

CONCLUSÕES

1. Desenvolvimento e validação de uma técnica analítica para a determinação de lamotrigina em soro humano (Cap. 2 e 3).

1.1. A quantificação de lamotrigina (LTG) nas amostras de soro/plasma dos doentes em estudo foi realizada por cromatografia líquida de elevada resolução (HPLC). Esta técnica foi validada de acordo com os critérios internacionais, e à luz desses critérios, o método desenvolvido provou ser exacto, preciso, sensível e selectivo. A recta de calibração, compreendida entre 0,1 e 15,0 mg/L, permitiu a determinação de concentrações séricas numa ampla gama, tendo sido igualmente assegurados os procedimentos da extracção da amostra, bem como a estabilidade da matriz biológica desde o momento da colheita no hospital até sua análise no laboratório (Capítulo 2). Esta técnica analítica foi posteriormente aplicada à rotina laboratorial do hospital, com vista à determinação dos níveis séricos de LTG, no âmbito das actuais necessidades da Unidade de Epilepsia, e de acordo com as directrizes internacionais. Actualmente, e desde 2002, a determinação dos níveis séricos de LTG é realizada nos HUC com vista à monitorização terapêutica deste fármaco.

1.2. Durante a validação da técnica analítica, o modelo de calibração aplicado baseou-se na regressão linear ponderada, pois esta demonstrou ser a metodologia mais adequada ao conjunto de dados obtidos (Capítulo 3). Este estudo do modelo de calibração (regressão linear vs. regressão linear ponderada) contribuiu não só para melhorar o desempenho do método analítico (nomeadamente em relação à exactidão no extremo inferior da recta), como também para enfatizar a questão da legitimidade da assunção do modelo matemático aplicado às curvas de calibração. Concluímos que embora a regressão linear ponderada seja naturalmente mais complexa do que a regressão linear simples, esse facto não deverá demover o analista de perseguir o seu objectivo, ou seja assegurar a fiabilidade dos resultados.

2. Estudo farmacocinético: caracterização do perfil cinético da lamotrigina (Cap. 4).

2.1. O estudo nível-dose basal permitiu averiguar a elevada variabilidade evidenciada pelo conjunto de doentes estudados. O nível-dose basal - ou seja, o nível sérico (mg/L) normalizado

pela respectiva dose diária (mg/kg), observado antes do início do protocolo de redução farmacológica - evidenciou para cada um dos grupos de tratamento, definidos com base na comedicação (Grupos 1 a 4), valores significativamente diferentes entre si, o que permitiu confirmar a necessidade de se avaliarem os parâmetros cinéticos da LTG nesta população de doentes epilépticos.

2.2. O estudo do perfil cinético da LTG através do cálculo dos seus parâmetros (n=90 doentes) demonstrou, desde logo, uma variabilidade inter-individual elevada na taxa de eliminação do fármaco (>70%). O Grupo 1, correspondente à associação da LTG a agentes indutores, apresentou a taxa de eliminação mais elevada ($t_{1/2}=10,5\pm 4,5$ h). O Grupo 2 apresentou os valores mais elevados de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}=42,4\pm 11,2$ h), sendo que este grupo se caracteriza pela presença da associação medicamentosa de ácido valpróico e lamotrigina. O Grupo 4 é constituído por doentes cujo regime terapêutico não compreende fármacos com propriedades indutoras ou inibidoras do metabolismo, à luz do conhecimento existente à data do estudo. Contudo, este grupo de doentes apresentou um valor de tempo de semi-vida mais baixo ($t_{1/2}=18,2\pm 7,6$ h) do que o Grupo 3 ($t_{1/2}=26,7\pm 10,7$ h), cujos doentes se encontram submetidos aos dois tipos de fármacos supra-citados (inibidores e indutores do metabolismo). Os nossos resultados sublinham, pois, a necessidade de utilizar a monitorização terapêutica dos AEs, através da determinação dos seus níveis séricos, pois permite a individualização da terapêutica e, portanto, a optimização terapêutica perante um cenário como este, caracterizado por elevada variabilidade na taxa de depuração.

2.3. A avaliação da capacidade preditiva (n=42 novos doentes) do conjunto de parâmetros cinéticos obtidos nesta população (ponto anterior) demonstrou que estes são capazes de prever as concentrações de LTG com exactidão e precisão, tornando possível a sua implementação no PKS, programa informático de Farmacocinética Clínica utilizado nos Serviços Farmacêuticos do nosso país. Assim sendo, foi possível reunir as condições necessárias à monitorização das concentrações séricas da LTG com vista à optimização terapêutica.

2.4. Em relação ao estudo da influência da descontinuação da terapêutica concomitante (suspensão de CBZ/VPA) sobre os níveis séricos de LTG (através do estudo nível-dose), os resultados obtidos demonstraram que não há alteração significativa nas concentrações de LTG após suspensão da administração de CBZ ou VPA, nos 4 dias de estudo avaliados. Os nossos resultados sugerem que são necessários mais do que 3 dias após a interrupção do tratamento

com VPA ou com CBZ para que haja influência significativa, capaz de ser traduzida em evidente alteração dos níveis séricos da LTG.

3. Estudo farmacodinâmico: crises epiléticas vs. níveis séricos (Cap. 5).

3.1. Dos 142 doentes avaliados apenas 76 apresentaram epilepsia parcial, tendo sido observada pelo menos uma crise durante o internamento (n=315 crises). A análise sumária das 315 crises permite-nos concluir que as crises parciais complexas foram as mais frequentemente observadas (62%) e que apenas 21% dos casos sofreram generalização secundária.

3.2. Em relação às concentrações de LTG observadas nos 76 doentes no momento das crises (n=315 crises):

3.2.1. Os doentes com epilepsia extra-temporal apresentaram concentrações séricas de LTG mais elevadas (n=132) do que os doentes com epilepsia temporal (n=179) ($p \leq 0,05$).

3.2.2. Foi possível evidenciar diferenças significativas entre as concentrações de LTG associadas às crises parciais simples (concentrações de LTG mais elevadas) por comparação com as crises complexas ou generalizadas (concentrações de LTG mais baixas).

3.2.3. As concentrações de LTG observadas no Grupo 1, caracterizado pela presença de um indutor, são significativamente mais baixas ($1,94 \pm 1,44$ mg/L) ($p \leq 0,001$).

3.3. Em relação à generalização das crises, não foi possível observar uma relação clara entre a ocorrência de generalização secundária das crises e os níveis séricos de LTG. Contudo, encontramos um maior número de crises generalizadas associadas aos grupos de doentes caracterizados pela presença da CBZ e aos doentes com epilepsia extra-temporal.

3.4. Nos grupos LTG+CBZ e LTG+VPA, a ocorrência das crises parece estar relacionada com os níveis séricos dos fármacos associados à LTG, ou seja, com os níveis de CBZ/VPA, respectivamente (ou com a descontinuação dos mesmos). As crises parecem ser desencadeadas sem que se verifique alteração nos níveis de LTG, o que se deduz pela observação destes, antes e depois da aplicação do protocolo de redução farmacológica.

3.5. Finalmente, apesar de não ter sido possível demonstrar a existência de diferenças estatisticamente significativas relativamente à localização cerebral do foco (temporal vs. extra-

temporal), nos dois grupos estudados (LTG+CBZ e LTG+VPA), no grupo LTG+VPA as crises ocorrem consideravelmente mais tarde ($76,4 \pm 49,3$ h) comparativamente ao grupo LTG+CBZ ($48,6 \pm 27,8$ h) ($p \leq 0,05$). Estes resultados sugerem que a associação LTG+VPA poderá consubstanciar uma interacção farmacodinâmica mais favorável por comparação com a LTG+CBZ.