que dependerá da resposta clínica individualizada e da anamnese clínica realizada junto a cada paciente.

Analisando os esquemas de politerapia do presente estudo, identificou-se que a CBZ e o CLB foram os fármacos com maior prevalência de uso, 67% e 65% respectivamente. Esse resultado corrobora com a elevada prevalência de pacientes com epilepsia do tipo focal, que é a indicação principal da CBZ e da LTG (Figura 4) (BETTING et al., 2003).

Figura 4. Fármacos antiepiléticos utilizados concomitantemente com a lamotrigina pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75) (PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; DZP: diazepam; VPA: valproato; CNZ: clonazepam; CLB: clobazam; VGB: vigabatrina; TPM: topiramato; OXC: oxcarbazepina).

Apesar da associação de LTG com CBZ ser comum na prática clínica, entre adultos e crianças (LANDMARK et al., 2011) é importante ressaltar que esses dois FAE apresentam semelhanças farmacodinâmicas, e por este motivo a racionalidade desta associação é questionada por alguns estudos. Além disso esta associação pode aumentar as chances de eventos adversos relacionados a neurotoxicidade, tais como sonolência, diplopia e ataxia (BRODIE; SILLS, 2011; STEPHEN; BRODIE, 2012). Entretanto, frente à dificuldade no controle das crises dos pacientes com epilepsia refratária e diante da ausência de outras opções terapêuticas disponíveis no Brasil esta associação torna-se, frequentemente, necessária.

Essas razões previamente discutidas podem refletir, também, sobre a elevada prevalência de uso do CLB (65%), visto que quando comparado com outros países, a prevalência de uso deste fármaco em pacientes com epilepsia é cerca de 4,5 vezes menor. Um estudo realizado na Noruega identificou que os benzodiazepínicos foram prescritos para apenas 14% dos pacientes com epilepsia (LANDMARK et al. 2007), em outro estudo realizado na Itália foi observado que a prevalência de uso de CLB em pacientes adultos com epilepsia refratária foi de 18% (MALERBA et al., 2010). Neste contexto é relevante destacar que o CLB é aprovado nos Estados Unidos para ser utilizado como adjuvante de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (FDA, 2013), todavia, este fármaco, há décadas, tem se demonstrado efetivo como farmacoterapia adjuntiva no tratamento dos diversos tipos de epilepsia refratária, especialmente em casos de crises parciais (GASTAUT; LOW, 1979; ALLEN, 1983).

A baixa prevalência de uso dos demais FAE pode estar associada à indicação de uso, custos, perfil farmacocinético, frequência e gravidade de eventos adversos. Por exemplo, a PHT, apesar de apresentar baixo custo e ser efetiva em casos de crises parciais, ela possui um perfil farmacocinético que dificulta o ajuste posológico na prática clínica, e, além disso, possui um amplo perfil de interações medicamentosas, inclusive com contraceptivos orais a base de estrogênio, além dos eventos adversos cognitivos e cosméticos (hirsutismo e hiperplasia gengival) que podem limitar o seu uso, principalmente em mulheres na idade fértil (SCHEINFELD, 2004).

Em relação à baixa prevalência de uso dos FAE de segunda geração (VGB, TPM e OXC) é relevante destacar que todos os FAE de segunda geração são indicados como terapia adjuntiva em pacientes adultos com epilepsia parcial

refratária (FRENCH et al. 2004), mas o custo destes ainda é considerado um fator limitante, o que dificulta o acesso a esses medicamentos. Nos estudos realizados nos últimos anos observa-se que a tendência mundial é aumentar a prevalência de prescrição dos FAE de segunda geração, devido ao perfil favorável de reações adversas e ao perfil farmacocinético (LANDMARK et al., 2007; SAVICA et al., 2007; ALACQUA et al., 2009).

Em relação às doses de LTG prescritas aos pacientes com epilepsia refratária, foi notado que a maioria dos pacientes (52%) utilizaram doses acima da DDD (300 mg/dia), sendo 500 mg/dia a dose com maior prevalência de uso (21,3%) (Figura 5). Esta prevalência de doses consideradas elevadas também pode estar associada à complexidade do tratamento farmacológico e pela dificuldade no controle das crises, situações clínicas comuns em pacientes com epilepsia refratária.

Figura 5. Doses de lamotrigina utilizadas pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Em se tratando do perfil farmacoepidemiológico dos fármacos indicados para o tratamento de outras morbidades, observou-se que o fármaco com maior prevalência de uso foi o haloperidol (9%), seguido do ácido fólico (8%), omeprazol (8%), sertralina (7%), captopril (5%), propranolol (5%) e amitriptilina (5%). O uso de antipsicóticos e antidepressivos é justificado pela elevada prevalência de pacientes com comorbidades psiquiátricas identificada no presente estudo, enquanto que a

suplementação com ácido fólico (5mg/dia) é recomendada em mulheres com epilepsia na idade fértil, visto que a deficiência de folato está associada aos defeitos de formação do tubo neural no feto, e os FAE possuem potencial adicional que aumentam estes riscos (HIRAMA et al., 2008).

A descrição destes fármacos de outras classes apresenta, de forma geral, o perfil das comedicações dos pacientes com epilepsia refratária, entretanto é importante destacar que a real prevalência de uso destes medicamentos pelos pacientes do presente estudo pode estar subnotificada, visto que durante a coleta de dados junto ao prontuário médico foi observado muitos casos de ausência de registros de fármacos em que o uso foi verbalizado pelo paciente durante a aplicação dos questionários. Sendo assim, a prevalência de uso destes fármacos pode ser superior aos valores identificados.

Enquanto que, por outro lado, o perfil de uso dos FAE e seus efeitos foram registrados de forma criteriosa. Com estes registros foi possível analisar as doses de todos os FAE prescritos, que foi utilizada para cálculo do “*drug load*”, relação PDD/DDD. Essa razão variou de 0,58 a 7,08, sendo a média de 3,41, valor semelhante a outros estudos realizados com pacientes que possuíam diagnóstico de epilepsia refratária (CANEVINI et al., 2010; ALEXANDRE JUNIOR et al., 2011). Essa média elevada do “*drug load*” pode ser justificada pela prevalência de pacientes em uso de politerapia (97%), visto que de acordo com Canevini e colaboradores (2010) os pacientes em uso de politerapia possuem “*drug load*” superior aos pacientes em uso de monoterapia ($3,1 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 0,5$, $p < 0.0001$). E esta relação tende a aumentar com o aumento do número de FAE acrescentado ao regime posológico, sendo $2,5 \pm 1,0$ em pacientes que utilizam dois FAE, $3,7 \pm 1,1$ em pacientes em uso de três FAE e $4,7 \pm 1,1$ em pacientes que utilizam quatro ou mais FAE. Estes resultados corroboram com a tendência observada no presente estudo (Figura 6).

Valores elevados do “*drug load*” podem ser considerados como indicadores indiretos de “*overtreatment*” (tratamento excessivo em epilepsia, caracterizado por doses elevadas e/ou politerapia desnecessária) (PERUCCA, 2002; ALEXANDRE JUNIOR et al., 2011). Dessa forma é relevante destacar a necessidade de avaliar a presença e a possibilidade de redução do “*overtreatment*” em pacientes com epilepsia refratária. Para isso é importante identificar os eventos adversos e

implementar programas educativos e medidas clínicas gerais que possibilitem a melhoria na qualidade de vida dos pacientes (ALEXANDRE JUNIOR et al., 2011).

Frente a esta necessidade de avaliar as possibilidades, as vantagens e as desvantagens de reduzir dose e/ou número de FAE utilizados, é importante ressaltar que, de acordo Canevini e colaboradores (2010), os valores elevados da relação PDD/DDD não estão associados ao aumento na incidência de eventos adversos. Esta evidência pode encorajar e subsidiar o clínico para utilização de dois ou mais FAE, desmistificando o receio em utilizar a politerapia em detrimento da prevalência de eventos adversos (CANEVINI et al., 2010).

Figura 6. Relação PDD/DDD total (Dose Diária Prescrita/ Dose Diária Definida) e a quantidade de fármacos prescritos aos pacientes adultos com epilepsia refratária (n=75).

Na prática clínica, além da relevância em se considerar as doses terapêuticas diárias, é importante, durante a definição do esquema posológico individual, analisar a dose prescrita de acordo com o peso corporal do paciente. No presente estudo a dose média de LTG utilizada pelos pacientes foi de 4,78 mg/kg/dia, variando de 0,57 a 11,29 mg/kg/dia (Tabela 6).

Tabela 6. Doses de lamotrigina utilizadas pelos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Dose de lamotrigina (mg/kg/dia)	n (%)	Esquema terapêutico* (n)
0,57 – 0,99	04 (06)	Indutor (03); Indutor + Inibidor (01)
1,00 – 2,50	13 (17)	Indutor (10); Monoterapia (02); Indutor + Inibidor (01)
2,51 - 5,00	22 (29)	Indutor (18); Inibidor (02); Monoterapia (01); Indutor + Inibidor (01)
5,01 - 7,50	25 (33)	Indutor (18); Inibidor (03); Monoterapia (04)
7,50 – 11,29	11 (15)	Indutor (08); Monoterapia (03)

*Indutor ou inibidor do metabolismo da lamotrigina. A monoterapia se refere a ausência de indutores e/ou inibidores do metabolismo.

Diante desta ampla dispersão encontrada em relação às doses diárias de LTG, é importante descrever que o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsia”, no Brasil, preconiza que a dose de manutenção pode variar de 1,0 a 15,0 mg/kg/dia. Este amplo intervalo preconizado varia em função das comedicações utilizadas, sendo indicado de 1,0 a 5,0 mg/kg/dia em monoterapia ou em uso concomitante de VPA, e de 5,0 a 15,0 mg/kg/dia quando a LTG é associada a FAE indutores (BRASIL, 2010b).

Analisando estas recomendações e os resultados encontrados no presente estudo, observa-se que dentre os 15 pacientes que utilizam monoterapia ou VPA, há 10 pacientes com doses superiores ao limite recomendado (5,0 mg/kg/dia), enquanto que dentre os 57 pacientes em uso concomitante de LTG com indutores enzimáticos notou-se que 34 pacientes estão com dose de manutenção abaixo do limite inferior recomendado (5,0 mg/kg/dia). Esta elevada prevalência de pacientes com doses (mg/kg/dia) fora do intervalo recomendado torna-se um alerta para a adoção de medidas educativas para promoção de uma farmacoterapia racional e individualizada, sobretudo em locais onde o serviço de saúde não dispõe de método padronizado para dosagem da concentração plasmática de LTG.

Frente a esses resultados deve-se enfatizar que a dose ajustada por peso corporal deve ser um dos critérios a ser utilizado durante a definição da posologia, a fim de obter controle satisfatório das crises epiléticas e para evitar reações adversas que comprometam a qualidade de vida dos pacientes.

4.4. Monitorização terapêutica

Sabendo-se da relevância em se considerar a dose mg/kg/dia para otimização da terapia farmacológica, é importante ressaltar que a utilização apenas deste parâmetro pode não ser efetivo na prática clínica devido às possibilidades de interferências no processo de absorção, metabolização e excreção, levando a uma falta de linearidade entre a dose mg/kg/dia e a concentração plasmática dos FAE. Frente a esta questão, a monitorização terapêutica torna-se uma ferramenta mais prática e fidedigna para o ajuste posológico.

Os resultados de monitorização terapêutica da LTG evidenciaram que 29% dos pacientes apresentaram concentrações plasmáticas abaixo do intervalo de referência recomendado (2,5 mg/L), sendo a média da concentração plasmática encontrada de 5,41 mg/L (Tabela 7). Esse resultado provavelmente está associado a dois fatores principais: a elevada prevalência de pacientes em uso de doses mg/kg/dia abaixo do recomendado (45%) e por possíveis interações medicamentosas com os FAE indutores enzimáticos, visto que 67%, 11% e 8% dos pacientes utilizam CBZ, PB e PHT, respectivamente. Enquanto que por outro lado, quatro pacientes (5,3%) apresentaram concentração de LTG acima do limite superior de referência (15 mg/L), variando de 18,47 a 25,63 mg/L, sendo dois deles em uso de VPA.

Estas evidências sugerem ausência de ajustes posológicos, na prática clínica, de acordo com as comedicações utilizadas pelos pacientes.

Tabela 7. Perfil da concentração plasmática de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Intervalo da Concentração de lamotrigina (mg/mL)	Número de Pacientes n (%)	Média (Desvio Padrão)	Mínimo e Máximo
0,00 - 2,50	22 (29)	1,82 ± 0,56	0,45-2,47
2,51 – 5,00	25 (34)	3,82 ± 0,72	2,68-4,96
5,01 – 10,00	19 (25)	6,32 ± 1,21	5,02-9,07
10,01 – 15,00	05 (07)	12,65 ± 1,60	11,01-14,51
>15,00	04 (05)	21,66 ± 3,08	18,47-25,62

A análise quantitativa realizada entre os diferentes subgrupos terapêuticos (Tabela 8) demonstra a ampla variabilidade da concentração plasmática de LTG, visto

que a média dos grupos terapêuticos variaram de 2,82 (1,05) mg/L a 14,16 (8,54) mg/L, quando a LTG foi utilizada com “indutor+inibidor” e “indutor”, respectivamente. Sendo a média da concentração plasmática no grupo de inibidores enzimáticos cerca de quatro vezes maior em relação ao grupo de indutores enzimáticos, mesmo apresentando doses mg/kg/dia semelhantes. Resultado semelhante ao encontrado por Bootsma e colaboradores (2008) e Lalic e colaboradores (2009).

Tabela 8. Dose e concentração plasmática de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Variáveis	Monoterapia	Indutores	Inibidor	Inibidor + Indutores
Dose de lamotrigina (mg/kg/dia)	5,92 ($\pm 2,6$)	4,70 ($\pm 2,5$)	5,08 ($\pm 0,9$)	1,92 ($\pm 1,3$)
Concentração Plasmática de lamotrigina (mg/L)	10,50 ($\pm 6,7$)	3,80 ($\pm 2,2$)	14,16 ($\pm 8,5$)	2,82 ($\pm 1,1$)

Ao associar os resultados de monitorização terapêutica com as doses mg/kg/dia dos diferentes grupos terapêuticos foi possível observar influência significativa dos inibidores e dos indutores enzimáticos sobre a concentração plasmática da LTG (Figuras 7 e 8).

Figura 7. Associação entre a concentração plasmática e a dose (mg/kg/dia) de lamotrigina dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (LTG: Lamotrigina; IND: Indutor; INI: Inibidor).

Esses resultados estão em concordância com o estudo realizado por Yamamoto et al. (2012), que analisou retrospectivamente os resultados de concentrações plasmáticas de 621 pacientes e encontrou correlação linear entre dose e concentração plasmática de LTG entre os quatro grupos terapêuticos analisados (monoterapia de LTG; LTG + VPA; LTG + indutores e LTG + VPA + Indutores) (YAMAMOTO et al., 2012).

A comparação entre os grupos terapêuticos, utilizando a análise de covariância (ANCOVA) com ajuste para gênero, idade e peso corporal, evidenciou diferença significativamente estatística entre as concentrações plasmáticas dos grupos analisados ($p < 0,01$) (Figura 8).

Figura 8. Comparação entre as médias das concentrações plasmáticas de lamotrigina dos grupos terapêuticos de pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (IND: Indutores; INI: Inibidores; MONO: Monoterapia; DP: Desvio Padrão)

Após a análise da influência dos grupos terapêuticos, foi possível verificar, também, a influência individual dos FAE sobre a concentração plasmática de LTG, sendo observado que as médias dos pacientes em uso de PHT (3,41 mg/L) e CBZ

(3,72 mg/L) foi significativamente diferente das médias dos pacientes em uso de LTG em monoterapia (9,91 mg/L) e VPA (14,16 mg/L) (Figura 9).

Figura 9. Comparação entre as médias de concentrações plasmáticas de lamotrigina dos esquemas terapêuticos de pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (VPA: Valproato; CBZ: carbamazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DP: desvio padrão)

Essas diferenças de concentrações plasmáticas entre os grupos terapêuticos estão associadas à indução e à inibição da principal via de metabolização da LTG (UGT1A4) causada pelos FAE de primeira geração. Sendo que, a CBZ, a PHT e o PB induzem a atividade da CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, bem como as glucoronil transferases, inclusive da UGT1A4, enquanto que o VPA inibe a atividade destas enzimas (PERUCCA 2005b; JOHANNESSEN; LANDMARK, 2010; BRZAKOVIC et al. 2012).

Analisando os valores médios das concentrações plasmáticas de LTG dos diferentes subgrupos terapêuticos observou-se que, dentre os esquemas terapêuticos comparados, a PHT e a CBZ foram os FAE que exerceram maior influência sobre a redução da concentração plasmática de LTG (Figura 9). Estes

resultados corroboram com o trabalho de Weintraub e colaboradores (2005), que evidenciaram aumento de 125% e 50% no *clearance* de LTG quando associada à PHT e à CBZ respectivamente, enquanto que o VPA reduz o *clearance* da LTG em aproximadamente 60%, refletindo diretamente sobre a concentração plasmática deste FAE (WEINTRAUB et al. 2005). E segundo May, Rambeck e Jurgens (1996) a PHT é o FAE com maior potencial de redução da concentração plasmática de LTG, seguida do PB e da CBZ.

Frente a estes resultados, torna-se imprescindível a necessidade de se considerar, no momento da definição da posologia diária de LTG, a dose mg/kg/dia e as comedicações utilizadas pelos pacientes, evitando assim, doses baixas ineficazes para o controle das crises epiléticas e/ou eventos adversos relacionados a concentrações plasmáticas elevadas de LTG. E, além disso, é importante considerar que estas associações medicamentosas entre os FAE, na maioria das vezes, não podem ser evitadas, dessa forma, a monitorização terapêutica torna-se uma ferramenta essencial para o manejo terapêutico destas interações e para realização dos ajustes posológicos necessários, sobretudo em paciente em uso de LTG associada a FAE de primeira geração (LALIC et al., 2009).

Em relação aos FAE de primeira geração também foi observado elevada prevalência de concentrações plasmáticas fora do intervalo de referência recomendado, visto que 15 das 82 análises (18%) apresentaram valores não inclusos no intervalo de referência. Sendo que 8%, 12,5%, 17% e 50% dos pacientes em uso de CBZ, PB, PHT e VPA, respectivamente, apresentaram, valores de concentrações plasmáticas abaixo do limite inferior recomendado. Enquanto que a prevalência de pacientes com concentrações acima do limite superior foi menor, sendo 6%, 13% e 17% dos pacientes em uso de CBZ, VPA e PHT, respectivamente. Nenhum paciente em uso de PB apresentou concentrações superiores ao valor de referência.

4.5. Eventos adversos

Sabendo-se da elevada prevalência de eventos adversos em pacientes que utilizam politerapia de FAE (ANDREW et al., 2012) e da prática comum de subnotificações destes eventos em prontuários médicos, optou-se por realizar a análise deste parâmetro clínico por meio de dois métodos: pelo questionário estruturado (AEP)

e pela análise de registros em prontuários médicos. Analisando o perfil de eventos adversos dos 73 pacientes que responderam ao AEP, verificou-se que os eventos adversos mais prevalentes estavam associados ao sistema nervoso central, sendo sonolência, dificuldade de concentração e nervosismo e/ou agitação. Resultado semelhante ao encontrado por um estudo realizado no Reino Unido, o qual identificou o cansaço, o problema de memória e a dificuldade de concentração como os eventos adversos mais prevalentes quando se analisou pacientes com diversos tipos de epilepsia, em uso de monoterapia e politerapia (ANDREW et al., 2012).

A análise quantitativa do AEP identificou que 33 (44%) dos pacientes apresentaram escore total do AEP igual ou superior a 45 pontos, que segundo Gilliam e colaboradores (2004) este valor representa risco de intoxicação e, muitas vezes, exige alguma intervenção clínica (Figura 10).

Figura 10. Eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (AEP: *Adverse Events Profile Questionnaire*).

O perfil de eventos adversos é influenciado por causas multifatoriais, e dentre estes fatores destacam-se as comedicações utilizadas pelos pacientes. O estudo realizado por Andrew e colaboradores (2012) comparou os escores AEP de pacientes em uso de CBZ, VPA, LEV e LTG, e observou que os pacientes em uso de CBZ apresentaram os maiores escores (n = 46, média= 44,83), seguido do LEV

(n = 37, n= 41,68), LTG (n = 42, média = 40,05) e VPA (n = 32, média = 40,03) (ANDREW et al., 2012). Estes resultados corroboram com a elevada prevalência de eventos adversos identificados entre os pacientes do presente estudo, visto que a CBZ foi o FAE com maior prevalência de uso.

Além da influência individual dos FAE sobre o perfil de eventos, é importante ressaltar que a quantidade de FAE também influencia de forma significativa sobre este parâmetro clínico, visto que os pacientes em uso de politerapia apresentam escores mais elevados (média= 45,56) quando comparados com pacientes em uso de monoterapia (média= 42,29) (ANDREW et al., 2012). Esta associação e a prevalência de pacientes em uso de politerapia (97%) vai de encontro aos elevados escores do AEP observados neste estudo.

Em relação ao segundo método utilizado para identificação de possíveis eventos adversos, apenas 20 (27%) prontuários médicos, dos 75 analisados, apresentaram algum registro de evento adverso, sendo mais prevalente sonolência (8), diplopia (7), tontura (4) e acne (3). Dessa forma é possível observar que a sonolência foi o evento adverso mais frequente identificado pelos dois métodos utilizados. A análise quantitativa desses eventos, por subgrupos terapêuticos, está apresentada na tabela 9.

Tabela 9. Eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012.

Variável		Monoterapia	Indutor	Inibidor	Inibidor + Indutor
Evento adverso no prontuário (n=75)	Presente	03	14	01	02
	Ausente	02	14	02	00
	Informação não disponível	05	29	02	01
Escore AEP (n=73)	≥45 pontos	03	26	04	01
	<45 pontos	07	29	01	02

AEP: Adverse Events Profile Questionnaire

Comparando as duas formas de identificação e quantificação de eventos adversos utilizadas no presente estudo observou-se que, apesar da média dos escores AEP do grupo que apresentou registro de evento adverso no prontuário ter sido superior ($45,11 \pm 10,79$) aos que não havia registro de evento adverso ($41,83 \pm 8,98$), não foi observado diferença estatisticamente significativa entre estas médias obtidas, sendo $p = 0,24$ (Figura 11). Esses resultados sugerem que neste centro de referência em epilepsia os clínicos responsáveis pelo atendimento destes pacientes identificam e relatam os eventos adversos durante a anamnese clínica. Além disso, esta constatação confirma a aplicabilidade e utilidade do AEP na identificação dos eventos adversos na prática clínica.

Figura 11. Associação entre escores AEP (*Adverse Events Profile*) e o registro de evento adverso no prontuário médico dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). (DP: Desvio Padrão)

Em relação ao perfil qualitativo dos eventos adversos da LTG, a literatura descreve que os eventos mais prevalentes estão relacionados ao sistema nervoso

central e às reações dermatológicas. Estudos de coorte observaram que o *rash* cutâneo ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes em uso de LTG, e a incidência de eventos adversos da LTG é maior nos primeiros meses de tratamento, podendo ocorrer, inclusive, casos de falência hepática e renal (WONG, 2001). No presente estudo foi observada baixa prevalência de eventos cutâneos e ausência de eventos adversos graves. Isso pode ser justificado pelo tipo de delineamento do presente estudo e pelo tempo de tratamento dos pacientes incluídos na casuística, visto que os estudos transversais não são adequados para identificação de reações adversas do tipo B (reações imprevisíveis e não relacionadas à ação do fármaco), como por exemplo, o *rash* cutâneo, pois este tipo de reação exige a retirada do medicamento e recomendações para se evitar o uso futuro, dessa forma, para se analisar a frequência deste tipo de reação é recomendada a realização de estudos longitudinais de coorte (ARONSON; FERNER, 2003). Ademais, é importante enfatizar que os pacientes incluídos no presente estudo utilizavam os FAE por no mínimo três meses, que é o período médio entre as consultas agendadas no ambulatório. Isso pode ter inviabilizado a identificação de eventos adversos comuns no início do tratamento farmacológico.

Sabendo-se destas limitações metodológicas é relevante destacar que o perfil de eventos adversos encontrado no presente estudo não isenta a possibilidade de reações idiossincrásicas graves associadas à LTG e aos demais FAE contidos nos diferentes esquemas terapêuticos analisados. Além disso, durante a análise e a interpretação destes resultados, é preciso considerar a possibilidade de associação desses eventos adversos com os demais FAE, visto que, no presente estudo não foi possível obter amostra representativa de pacientes em uso de LTG em monoterapia para uma possível análise de causalidade.

Neste contexto é pertinente citar os resultados do estudo realizado por Aldenkamp e Baker (2001), os quais identificaram que os efeitos cognitivos apresentados por pacientes em uso de politerapia por FAE não estão associados à LTG, sendo, na maioria das vezes, associados aos FAE de primeira geração (ALDENKAMP; BAKER, 2001). E ainda, os resultados de estudos que compararam grupos de pacientes em uso de monoterapia com LTG, CBZ, PHT e VPA evidenciaram que a LTG apresentou melhores parâmetros relacionados à qualidade de vida e ao perfil de eventos adversos (KAMINOW et al., 2003). Em comparação com FAE de segunda geração, Wong e colaboradores (2001) observaram menor

incidência de sonolência, irritabilidade, problemas de memória, psicose e cansaço no grupo de pacientes em uso de LTG, quando comparada com GBP e VGB.

A diversidade de esquemas terapêuticos identificados no presente estudo inviabilizou uma análise comparativa entre os perfis de eventos adversos, não sendo possível estabelecer causalidade dos eventos adversos ao uso da LTG. Na Tabela 10 é possível observar os escores médios do AEP e a quantidade de eventos adversos descritos no prontuário médico, de acordo com os diferentes esquemas terapêuticos utilizados.

Para se avaliar e confirmar os eventos adversos que poderiam estar associados à LTG seria ideal e necessário a realização de estudos clínicos com pacientes em uso de LTG em monoterapia, o que seria inviável utilizar pacientes com epilepsia refratária, devido à complexidade do plano farmacoterapêutico que esta morbidade exige. Além disso, é importante ressaltar que no Brasil, a LTG é ofertada, no SUS, apenas aos pacientes com epilepsia refratária.

Tabela 10. Eventos adversos, de acordo com os diferentes esquemas terapêuticos, dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Esquema Terapêutico	Escore AEP (n=73)		Evento adverso no prontuário (n=75)
	n (%)	Média ($\pm$ DP)	n
CBZ+CLB	29 (39,7)	43 (9,50)	06
CBZ	09 (12,3)	45 (8,48)	01
CLB+PHT	04 (5,6)	46 (13,23)	01
CBZ+PB	03 (4,0)	43 (6,51)	01
VPA	03 (4,0)	44 (8,66)	00
LTG	02 (2,7)	37 (2,12)	01
CNZ	02 (2,7)	48 (8,49)	01
CBZ+CLB+PB	02 (2,7)	46 (0,71)	01
CBZ+CNZ	02 (2,7)	48 (9,19)	01
CLB	02 (2,7)	37(19,09)	00
CLB+OXC	02 (2,7)	45 (9,90)	00
CBZ+VPA	01 (1,4)	40* (NA)	01
CBZ+CLB+VPA	01 (1,4)	66* (NA)	01
CLB+PHT+VGB	01 (1,4)	49* (NA)	01
CLB+TPM	01 (1,4)	32*(NA)	01
CLB+VPA	01 (1,4)	49*(NA)	01
PB	01 (1,4)	44*(NA)	01
CLB+GBP+VPA	01 (1,4)	53*(NA)	00
CLB+PB	01 (1,4)	46*(NA)	00
CLB+DZP	01 (1,4)	44*(NA)	00
CBZ+CLB+TPM	01 (1,4)	42* (NA)	00
TPM	01 (1,4)	40*(NA)	00
CLB+PHT+TPM	01 (1,4)	30* (NA)	00
CBZ+PB+VPA	01 (1,4)	26* (NA)	00
CBZ+CLB	NA	NA	01
CBZ+VGB	NA	NA	00

LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; DZP: diazepam; VPA: valproato; CNZ: clonazepam; CLB: clobazam; VGB: vigabatrina; TPM: topiramato; OXC: oxcarbazepina; GBP: Gabapentina; * Refere-se ao número absoluto, devido a impossibilidade de cálculo da média; NA: Não se aplica.

4.5.1 Os eventos adversos e a concentração plasmática de lamotrigina

Partindo-se do pressuposto de que os valores de concentrações plasmáticas elevados de LTG estariam associados com a maior prevalência de eventos adversos, estas variáveis foram analisadas e foi observado, nos resultados descritivos, maior prevalência de registro de eventos adversos nos prontuários médicos de pacientes com concentrações plasmáticas de LTG superior a 15 mg/L (50%), seguido de pacientes com concentrações plasmáticas entre 2,5 e 15 mg/L (40,5%). Enquanto que, no grupo com concentrações plasmáticas abaixo de 2,5 mg/L havia registro de eventos adversos em 22,2% dos prontuários. Apesar destas prevalências diferentes nos três grupos de concentrações plasmáticas, a análise estatística não evidenciou diferença significativa de eventos adversos nos três grupos estudados (teste exato de Fisher com $p = 0,32$) (Tabela 11).

Tabela 11. Associação entre a concentração plasmática de lamotrigina e a presença de eventos adversos no prontuário dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75).

Relato de evento adverso no prontuário	Concentração plasmática de lamotrigina			Total
	Abaixo (< 2,5 mg/L)	Normal (2,5-15 mg/L)	Acima (> 15 mg/L)	
Não	14 (77,8%)	22 (59,5%)	01 (50,0%)	37 (64,9%)
Sim	04 (22,2%)	15 (40,5%)	01 (50,0%)	20 (35,1%)
Total	18 (100,0%)	37 (100,0%)	02 (100,0%)	57 (100,0%)

Teste exato de Fisher, $p = 0,32$

Analisando a associação entre estes grupos de concentrações plasmáticas com os escores AEP, observou-se, também, ausência de associação entre esta variável clínica e laboratorial ($p = 0,14$). Bootsma e colaboradores (2008) quando analisou esta possível associação em 293 pacientes com epilepsia refratária também não encontrou relação entre os eventos adversos específicos e a concentração plasmática de LTG (BOOTSMA et al., 2008).

Diante destes resultados é importante salientar algumas limitações destas análises, dentre elas destaca-se a reduzida prevalência de pacientes (n=4) com concentrações plasmáticas acima do limite superior de referência (15 mg/L) e a impossibilidade de correlacionar os eventos adversos identificados com um determinado FAE específico.

Esta ausência de correlação entre os eventos adversos e a concentração plasmática de LTG pode evidenciar, também, a ampla faixa de tolerabilidade da LTG, remetendo a uma discussão sobre o intervalo preconizado da concentração plasmática atualmente utilizada na prática clínica (2,5 a 15 mg/L). Apesar da existência de evidências sobre o aumento dos eventos adversos aumentarem significativamente em pacientes com concentrações plasmáticas superiores a 15 mg/L, estudos prévios também sugerem ausência de correlação entre a resposta clínica e a concentração plasmática de LTG (BESAG, 1998; MORRIS et al., 1998).

Enquanto que por outro lado, Hirsch e colaboradores (2004) ao analisar a associação entre estas variáveis com resultados de 811 pacientes identificaram que a toxicidade da LTG aumenta com a elevação dos níveis plasmáticos LTG ($p < 0,0001$), independente das comedicações utilizadas. Sendo que os eventos adversos foram identificados em 7% dos pacientes com concentrações $< 5,0$ mg/L, em 14% dos pacientes com concentrações entre 5 e 10 mg/L, em 24% dos pacientes com concentrações entre 10 e 15 mg/L, em 34% dos pacientes com concentrações entre 15 e 20 mg/L, e em 59% dos pacientes com concentrações > 20 mg/L. Em relação à eficácia, observou-se que a redução na frequência de crises epiléticas ocorre até a concentração de 20 mg/L (HIRSCH et al., 2004).

Morris e colaboradores (1998) sugerem que o intervalo apropriado para pacientes com epilepsia refratária deveria ser de 3 a 14 mg/L. Entretanto, por outro lado, observa-se que concentrações até 20 mg/L foram, muitas vezes, bem toleradas, e apresentou eficácia adicional em pacientes com epilepsia refratária (PATSALOS et al., 2008). Frente a estas divergências e aos resultados do presente estudo é válido sugerir a realização de estudos que reavaliem a concentração plasmática de referência da LTG em pacientes com epilepsia refratária, visto que concentrações superiores ao limite preconizado, atualmente, poderiam ser mais efetivas no controle das crises epiléticas sem comprometimento da tolerabilidade aos eventos adversos.

4.5.2 Os eventos adversos e a relação PDD/DDD total (“drug load”)

No tratamento da epilepsia, a preocupação com o uso de monoterapia ou politerapia é constante na prática clínica, e frequentemente, torna difícil a escolha entre monoterapia em doses elevadas e politerapia em doses diárias reduzidas. A literatura apresenta divergências sobre esta questão (DECKERS et al., 2001;

CANEVINI et al., 2010; BRODIE; SILLS, 2011; STEPHEN; BRODIE, 2012). Frente a isso a avaliação da possível associação entre a PDD/DDD total (“*drug load*”) e a presença de eventos adversos torna-se um parâmetro prático e útil para a tomada de decisão durante a definição do plano farmacoterapêutico.

Analizando a associação entre estas variáveis, foi observado que não houve diferença significativa entre as médias do grupo que apresentou registros de eventos adversos no prontuário médico e o grupo que não apresentou registro de eventos adversos, sendo $p = 0,72$. E ainda, a média do “*drug load*” foi superior (3,54) no grupo de pacientes que não havia registro de eventos adversos (Figura 12). Em concordância com esta ausência de associação, verificou-se também, que não houve associação entre o “*drug load*” e os escores AED ($p = 0,93$) (Figura 13).

Figura 12. Associação entre a “Dose Diária Prescrita (PDD)/Dose Diária Definida(DDD)” dos fármacos antiepiléticos e o registro de eventos adversos nos prontuários de pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 ($n=75$). (DP: Desvio Padrão)

Figura 13. Associação entre a “Dose Diária Prescrita (PDD)/Dose Diária Definida(DDD)” dos fármacos antiepilépticos e os escores de eventos adversos (AEP) adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=75). Correlação de Pearson, $r = 0,01$, 95%CI (-0,21, 0,24), $p=0,93$.

Este resultado corrobora com o estudo realizado por Canevivini e colaboradores (2010), que analisaram esta associação em pacientes com epilepsia refratária de 11 centros terciários de referência localizados em diferentes regiões da Itália e observou que o “*drug load*” não estava associado aos valores obtidos com o AEP ($p = 0,16$). Esses resultados corroboram com a hipótese de que os eventos adversos são determinados por um conjunto de fatores, dentre eles a susceptibilidade individual, a quantidade e tipo de FAE utilizado, e a habilidade e conhecimento do médico no momento da individualização da farmacoterapia (CANEVINI et al., 2010). Considerando os resultados do presente estudo, possivelmente as intervenções médicas realizadas para individualizar o regime terapêutico proposto interferiram de forma positiva sobre a prevenção de eventos adversos, visto que todos os pacientes incluídos no estudo foram atendidos por neurologistas que atuam na área de epileptologia clínica.

4.6. Qualidade de vida

Em relação à avaliação da qualidade de vida dos pacientes incluídos neste estudo, os resultados do Qolie-31, apresentaram, em geral, baixos escores em todos os domínios relacionados a este parâmetro humanístico, sendo a preocupação com as crises e aos eventos adversos os domínios que apresentaram maior comprometimento da qualidade de vida. Estes resultados são referentes a 62 pacientes, visto que 13 pacientes não conseguiram compreender as questões contidas no instrumento (Tabela 12).

Tabela 12. Qualidade de vida dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=62).

Domínio do Qolie-31	Média (DP)	Mínimo-Máximo
Preocupação com as crises	37 (28,26)	00 – 100
Escore total	43 (16,24)	14 – 83
Eventos adversos	46 (28,38)	00 – 100
Função social	47 (27,45)	00 – 100
Função cognitiva	49 (27,07)	03 – 100
Vitalidade (Energia)	51 (24,59)	00 – 95
Bem-estar emocional	55 (22,34)	04 – 100
Qualidade de vida geral	63 (18,58)	00 – 100

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

Além dos baixos escores observados nos resultados do Qolie-31 deve-se considerar a elevada prevalência (17%) de pacientes que não conseguiram responder às perguntas deste instrumento como um indicador de qualidade de vida para estes pacientes com epilepsia refratária, visto que a própria dificuldade de compreensão é um fator que afeta negativamente este parâmetro humanístico, o qual é amplamente influenciado pelas limitações provocadas pela epilepsia refratária.

Esses resultados corroboram com perfil clínico e farmacoterapêutico da epilepsia refratária, tendo em vista que este tipo de epilepsia é caracterizado pela elevada frequência de crises epiléticas e o tratamento exige esquemas terapêuticos complexos e, conseqüentemente, geram eventos adversos que afetam

negativamente as atividades cotidianas do paciente. A qualidade de vida dos pacientes entrevistados apresentou associação inversamente significativa com os eventos adversos obtidos pelo AEP ($r = -0,69$, $p < 0,01$), sugerindo que quanto maior os escores AEP pior será a qualidade destes pacientes (Figura 14). Esses resultados estão em concordância com estudos prévios realizados por Gilliam e colaboradores (2004) e Alexandre Junior e colaboradores (2011). A evidência desta associação serve de alerta para muitas condutas clínicas atuais, visto que, frequentemente, os parâmetros clínicos e laboratoriais sobrepõem os resultados humanísticos durante a determinação do plano terapêutico.

Figura 14. Associação entre os escores do *Adverse Events Profile* (AEP) e a qualidade de vida (Qolie-31) dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012. Correlação de Pearson, $r = -0,69$, 95%CI $(-0,79, -0,52)$, $p < 0,01$.

Analisando a associação entre este parâmetro humanístico e os eventos adversos registrados no prontuário médico, foi observado que, apesar da média dos escores do Qolie-31 ter sido superior em pacientes que não apresentaram registros de eventos adversos no prontuário (média = $45,17 \pm 16,94$) quando comparado aos que apresentaram ($42,24 \pm 18,29$), esta análise não apresentou significância estatística ($p = 0,58$) (Figura 15).

Figura 15. Associação entre a qualidade de vida (Qolie-31) e a presença de eventos adversos no prontuário médico de pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012.

Essa divergência de resultados entre a associação de qualidade de vida e as duas formas utilizadas para análise dos eventos adversos pode ser atribuída ao subdiagnóstico durante a consulta médica e/ou à supervalorização dos pacientes quando se utiliza uma busca ativa dos eventos adversos que comprometem a qualidade de vida (ALEXANDRE JUNIOR et al., 2010).

Além destas duas questões relevantes na interpretação dos resultados, é importante destacar que estudos longitudinais que conseguiram avaliar o uso da LTG em monoterapia e comparar os efeitos humanísticos com os FAE de primeira geração evidenciaram que a LTG apresentou melhores resultados na melhoria da qualidade de vida quando comparada com a CBZ, PHT e VPA (KAMINOW et al., 2003). Viteri e colaboradores (2010) também comprovaram, por meio de um estudo de coorte prospectivo, que a LTG apresenta impacto positivo sobre a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, principalmente no grupo das mulheres (VITERI et al., 2010). Frente a esta constatação, não se deve associar os baixos escores do Qolie-31 observados no presente estudo com o uso da LTG.

4.7. Adesão ao tratamento medicamentoso

A avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso dos 74 pacientes que responderam o teste de Morisky-Green evidenciou que 45 (60%) pacientes apresentaram algum comprometimento em relação a este parâmetro clínico, sendo que 25, 14 e quatro pacientes obtiveram três, dois e um ponto no teste, respectivamente. Os outros dois pacientes não obtiveram pontuação no teste de Morisky-Green, evidenciando menor grau de comprometimento com o uso dos medicamentos.

Dentre os 45 pacientes que não obtiveram quatro pontos no teste, foi observado que a maioria (37 [82%]) apresentaram não adesão não intencional, enquanto sete pacientes (16%) evidenciaram problemas de adesão intencional e não intencional concomitantemente, e apenas um paciente (2%) apresentou não adesão não intencional (Tabela 13). Em relação aos diferentes esquemas terapêuticos, observou-se que os pacientes em uso de monoterapia apresentaram melhor adesão ao tratamento medicamentoso (50%), seguidos do grupo de inibidores (40%), indutores (37%) e inibidores+indutores (34%).

Essa elevada prevalência de problemas relacionados a não adesão à farmacoterapia pode, também, ser um dos fatores que contribuem com a quantidade de pacientes (29%) que apresentaram concentrações plasmáticas de LTG abaixo do intervalo de referência recomendado. Elevadas prevalências de não adesão aos FAE também foram encontradas em estudos realizados na Palestina (64%) e no Reino Unido (59%) (JONES et al., 2006; SWEILEH et al., 2011).

Para análise da adesão ao tratamento farmacológico é importante ressaltar que não existe um teste padrão ouro para mensuração desta variável clínica, sendo recomendada a associação de métodos diretos e indiretos para maior confiabilidade dos resultados clínicos (OMS, 2003a; OBRELI-NETO et al., 2012). Os escores obtidos pelo método indireto de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso (Morisk-Green) e os respectivos valores médios das concentrações plasmáticas obtidas em cada subgrupo podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13. Adesão ao tratamento farmacológico, concentração plasmática de lamotrigina e eventos adversos dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012.

Adesão (Pontuação Morisky-Green)	Concentração Plasmática LTG (mg/L) (n=75)		Escore AEP (n=73)	Evento Adverso no prontuário (n=75)
	n (%)	Média ($\pm$ DP)	Média ($\pm$ DP)	n (%)
Zero	02	9,02 (7,38)	31 (10,60)	01 (50)
1	04	8,89 (6,41)	45 (9,59)	01(25)
2	14	6,30 (5,62)	42 (6,74)	06 (43)
3	25	5,41 (4,86)	44 (9,05)	05 (20)
4	30	4,28 (3,89)	45 (10,12)	07 (23)

DP: Desvio Padrão; AEP: *Adverse Events Profile*

A análise descritiva dos resultados apresentados na tabela 13 não sugere associação entre os métodos utilizados para estimar a adesão ao tratamento medicamentoso (teste de Morisky-Green e monitorização terapêutica), e esta ausência de associação é confirmada pelo teste exato de Fischer ($p= 1,00$). Dentre os fatores que podem justificar esta falta de associação, destacam-se as comedicações utilizadas junto a LTG e os possíveis vieses de informações durante a aplicação do teste de Morisky-Green. A ausência de associação da adesão também foi observada entre outras variáveis clínicas e farmacoterapêuticas do estudo, sendo a presença de comorbidades, o uso de outras classes de medicamentos, o “*drug load*” e a frequência de crises epiléticas (Tabela 14).

Tabela 14. Associação entre adesão à farmacoterapia e às variáveis clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes adultos com epilepsia refratária em uso de lamotrigina atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 (n=74).

Variável			Adesão (Morisky-Green)		p valor*
			Sim n (%)	Não n (%)	
Concentração plasmática de lamotrigina	<2,5		09 (31,0%)	13 (28,9%)	1,00
	≥2,5		20 (69,0%)	32 (71,1%)	
Número de fármaco antiepiléticos	≤1,0		00	02 (4,4%)	0,52
	>1,0		29 (100,0%)	43 (95,6%)	
Presença de comorbidades	Não		17 (58,6%)	29 (64,4%)	0,63
	Sim		12 (41,4%)	16 (35,6%)	
Uso de fármacos de outras classes	Não		15 (51,7%)	20 (47,6%)	0,81
	Sim		14 (48,3%)	22 (52,4%)	
PDD/DDD total ("drug load")	≤3,2		13 (44,8%)	24 (53,3%)	0,63
	>3,2		16 (55,2%)	21 (46,7%)	
Frequência mensal de crises	≤1,0		05 (17,2%)	14 (31,1%)	0,28
	>1,0		24 (82,8%)	31 (68,9%)	

* Teste exato de Fisher; DDD: Dose Diária Definida; PDD Dose Diária Prescrita.

De uma forma geral, as causas da não adesão ao tratamento medicamentoso são multifatoriais e podem estar associadas à ausência de sintomas específicos durante o tratamento, pela sensação de cura experimentada pelos pacientes e pela presença de eventos adversos (OMS, 2003a). Mas, em se tratando da epilepsia especificamente, o resultado do presente estudo foi semelhante ao encontrado no trabalho de Sweileh e colaboradores (2011), que também não encontraram associação da adesão com o número de FAE e com a frequência de crises epiléticas. Sendo a idade dos pacientes e a duração da patologia as únicas variáveis associadas a não adesão ao tratamento farmacológico da epilepsia (SWEILEH et al., 2011).

4.8. Concentração plasmática de lamotrigina e resposta clínica

A realização do modelo múltiplo de regressão linear para verificar a associação entre a concentração plasmática de LTG com as variáveis clínicas e farmacoterapêuticas do estudo evidenciou que apenas a dose (mg/kg/dia) de LTG está associada a concentração plasmática deste fármaco ($p = 0,0096$) (Tabela 16). Esta correlação se justifica pelo perfil de farmacocinética linear característico da LTG (PERUCA, 1996) e este resultado confirma as evidências de Krasnigi e colaboradores (2010), que encontraram forte associação entre a dose e concentração plasmática de LTG ($r = 0,825$) (KRASNIGI et al., 2010).

O valor do coeficiente de determinação (R^2) do modelo foi de 0,22, o que evidencia ampla dispersão da variável dependente (concentração plasmática de LTG) em função das variáveis independentes, visto que este coeficiente pode variar de 0 a 1, sendo que quanto mais próximo de 1 menor é esta variabilidade e melhor é o modelo testado (Tabela 15).

Tabela 15. Modelo múltiplo de regressão linear da concentração plasmática de lamotrigina com as variáveis clínicas e sociodemográficas dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 ($n=75$). $R^2 = 0,22$.

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	Valor t	p valor
Intercepto	0,15540	0,39969	0,39	0,6995
Dose mg/kg/dia ($\log_{10}$)	0,39755	0,14607	2,72	0,0096
Frequência de crises ($\log_{10}$)	0,00235	0,08324	0,03	0,9776
Escore AEP	0,00259	0,00523	0,50	0,6230
Idade (anos)	-0,00042	0,00392	-0,11	0,9161
Peso corporal (Kg)	-0,00005	0,00290	-0,02	0,9852
Teste de Morisky- Green	0,10199	0,09269	1,10	0,2777
Evento Adverso no prontuário	0,09926	0,10085	0,98	0,3309

AEP: Adverse Events Profile.

Esta análise apresentada na Tabela 15 foi realizada com a amostra total do estudo, sem considerar os diferentes esquemas terapêuticos presentes. Sabendo-se da influência dos FAE sobre a concentração plasmática de LTG, esta análise foi realizada considerando apenas o subgrupo dos indutores enzimáticos. E os resultados também evidenciaram que dentre as variáveis analisadas, apenas a dose (mg/kg/dia) está associada à concentração plasmática de LTG ($p = 0,0116$) (Tabela 16).

Tabela 16. Modelo múltiplo de regressão linear da concentração plasmática de lamotrigina, do grupo de indutores enzimáticos, com as variáveis clínicas e sociodemográficas dos pacientes adultos com epilepsia refratária atendidos no AEDC do HCFMRP-USP no período de maio/2011 a abril/2012 ($n=75$). $R^2 = 0,42$.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	Valor t	P valor
Intercepto	0,39628	0,35060	1,13	0,2679
Dose mg/kg/dia (log ₁₀)	0,33678	0,12472	2,70	0,0116
Frequência de crises (log ₁₀)	0,14246	0,07098	2,01	0,0545
Escore AEP	0,00332	0,00462	0,72	0,4794
Idade (anos)	-0,00227	0,00358	-0,63	0,5308
Peso corporal (Kg)	-0,00444	0,00288	-1,54	0,1350
Teste de Morisk- Green	0,03354	0,08755	0,38	0,7046
Evento Adverso no prontuário	0,08419	0,09351	0,90	0,3756

AEP: *Adverse Events Profile*.

O coeficiente de determinação (R^2) deste modelo apresentou valor superior ($R^2 = 0,42$), quando comparado ao R^2 da análise geral realizada (sem levar em consideração as comedicações). Isso demonstra menor variabilidade entre os valores de concentração plasmática de LTG neste grupo de pacientes. Esta análise não foi realizada separadamente considerando os grupos monoterapia e inibidores enzimáticos devido ao reduzido tamanho amostral destes subgrupos.

Por fim, é relevante destacar que para interpretação desta ausência de associação da concentração plasmática de LTG com os parâmetros clínicos

analisados, é preciso levar em consideração as limitações do presente estudo, dentre elas destaca-se a influência das demais comedicações antiepiléticas sobre as variáveis clínicas estudadas.

4.9. Contribuições para a prática clínica

Nos últimos anos a necessidade de monitorização terapêutica da LTG tem sido um tema de ampla discussão, seja no meio científico ou na prática clínica, dessa forma os resultados do presente estudo contribuíram com as discussões na área de epileptologia clínica e evidenciaram situações clínicas em que são indispensáveis a monitorização terapêutica para o ajuste posológico da LTG.

Além dessas contribuições relacionadas à prática clínica, o processo de execução deste trabalho gerou uma contribuição prática para o serviço de saúde onde o estudo foi realizado, visto que este projeto fez parte do processo de implementação efetiva e permanente do serviço de monitorização terapêutica deste fármaco junto ao HCFMRP-USP em parceria com o Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP).

Atualmente a monitorização terapêutica da LTG é um exame de rotina que pode ser solicitado por qualquer médico da instituição, através do sistema eletrônico existente no hospital. Desde o término da coleta de dados deste trabalho até o dia 10 de julho de 2013 foram realizadas 137 dosagens de concentração plasmática de LTG pelo serviço de monitorização terapêutica implementado. Este serviço tem contribuído com as condutas médicas baseadas em evidências, visto que os resultados de monitorização terapêutica são ferramentas que auxiliam as decisões terapêuticas durante os ajustes posológicos, de forma a minimizar a frequência de crises epiléticas e evitar eventos adversos relacionados à dose, consequentemente, proporcionando melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

- Os pacientes com epilepsia refratária apresentaram elevada prevalência de uso de politerapia (97% dos pacientes utilizaram dois ou mais FAE), e a maioria (61%) fazia uso de três FAE, sendo que o esquema mais utilizado foi LTG, CBZ e CLB;
- A prevalência de pacientes com concentrações plasmáticas de LTG abaixo do intervalo de referência preconizado foi elevada (29%);
- Quase metade dos pacientes (45%) utilizaram doses mg/kg/dia de LTG abaixo do recomendado;
- A concentração plasmática de LTG apresentou associação com a dose (mg/kg/dia) utilizada pelos pacientes ($p = 0,0096$) e foi influenciada de forma significativa pelos FAE de primeira geração ($p < 0,01$), sendo a PHT e a CBZ os FAE com maior influência sobre a redução da concentração plasmática de LTG;
- A concentração plasmática de LTG não apresentou correlação significativa com a presença de eventos adversos, com a adesão ao tratamento medicamentoso e com a frequência de crises epiléticas;
- Observou-se elevada prevalência (60%) de pacientes com problemas relacionados à adesão ao tratamento medicamentoso;
- Em relação ao perfil de eventos adversos, foi observado que 44% dos pacientes apresentaram escores AEP elevados, igual ou superior a 45 pontos, sendo os eventos adversos mais prevalentes sonolência, dificuldade de concentração e problemas de memória;
- Não se observou diferença significativa entre a média dos escores AEP do grupo que apresentou registro de evento adverso no prontuário e o grupo que não apresentou registro de eventos no prontuário médico ($p = 0,24$), sugerindo que os eventos adversos relacionados aos FAE são identificados e registrados pelos clínicos durante a consulta médica;
- Os pacientes com epilepsia refratária apresentaram baixos escores em todos os domínios relacionados à qualidade de vida (Qolie-31), e este parâmetro humanístico apresentou associação inversamente significativa com os eventos adversos obtidos pelo AEP ($r = -0,69$, $p < 0,01$), sugerindo que quanto maior os escores AEP pior será a qualidade desses pacientes;

- Frente a esta elevada prevalência de problemas clínicos, humanísticos e farmacoterapêuticos identificados entre os pacientes com epilepsia refratária em uso de LTG verifica-se a necessidade de implementação de estratégias para otimização da farmacoterapia, de forma a promover melhorias na qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto a implementação de serviços permanentes e efetivos de monitorização terapêutica nas unidades de saúde pode ser útil no controle das crises epilêpticas e para minimização dos eventos adversos;
- Os resultados do presente estudo contribuíram para evidenciar as situações clínicas em que a monitorização terapêutica da LTG torna-se racional e necessária para otimização da farmacoterapia prescrita.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALACQUA, M.; TRIFIRÒ, G.; SPINA, E.; MORETTI, S.; TARI, D.U.; BRAMANTI, P.; CAPUTI, A.P.; ARCORACI, V. Newer and older antiepileptic drug use in Southern Italy: a population-based study during the years 2003-2005. **Epilepsy**, New York, v. 85, n.1, p.107-13, 2009.

ALDENKAMP, A.P.; BAKER, G. A Systematic Review of the Effects of Lamotrigine on Cognitive Function and Quality of Life. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v.2, n.2, p.85-91, 2001.

ALEXANDRE JUNIOR, V.; MONTEIRO, E.A.; FREITAS-LIMA, P.; PINTO, K.D.; VELASCO, T.R.; TERRA, V.C.; PINHEIRO-MARTINS, A.P.; SOUZA, R.M.; PERUCCA, E.; SAKAMOTO, A.C. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. **Epileptic Disorder**, v. 13, n.1, p. 56-60, 2011.

ALLEN, J.W.; OXLEY, J.; ROBERTSON, M.M.; TRIMBLE, M.R.; RICHENS, A.; JAWAD, S.S. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. **British medical journal (Clinical research ed.)**, London, v. 286, n. 16, p. 1246-1247, 1983.

ANDREW, T.; MILINIS, K.; BAKER, G.; WIESHMANN, U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v.21, n.8, p. 610–613, 2012.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico**. Brasília, DF. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 03 Jul. 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Saúde e Economia: Epilepsia. Ano III, 5 ed., 2011.

ARONSON, J.K.; FERNER, R.E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **British medical journal**, London, v. 327, n.7425, p. 1222-1225, 2003.

AZAR, N.J.; ABOU-KHALIL, B.W. Considerations in the Choice of an Antiepileptic Drug in the Treatment of Epilepsy. **Seminars in Neurology**, New York, v. 28, n. 3 p.305-316, 2008.

BAKER, G.A.; JACOBY, A.; BUCK, D.; STALGIS, C.; MONNET, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. **Epilepsia**, New York, v.38, n.3, p.353-362, 1997.

BALDONI, A.O.; FREITAS-LIMA, P.; PEREIRA, L.R.L.; ALEXANDRE JUNIOR, V. Epilepsia. In: OBRELI-NETO, P.R.; BALDONI, A.O.; GUIDONI, C.M. **Farmacoterapia: Guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks Editora; p. 261-336, 2013.

BARBOSA, N.R.; MÍDIO, A.F. Validated high-performance liquid chromatographic method for the determination of lamotrigine in human plasma. **Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications**, New York, v.741, n.2, p.289–293, 2000.

BEGHI, E.; FRIGENI, B.; BEGHI, M.; COMPADRI, P.; GARATTINI, L. A review of the costs of managing childhood epilepsy. **Pharmacoeconomics**, Philadelphia , v.23, n.1, p.27-45, 2005.

BEGHI, E.; GARATTINI, L.; RICCI, E.; CORNAGO, D.; PARAZZINI, F.; EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). **Epilepsia**, New York, v.45, n.2, p.171-178, 2004.

BEGHI, E.; GATTI, G.; TONINI, C.; BEN-MENACHEM, E.; CHADWICK, D.; NIKARONOVA, M.; GROMOV, S.; SMITH, P.E.M.; SPECCHIO, L.M.; PERUCCA, E. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomized, pragmatic, controlled trial. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 57, n.1, p. 1-13, 2003.

BELL, G.S.; SANDER, J.W. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v.10, p.306-316, 2001.

BENTUÉ-FERRER, D.; TRIBUT, O.; VERDIER, M.C. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. **Thérapie**, Paris, v.65, n.1, p.39-46, 2010.

BERG, A.T. Introduction: Changing terms and concepts for epilepsy. **Epilepsia**, New York, v. 53, n.2, p.1-2, 2012.

BERG, A.T.; BERGKOVIC, S.F.; BRODIE, M.J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J.H.; BOAS, W.V.E. Engel J., FRENCH J, GLAUSER TA, MATHERN GW, MOSHÉ SL, NORDLI D, PLOUIN P, SCHEFFER IE. Revised terminology and concepts for organization of epilepsies; report of the Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. **Epilepsia**, New York, v.51, n.4, p.676-685, 2010.

BERG, A.T. Identification of pharmacoresistant Epilepsy. **Neurologic Clinics**, Philadelphia v.27, n. 4, p.1003–1013, 2009.

BESAG, F.M. Lamotrigine in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. **Journal intellectual disability Research**, London, v.42, n.1, p.50-56, 1998.

BETTING, L.E.; KOBAYASHI, E.; MONTENEGRO, M.A.; MIN, L.L.; CENDES, F.; GUERREIRO, M.M.; GUERREIRO, C.A.M. Tratamento da epilepsia. Consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, 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**, Oxford, v. 948, n.80, p.581-587, 2004.

BLANCA SANCHEZ M, HERRANZ JL, LENO C, ARTEAGA R, OTERINO A, VALDIZÁN EM, NICOLAS JM, ADIÑ J, SHUSHTARIAN M, ARMIJO JA. UGT2B7_2161C.T Polymorphism Is Associated With Lamotrigine Concentration-to-Dose Ratio in a Multivariate Study. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 32, n. 2, p. 177-184, 2010.

BODALIA, PN.; GROSSO, A.M.; SOFAT, R.; MACALLISTER, R.J.; SMEETH, L.; DHILLON, S.; CASAS, J.P.; WONDERLING, D.; HINGORANI, A.D. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy. Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, 2013. In press.

BRAGATTI, J.A.; TORRES, C.M.; LONDERO, R.G.; MARTIN, K.C.; SOUZA, A.C.; HIDALGO, M.P.L.; CHAVES, M.L.F.; BIANCHIN, M.M. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v.69, n.2A, p.159-165, 2011.

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**, São Paulo, v.62, n.2a, p.199-205, 2004.

BOOTSMA, H.P.; VOS, A.M.; HULSMAN, J.; LAMBRECHTS, D.; LEENEN, L.; MAJOIE, M.; SAVELKOUL, M.; SCHELLEKENS, A.; ALDENKAMP, A.P. Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v 12, n. 2, p. 262-268, 2008.

BOYLAN, L.S.; FLINT, L.A.; LABOVITZ, D.L.; JACKSON, S.C.; STARNER, K.; DEVINSKY, O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. **Neurology**, New York, v.62, n.2, p.258-261, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 492, de 23 de setembro de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia refratária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 set. 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, 262 p., Série B. Textos Básicos de Saúde, Brasília, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 01 dez. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 04 fev. 2009b.

BRASIL. Portaria nº 399/GM. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 3.916/1998. Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 out. 1998.

BRASIL. Lei n. 8.666, 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, 21 jun. de 1993.

BRASIL. Lei nº 8.080. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 set. 1990.

BURGEOSIS, B.F. New antiepileptic drugs. **Archives of neurology**, Chicago, v.55, n.9, p.1181-1183, 1998.

BRODIE, M.J.; SILLS, G.J. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v.20, n.5, p.369-75, 2011.

BRZAKOVIC, B.B.; VEZMAR KOVACEVIC, S.D.; VUCICEVIC, K.M.; MILJKOVIC, B.R.; MARTINOIC, Z.J.; POKRAJCT, M.V.; PROSTRAN, M.S. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Oxford, v. 37, n. 6, p. 693-597, 2012.

CANEVINI, M.P.; SARRO, G.; GALIMBERTI, C.A.; GATTI, G.; LICCHETTA, L.; MALERBA, A.; MUSCAS, G.; NEVE, A.L.; STRIANO, P.; PERUCCA, E. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. **Epilepsia**, New York, v. 51, n.5, p.797–804, 2010.

CASAS-FERNANDEZ C. A critical analysis of the new classification of epilepsies and epileptic seizures of the International League Against Epilepsy (ILAE). **Revista de Neurologia**, Barcelona, v 54, n. 3, p. 7-18, 2012.

CHEN, L.C.; CHEN, Y.F.; YANG, L.L.; CHOU, M.H.; LIN, M.F. Drug utilization pattern of antiepileptic drugs and traditional Chinese medicines in a general hospital in Taiwan - a pharmaco-epidemiologic study. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, Oxford, v.25, n.2, p.125-9, 2000.

CHEN, L.S.; MITCHELL, W.G.; HORTON, E.J.; SNEAD, O.C. Clinical utility of video-EEG monitoring. **Pediatric neurology**, New York, v.12, n.3, p. 220-4, 1995.

CONTIN M.; ALBANI F.; AMBROSETTO, G.; AVONI,P.; BISULLI, F.; RIVA,R.; TINUPER, P.; BARUZZI, A. Variation in Lamotrigine Plasma Concentrations with Hormonal Contraceptive Monthly Cycles in Patients with Epilepsy. **Epilepsia**, New York, v.47, n.9, p.1573-1575, 2006.

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.; CRAMER, J.A.; SAKAMOTO, A.C.; YACUBIAN, E.M. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. **Epilepsy & behavior**, San Diego, v.10, n.2, p.234-241, 2007.

DALMAGRO, C.L.; VELASCO, T.R.; BIANCHIN, M.M.; MARTINS, A.P.P.; GUARNIERI, R.; CESCATO, M. P.; CAROLITI Jr. C.G.; ASSIRATI Jr, J.A.; ARAUJO Jr., D.; SANTOS, A.C.; HALLAK, J.E.; SAKAMOTO, A.C. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: A study of 490 patients. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v.25, p.593-597, 2012.

DECKERS, C.L.P.; HEKSTER, Y.A.; KEYSER, A.; VAN LIER, H.J.J.; MEINARDI, H.; RENIER, W.O. Monotherapy versus Polytherapy for Epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. **Epilepsia**, v.42, n.11, p.1387-1394, 2001.

DUPONT, S.; CRESPEL, A. Status epilepticus: epidemiology, definitions and classifications. **Revista de Neurologia**, Paris, v.165, n.4, p.307-314, 2009.

ENGEL, J.; PEDLEY, T.A. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: **Lippincott Williams and Wilkins**, 2008.

ENGLLOT, D.J.; CHANG, E.F.; AUGUSTE, K.I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. **Journal of neurosurgery**, Chicago, v. 115, n.6, p.1248–1255, 2011.

FABBRO, A.L.D. Causalidade em Epidemiologia. In FRANCO, L.J.; PASSOS, A.D.C. **Fundamentos de Epidemiologia**. 1 ed., Barueri-SP, editora Manole, Cap. 17, p.287-298., 2005.

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

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION – **FDA**. Clobazam. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202067s001lbl.pdf>, acessado em 17 de julho de 2013.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION – **FDA**. Prescribing information. Washington: Lamictal, 2005. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110460.htm>>, acessado em 21 de julho de 2013.

FREEMAN, J.M.; KOSSOFF, E.H.; HARTMAN, A.L. The Ketogenic Diet: One Decade Later. **Pediatrics**, Springfield, v. 119, n. 3, p. 535-543, 2007.

FRENCH, J.A.; KANNER, A.M.; BAUTISTA, J.; ABOU-KHALIL, B.; BROWNE, T.; HARDEN, C.L.; THEODORE, W.H.; BAZIL, C.; STERN, J.; SCHACHTER, S.C.; BERGEN, D.; HIRTZ, D.; MONTOURIS, G.D.; NESPECA, M.; GIDAL, B.; MARKS, W.J.JR.; TURK, W.R.; FISCHER, J.H.; BOURGEOIS, B.; WILNER, A.; FAUGHT, R.E.JR.; SACHDEO, R.C.; BEYDOUN, A.; GLAUSER, T.A. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II. Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Epilepsia**, New York, v. 45, n.5, p. 410-423, 2004.

GARZON, E. Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das novas drogas antiepilépticas e de outras modalidades terapêuticas. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 10, n.2, p. 66-82, 2002.

GASTAUT, H.; LOW, M. Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man. **Epilepsia**, New York, v. 20, n.4, p. 437-446, 1979.

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**, New York, v.62, n.1, p.23-27, 2004.

GILLIAM, F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. **Neurology**, New York, v.58, n.8, Supplement 5., p. 9-20, 2002.

GIROLINETO, B.M.P.; ALEXANDRE JUNIOR, V.; QUEIROZ, R.H.C.; FELETTI, F.; SAKAMOTO, A.C.; PEREIRA, L.R.L. Intercambiabilidad entre equivalentes terapêuticos de lamotrigina en pacientes con epilepsia refractaria: riesgos y beneficios. **Revista de Neurología**, Barcelona, v.51, n.6, p.330-336, 2010.

GOMES MM. Epidemiologia: distribuição, fatores de risco e considerações prognósticas. In: GUERREIRO CAM, GUERREIRO MM, CENDES F, LOPES-CENDES I, editores. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 11-21.

GRAM, L. Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. **Epilepsia**, New York, v.37, n.6, p.12-16, 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. **The Journal of Clinical Pharmacology**, Stamford, v.39, n.4, p.373-384, 1999.

GREIL, W.; HÄBERLE, A.; SCHUHMANN, T.; GROHMANN, R.; BAUMANN, P. Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: Data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. **Swiss medical weekly**, Basel, v. 2, n. 143, p. 1 - 13, 2013.

GULCEBI, M.I.; OZKAYNAKCI, A.; GOREN, M.Z.; AKER, Z.G.; OZKARA, C.; ONAT, F.Y. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam v. 95, n.1, p. 1-8, 2011.

HANSSSENS, Y.; DELEU, D.; AL BALUSHI, K.; AL HASHAR, A.; AL-ZAKWANI, I. Drug utilization pattern of anti-epileptic drugs: a pharmacoepidemiologic study in Oman. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, Oxford, v.27, n.5, p.357-64, 2002.

HASAN, S.S.; BAHARI, M.B.; BABAR, Z.U.; GANESAN, V. Antiepileptic drug utilisation and seizure outcome among paediatric patients in a Malaysian public hospital. **Singapore Medical Journal**, Singapore n. 51, n.1, p.21-7, 2010.

HIRSCH, L.J.; WEINTRAUB, D.; DU, Y.; BUCHSBAUM, R.; SPENCER, H.T.; HAGER, M.; STRAKA, T.; BAZIL, C.W.; ADAMS, D.J.; RESOR, S.R. JR; MORRELL, M.J. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v.63, n.6, p.1022-1026, 2004.

HC-FMRP-USP. **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo** [homepage]. Disponível em <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao.aspx?id=5&ref=1&refV=1>. Acesso em 04 de julho de 2013.

HENRY, T.R.; VAN HEERTUM, R.L. Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography in Epilepsy Care. **Seminars in Nuclear Medicine**, New York, v. XXXIII, n. 2, p 88-104, 2003.

HIRAMA, S.C.; DIAS, B.C.S.; MATSUDO, E.T.; GANDOLFO, C.G.; FERREIRA, B.C.G.; ALBUQUERQUE, M. Tratamento de gestantes com epilepsia: Papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 14, n. 4, p. 184-192, 2008.

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

_____. Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, New York, v.22, n. 4, p.489-501, 1981.

_____. Commission on Classification and Terminology of the International Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy Commission on Epidemiology and Prognosis. **Epilepsia**, New York, v.34, n.4, p.592-596, 1993.

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**, Amsterdam, v.1, n.3, p.194-201, 1987.

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

JOHANNESSEN, S.I.; BATTINO, D.; BERRY, D.J.; BIALER, M.; KRÄMER, G.; TOMSON, T. ; PATSALOS P.N. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v.25, p.347-363, 2003.

JOHANNESSEN, S.I.; TOMSON, T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs when is monitoring needed? **Clinical Pharmacokinetic**, New York, v.45, n.11, p.1061-1075, 2006.

JOHNSON, E.K.; JONES, J.E.; SEIDENBERG, M.; HERMANN, B.P. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. **Epilepsia**, New York, v.45, p.544-550, 2004.

JONES, R.M.; BUTLER, J.A.; THOMAS, V.A.; PEVELER, R.C.; PREVETT, M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 15, n.7, p. 504–508, 2006.

KAMINOW, L.; SCHIMSHOCK, J.R.; HAMMER, A.E.; VUONG, A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v.4, n.6, p. 659-666, 2003.

KANEMURA, H.; SANO, F.; SUGITA, K.; AIHARA, M. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 1, p.43-7, 2013.

KLEIN, C.H.; BLOCH, K.V. Estudos Seccionais (Capítulo 9). In: **Epidemiologia**, MEDRONHO, R.A.; CARVALHO, D.M.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. Ed. Atheneu, São Paulo, p. 125-150, 2006.

KHINCHI, M.S.; NIELSEN, K.A.; DAHL, M.; WOLF, P. Lamotrigine therapeutic thresholds. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v.17, n.5, p.391-395, 2008.

KORFF, C.M.; SCHEFFER, I.E. **Epilepsy** classification: a cycle of evolution and revolution. *Current Opinion in Neurology*, London, v.26, n.2, p. 163-167, 2013.

KRASNIQI, S.; NEZIRI, B.; ISLAMI, H.; BAUER, S. Carbamazepine and lamotrigine plasma concentrations in epileptic patients during optimising therapy. **Medical archives**, Sarajevo, v.64, n.2, p.80-83, 2010.

KWAN, P.; ARZIMANOGLOU, A.; BERG, A.T.; BRODIE, M.J.; HAUSER, W.A.; MATHERN, G. MOSHÉ SL, PERUCCA E, WIEBE S, FRENCH J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, New York, v.51, n.6, p.1067-77, 2010.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. **Neurology**, New York, v.10, S2-12, 2003.

_____. Early identification of refractory epilepsy. **New England of Journal Medicine**, Boston, v.342, p.314-319, 2000.

KWAN, P.; SILLS, G.J.; BRODIE, M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. **Pharmacology and Therapeutic**, Oxford, v.90, p.21-34, 2001.

LANDMARK C.; BAFTIU, A.; TYSSE, I.; VALSØ, B.; LARSSON, P.G.; RYTTER, E.; JOHANNESSEN, S.I. Pharmacokinetic Variability of Four Newer Antiepileptic Drugs, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, and Topiramate: A Comparison of the Impact of Age and Comedication. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 34, n. 4, p. 440 – 445, 2012.

LANDMARK, C.J.; FOSSMARK, H.; LARSSON, P.G.; RYTTER, E.; JOHANNESSEN, S.I. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 95, n.1-2, p.51-9, 2011.

LANDMARK, C.J.; RYTTER, E.; JOHANNESSEN, S.I. Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy. **Seizure : the Journal of the British Epilepsy Association**, v. 16, n. 4, p. 356-364, 2007.

LALIC, M.; CVEJIC, J.; POPOVIC, J.; BOZIC, K.; GOLOCORBIN-KON, S.; AL-SALAMI, H.; MIKOV, M. Lamotrigine And Valproate Pharmacokinetics Interactions In Epileptic Patients. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, Paris, v, 34, n. 2, p.93-99, 2009.

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.; BÔER, H.M.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.T.; PRILIPKO, L.; SANDER, J.W. Demonstration project on epilepsy in Brazil: situation assessment. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v.65, p.5-13, 2007.

LINDE, M.; MULLENERS, W.M.; CHRONICLE, E.P.; MCCRORY, D.C. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 24, n.6, 2013. In press.

LÓPEZ, M.; DORADO, P.; MONROY, N.; ALONSO, M.E.; JUNG-COOK, H.; MACHÍN, E.; PEÑAS-LLEDÓ, E.; LLERENA A. Pharmacogenetics of the antiepileptic drugs phenytoin and lamotrigine. **Drug metabolism and drug interactions**, Berlim, v.26, n.1, p.5-12, 2011.

LUSZCZKI JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological reports**, Kraków ,v. 61, n.2, p.197-216, 2009.

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

MALERBA, A; CIAMPA, C; FAZIO, S.; FATTORE, C.; FRASSINE, B.; LA NEVE, A.; PELLACANI, S.; SPECCHIO, L.M.; TIBERTI, A.; TINUPER, P.; PERUCCA, E. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 91, n.2, p. 273-282, 2010.

MALTA, M.; CARDOSO, L.O.; BASTOS, F.I.; MAGNANINI, M.M.F.; PASSOS DA SILVA, C.M.F. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.44, n.3, p.559-65, 2010.

MARTINS, H.H.; ALONSO, N.B.; VIDAL-DOURADO, M.; CARBONEL, T.D.; ARAÚJO FILHO, G.M.; CABOCLO, L.O.; YACUBIAN, E.M.; GUILHOTO, L.M. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. **Epilepsy & Behavior**, New York, v. 22, n.3, p. 511–517, 2011.

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

MATSUO, F. Lamotrigine. **Epilepsia**, New York, v.44, n.5, p.30-36, 1999.

MATTSON, R.H. Medical management of epilepsy in adults. **Neurology**, New York, v.51, n.4, p. 15-20, 1998.

MAY TW, RAMBECK B, JÜRGENS U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 18, n. 5, p. 523-31, 1996.

MEDRONHO, R.A.; CARVALHO, D.M.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. **Epidemiologia**. São Paulo, editora Atheneu, 1 ed., 491 p. 2003.

MORISK,Y.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care Research and Review**, Thousand Oaks, v.24, n.1, p.67-74, 1986.

MORRIS, R.G.; BLACK, A.B.; HARRIS, A.L.; BATTY, A.B.; SALLUSTIO, B.C. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. **British Journal of clinical pharmacology**, Oxford, v.46, n. 6, p.547–551, 1998.

NORONHA, A.L.A.; BORGES, M.A.; MARQUES, L.H.N.; ZANETTA, D.M.T.; FERNANDES, P.T.; 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**, New York, v.48, n.5, p.880-885, 2007.

OBRELI-NETO, P.R.; BALDONI, A.O.; GUIDONI, C.M.; BERGAMINI, D.; HERNANDES, K.C.; LUZ, R.T.; SILVA, F.B.; OLIVEIRA E SILVA, R.; PEREIRA, L.R.L.; CUMAN, R.K.N. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n.4, p. 403-410, 2012.

OGUNI, N. Diagnosis and treatment of epilepsy. **Epilepsia**, New York, v.45, n.8, p.13-16, 2004.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. Complete ATC index 2012. Disponível em:<<http://www.whocc.no/atcddd>>. Acesso em: 05 março 2012.

_____. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva, 2003. 209 p.

_____. **Introduction to Drug Utilization Research**. Geneva, 2003. 48 p.

_____. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, ISBN 92 4 154599 2, 2003.

_____. **Safety monitoring of medicinal products: The importance of pharmacovigilance** [Internet]. Genebra; 2002]. Disponível em http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_ConsumerReporting_web_v2.pdf. Acessado em 21 de julho de 2013.

PANAYIOTOPOULOS, C.P. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. **Epilepsia**, New York, v. 53, n. 3., p. 399-404, 2012.

PASSOS A.D.C, RUFFINO-NETTO, A. Estudos transversais (Capítulo 15). In: **Fundamentos de Epidemiologia**, FRANCO L.J.; PASSOS A.D.C. Barueri-SP, Ed. Manole, 2 ed., 436 p., 2005.

PATSALOS, P.N. ; BERRY, D.J.; BOURGEOIS, B.F.D.; CLOYD, J.C.; GLAUSER, T.A.; JOHANNESSEN, S.I.; LEPIK I.E.; TOMSON, T.; PERUCCA E. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, New York, v.49, n.7, p.1239-1276, 2008.

PELLOCK, J.M. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. **Neurology**, New York, v.44, n.11, p.529-535, 1994.

PENNELL, P.B; PENG, L; NEWPORT, D.J; RITCHIE, J.C; KOGANTI, A; HOLLEY, D.K; NEWMAN, M; STOWE Z.N. Lamotrigine in pregnancy: Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. **Neurology**, New York, v. 70, n.22, p. 2130–2136, 2008.

PERUCCA, E. An introduction to antiepileptic drugs. **Epilepsia**, New York, v.46, n.4, p.31-37, 2005.

_____. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **British of Journal Pharmacology**, London, v. 61, n. 3, p. 246-255, 2005b.

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

_____. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v.52, n.1, p.25-33, 2002.

_____. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? **CNS Drugs**, Philadelphia, v.10, n.3, p.171-179, 1998.

_____. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. **Epilepsia**, New York, v.40, n.9, p.7-13, 1999.

_____. The new generation of antiepileptics drugs: advantages and disadvantages. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v.42, n.5, p.531-543, 1996.

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

PERUCCA, E.; TOMSON, T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. **Lancet neurology**, v. 10, n. 5, p. 446 – 456, 2011.

PUGLIATTI, M.; BEGHI, E.; FORSGREN, L.; EKMAN, M.; SOBOCKI, P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. **Epilepsia**, Copenhagen, v.48, n.12, p.2224-2233, 2007.

PUNYAWUDHO, B.; RAMSAY, R.E.; MACIAS, F.M.; ROWAN, A.J.; COLLINS, J.F.; BRUNDAGE, R.C.; BIRNBAUM, A.K. Population Pharmacokinetics of Lamotrigine in Elderly Patients. **Journal of Clinical Pharmacology**, Stamford v.48, n.4, p. 455-463, 2008.

RAMBECK, B.; WOLF, P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v.25, n.6, p.433-443, 1993.

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.; OTTO, V. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (lamictal) in patients with epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v.10, n.2, p.191-200, 1991.

REINSBERGER, C.; DORN, T.; KRÄMER, G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 17, n.7, p.651-3, 2008.

REYNOLDS, E.H. The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. International League Against Epilepsy. **International Bureau for Epilepsy. Epilepsy**, New York, v.43, n.6, p.9-11, 2002.

REYNOLDS, E.H., SHORVON, S.D. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? **Epilepsia**, Copenhagen, v. 22, n. 1, p.1-10, 1981.

RIVAS, N.; BUELGA, D.S.; ELGER, C.E.; SANTOS-BORBUJO, J.; OTERO, M.J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A.; GARCÍA M.J. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in german and spanish patients with epilepsy. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v.30, n.4, p.483-489, 2008.

SAVICA, R.; BEGHI, E.; MAZZAGLIA, G.; INNOCENTI, F.; BRIGNOLI, O.; CRICELLI, C.; CAPUTI, A.P.; MUSOLINO, R.; SPINA, E.; TRIFIRÒ, G. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**. New York, v.14, n.12, p.1314-21, 2007.

SCHEINFELD, N. Impact of phenytoin therapy on the skin and skin disease. **Expert opinion on drug safety**, London, v.3, n.6, p.655-665, 2004.

SCHENKEL, L.C.; BRAGATTI, J.A.; BECKERA, J.A.; TORRESB, C.M.; MARTINC, K.C.; SOUZAC, A.C.; MANFROC, G.G.; LEISTNER-SEGALA, S.; BIANCHINB, M.M. Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v.99, n.3, p.260-266, 2012.

SEWITCH, M. J.; ABRAHAMOWICZ, M.; BARKUN, A.; BITTON, A.; WILD, G. E.; COHEN, A.; DOBKIN, P. L. Patient Nonadherence to Medication in Inflammatory Bowel Disease. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 98, n. 7, p. 1535-1544, 2003.

SHALANSKY, S.J.; LEVY, A.R.; IGNASZEWSKI, A.P. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. **Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v.38, n.9, p.1363-1368, 2004.

SHIN, Y.C.; MIN, K.J.; YOON, B.H.; KIM, W.; JON, D.I.; SEO, J.S.; WOO, Y.S.; LEE, J.G.; BAHK, W.M. Korean medication algorithm for bipolar disorder: Second revision. **Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists**, Richmond, 2013. In press.

SHORVON, S. **Handbook of Epilepsy Treatment**. 3rd Edition, Wiley-BlackWell, 2010. ISBN: 978-1-4051-9818-9. 436 p.

SIDHU, J.; JOB, S.; SINGH, S.; PHILIPSON, R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 61, n.2, p.191-199, 2005.

STEPHEN, L.J.; BRODIE, M.J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. **Current opinion in neurology**, Philadelphia, v.25, n. 2, p.164-172, 2012.

SWEILEH, W.M.; IHBESHEH, M.S.; JARAR, I.S.; TAHA, A.S.; SAWALHA, A.F.; ZYOD, S.H.; JAMOUS, R.M.; MORISKY, D.E. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. **Epilepsy & behavior**, San Diego, v.21, n.3, p.301-305, 2011.

TANAKA, S.; TANAKA, T. Levetiracetam add-on therapy in Japanese patients with refractory partial epilepsy. **Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape**, Montrouge, v.15, n.2, p.132-141, 2013.

TELLA, L.M.G.; FONSECA, L.C.; BERTUQUI, C.M. Epilepsia e Trabalho. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 5, n.3, p.113-118, 1996.

VASCONCELOS, M.M.; AZEVEDO, P.M.C.; ESTEVES, L.; BRITO, A.R.; OLIVARES, M.C.D.; HERDY, G.Y.H. Dieta cetogênica para Epilepsia intratável em crianças e adolescentes: relato de seis casos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.50, n.4, p.380-385, 2004.

VICKREY, B.G.; HAYS, R.D.; RAUSCH, R.; SUTHERLING, W.W.; ENGEL, J.J.R.; BROOK, R.H. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. **Epilepsia**, Copenhagen, v.35, n.3, p.597-607, 1994.

VITERI, C.; CODINA, M.; COBALEDA, S.; LAHUERTA, J.; BARRIGA, J.; MORALES, M.D. Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, London, v.19, n.7, p.432-438, 2010.

WALKER, M.C.; SANDER, J.W.A.S. New antiepileptic drug trials in developing countries: are they necessary? **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, London, v.5, n.3, p.165-169, 1996.

WEINTRAUB, D.A.B.; BUCHSBAUM, R.; RESOR JUNIOR, S.R.; HIRSCH, L.J. Effect of Antiepileptic Drug Comedication on Lamotrigine Clearance. **Archives of neurology**, Chicago, v.62, n.9, p. 1432-1436, 2005.

WIEBE, S.; JETTE, N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v.25, n.2, p.187-193, 2012.

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**, Copenhagen, v.42, n.2, p.237-244, 2001.

YAMAMOTO, Y.; INOUE, Y.; MATSUDA, K.; TAKAHASHI, Y.; KAGAWA, Y. Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs on Plasma Lamotrigine Concentration in Adult Japanese Epilepsy Patients. **Biological & pharmaceutical bulletin**, Tokyo, v.35, n.4, p.487-493, 2012.

ANEXOS

ANEXO 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 10 de novembro de 2010

Ofício nº 3778/2010
CEP/MGV**Prezados Senhores,**

O trabalho intitulado **“EPILEPSIA REFRATÁRIA E LAMOTRIGINA: MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA E RESPOSTA CLÍNICA EM PACIENTES AMBULATORIAIS FÁRMACO-RESISTENTES”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 314ª Reunião Ordinária realizada em 08/11/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 8791/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

ANDRÉ DE OLIVEIRA BALDONI**PROF. DR. LEONARDO R. L. PEREIRA (Orientador)**

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO 2. Questionário Adverse Events Profile (AEP)

Questionário de Eventos Adversos
Adverse events profile (AEP)

Número do paciente..... Iniciais do paciente

Visita Número. Data da visita.....

Durante as últimas quatro semanas você apresentou alguns dos problemas ou efeitos colaterais listados abaixo? Para cada um, se a resposta for “sempre ou frequentemente” circule o número 4; se a resposta for “algumas vezes” circule o número 3, e assim por diante. Por favor, tenha certeza de ter respondido todos os itens.

	Sempre ou frequentemente	Algumas vezes	Raramente	Nunca
Dificuldade de equilíbrio	4	3	2	1
Cansaço	4	3	2	1
Inquietação	4	3	2	1
Agressividade	4	3	2	1
Nervosismo e/ou agitação	4	3	2	1
Dor de cabeça	4	3	2	1
Perda de cabelo	4	3	2	1
Problemas de pele (acne, alergia)	4	3	2	1
Visão dupla ou borrada	4	3	2	1
Embrulho no estômago	4	3	2	1
Dificuldade de concentração	4	3	2	1
Problema na boca ou gengivas	4	3	2	1
Tremor nas mãos	4	3	2	1
Ganho de peso	4	3	2	1
Tontura	4	3	2	1
Sonolência	4	3	2	1
Depressão	4	3	2	1
Problemas de memória	4	3	2	1
Sono perturbado	4	3	2	1

Soma:

	Sempre ou frequentemente	Algumas vezes	Raramente	Nunca
Dificuldade para pensar de modo claro	4	3	2	1
Dificuldade para falar	4	3	2	1

Soma total:

ANEXO 3. Questionário Qolie 31 (*Quality of Life in Epilepsy Inventory*)

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

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

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

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Melhor Qualidade de Vida possível Pior Qualidade de Vida possível

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEXO 4. Teste de Morisky-Green

Nome: _____ Data: ____/____/____

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

____ SIM ____ NÃO

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

____ SIM ____ NÃO

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

____ SIM ____ NÃO

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

____ SIM ____ NÃO

Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica
e Farmácia Clínica - FCFRP - USP