

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

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

Fabiana Angelo Marques

Ribeirão Preto  
2015

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

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

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

Área de concentração: Medicamentos e  
Cosméticos

**Orientada:** Fabiana Angelo Marques

**Orientador:** Prof. Dr. Leonardo Régis Leira  
Pereira

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

Ribeirão Preto  
2015

## RESUMO

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

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

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

## ABSTRACT

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

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

Keywords: Topiramate; Refractory epilepsy; Therapeutic Drug Monitoring.



## 1.1 Epilepsia

### 1.1.1 Definição e classificação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: Berg et al., 2010.

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

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

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



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

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

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

### *1.1.2 Epidemiologia*

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

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

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

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

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

### *1.1.3 Diagnóstico*

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

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

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

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

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

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

#### 1.1.4 Tratamento farmacológico

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

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

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

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

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

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

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

#### *1.1.5 Epilepsia refratária ou fármaco-resistente*

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

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

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

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

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

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

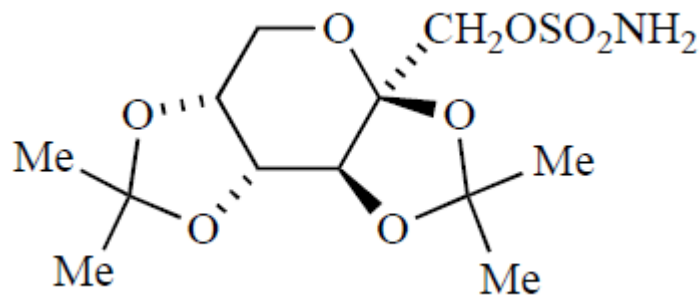
Alguns pacientes podem ter como opção de tratamento a realização da cirurgia de epilepsia. Este procedimento é avaliado com cuidado pela equipe multidisciplinar (neurologistas, psiquiatras, neurocirurgiões, psicólogos, entre outros) por ser um procedimento invasivo que pode deixar sequelas. A avaliação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

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

## 1.2 Topiramato

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

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



**Figura 1.1** – Fórmula estrutural do topiramato  
(fonte: SHANK et al., 2000)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 1.3 Monitorização terapêutica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 1.4 Justificativa

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

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

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

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

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

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

## **5 CONCLUSÕES**

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

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

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

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

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

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



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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