

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO GERAL

1.1. EPILEPSIA

A epilepsia é uma condição neurológica caracterizada predominantemente por interrupções recorrentes e imprevisíveis do funcionamento normal do cérebro, designadas por *crises epilépticas*. As crises epilépticas foram recentemente definidas como a “ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos a uma actividade neuronal anormal excessiva ou sincronizada do cérebro” (Fisher *et al.*, 2005a). Foram várias as definições postuladas, contudo parece ser consensual que as crises epilépticas correspondem a actividade cerebral sincronizada, anormal, esporádica e geralmente auto-limitante (Vieira *et al.*, 2006). Porém, a epilepsia não é uma entidade única, mas sim um conjunto de distúrbios que reflectem uma disfunção cerebral subjacente (Fisher *et al.*, 2005a). A epilepsia, não é uma doença, nem sequer um simples síndrome, mas sim um conjunto de sintomas heterogéneos e de etiologia variada, que têm em comum a ocorrência repetida de episódios de disfunção neurológica que, aparecendo subitamente, se manifestam por alterações estereotipadas no comportamento. Os sintomas da crise são determinados pelo local de origem da descarga anormal no sistema nervoso central e pelo tipo de expansão dessa descarga, aspectos que determinam também o tipo de crise (Meldrum, 1990; Engel Jr e Pedley, 1997). Uma vez que as crises são consideradas como a expressão sintomática de um conjunto alargado de distúrbios neurológicos, a designação *epilepsias* parece ser mais adequada do que *epilepsia* (MacDonald, 2001) [contudo, embora reconhecendo essa diversidade, no âmbito da presente dissertação utilizaremos o termo epilepsia].

A epilepsia é um conjunto de distúrbios neurológicos de natureza crónica que pode ocorrer em qualquer idade e influencia gravemente a qualidade de vida dos indivíduos em quem se

manifesta. Devido ao facto de a maioria das crises ocorrer espontaneamente e de forma imprevisível, muitos doentes vivem permanentemente na expectativa de um embaraço resultante de um comportamento socialmente inadequado. Estes doentes poderão ser restringidos na obtenção de uma licença de condução (Decreto-Lei nº 45/2005), têm dificuldades em procurar e manter o emprego, encontrando-se muitas vezes numa situação limitante de dependência de outrem, situação essa que conseqüentemente afecta também os familiares do próprio indivíduo. Para além disso, os epilépticos enfrentam muitas vezes situações de ostracismo social fruto da ignorância das pessoas em relação à epilepsia (Gidal e Garnett, 1995).

Esta condição neurológica nas suas formas mais graves é extremamente debilitante e quando incontrolada pode ser fatal. É sabido que os doentes com epilepsia apresentam um maior risco de vida, o que pode estar relacionado com a epilepsia em si (em consequência de acidentes, por exemplo), ou devido a causa inexplicável, designada por SUDEP (“*sudden unexpected death in epilepsy*”), mais comum em doentes com epilepsia refractária (Larner e Farmer, 1999; MacDonald, 2001). O risco de fracturas em doentes com epilepsia é 2 a 6 vezes maior do que na restante população (Mattson e Gidal, 2004).

Por convenção o diagnóstico de epilepsia só será estabelecido após a segunda crise espontânea (MacDonald, 2001). Alguns dos aspectos relacionados com o diagnóstico e com o prognóstico da epilepsia foram abordados por MacDonald (2001). De uma maneira geral, em todas as épocas os doentes epilépticos foram marginalizados do ponto de vista social, familiar e profissional. Actualmente, o melhor conhecimento da doença e as variadas possibilidades terapêuticas têm permitido alterar o conceito de epilepsia, permitindo afirmar que a maior parte dos epilépticos é recuperável, sendo possível uma completa integração social e familiar.

1.1.1. Perspectiva histórica

A palavra *epilepsia* deriva do grego, *επιλαμβάνειν* (epilamvanein), que significa “ser atacado”. Durante séculos, pensou-se que as crises eram provocadas por “espíritos maus”, como forma de punição, ou seja, ataques dos Deuses, o que está de acordo com a conotação negativa que sempre esteve associada à epilepsia. Sendo as crises a mais viva manifestação de possessão demoníaca, a epilepsia foi então considerada como “a doença sagrada” (Engel Jr e Pedley, 1997). Foram descritos casos de epilepsia no Egipto e na Babilónia, há mais de 2000 anos (Chollet, 2002). As leis romanas obrigavam à suspensão de qualquer comício, se um dos circunstantes fosse acometido de um ataque epiléptico - daí se chamar à epilepsia *morbus*

comitialis (Esteves e Garret, 2002). Hipócrates (460-377 A.C.) foi o primeiro a reconhecer a epilepsia como processo orgânico de origem cerebral, refutando o carácter divino, crença que se generalizou sobretudo no Império Egípcio e que voltou a imperar na Idade Média (German Epilepsy Museum, 2008) Só no século XIX, em 1873, John Hughlings Jackson, investigador clássico, viria alterar radicalmente os conceitos prévios, fornecendo uma base de entendimento para a epilepsia. Jackson é considerado o pai dos conceitos modernos de epilepsia e propôs que as crises seriam causadas por "descargas ocasionais, rápidas, excessivas e localizadas da substância cinzenta" (Swinyard e Goodman, 1972). De então para cá, a batalha entre ignorância/conhecimento, mito/ciência, e charlatanismo/terapêutica racional tem sido longa e difícil (Engel Jr e Pedley, 1997). A evolução mais notória verificou-se no final dos anos 90, com a implementação de novas formas de tratamento farmacológico, cirúrgico e exames complementares de diagnóstico.

1.1.2. Epidemiologia

A epilepsia é uma das condições neurológicas mais comuns, a par da patologia vascular cerebral, a esclerose múltipla, a doença de Parkinson, as demências, e as cefaleias. Estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de epilepsia. A incidência anual varia de 20 a 70 casos por cada 100 mil (Shorvon, 1990), com prevalência de 0,4 a 0,8 % na população geral (Hauser, 1997). Relativamente à prevalência total (durante a vida), definida como a medida do número de pessoas numa população que já tiveram epilepsia em algum momento da sua vida, as estimativas variam entre 2 a 5% da população (este último valor é uma estimativa da OMS), ou seja, uma pessoa em cada vinte da população já terá experimentado uma crise epiléptica e uma em cada duzentas (estimativa conservadora) virá a sofrer de epilepsia (Shorvon, 1990; Brodie e Dichter, 1996; Shorvon, 1996).

Na Europa, a prevalência deverá aproximar-se de 6 doentes por mil habitantes, o que se assemelha aos valores observados nos Estados Unidos e na Austrália, 6,8 e 7,5 por mil habitantes, respectivamente. A taxa de incidência anual na Europa estima-se em 50 a 55 por 100 mil habitantes (Forsgren *et al.*, 2005). No Reino Unido, por exemplo, a taxa de incidência anual estima-se em 46 por 100 mil habitantes, sendo a epilepsia um dos distúrbios mais comuns, logo a seguir à patologia cerebral vascular, com taxas de prevalência de 4 e 9 doentes por mil habitantes, respectivamente (MacDonald *et al.*, 2000).

Em Portugal, a prevalência aproxima-se dos 5 doentes por mil habitantes, estimando-se cerca de 50 mil doentes com epilepsia para uma população aproximada de 10 milhões de habitantes. Os mesmos estudos demonstraram uma incidência de cerca de 50 novos doentes por 100 mil habitantes. No seu estudo relativo ao Norte de Portugal, Lopes Lima (1998) referiu uma incidência de 30,6 por 100 mil habitantes e uma prevalência 4,2 doentes por mil habitantes.

A incidência de epilepsia varia consideravelmente com a idade. As taxas são mais elevadas na primeira infância, estabilizam dos 15 aos 65 anos, e voltam a aumentar na população idosa. As taxas de prevalência mostram um perfil semelhante em relação à idade, embora menos acentuado (Brodie e Dichter, 1996; Shorvon, 1996). Na Europa, os valores de prevalência variam em função da faixa etária da seguinte forma: cerca de 4,5-5 por cada mil habitantes, nas crianças e adolescentes; 6 por cada mil nos adultos (24-64 anos) e 7 por cada mil nos idosos (com mais de 65 anos). Quanto à incidência, os valores variam também de 70 por 100 mil, nas crianças e adolescentes, diminuindo para 30 por 100 mil nos adultos e aumentando novamente para valores de 100 por 100 mil habitantes nos idosos (Forsgren *et al.*, 2005). Neste últimos, a epidemiologia e o tratamento da epilepsia foi revisto por Faught (1999) e por Stephen e Brodie (2000).

A epilepsia é ligeiramente mais comum em grupos sócio-económicos mais desfavorecidos, no entanto, parece não haver diferenças geográficas ou etiológicas significativas. Nos Estados Unidos os dados acerca da mortalidade sugerem que a prevalência de epilepsia pode ser significativamente mais elevada na raça negra (Shorvon, 1990). Nos países em desenvolvimento as taxas de incidência e prevalência são mais elevadas principalmente devido à maior proporção de jovens e aos fracos padrões de higiene e saúde pública (Shorvon, 1996). Nos países ditos desenvolvidos as taxas variam de 24 a 53 doentes por 100 mil habitantes, valor que aumenta para 114 doentes por 100 mil habitantes, numa zona rural do Chile (Hauser, 1997). Na Colômbia, um estudo apresentou valores de prevalência de 11,3 por mil habitantes (Velez e Eslava-Cobos, 2006). Os valores de prevalência encontrados no Brasil foram também recentemente publicados por Noronha *et al.* (2007).

A maioria dos estudos mostra um ligeiro excesso de epilepsia no sexo masculino (Shorvon, 1996; Hauser, 1997). Para as mulheres em idade fértil a epilepsia apresenta aspectos particulares, nomeadamente as influências do ciclo menstrual na actividade paroxística, as interações dos antiepilépticos com os contraceptivos orais, as alterações farmacocinéticas verificadas durante a gravidez, e ainda, a teratogenicidade e segurança dos antiepilépticos durante o período de amamentação (Mcauley e Anderson, 2002; Barret e Richens, 2003).

Embora, se tenha associado à epilepsia um mau prognóstico, uma simples comparação das taxas de incidência e prevalência mostra que na maioria dos casos a epilepsia pode sofrer remissão, sendo que a duração média do distúrbio é de 10 anos (Shorvon, 1990).

1.1.3. Classificação da epilepsia

A epilepsia apresenta variadas manifestações, desde breves lapsos de atenção até alterações motoras, sensoriais ou psicológicas (crises parciais), ou actividade motora convulsiva associada a prolongadas perdas de consciência (crises tónico-clónicas). A classificação dos tipos de crise é pois fundamental, não só para a escolha da terapêutica mais eficaz (Brodie e Dichter, 1996), mas também para um melhor entendimento entre médicos e cientistas.

Por volta de 1970, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (LICE) elaborou um esquema de classificação de aplicação universal. Este esquema foi revisto e aceite em 1981, e constitui uma classificação do tipo de crises (Tabela 1.1) orientada em função das manifestações clínicas e dos perfis electroencefalográficos (Commission on classification and terminology of ILAE, 1981), tendo sido amplamente adoptado na prática clínica.

Em 1985, devido ao reconhecimento de que uma classificação segundo o tipo de crises não é suficientemente abrangente, foi proposta pela LICE uma classificação da epilepsia e síndromes epilépticos, considerando *síndrome epiléptico* como sendo um distúrbio caracterizado por um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem conjuntamente (Gram, 1990). Este novo esquema de classificação das epilepsias, síndromes epilépticos e distúrbios relacionados foi introduzido em 1989 (Commission on classification and terminology of ILAE, 1989), sendo ainda hoje a pedra basilar da prática clínica (Tabela 1.2). Esta classificação apresenta como dicotomias a origem local (focal) ou generalizada das crises e a etiologia primária ou sintomática das epilepsias, e considera, para além do tipo de crise e dados electroencefalográficos, outros factores como a idade de início dos sintomas, a fisiopatologia (exemplo, presença/ausência de lesão neurológica subjacente), a história familiar e o prognóstico (Scheuer e Pedley, 1990; Brodie e Dichter, 1996). De acordo com a etiologia, as epilepsias são divididas em *sintomáticas* (“secundárias”), ou seja, consequência de uma patologia cerebral conhecida ou sob suspeita; *idiopáticas* (primárias), quando não existe uma causa estrutural aparente para além de uma possível predisposição genética, e *criptogénicas*, para caracterizar as epilepsias presumivelmente sintomáticas mas de etiologia desconhecida (Commission on classification and terminology of ILAE, 1989). Estas classificações foram amplamente aceites e vieram substituir a

terminologia antiga: “psicomotora”, “grande mal” (crises tónico-clónicas) e “pequeno mal” (ausências).

Desde 1989 até hoje, é notável o avanço no conhecimento da fisiopatologia da epilepsia, graças ao desenvolvimento de técnicas imagiológicas mais precisas e aos progressos na genética molecular. Por exemplo, a monitorização vídeo-electroencefalográfica (ver ponto 1.4) permitiu conhecer detalhes da semiologia de crises que não se encontravam esclarecidas. Alguns síndromes focais considerados criptogénicos, passaram a ser considerados idiopáticos ao ser descoberta a sua base genética (ex. epilepsia frontal nocturna autossómica dominante).

Tabela 1.1. Classificação internacional dos tipos de crise.

I - Crises parciais (início numa área localizada do cérebro)
A - Crises parciais simples (sem perda de consciência)
1 - Com sinais motores
2 - Com sintomas somato-sensoriais ou sensoriais
3 - Com sinais e sintomas autonómicos
4 - Com sintomas psíquicos
B - Crises parciais complexas (com perda de consciência)
1 - Início como parcial simples seguido de perda de consciência
2 - Com perda de consciência desde o início
C - Crises parciais secundariamente generalizadas
1 - Crises parciais simples que evoluem para generalizadas
2 - Crises parciais complexas que evoluem para generalizadas
3 - Crises parciais simples que evoluem para parciais complexas e depois para generalizadas
II - Crises generalizadas (envolve ambos hemisférios cerebrais)
A.1 - Ausência
A.2 - Ausência atípica
B - Crises mioclónicas
C - Crises clónicas
D - Crises tónicas
E - Crises tónico-clónicas
F - Crises atónicas
III - Crises epilépticas não classificadas

Adaptado de Shorvon (1990) e de Brodie e Dichter (1996).

Tabela 1.2. Classificação das epilepsias, síndromes epiléticas e distúrbios relacionados.

1 - Epilepsias e síndromes focais (relacionados com a localização)
1.1 - Idiopática
Epilepsia benigna da infância com pontas centro-temporais
Epilepsia da infância com paroxismos occipitais
1.2 - Sintomática
Epilepsia do lobo temporal
Epilepsia do lobo frontal
Epilepsia do lobo parietal
Epilepsia do lobo occipital
1.3 - Criptogénica
2 - Epilepsias e síndromes generalizados
2.1 - Idiopática
Convulsões neonatais benignas; convulsões neonatais benignas familiares
Epilepsia mioclónica benigna da infância
Epilepsia de ausências da infância (picnolepsia)
Epilepsia de ausências juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia com crises tónico-clónicas generalizadas ao acordar
Outras
2.2 - Criptogénicas ou sintomáticas
Síndrome de West
Síndrome de Lennox-Gastaut
Epilepsia com crises mioclónico-astáticas
Epilepsia com ausências mioclónicas
2.3 - Sintomática
Etiologia inespecífica ou síndromes específicos (malformações, erros inatos do metabolismo)
3 - Epilepsias e síndromes indeterminados (focais ou generalizados)
3.1 - Com crises parciais e generalizadas
Crises neonatais; afasia epilética adquirida (síndrome de Landau-Kleffner); outras
3.2 - Sem traços focais ou generalizados inequívocos
4 - Síndromes especiais (convulsões febris; estado de mal epilético isolado ou crises isoladas; convulsões que resultam de perturbações metabólicas ou de estados tóxicos; epilepsias com crises precipitadas por modos específicos de activação; epilepsias reflexas)

Adaptado de Shorvon (1990) e de Brodie e Dichter (1996).

Constatou-se, porém, que esta classificação apresenta algumas limitações e para integrar os novos conceitos na prática clínica têm sido desenvolvidas novas propostas de classificação das crises e das epilepsias (Engel, 1998; 2001). Para esse efeito, foi constituído em 1997 um grupo de trabalho pela LICE (*“Task Force on Classification and Terminology”*).

Todavia, as classificações nem sempre acolhem a unanimidade desejada para uma eficaz comunicação entre os vários intervenientes (médicos, cientistas, educadores, legisladores). É disso prova a recente controvérsia gerada em torno da definição de epilepsia (Ahmed, 2005; Beghi *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2005a; 2005b; Gomez-Alonso *et al.*, 2005).

Apesar das limitações desta classificação das epilepsias, síndromes epilépticas e distúrbios relacionados - de 1989, a sua larga aceitação e utilização universal nos últimos 20 anos é prova do enorme avanço que preconizou, principalmente sob ponto de vista clínico, permitindo um elevado grau de entendimento entre profissionais, com grande influência também na investigação básica e clínica da epilepsia (Salas-Puig e Gil-Nagel, 2004; Engel, 2006).

1.1.4. Fisiopatogenia

Apesar do conhecimento adquirido sobre a base fisiológica das descargas eléctricas que acompanham o fenómeno da crise, os mecanismos celulares responsáveis pela epileptogénese permanecem conjecturais. Apesar disso, nas últimas décadas muito se avançou na compreensão da patogenia da epilepsia. Algumas das hipóteses que têm sido levantadas referem a existência de (1) mutações que levam a alterações nos canais iónicos, nomeadamente nos canais de sódio e potássio, (2) hipersensibilidade nos canais de cálcio de tipo T, (3) hiperactividade glutamérgica e (4) lesão neuronal do hipocampo, revelada pelo estudo do material proveniente da cirurgia de doentes com formas de epilepsias parciais (esclerose mesial temporal), com redução da activação das células gabaérgicas inibitórias (Meldrum, 1990; Esteves e Garret, 2002). Neste caso, a crise pode desencadear-se devido a um aumento da função do receptor NMDA, combinada com uma menor transmissão gabaérgica, por diminuição da libertação do GABA, por dessensibilização do receptor ou devida a anomalia genética. Sabe-se que os receptores NMDA estão aumentados no hipocampo na epilepsia do lobo temporal, enquanto que a transmissão gabaérgica parece ser menos efectiva nesta epilepsia (Ure e Perassolo, 2000). Por outro lado, o estado de mal epiléptico pode levar a alterações degenerativas que afectam os neurónios do hipocampo (Meldrum, 1990).

Assim, os mecanismos básicos que estão na origem da epilepsia podem ser categorizados em 4 tipos principais, com base em alterações: (1) nos canais iónicos dependentes de voltagem, e conseqüentemente modificação da estabilidade das membranas neuronais; (2) nos sistemas inibitórios mediados pelo GABA; (3) nos sistemas excitatórios cerebrais (neurotransmissão glutamérgica); e (4) na neuromodulação (adenosina) (Meldrum, 1994). Contudo, não se trata de um mero desequilíbrio no balanço entre excitação e inibição. Esta é uma visão demasiado simplista da epiletogénese, pois se é verdade que alguns modelos experimentais mostraram uma actividade inibitória deficiente, outros evidenciam um aumento na enervação gabaérgica inibitória (Binnie e Stefan, 1999).

Actualmente, sabe-se que algumas formas raras de epilepsias idiopáticas têm uma base genética. Na sua maioria devem-se a mutações em genes que codificam subunidades de canais iónicos e muitos dos genes foram já identificados (Guerrini *et al.*, 2003).

Muito do conhecimento da fisiopatologia da epilepsia deriva também do estudo dos mecanismos de acção dos anticonvulsivantes. A maioria destas substâncias apresenta capacidade para alterar a neurotransmissão inibitória ou excitatória, quer através do efeito sobre os canais iónicos, quer por acção nos receptores dos neurotransmissores ou no metabolismo dos mesmos (White, 1999). São reconhecidos três mecanismos de acção principais: (1) a modulação dos canais iónicos, (2) o aumento da modulação inibitória mediada pelo GABA e (3) a atenuação da transmissão excitatória mediada pelo glutamato (Kwan *et al.*, 2001; Deckers *et al.*, 2003).

No que diz respeito à avaliação por electroencefalograma (EEG) a sua principal função é demonstrar actividade epileptiforme que suporte o diagnóstico de epilepsia. Contudo pode auxiliar também a classificação dos síndromes e fornecer informação sobre patologias cerebrais associadas. Estes EEGs de rotina são geralmente interictais (Binnie e Stefan, 1999). O papel do EEG na abordagem da epilepsia foi analisado por Binnie e Stefan (1999).

Por fim, a estimulação magnética transcranial (TMS - "*Transcranial Magnetic Stimulation*") tem sido utilizada para estudar o efeito dos antiepilépticos na excitabilidade do córtex motor. Esta técnica utiliza vários parâmetros de avaliação da excitabilidade do córtex motor, que parecem ser influenciados de forma diferente por diferentes classes de fármacos (Reis *et al.*, 2002). Um desses parâmetros é a avaliação do limiar de excitabilidade motora (MT - "*Motor Thresholds*"), que aumenta significativamente com a administração de bloqueadores de canais iónicos, como a fenitoína (Chen *et al.*, 1997b), a carbamazepina (Turazzini *et al.*, 2004), a lamotrigina (Manganotti *et al.*, 1999; Tergau *et al.*, 2003) e o ácido valpróico (Cantello *et al.*, 2006).

1.1.5. Abordagem farmacológica

A abordagem da epilepsia apoia-se na acção de fármacos antiepilépticos (AEs) e anticonvulsivantes, após cuidadosa classificação do tipo de crise ou síndrome, de acordo com normas internacionais (Tabelas 1.1 e 1.2), com o objectivo final de preservar a qualidade de vida do doente. Uma vez estabelecido o diagnóstico, a intervenção farmacológica, seja através de AEs convencionais (Tabela 1.3) ou através dos fármacos ditos de nova geração (Tabela 1.4), tem como objectivo abolir as crises, sem induzir toxicidade e sem interferir com a função cognitiva (incluindo o desenvolvimento normal da função intelectual da criança). O balanço entre eficácia e tolerabilidade constitui, então, o maior desafio. O sucesso da terapia com fármacos AEs depende também do conhecimento que os doentes apresentam acerca da sua condição e do controlo das suas crises (Davis *et al.*, 1994; Perucca, 2002).

Tabela 1.3. Efeito dos fármacos de primeira geração nos tipos de crises mais comuns.

Fármaco (abreviatura)	Crises				
	Parciais	Generalização secundária	Tónico- clónicas	Ausências	Mioclónicas
Ácido valpróico (VPA)	+	+	+	+	+
Carbamazepina (CBZ)	+	+	+	-	-
Etossuccimida (ETS)	0	0	0	+	0
Fenobarbital (FB)	+	+	+	0	?+
Fenitoína (FT)	+	+	+	-	-
Primidona (PR)	+	+	+	0	?

+ = eficácia comprovada; ?+ = eficácia provável; 0 = ineficaz; - = efeito nefasto; ? = efeito desconhecido. Adaptado de Brodie e French (2000).

Preferencialmente, o tratamento deverá ser iniciado com um só fármaco (monoterapia) (Davis *et al.*, 1994; Perucca, 2002), pois a politerapia, ou seja, o tratamento com mais do que um fármaco, está normalmente associado a mais desvantagens, principalmente a uma maior toxicidade. A politerapia está sobretudo associada a tratamentos não responsivos, como resultado da adição de novos fármacos a uma terapêutica inicial. Nestes casos, os fármacos são introduzidos através de ensaios conhecidos por “*add-on*”, o que se deve ao facto de não ser eticamente correcto ou desejável interromper abruptamente o tratamento inicial devido aos riscos

inerentes a esse facto. Contudo, esta abordagem apresenta algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à dificuldade na avaliação dos novos fármacos adjuvantes (Davis *et al.*, 1994).

Para além disso, não se deve assumir simplesmente que todas as associações apresentam igual eficácia e segurança (Deckers *et al.*, 2000; Deckers *et al.*, 2003). Alguns autores defendem que a associação de dois AEs deve ser feita com base no mecanismo de acção dos fármacos (sendo o método isobolográfico referido como o método de eleição para detectar interacções farmacodinâmicas) (Deckers *et al.*, 2000).

A necessidade de uma intervenção farmacológica com o objectivo de evitar a ocorrência de crises epiléticas é inegável, dados os riscos associados à ocorrência de crise (quer pelas crises em si, quer pelos acidentes que podem provocar), contribuindo para melhorar a qualidade de vida do doente. Para além disso, é de extrema importância a prevenção da morte neuronal que sucede em cada descarga. Esta perda neuronal é conhecida no hipocampo de doentes com epilepsia temporal, podendo ainda originar outros defeitos neurológicos (Esteves e Garret, 2002).

Curiosamente, é reconhecido que os fármacos que se utilizam na abordagem da epilepsia são principalmente *anti-ictais* e não verdadeiramente antiepiléticos, pois são usados para controlar os sintomas, isto é, para suprimir a crise; contudo, não tratam o doente que as apresenta ou seja não eliminam a etiologia subjacente, pelo menos as evidências assim o apontam (Schachter, 2002). Isto é particularmente evidente na epilepsia frontal nocturna autossómica dominante (ADNFLE- "*Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy*"), um distúrbio de carácter focal e hereditário, causado por uma mutação no receptor nicotínico da acetilcolina. Estudos experimentais demonstraram que a carbamazepina não só se liga aos receptores nativos, bloqueando-os, como se mostra 3 vezes mais eficaz nos receptores expressos após a mutação. Contrariamente, o ácido valpróico não tem efeito neste tipo de receptores. Neste caso, a aplicação da carbamazepina tem como alvo a causa da doença e não somente o alívio dos sintomas, ou seja, a supressão de crises; já a utilização de ácido valpróico nestes doentes irá unicamente contribuir para minimizar os sintomas (Deckers *et al.*, 2003).

Há cerca de 20 anos, a selecção do AE baseava-se numa combinação de experiência clínica, preferência pessoal e serendipismo. Mais de duas décadas passadas, presenciamos um avanço na farmacoterapia sem precedentes, com introdução de vários fármacos, e avanços significativos no conhecimento dos mecanismos de acção dos fármacos ao nível celular e molecular, a par com avanços significativos no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da epilepsia. Apesar disso, a verdade é que cerca de um terço dos doentes continua a não responder adequadamente ao tratamento farmacológico (Deckers *et al.*, 2003). Apesar da

enorme lista de fármacos disponíveis para a abordagem da epilepsia, Brodie (2001) sugeriu que é necessário inovar na procura de novas terapêuticas farmacológicas.

1.1.5.1. Dos brometos até hoje

A epilepsia tem tratamento efectivo disponível desde a segunda metade do século XIX. O brometo de potássio foi o primeiro fármaco com acção antiepiléptica, descoberto em 1853 por Sir Charles Locock. Durante cerca de 60 anos foi a única substância activa eficaz contra as crises epilépticas (Ryan e Baumann, 1999). Contudo, os brometos são considerados relativamente tóxicos para o homem, causando dermatites e psicoses em alguns doentes (Porter e Rogawski, 1992). Actualmente, são apenas usados ocasionalmente em pediatria, em epilepsias refractárias (Ryan e Baumann, 1999), e nos canídeos (Boothe, 2001). O fenobarbital foi introduzido em 1912, por Hauptmann, tornando-se rapidamente no fármaco de primeira escolha. A fenitoína foi identificada por Putnam e Merritt em 1937 e marcou o início da era da avaliação experimental de substâncias com potencial anticonvulsivante. A fenitoína foi bem tolerada pelos animais de experimentação, o que a levou a ensaios clínicos no ano seguinte e à sua comercialização nesse mesmo ano, fruto da inexistência de regulamentação até então (Porter e Rogawski, 1992).

Antes deste advento, algumas plantas (ex: valeriana, artemisia, beladona e dedaleira) foram usadas para tratar doentes epilépticos, e durante o renascimento, observou-se uma crescente utilização de substâncias químicas, como o cobre (também já usado na Grécia Antiga), óxido de zinco, nitrato de prata, bismuto e mercúrio; porém, sabe-se hoje que nenhuma destas plantas ou substâncias produziu qualquer efeito clinicamente relevante, no que diz respeito às crises epilépticas (German Epilepsy Museum, 2008). Em 2000, foi publicada uma revisão sobre o estudo da actividade anticonvulsivante de algumas plantas, onde é feita referência à acção, por exemplo, da *Artemisia verlotorum* (Nsour *et al.*, 2000).

Na segunda metade do século XX, surgiram novas entidades químicas com acção antiepiléptica: a primidona (1952) a etossuccimida (1960), a carbamazepina (1963), o ácido valpróico (1974) e o clonazepam (1974) (Chollet, 2002). Até 1990 estavam disponíveis apenas 7 fármacos para o tratamento da epilepsia: fenobarbital, fenitoína, primidona, etossuccimida, carbamazepina, clonazepam e ácido valpróico. O ácido valpóico foi sintetizado em 1882 por Burton e a sua actividade foi fortuitamente descoberta por Pierre Eymard em 1962, enquanto era utilizado como veículo (Löscher, 2002).

Nos anos 90, após 15 anos de experiência acumulada e apesar da eficácia demonstrada por estes fármacos, muitos doentes continuaram a apresentar reacções adversas e/ou

interacções medicamentosas, pelo que a aprovação dos primeiros fármacos de nova geração pela FDA (primeiro o felbamato, seguido da gabapentina) foi recebida com grande entusiasmo, quer pelos doentes, quer pelos clínicos. A lamotrigina só viria a ser aprovada pela FDA a 27 de Dezembro de 1994 (Gidal e Garnett, 1995). Uma das limitações dos AEs convencionais é o seu espectro de acção restrito a um tipo particular de crise, por exemplo a etossuccimida é útil no tratamento de ausências, por outro lado, a carbamazepina pode exacerbar as ausências em certos doentes (Tabela 1.3), a lamotrigina surge então como fármaco de largo espectro, potencialmente vantajoso no que respeita à sua aplicação clínica.

Desde então, muitos foram os novos fármacos avaliados (Chollet, 2002), sempre com o objectivo principal de obter o máximo controlo das crises (geralmente sinónimo de ausência de crises) com um mínimo de toxicidade, incrementando a qualidade de vida destes doentes. Alguns desses fármacos encontram-se actualmente comercializados em Portugal (Tabela 1.4).

Tabela 1.4. Fármacos de nova geração comercializados em Portugal.

Fármaco (abreviatura)	Marca comercial	FDA (Ano de aprovação)	INFARMED (1ª data de AIM)
Vigabatrina (VGB)	Sabril®	-	04-01-1991
Lamotrigina (LTG)	Lamictal® a)	1994	29-12-1994
Felbamato (FBM)	Taloxa® (Felbatol®)	(1993)	25-11-1995
Topiramato (TPM)	Topamax® a)	1996	14-12-1996
Tiagabina (TGB)	Gabitril®	1997	07-07-1997
Gabapentina (GBP)	Neurontin® a)	1994	26-07-1999
Levetiracetam (LEV)	Kepra®	1999	29-09-2000
Oxcarbazepina (OXC)	Trileptal®	2000	16-03-2000
Pregabalina (PGB)	Lyrica®	2004	06-07-2004
Zonisamida (ZNS)	Zonegran®	2000	10-03-2005

Adaptado de Vinik (2005) e INFARMED (2008) a) Actualmente encontram-se autorizadas formulações de genéricos.

A vigabatrina (Grant e Heel, 1991) foi o primeiro antiepiléptico de nova geração a ser autorizado em 1989. Em Portugal, o Sabril® foi introduzido em 1991, contudo, desde 1997 que está reconhecida a associação deste fármaco com alterações dos campos visuais. Um dos estudos publicados sobre este assunto foi realizado por Lawden *et al.* (1999). A autorização de introdução no mercado (AIM) das formulações de Sabril® (2000 e 3000 mg) foi revogada no ano de 2000 e a formulação de 1000 mg viria a ser revogada em 2002. Actualmente estão apenas

comercializadas as formulações de 500 mg em comprimidos revestidos e pó para solução oral. A zonisamida foi introduzida no mercado português apenas em 2005 (INFARMED, 2008). Apesar de registada no Japão desde 1989, a sua avaliação nos EUA e na Europa ficou associada ao aparecimento de elevada incidência de cálculos renais (Rambeck *et al.*, 1996).

1.1.6. Epilepsias refractárias e farmacoresistência

Apesar do todo o arsenal farmacológico da actualidade, mais de 30% dos doentes continuam a não responder a qualquer tratamento (Kwan e Brodie, 2000), sugerindo a existência de um défice terapêutico (Deckers *et al.*, 2003). Apenas 47% dos doentes apresentam remissão das crises com o primeiro fármaco que lhes é administrado, sendo que 13% e 4% respondem a um segundo ou terceiro (ou múltiplos) fármacos, respectivamente (um total de 64% de doentes livres de crises) (Kwan e Brodie, 2000; 2001). Os restantes 36% dos doentes diagnosticados não conseguem obter um controlo satisfatório das crises com qualquer fármaco ou associação de fármacos (Kwan e Brodie, 2000), o que sugere o envolvimento de mecanismos inespecíficos de resistência.

Algumas epilepsias da infância e epilepsias sintomáticas associadas a lesões estruturais subjacentes, como por exemplo a esclerose mesial temporal, são normalmente associadas a maior resistência ao tratamento farmacológico, provavelmente devido aos mecanismos envolvidos na epileptogénese nestas formas de epilepsia (Rogawski, 2002).

A teoria que defende a expressão excessiva de proteínas transportadoras nos tecidos epileptogénicos tem sido proposta como explicação para a farmacoresistência. Esta expressão excessiva pode ser responsável pela presença de concentrações inadequadas de AE no foco epiléptico (Deckers *et al.*, 2003).

A glicoproteína-P (P-gp) é um transportador transmembranar que foi sugerido como possível causa da epilepsia refractária, em 1995. A glicoproteína-P humana, também designada por MDR1 (“*multidrug resistance*”), tem um papel fisiológico na excreção de compostos lipofílicos e xenobióticos, e é particularmente bem conhecida no contexto dos tumores, sendo responsável pela redução das concentrações intracelulares de fármacos antineoplásicos nas células tumorais (Rogawski, 2002; Deeken e Löscher, 2007). Nos últimos anos, a P-gp tem sido reconhecida como relevante componente da barreira hemato-encefálica, especialmente importante para os compostos lipofílicos. Uma vez expressa nas células endoteliais da barreira hemato-encefálica, será capaz de reduzir a acumulação de fármacos no cérebro por transporte activo (efluxo)

(Löscher e Potschka, 2002). Foi demonstrada uma expressão excessiva desta glicoproteína nos tecidos retirados de doentes com epilepsias parciais refractárias submetidos a cirurgia, pelo que a expressão deste transportador é actualmente considerada com uma hipótese explicativa dos mecanismos básicos da farmacoresistência nos doentes epiléticos (Potschka *et al.*, 2002). Porém, a P-gp não é a única capaz de limitar a entrada de fármacos no sistema nervoso central, podendo outras MRPs (“*multidrug resistance-associated proteins*”) estar envolvidas (Rogawski, 2002). A expressão e função destas MRPs foi abordada, em extensa revisão, por Dallas *et al.* (2006). Um dos estudos em doentes refractários foi publicado por Sisodiya *et al.* (2002).

O eventual papel destes transportadores na patogenia das epilepsias refractárias foi recentemente discutido por Kwan e Brodie (2005). Esta hipótese baseia-se em duas assunções diferentes mas paralelas: (1) a expressão excessiva dos transportadores está relacionada com a epilepsia refractária; (2) os AEs são substractos destas proteínas (caso contrário, qualquer alteração na sua expressão não apresentaria relevância clínica). Os possíveis mecanismos moleculares e celulares envolvidos na resistência dos AEs foram também abordados por Löscher (2002; 2005) e por Remy e Beck (2006).

Evidências experimentais sugerem que o transporte da lamotrigina é mediado pela P-gp (Potschka *et al.*, 2002). Recentemente, especulou-se sobre a expressão exagerada destes transportadores, induzida quer por crises repetidas, quer pela administração crónica dos AEs. Contudo, a terapêutica prolongada com lamotrigina ou topiramato parece não estar associada a uma maior expressão destas proteínas (Wang-Tilz *et al.*, 2006).

Partindo desta questão, foi recentemente publicado um estudo sobre a avaliação das concentrações de AEs no cérebro de doentes com epilepsia refractária (Rambeck *et al.*, 2006).

1.2. LAMOTRIGINA

1.2.1. Estrutura e propriedades físico-químicas

Lamotrigina (LTG) é o nome dado à 3,5-diamino-6-(2,3-ciclorofenil)-1,2,4-triazina, cuja fórmula empírica é $C_9H_7Cl_2N_5$, que apresenta o peso molecular de 256,09. A lamotrigina apresenta-se como pó branco, quimicamente estável, solúvel em água (< 1mg/mL) e em etanol (aproximadamente 1 mg/mL). Devido à sua baixa solubilidade foi administrado em suspensão (metilcelulose) nos ensaios pré-clínicos. O seu pK_a é 5,5 (Miller *et al.*, 1986a).

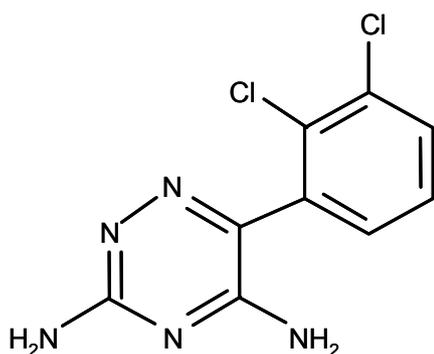


Figura 1.1. Estrutura química da lamotrigina.

1.2.2. Farmacodinâmica

1.2.2.1. Mecanismo de acção

A LTG surgiu a partir de um programa de desenvolvimento de inibidores da síntese do ácido fólico. Por volta de 1960, com base na observação de que a utilização da maior parte dos antiepiléticos (fenitoína, primidona e fenobarbital) estava associada a alterações no metabolismo dos folatos, foi lançada a hipótese de o próprio ácido fólico apresentar propriedades convulsivantes. A existência de uma relação entre a concentração de ácido fólico e a formação

de focos epileptogénicos chegou mesmo a ser demonstrada (Baxter *et al.*, 1973). No entanto, logo se verificou que a LTG é um fraco inibidor da redutase do dihidrofolato. Apesar disso, os estudos realizados em animais de laboratório constataram que esta feniltriaquina apresentava actividade anticonvulsivante (Miller *et al.*, 1986a).

Os estudos pré-clínicos sugeriram que a LTG actua por bloqueio dos canais de sódio sensíveis à voltagem, com a consequente estabilização das membranas pré-sinápticas e inibição da libertação de neurotransmissores, particularmente de glutamato (Figura 1.2), o aminoácido excitatório com papel determinante no desencadeamento da crise epiléptica (Leach *et al.*, 1986; Leach *et al.*, 1991). Estes dados neuroquímicos estavam em consonância com os resultados obtidos na avaliação do perfil anticonvulsivante em animais de experimentação (ratos e ratinhos), que demonstraram o potencial da LTG no tratamento das crises generalizadas tónico-clónicas e crises parciais (Miller *et al.*, 1986b). Durante vários anos, este foi considerado como sendo o mais provável mecanismo de acção da LTG, comparável ao da FT e da CBZ na medida em que os três fármacos aparecem implicados na inibição dos canais de sódio sensíveis à voltagem (Goa *et al.*, 1993; Macdonald e Kelly, 1994; Fitton e Goa, 1995). Especulou-se que a LTG, a CBZ e a FT poderiam mesmo apresentar um local de acção comum dada a semelhança de efeitos destes fármacos (Kuo, 1998; Cunnigham e Jones, 1999). No entanto, na prática clínica, a LTG demonstrou ter um espectro de acção mais alargado. Contrariamente à CBZ e PHT, a LTG revelou eficácia nas ausências. Este aspecto sugeriu que os mecanismos envolvidos pudessem diferir dos observados com os outros dois AEs (Kwan *et al.*, 2001). Por outro lado, a FT consegue bloquear o desenvolvimento do estado de mal epiléptico, ao passo que a LTG não demonstrou ter essa capacidade (Meldrum, 1996; Walton *et al.*, 1996). Assim, a selectividade para os canais de sódio surgiu como uma possível explicação para a diferença de actividade e de efeitos adversos observada entre os três AEs. Provavelmente, a LTG exhibe uma sensibilidade diferente para as várias subunidades α dos canais de sódio, as quais se distribuem de forma heterogénea no cérebro (Kwan *et al.*, 2001). De facto, Leach *et al.* tinha já sugerido que a LTG pode actuar selectivamente em neurónios que sintetizam glutamato e aspartato (Leach *et al.*, 1986). Para além disso, essa diferença poderá dever-se a diferentes cinéticas de interacção com o canal de sódio. Foi referido que a LTG actua principalmente nos canais de sódio em estado de inactivação lenta, ao passo que a FT parece afectar principalmente os canais em estado de inactivação rápida (MacDonald e Kelly, 1994; Meldrum, 1996; White, 1997). Adicionalmente, a LTG pode interagir com uma forma particular de canais de sódio, anatomicamente relacionados com a descarga ou cuja expressão está selectivamente alterada nos doentes com ausências (White, 1999).

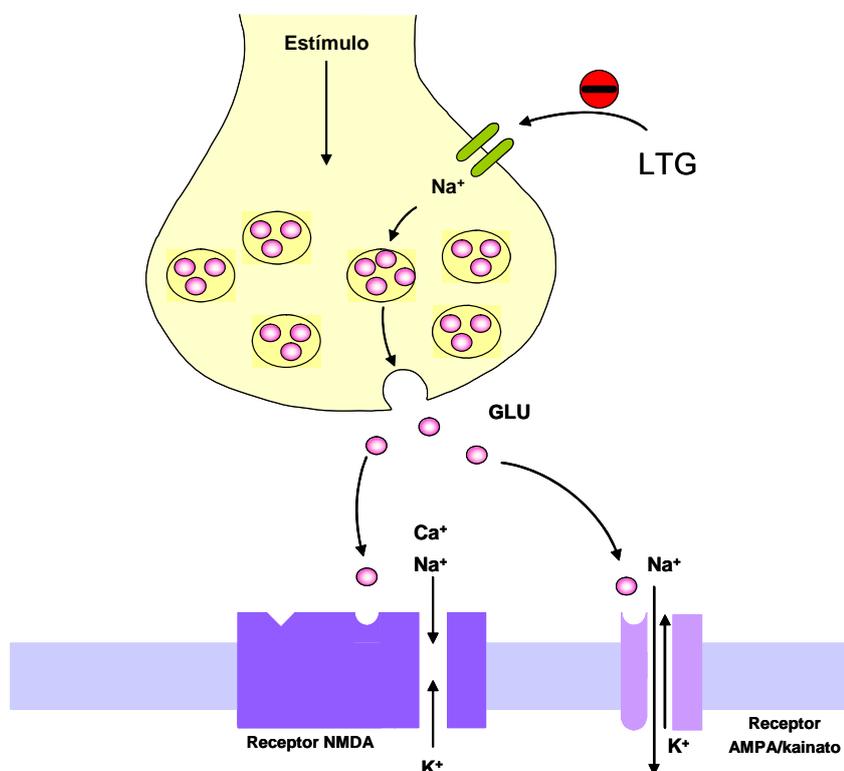


Figura 1.2. Mecanismo de acção proposto para a lamotrigina; GLU=Glutamato [adaptado de White (1997)].

A diferença de actividade poderá ainda ser explicada pela existência de vários mecanismos de acção que contribuem de forma conjunta para a actividade anticonvulsivante apresentada pela LTG. Foi demonstrada a acção inibitória da LTG sobre os canais de cálcio, nomeadamente, por interacção preferencial com os canais de cálcio sensíveis à voltagem do tipo N e P (Stefani *et al.*, 1996; Stefani *et al.*, 1997). As correntes de cálcio desempenham um papel importante na libertação de neurotransmissores, expressão de genes e regulação sináptica (Hurley, 2002). Porém, no contexto do estudo da acção da LTG nas ausências, ficou provado que este fármaco não possui a capacidade de bloquear os canais de cálcio do tipo T em concentrações terapêuticas, permanecendo em aberto a base mecanicista para o seu efeito neste tipo de crise (Gibbs *et al.*, 2002; Clemens *et al.*, 2007).

Segundo Grunze *et al.* (1998), as alterações na homeostasia do cálcio podem estar envolvidas na fisiopatologia de distúrbios do foro afectivo. Por outro lado, foi sugerido que estes

distúrbios podem estar relacionados com mecanismos excitatórios, nomeadamente, com a interacção do glutamato com os diferentes tipos de receptores – NMDA, AMPA e kainato. O que é certo é que nos últimos anos a LTG tem sido alvo de vários estudos que visam a sua aplicação em distúrbios de natureza psiquiátrica. Essa acção pode dever-se à sua capacidade em reduzir a actividade excessiva nestes três receptores (Hurley, 2002). Porém, os estudos conduzidos por Leach *et al.* (1991) sugeriram que esta molécula não é capaz de bloquear os receptores NMDA, logo, a sua acção não será exercida ao nível do antagonismo dos receptores ionotrópicos do glutamato. Ainda no contexto gerado pelo interesse da aplicação das propriedades da LTG aos distúrbios psiquiátricos, foram também publicadas evidências sobre o seu envolvimento nos receptores da serotonina (5-HT_{1A}) (Bourin *et al.*, 2005).

A maioria dos AEs que actua ao nível dos canais iónicos não exerce um bloqueio específico (por exemplo, a CBZ e o VPA apresentam acções nos canais de sódio, cálcio e potássio sensíveis à voltagem). Os resultados obtidos por Grunze *et al.* (1998), sugerem que para além da acção sobre as correntes de sódio e cálcio, a LTG modula a corrente exterior transitória de potássio (Grunze *et al.*, 1998). A acção da LTG sobre os canais de potássio foi também referida por Zona *et al.* (2002) e mais recentemente por Huang *et al.* (2004).

Cuningham e Jones (1999) confirmaram a diminuição da libertação de glutamato nos terminais pré-sinápticos, a par de um aumento na libertação do maior neurotransmissor inibitório, o GABA, numa área do lobo temporal, considerada altamente susceptível a epileptogénese. Estes resultados revelaram que a LTG apresenta efeitos opostos sobre a libertação dos neurotransmissores - inibição da libertação de glutamato e aumento da libertação de GABA, contudo esta acção não parece estar dependente do bloqueio dos canais iónicos de sódio ou cálcio (Cuningham e Jones, 1999). Este efeito sobre a libertação do GABA vem contrariar a informação previamente existente que se referia a uma diminuição não específica dos neurotransmissores por acção nos canais de sódio (Leach *et al.*, 1986; Leach *et al.*, 1991; Waldmeier *et al.*, 1995). Porém, num estudo mais recente, embora com algumas limitações metodológicas, não ficou demonstrada a alteração dos níveis séricos do GABA em consequência da administração de LTG a voluntários sãos (Shiah *et al.*, 2003).

A LTG parece ser responsável pelo aumento do limiar de excitabilidade - RMT (“*Resting Motor Threshold*”) (Manganotti *et al.*, 1999; Tergau *et al.*, 2003). Este parâmetro é uma medida da excitabilidade neuronal do córtex motor que tem sido sugerida para quantificar a excitabilidade neuronal nos doentes epilépticos. Este efeito da LTG no RMT tem sido associado à sua acção no bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (Tergau *et al.*, 2003).

Em 1994, MacDonald e Kelly, referiram como principais alvos dos AEs os canais de sódio e de cálcio, os gabaérgicos, e os receptores NMDA (Macdonald e Kelly, 1994). Na Tabela 1.5

reunimos alguns dos mecanismos de acção propostos para os AEs convencionais e para a LTG (Kwan *et al.*, 2001).

Tabela 1.5. Mecanismos de acção propostos para alguns antiepilépticos.

AE	Canais sódio	Canais cálcio	Receptores GABA	Sinapses GABA	Receptores Glutamato
Ácido valpróico	+	+	-	++	-
Carbamazepina	+++	-	-	-	-
Etossuccimida	-	+++	-	-	-
Fenitoína	+++	-	-	-	-
Fenobarbital	-	-	+++	-	-
Lamotrigina	+++	++	-	-	-

+++=alvo principal; ++=alvo provável; +=alvo possível; Adaptado de Kwan *et al.* (2001).

1.2.2.2. Eficácia da lamotrigina na epilepsia

A lamotrigina é um fármaco de nova geração que se encontra aprovado pelas entidades reguladoras de 93 países, estando o seu uso em pediatria aprovado em mais de 70 países (Messenheimer, 2002). A sua utilização no tratamento adjuvante de crises parciais foi autorizada na Europa em 1991, e nos Estados Unidos da América em 1994 (estava já disponível em 12 países, quando foi aprovada pela FDA em Dezembro de 1994). A sua utilização em regime de monoterapia em adultos foi apenas indicada em 1997 (Matsuo, 1999; Hurley, 2002). Em 2002, a lamotrigina tinha sido já administrada a mais de um milhão de doentes e mais de 4657 indivíduos haviam participado em ensaios clínicos (Hurley, 2002).

A LTG é um AE de amplo espectro de acção, cuja eficácia tem vindo a ser demonstrada no tratamento de doentes com epilepsias refractárias, quer em crises parciais (Jawad *et al.*, 1989; Loiseau *et al.*, 1990; Matsuo *et al.*, 1993; Schapel *et al.*, 1993; Messenheimer *et al.*, 1994; Boas *et al.*, 1996; Gilliam *et al.*, 1998), quer em crises secundariamente generalizadas (Jawad *et al.*, 1989; Buchanan, 1995; Boas *et al.*, 1996). A eficácia da LTG foi igualmente demonstrada nas crises generalizadas do tipo idiopático e criptogénico/sintomático (Buchanan, 1995; Beran *et al.*, 1998). A LTG parece ainda ser eficaz no tratamento adjuvante das ausências (Buchanan, 1995; Beran *et al.*, 1998) e no tratamento das ausências típicas em crianças em monoterapia (Frank *et al.*, 1999).

Crescentes evidências apontaram a eficácia da LTG no síndrome Lennox-Gastaut (MacDonald e Kelly, 1994; Schlumberger *et al.*, 1994; Buchanan, 1995; Motte *et al.*, 1997). A FDA aprovou a sua comercialização para o tratamento deste síndrome em Dezembro de 1998 (Matsuo, 1999; Mylonakis *et al.*, 1999; Hurley, 2002).

Este fármaco demonstrou ter uma acção positiva sobre espasmos infantis (síndrome de West) (Veggiotti *et al.*, 1994), inclusivamente em doentes com idade inferior a 1 ano (Mikati *et al.*, 2002) mesmo em doses baixas (Cianchetti *et al.*, 2002).

Em monoterapia, a lamotrigina demonstrou eficácia comparável à da carbamazepina (Brodie *et al.*, 1995) e da fenitoína (Steiner *et al.*, 1999) no tratamento de crises parciais, crises secundariamente generalizadas e crises generalizadas tónico-clónicas primárias, revelando mesmo um melhor perfil de tolerabilidade.

A eficácia da LTG em pediatria encontra-se bem documentada (Duchowny *et al.*, 2002; Messenheimer, 2002), através de compilações de vários ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos, nomeadamente em crises generalizadas associadas ao síndrome Lennox-Gastaut, em crises parciais, em ausências e outros tipos de crises (Motte *et al.*, 1997; Frank *et al.*, 1999).

Em 1998 foi publicado um estudo conduzido para demonstrar a eficácia e segurança da LTG em regimes monoterapêuticos em adultos com crises parciais não controladas por carbamazepina ou fenitoína (Gilliam *et al.*, 1998). Foi com base nos resultados deste ensaio que a LTG foi aprovada pela FDA para monoterapia em doentes anteriormente medicados com um indutor enzimático como a carbamazepina ou a fenitoína (Anderson *et al.*, 2002).

1.2.2.3. Outras aplicações

A LTG apresenta um perfil favorável de eficácia e segurança em distúrbios de natureza psiquiátrica, principalmente na componente depressiva dos distúrbios bipolares e tem sido alvo de estudo também em estados neurológicos como a dor neuropática, nevralgia geminal e “migraine” (Devulder e Laat, 2000; Boylan *et al.*, 2002; Spina e Perugi, 2004; Vinik, 2005).

O interesse gerado em redor da utilização de LTG em distúrbios de natureza psiquiátrica foi de tal ordem que, entre 1997 e 2000, foram publicados mais de 20 ensaios clínicos, cuja informação se encontra compilada numa revisão feita por Hurley (2002). A LTG apresenta-se como uma opção promissora no controlo de episódios maníacos e depressivos da doença bipolar refractária, funcionando como agente estabilizador de humor, com particular implicação no tratamento da componente depressiva do ciclo, sem demonstrar efeitos indutores sobre a fase maníaca (Engle e Heck, 2000). Vários foram os estudos publicados sobre este tema (Berk, 1999;

Bowden *et al.*, 1999; Edwards *et al.*, 2001; Normann *et al.*, 2002; Keck Jr. *et al.*, 2003; Herman, 2004). Em psiquiatria, a LTG é classificada como um fármaco psicotrópico com perfil “ativador”, aspecto que está relacionado com o seu mecanismo de acção, sendo utilizado no tratamento da depressão (Reijs *et al.*, 2004). Estão descritos alguns casos de doentes epilépticos com deficiência mental em que se verificaram efeitos psicotrópicos positivos e negativos (Ettinger *et al.*, 1998), contudo 90% dos doentes podem apresentar estabilização ou melhoria na interacção social (Reijs *et al.*, 2004).

1.2.3. Farmacocinética

1.2.3.1. Absorção e biodisponibilidade

A biodisponibilidade absoluta (F) da formulação oral da LTG é $0,98 \pm 0,05$ (Yuen e Peck, 1988; Peck, 1991). Este valor foi determinado a partir de um estudo comparativo realizado em 8 voluntários sãos, os quais foram submetidos à administração oral de uma cápsula de 75 mg de LTG e a administração intravenosa do sal de isotiocianato de LTG na dose equivalente às 75 mg de base. Isto significa que a absorção oral da LTG é praticamente completa. Peck confirmou os resultados observados, reportando valores de 94% após a administração de uma dose única de 240 mg de LTG marcada com radioisótopo (Peck, 1991). A variabilidade inter-individual demonstrada no processo de absorção é mínima (Cohen *et al.*, 1987). As duas formulações orais, ou seja, os comprimidos e as cápsulas, demonstraram bioequivalência. A administração de LTG por via rectal revelou valores de biodisponibilidade relativa na ordem dos $0,63 \pm 0,33$ (vs. oral) num estudo realizado em voluntários sãos (Birnbbaum *et al.*, 2000). Alguns estudos referem que a presença de alimentos não influencia a absorção do fármaco (Goa *et al.*, 1993). Contudo, a presença de alimentos reflectiu-se na diminuição da biodisponibilidade num estudo recente conduzido na Índia (Sharma *et al.*, 2005).

Em voluntários sãos, a dose administrada e a concentração máxima (C_{max}) ou pico de concentração exibem uma relação linear (Cohen *et al.*, 1987). Esta linearidade foi observada com doses até 700 mg (Peck, 1991). A absorção foi igualmente completa e linear em doentes com doses LTG até 400 mg/dia (Mikati *et al.*, 1989).

A LTG atinge concentrações máximas entre 1 a 3 horas após administração oral (Tabela 1.6). Foi observado um segundo pico entre as 4 e as 6 horas após administração oral, que pode ser atribuído a um possível ciclo enterohepático (Mikati *et al.*, 1989).

O estudo da biodisponibilidade em crianças com idades inferiores a 5 anos revelou uma maior variabilidade inter-individual, com valores de t_{max} compreendidos entre 1 a 6 horas (Vauzelle-Kervroedan *et al.*, 1996).

A LTG encontra-se disponível em duas formas farmacêuticas orais: comprimidos convencionais e comprimidos dispersíveis (Tabela 1.7). Nos últimos anos assistimos à introdução de várias formulações genéricas (INFARMED, 2008).

Tabela 1.7. Formulações contendo lamotrigina comercializadas em Portugal desde 1994.

Produto	Forma farmacêutica	Fabricante	Dosagem mg	Data de registo de AIM
Lamictal®	comprimidos	Laboratórios Wellcome de Portugal	25	29-12-1994
			50	29-12-1994
			100	29-12-1994
			200	02-07-1997
Lamictal®	comprimidos dispersíveis	Laboratórios Wellcome de Portugal	2	27-10-2000
			5	02-07-1997
			25	02-07-1997
			50	05-06-2002
			100	02-07-1997
			200	05-06-2002

Adaptada do RCM do medicamento (INFARMED, 2008).

1.2.3.2. Distribuição

A LTG distribui-se por todos os tecidos e órgãos animais. Em voluntários sãos, o volume de distribuição (V_d) varia entre 0,87 e 1,2 L/kg (Yuen e Peck, 1988; Peck, 1991). Em doentes epilépticos foram referidos valores compreendidos entre 1,28 L/kg e 1,47 L/kg (Jawad *et al.*, 1987) (Tabela 1.6). O volume de distribuição é independente da dose e da duração da terapêutica (Garnett, 1997).

A capacidade de penetração da LTG e do seu glucuronido através da barreira hematoencefálica foi avaliada numa criança de 10 anos submetida a cirurgia do lobo frontal, tendo-se verificado que, 4 horas após a última toma de LTG, os valores de LTG encontrados no cérebro foram superiores à LTG livre existente no plasma, ao passo que a concentração do metabolito era muito baixa (Rambeck e Wolf, 1993; Fitton e Goa, 1995; Garnett, 1997). Este trabalho, publicado em 1992, foi durante anos a única fonte de informação sobre a distribuição diferencial

da LTG em tecidos, nomeadamente no SNC. Meyer *et al.* (1999) realizaram um estudo da distribuição da LTG em tecidos, nomeadamente em cérebro e em tecido tumoral. Para além deste trabalho, a distribuição diferencial da LTG (soro e cérebro) foi avaliada por microdiálise num estudo experimental (Walker *et al.*, 2000) e mais recentemente em doentes (Rambeck *et al.*, 2006). Neste, foi referida a existência de correlação entre as concentrações no soro/líquido cefalorraquidiano vs. tecidos cerebrais ($r=0,98$). A relação entre líquido cefalorraquidiano (LCS) e líquido extracelular (LEC) cerebral foi de 1,51 nos animais (sãos) e 3,44 nos doentes epilépticos (Walker *et al.*, 2000; Rambeck *et al.*, 2006).

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 55%, valor obtido num estudo *in vivo* através da distribuição da LTG entre saliva e plasma, e que corrobora os valores observados previamente por diálise de equilíbrio (Cohen *et al.*, 1987; Rambeck e Wolf, 1993). Este valor corresponde a 45% de LTG na forma livre no plasma e parece ser constante para concentrações plasmáticas de LTG compreendidas entre 1 e 4 mg/L. Deste modo, é pouco provável que a LTG seja responsável pela ocorrência de interações devidas a alterações na ligação às proteínas. A ligação da LTG às proteínas plasmáticas foi estudada também em doentes, tendo sido mencionados valores de 68% (Meyer *et al.*, 1999). Um estudo mais recente realizado em 41 doentes veio confirmar os valores já mencionados, referindo valores de 52%, 59% e 68% para ensaios realizados através da determinação em saliva, por diálise de equilíbrio e por ultracentrifugação, respectivamente (Tsiropoulos *et al.*, 2000). Estes valores estão em acordo com os acima descritos, não só na magnitude mas também na metodologia utilizada.

Na saliva, as concentrações de LTG equivalem a 46% (Cohen *et al.*, 1987), e no líquido cefalorraquidiano o valor mencionado foi de 43% (Eriksson *et al.*, 1996).

1.2.3.3. Metabolismo e excreção

A LTG é metabolizada principalmente por conjugação com o ácido glucurónico no fígado, e os metabolitos inactivos formados são posteriormente excretados pelo rim (Cohen *et al.*, 1987; Magdalou *et al.*, 1992). Cerca de 70% da dose administrada é recuperada na urina, dos quais 90% correspondem à forma conjugada de LTG e os restantes 10% à forma intacta (Cohen *et al.*, 1987; Mikati *et al.*, 1989; Fillastre *et al.*, 1993; Colucci *et al.*, 1996).

As reacções de conjugação com o ácido glucurónico são catalizadas pelas uridino 5'-difosfato-glucuronosiltransferases (UGTs), responsáveis pela eliminação de uma vasta gama de xenobióticos e compostos endógenos no homem e noutras espécies de mamíferos e, portanto, com relevante significado fisiológico, farmacológico e toxicológico. As UGTs constituem uma

superfamília de enzimas (1A, 2A e 2B) classificadas de acordo com a sua base genética. O locus UGT1A codifica 9 enzimas funcionais (1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10); a família 2 inclui a UGT2A1, 2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15 e 2B17 (Miners *et al.*, 2002). A reacção enzimática de conjugação com o ácido glucurónico pode ser influenciada, por vários factores, nomeadamente, idade, dieta, tabaco, etnia, espécie, estado fisiológico ou estado hormonal, genética e medicação concomitante (Miners *et al.*, 1991).

A LTG sofre conjugação com o ácido glucurónico no átomo de nitrogénio 2 do anel triazínico, com formação de um composto quaternário inactivo 2-N-glucuronido (Figura 1.3). Esta reacção parece ser catalizada principalmente pela isoforma 1A4 (UGT1A4) (Green e Tephy, 1998). A UGT1A4 é um importante catalizador da conjugação de amins terciárias com o ácido glucurónico, com a formação de compostos quaternários. Este sistema enzimático é responsável pelo aumento da polaridade dos substratos lipofílicos, traduzindo-se muitas vezes na perda da sua actividade biológica e no aumento da sua eliminação do organismo.

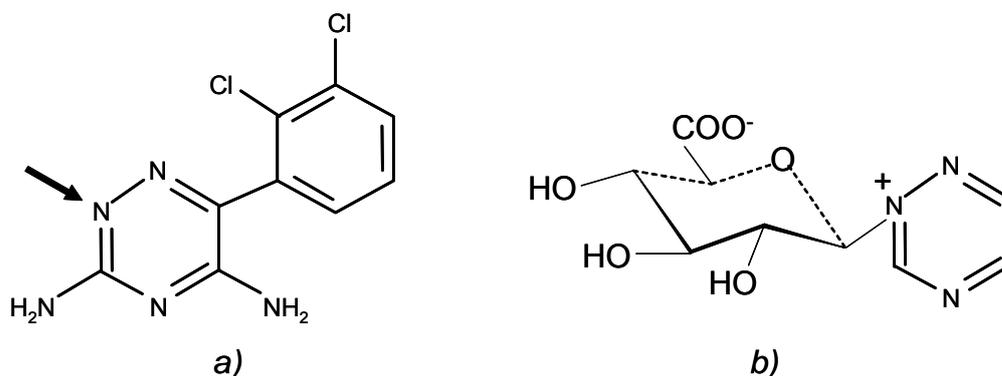


Figura 1.3. Formação do glucuronido quaternário na posição 2. a) Estrutura química da lamotrigina em que a posição de conjugação do nitrogénio do anel triazínico está indicada pela seta; b) Estrutura química geral de glucuronidos aromáticos quaternários: conjugação do ácido glucurónico com uma triazina [adaptado de Hawes (1998), e Chiu e Huskey (1998)].

Estudos recentes indicaram que para além UGT1A4, pode estar também envolvida a UGT2B7 (Rowland *et al.*, 2006). Esta teoria está de acordo com os resultados de Ethell *et al.*, segundo os quais o VPA é substracto da UGT2B7 (Ethell *et al.*, 2003).

O 2-N-glucuronido é o principal metabolito inactivo da LTG, que representa cerca de 70% do total excretado pela urina, no entanto, a LTG é ainda metabolizada a 5-N-glucuronido, 2-N-

metil-glucuronido e outros metabolitos, alguns dos quais não identificados (Ohman *et al.*, 2000) (Figura 1.4).

O metabolismo da LTG foi estudado em ratos, coelhos, cobaias, cães, macacos, e humanos (Mikati *et al.*, 1989; Doig e Clare, 1991; Rimmel e Sinz, 1991; Magdalou *et al.*, 1992). O N-glucuronido foi encontrado em grandes quantidades na urina humana e na urina de cobaias, contrariamente a outras espécies, nomeadamente em cães e ratos (Rimmel e Sinz, 1991; Sinz e Rimmel, 1991; Chiu e Huskey, 1998). Nos cães, o glucuronido metilado (Figura 1.4 d) representa cerca de 45% da dose administrada (Messenhiemer, 1995) e é responsável por efeitos cardiovasculares (Mikati *et al.*, 1989), contudo, este metabolito não foi detectado nos humanos (Wootton *et al.*, 1997).

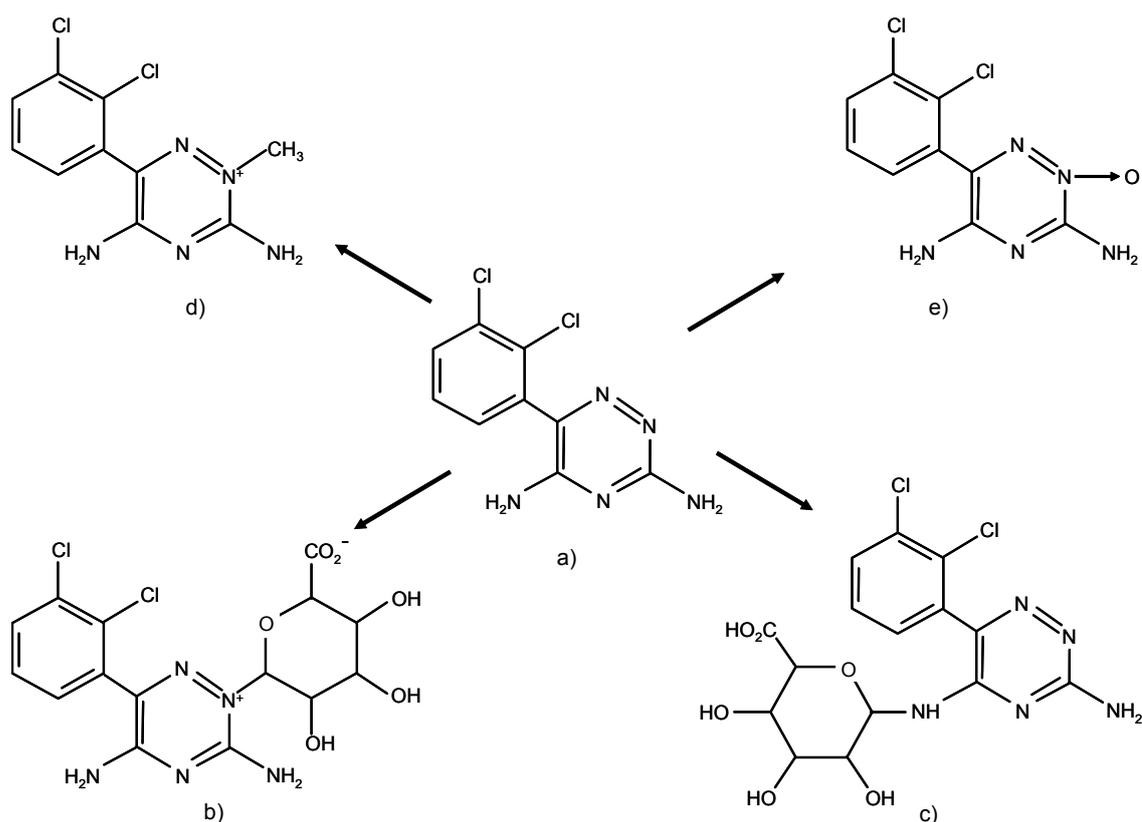


Figura 1.4. Biotransformação da lamotrigina na espécie humana: a) lamotrigina (7-30%); b) 2-N-glucuronido (70-90%); c) 5-N-glucuronido (10%; local de conjugação incerto); d) 2-N-metil-glucuronido (0-5%); e) Óxido (0-5%) [adaptado de Doig e Clare (1991)].

A LTG possui um *efeito de primeira passagem* negligenciável, pelo que o seu metabolismo não é influenciado pelo fluxo hepático, nem pela ligação às proteínas (0,45% de fracção livre).

Em voluntários sãos, o tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é aproximadamente 25,5 h (Cohen *et al.*, 1987), podendo variar de 22,8 h (Posner *et al.*, 1989) a 37,4 h (Yuen *et al.*, 1992). (Tabela 1.6). A coadministração de potentes indutores enzimáticos, como a CBZ e a FT, parece ser responsável pelo aumento da eliminação da LTG, chegando a reduzir a $t_{1/2}$ para cerca de 14 h (Jawad *et al.*, 1987). Por outro lado, na presença de VPA, a LTG obteve um aumento da $t_{1/2}$ de $37,4 \pm 15,7$ h para $48,3 \pm 20,8$ h (Peck, 1991; Yuen *et al.*, 1992). Nestas circunstâncias, a redução da depuração da LTG pode atingir os 50% (Kanner e Frey, 2000). A explicação mais plausível para a redução da eliminação da LTG pelo VPA parece ser a diminuição da formação do glucuronido no fígado. Provavelmente estes dois fármacos competem para os mesmos locais de ligação. Os doentes com síndrome de Gilbert (hiperbilirrubinemia não conjugada idiopática), um distúrbio do metabolismo da bilirrubina que ocorre em cerca de 6% da população, apresentam uma pequena mas significativa redução da depuração da LTG, o que possivelmente está relacionado com polimorfismo genético e diminuição da actividade das UGTs (Posner *et al.*, 1989). Este estudo vem suportar esta teoria. Para além disso, existem relatos de que o VPA foi igualmente responsável pela redução da depuração metabólica do FB devido à sua acção inibitória sobre a glucosidação e a glucuronidação (Bernus *et al.*, 1994).

1.2.4. Factores que influenciam o perfil cinético da lamotrigina

1.2.4.1. Pediatria

Nos recém-nascidos a eliminação de LTG é lenta, o que poderá estar relacionado com a reduzida capacidade de glucuronidação característica deste grupo etário (Ohman *et al.*, 2000), já que a maturação do sistema enzimático em questão só se dá por volta dos 3 anos de idade (Chen *et al.*, 1999). Para além disso, a eliminação dos conjugados encontra-se dificultada pela deficitária maturação renal, reconhecidamente diminuída nos primeiros meses de vida (Ohman *et al.*, 2000).

A administração oral da LTG foi estudada em crianças no regime de dose única (Eriksson *et al.*, 1996; Vauzelle-Kervroedan *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1999). O resumo dos resultados pode ser observado na Tabela 1.8. Os estudos farmacocinéticos populacionais foram realizados por Chen *et al.* (Chen *et al.*, 1997a; Chen, 2000).

Tabela 1.8. Estudos realizados em crianças com dose única de lamotrigina.

Idade (anos)	Dose (mg/kg)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h) M±DP	n	Referência
3,8-11,3	2,0	1,0-12,0	32,3±23,6	12	(Chen <i>et al.</i> , 1999)
0,5-5,3	2,0	1,0-6,0	7,7±1,8 ^a 44,7±10,2 ^b 21,9±6,8 ^c	31	(Vauzelle-Kervroedan <i>et al.</i> , 1996)
4,8-11,0	1,0	0,5-6,0	12,0 ^{*,a} 51,1 ^{*,b} 27,3 ^{*,c}	20	(Eriksson <i>et al.</i> , 1996)

M±DP=Média±Desvio-Padrão; n=Número de indivíduos; *mediana; ^aindutores; ^binibidores; ^coutros.

A idade e a co-medicação são dois factores que influenciam a farmacocinética da LTG (Battino *et al.*, 2001). As crianças parecem apresentar uma maior capacidade de metabolização da LTG do que os adultos (Bartoli *et al.*, 1997). Esta capacidade foi demonstrada também em relação a outros AEs (Battino *et al.*, 1995b; 1995a). A Tabela 1.9 reúne informação sobre alguns ensaios clínicos da LTG realizados na população pediátrica.

Tabela 1.9. Ensaios clínicos randomizados, paralelos e duplamente cegos, realizados na população pediátrica.

Tipo de crise	Idade (anos)	Tipo de estudo	Dose de LTG (média) (mg/kg/dia)	n LTG/Placebo	Referência
Ausências	2-16	Monoterapia	2,0-15,0	14/14	(Frank <i>et al.</i> , 1999)
Lennox-Gastaut	3-25	Politerapia ^a	8,4-13,4 3,7 ^a	79/90	(Motte <i>et al.</i> , 1997)
Parciais	2-16	Politerapia ^a	11,6 2,7 ^a	98/101	(Duchowny <i>et al.</i> , 1999; Duchowny <i>et al.</i> , 2002; Messenheimer, 2002)

n=Número de indivíduos; ^aDoentes com VPA.

A razão nível sérico/dose de LTG aumenta significativamente com a idade (Battino *et al.*, 1997; Armijo *et al.*, 1999). Não obstante, a influência da idade parece ser mais evidente nos doentes co-medicados com indutores (Bartoli *et al.*, 1997), à semelhança do que tinha sido já adiantado no estudo de Vauzelle-Kervroedan (1996).

1.2.4.2. Geriatria

A prevalência e a incidência da epilepsia é mais elevada para idades superiores a 60 anos. Cerca de 25% dos casos novos de epilepsia são detectados em indivíduos idosos, muitos dos quais acompanhados por doenças neurodegenerativas, doenças vasculares cerebrais e neoplasias. Este grupo etário está particularmente vulnerável às sequelas das crises epilépticas, quer físicas (traumatismos), quer em termos de perda de confiança em si mesmos e consequentemente maior dependência de outrem (Stephen e Brodie, 2000). De facto, o tratamento da epilepsia nos idosos deve ter em consideração, não só os efeitos fisiológicos da idade, como também a maior sensibilidade psicossocial associada à população idosa. O tratamento e a dosificação nos idosos são muitas vezes condicionados pela diminuição das funções hepática, renal e cardíaca neste grupo etário. A alteração do perfil cinético dos AEs nos idosos pode ser atribuída a vários factores, nomeadamente a alterações no volume de distribuição, diminuição da ligação das proteínas plasmáticas, diminuição do metabolismo hepático e eliminação renal mais lenta. Para além disso, a própria condição fisiológica do idoso torna-o mais susceptível a efeitos adversos, especialmente os efeitos neurotóxicos (Stephen e Brodie, 2000).

O perfil de eficácia e segurança da LTG foi avaliado em doentes com idade superior a 65 anos, inicialmente através de um estudo realizado em 1991 (Posner *et al.*, 1991) e mais recentemente numa análise que envolveu informação proveniente de 13 ensaios clínicos (Giorgi *et al.*, 2001). Neste grupo etário, a LTG apresentou uma diminuição de 37% na depuração e de 12% no volume de distribuição. A diminuição da depuração da LTG foi atribuída a uma possível redução da conjugação hepática (Posner *et al.*, 1991; Bernus *et al.*, 1997; Willmore, 2000). Apesar das concentrações plasmáticas se apresentarem mais elevadas nos voluntários com idades compreendidas entre 65 e 75 anos por comparação com o grupo de voluntários com idades entre 26 e 38 anos (Posner *et al.*, 1991), estas alterações no estado de equilíbrio estacionário parecem não estar associadas ao aumento da incidência de reacções adversas durante a utilização da LTG nos doentes com idades superiores a 65 anos, pelo que a LTG apresenta um perfil de segurança favorável a este grupo etário (Giorgi *et al.*, 2001). Em regime

de monoterapia, quando comparada com a CBZ, a LTG demonstrou ser igualmente eficaz nas crises parciais e crises tonico-clónicas nos idosos, sendo inclusive mais segura do que a CBZ (Brodie *et al.*, 1999). Uma vez que a sua depuração não é afectada pela insuficiência renal, e como não lhe são atribuídas propriedades indutoras ou inibidoras das enzimas hepáticas, a LTG está menos sujeita a interacções do que a CBZ ou a FT (Stephen e Brodie, 2000), o que pode ser interessante neste grupo etário, geralmente polimedicado. A este propósito, destacam-se as extensas revisões realizadas nos últimos anos sobre as possíveis interacções entre os vários fármacos e os AEs (Patsalos *et al.*, 2002; Patsalos e Perucca, 2003b; 2003a; Perucca, 2006).

O facto de um estudo ter referido a ocorrência de alterações na condução cardíaca (Messenheimer, 1995), pode sugerir que uma maior precaução seja tomada no tratamento de doentes cardíacos (Willmore, 2000). No entanto, neste estudo não foram detectadas alterações significativas no ECG suficientes para determinar a suspensão do fármaco (Messenheimer, 1995).

1.2.4.3. Gravidez

Durante a gravidez são vários os factores que podem afectar o controlo da epilepsia nas doentes (Swartjes e Van Geijn, 1998). A depuração da LTG aumenta durante a gravidez (Tomson *et al.*, 1997; Ohman *et al.*, 2000; Tran *et al.*, 2002; Petrenaite *et al.*, 2005; Ohman *et al.*, 2008). Alguns autores observaram um aumento significativo da depuração (>50%), verificando-se uma diminuição significativa das concentrações de LTG logo no início da gravidez, efeito esse que reverte rapidamente após o nascimento, com o aumento significativo das concentrações no período pós-parto (Tran *et al.*, 2002). Para além disso, este efeito sobre a biotransformação parece ser mais evidente para a LTG do que para outros AEs, nomeadamente para a FT, a qual está sujeita a outro sistema enzimático (citocromo P₄₅₀), sugerindo que, não só este sistema, mas também a conjugação com ácido glucurónico, se encontrem afectados durante a gravidez (Tran *et al.*, 2002). Este aumento da glucuronidação foi já referido para o paracetamol e para o oxazepam (Ohman *et al.*, 2000). Um estudo recente atribuiu igualmente as alterações cinéticas da LTG durante a gravidez à indução enzimática envolvida na produção do 2-N-glucuronido (Ohman *et al.*, 2008).

Os estudos disponíveis revelaram uma elevada transferência de LTG através da placenta (Rambeck *et al.*, 1997; Tomson *et al.*, 1997; Ohman *et al.*, 2000; Myllynen e Pienimäki, 2003), pelo que o tratamento durante a gravidez pode levar a uma considerável exposição fetal.

A LTG é excretada através do leite materno (Rambeck *et al.*, 1997; Tomson *et al.*, 1997; Ohman *et al.*, 2000), o que associado à eliminação lenta, característica dos lactentes, pode conduzir a concentrações próximas das utilizadas no tratamento das mães. Um estudo realizado em 10 mulheres sujeitas a LTG revelou que, após 2 a 3 semanas de amamentação, os lactentes apresentavam aproximadamente 30% (23% a 50%) da concentração plasmática de LTG das mães (Ohman *et al.*, 2000). As características de ligação do fármaco às proteínas podem explicar o aparecimento de concentrações clinicamente relevantes no lactente, pelo que, nesta situação, a amamentação requer cuidados especiais, sendo recomendável a monitorização das concentrações e respectiva tolerabilidade (Mcauley e Anderson, 2002; Liporace *et al.*, 2004).

Os riscos associados à administração de LTG durante a gravidez foram brevemente focados no relatório publicado por Barrett e Richens (2003). Alguns autores afirmam que a LTG é um dos fármacos mais usados durante a gestação, e que este apresenta menos riscos de malformações (Sabers *et al.*, 2004), contudo, os estudos são escassos e inconclusivos (Prakash *et al.*, 2007). Recentemente foi referido um caso de malformação associado à LTG (Candito *et al.*, 2006).

1.2.4.4. Insuficiência hepática

Dado que a forma de eliminação predominante da LTG é a sua conjugação com o ácido glucurónico, este processo pode estar comprometido pela existência de insuficiência hepática. Contudo, a cinética da LTG não parece ser significativamente alterada pela insuficiência hepática moderada (Marcellin *et al.*, 2001). Estes resultados estão de acordo com os estudos *in vitro* realizados por Furlan e colaboradores (Furlan *et al.*, 1999). Contudo, os doentes com cirrose hepática grave (com ou sem ascite) apresentaram valores de depuração mais baixos, e tempos de eliminação de LTG mais longos, pelo que está recomendada uma redução da dose a administrar nestes doentes (Marcellin *et al.*, 2001). A presença de ascite não provocou alteração no volume de distribuição da LTG, o que está de acordo com o carácter lipofílico da molécula (Marcellin *et al.*, 2001).

Tal como foi referido anteriormente, os doentes com síndrome de Gilbert, um distúrbio benigno caracterizado pela diminuição da *clearance* hepática da bilirrubina e da actividade das UGTs, apresentaram também uma diminuição de cerca de 32% na capacidade de depuração da LTG (Posner *et al.*, 1989).

1.2.4.5. Insuficiência renal

Tal como seria de prever para um fármaco que é eliminado principalmente por via metabólica, a diminuição da função renal não afecta significativamente o perfil farmacocinético da LTG. Contudo, dado que a experiência clínica nestes doentes é reduzida, tendo-se verificado uma grande variabilidade inter-individual, para além da possibilidade de haver acumulação de metabolitos, é aconselhável que o tratamento de doentes com insuficiência renal seja levado a cabo com alguma prudência (Fillastre *et al.*, 1993; Wootton *et al.*, 1997).

A hemodiálise parece ser responsável pela remoção de apenas uma pequena percentagem de LTG (cerca de 17% da dose), pelo que não serão necessárias doses suplementares para manter as concentrações terapêuticas no período pós-diálise (Fillastre *et al.*, 1993).

1.2.4.6. Raça

A depuração da LTG foi cerca de 29% mais baixa ($p < 0,005$) nos doentes asiáticos ($n=5$) do que nos doentes de raça branca ($n=158$) que participaram no estudo realizado por Hussein e Posner (1997); cerca de dois anos depois, um outro estudo populacional apresentou resultados semelhantes, com valores de depuração cerca de 25% mais baixos nos doentes não caucasianos ($n=53$) do que nos doentes de raça branca ($n=474$) (Grasela *et al.*, 1999).

1.2.5. Interações farmacológicas

Em cerca de 75% dos casos a monoterapia apresenta vantagens no controlo das crises, uma vez que evita os efeitos tóxicos associados à utilização concomitante de outros fármacos e respectivas interações (Pisani *et al.*, 1999), no entanto, tal como já foi referido, a politerapia é comum nos doentes refractários.

Para além disso, as interações farmacológicas são particularmente comuns nos doentes com epilepsia por variadas razões, entre as quais podemos destacar (1) a administrações dos AEs por longos períodos de tempo, o que aumenta a possibilidade de prescrição conjunta de vários grupos farmacológicos, (2) a estreita margem terapêutica que caracteriza a maioria dos AEs, (3) a capacidade que os AEs mais frequentemente utilizados apresentam sobre sistemas enzimáticos, (4) sendo que alguns destes AEs convencionais e de nova geração apresentam-se

como substractos das mesmas enzimas. Por estes motivos, nos últimos anos foram publicadas excelentes revisões sobre o tema (Patsalos *et al.*, 2002; Patsalos e Perucca, 2003b; 2003a; Perucca, 2006).

1.2.5.1. Efeito de outros AEs sobre a LTG

O ácido valpróico (VPA) é um antiepiléptico muito utilizado na prática clínica que apresenta um elevado potencial para interagir com outros fármacos, dada a sua capacidade para inibir vários sistemas enzimáticos, nomeadamente o citocromo P₄₅₀, a epóxido hidrolase e as UGTs. Quer a LTG quer o VPA são substratos das UGTs (Magdalou *et al.*, 1992; Yuen *et al.*, 1992), pelo que a sua administração conjunta resultará em interacção, sendo de esperar uma inibição competitiva. O entendimento sobre esta interacção reveste-se de particular importância, quer sob o ponto de vista de eficácia, quer sob o ponto de vista de toxicidade. O VPA exerce uma acção inibitória sobre o metabolismo da LTG, resultando numa redução da depuração e, conseqüentemente no aumento das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio estacionário e da $t_{1/2}$. Esta interacção causa uma diminuição da *clearance* da LTG na ordem dos 50% (Yuen *et al.*, 1992; Kanner e Frey, 2000), contudo o grau de inibição parece ser independente da dose ou da concentração de VPA (Gidal *et al.*, 2000; Kanner e Frey, 2000). O aumento da $t_{1/2}$ origina um perfil com menos flutuações pico/vale, conseqüentemente com maior protecção das crises, o que significa que esta combinação poderá traduzir-se em benefício não só clínico, como também económico (Morris *et al.*, 2000). Os estudos mais recentes referem que a LTG se encontra inibida na presença de doses e concentrações de VPA muito baixas (Gidal *et al.*, 2003), o que é relevante nas situações clínicas de descontinuação do VPA durante a transição para um regime em monoterapia. Por outro lado, não se verificam alterações significativas nas concentrações de LTG até que praticamente todo o indutor (CBZ ou FT) tenha sido retirado (Anderson *et al.*, 2002).

O efeito farmacocinético, parece não ser o único responsável pela eficácia demonstrada nos doentes com esta combinação de fármacos. A eficácia desta combinação poderá estar relacionada com efeitos farmacodinâmicos complementares, já que o mecanismo de acção da LTG parece estar relacionado principalmente com a inibição dos neurotransmissores excitatórios (Leach *et al.*, 1986), ao passo que o VPA parece actuar por potenciação da inibição gabaérgica (Davis *et al.*, 1994). Para além disso, e apesar dos longos anos de utilização, o mecanismo de acção destes fármacos continua a ser objecto de atenção, tendo sido descritos outros mecanismos quer para o VPA (Löscher, 2002), quer para a LTG (Fitton e Goa, 1995), matéria

que permanece no âmbito da especulação. O potencial efeito sinérgico da combinação de LTG e VPA foi referido quer na epilepsia generalizada, quer na epilepsia parcial refractária (Panayiotopoulos *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1999). No entanto, no que respeita à toxicidade, os doentes sujeitos a LTG e VPA parecem estar mais expostos a reacções adversas, nomeadamente tremor (Reutens *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1999) e *rash* cutâneo (Faught *et al.*, 1999). Contudo, o aumento da incidência de *rash* cutâneo nestes doentes pode estar relacionado com outros factores (Faught *et al.*, 1999) [ver Reacções adversas].

A acção dos fármacos AEs indutores sobre a farmacocinética da LTG foi inicialmente relatada por Jawad *et al.* (1987).

O felbamato é responsável por interacções clinicamente relevantes com outros AEs, nomeadamente com o ácido valpróico, resultando no aumento das concentrações deste fármaco, o qual sofre glucuronidação, tal como a lamotrigina. Apesar disso, o felbamato parece não exercer efeito sobre a lamotrigina (Colucci *et al.*, 1996). A depuração e $t_{1/2}$ da LTG nos doentes submetidos à associação dos dois fármacos são semelhantes aos apresentados pelos doentes sob monoterapia (Gidal *et al.*, 1997a).

A oxcarbazepina (OXC), fármaco estruturalmente relacionada com a CBZ, parece ter um efeito indutor sobre o metabolismo da LTG, embora este efeito seja menos pronunciado do que o observado com a CBZ, indicando que a OXC provavelmente apresenta poder de indução sobre as UGTs (May *et al.*, 1999). Foi referido um aumento nos níveis séricos de 10-hidroxicarbazepina, o metabolito activo da OXC, durante a sua associação à LTG (Guénault *et al.*, 2003). Contudo, num estudo recente realizado em voluntários sãos, não se verificaram alterações farmacocinéticas durante a terapia com os dois fármacos, apesar de ter sido associado a uma maior toxicidade (Theis *et al.*, 2005).

Apesar de ter sido referida uma possível diminuição das concentrações de LTG na presença de topiramato em 1999 (Wnuk *et al.*, 1999), não se verificou qualquer interacção farmacocinética entre este e a LTG em estudos mais recentes (Berry *et al.*, 2002; Doose *et al.*, 2003). Também não foram observadas interacções farmacocinéticas clinicamente relevantes durante a administração conjunta de LTG e zonisamida (Levy *et al.*, 2005). A retigabina é metabolizada por várias UGTs, nomeadamente a UGT1A4, e eliminada por via renal, tal como acontece com a LTG, todavia, o estudo realizado em voluntários foi pouco conclusivo (Hermann *et al.*, 2003). Finalmente, a metossuccimida é responsável pela diminuição dos níveis séricos de LTG, na ordem dos 36 a 72% (Besag *et al.*, 2000), pelo que durante a adição deste fármaco, pode ser necessário um aumento da dose de LTG.

A Tabela 1.10 apresenta uma sistematização dos estudos relacionados com a influência de outros antiepilépticos sobre o comportamento cinético da LTG.

Tabela 1.10. Influência de alguns antiepilépticos sobre o comportamento cinético da lamotrigina.

Fármaco	Concentrações séricas de LTG	Referência
Ácido valpróico	↑	(Yuen <i>et al.</i> , 1992)
Carbamazepina	↓	(Jawad <i>et al.</i> , 1987)
Felbamato	SE	(Colucci <i>et al.</i> , 1996; Gidal <i>et al.</i> , 2000)
Fenitoína	↓	(Jawad <i>et al.</i> , 1987)
Fenobarbital	↓	(Jawad <i>et al.</i> , 1987)
Metossuccimida	↓	(Besag <i>et al.</i> , 2000)
Primidona	↓	(Jawad <i>et al.</i> , 1987)
Oxcarbazepina	↓ SE	(May <i>et al.</i> , 1999) (Theis <i>et al.</i> , 2005)
Retigabina	?	(Hermann <i>et al.</i> , 2003)
Topiramato	SE	(Berry <i>et al.</i> , 2002; Doose <i>et al.</i> , 2003)
Zonisamida	SE	(Levy <i>et al.</i> , 2005)

SE= sem efeito; ↓=Diminuição; ↑=Aumento; ?=Inconclusivo.

1.2.5.2. Efeito da LTG sobre outros AEs

As concentrações plasmáticas de CBZ, VPA ou FT não sofreram alterações significativas na presença de LTG num estudo realizado por Smith *et al.* (1993). Não obstante, a LTG parece ter sido responsável por um aumento de 25% na depuração do VPA num estudo realizado em voluntários sãos (Anderson *et al.*, 1996). Em estudos prévios não foram identificadas alterações nas concentrações plasmáticas de VPA, CBZ, FT, FB e PR por acção da LTG (Jawad *et al.*, 1987; Jawad *et al.*, 1989; Loiseau *et al.*, 1990).

O efeito da LTG sobre a CBZ e o seu metabolito CBZ-epóxido (CBZ-E) permanece controverso. Alguns autores sugeriram que a LTG seria responsável por induzir toxicidade em doentes com esta combinação de fármacos, por aumento dos níveis séricos do epóxido, originando aumento da incidência de diplopia, ataxia e náuseas. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de CBZ ou do seu metabolito após administração de LTG (Eriksson e Boreus, 1997; Gidal *et al.*, 1997b). A utilização conjunta de LTG e CBZ num ensaio clínico prévio também não se traduziu no aumento da concentração da CBZ ou do seu metabolito (Schapel *et al.*, 1993). Após adição de LTG ao tratamento com CBZ, os doentes apresentaram toxicidade associada a valores de CBZ elevados (geralmente >8 mg/L), sem que tivesse sido observado qualquer aumento nas concentrações de CBZ ou de CBZ-E, e na presença de concentrações de LTG inferiores a 15 mg/L (valor associado a toxicidade atribuída à LTG) (Rambeck e Wolf, 1993; Besag *et al.*, 1998). A LTG parece não ter influência sobre o sistema enzimático citocromo P₄₅₀, nomeadamente sobre as isoformas CYP1A2 e CYP2C9 (Benedetti, 2000). Contudo, permanecem algumas especulações sobre a sua capacidade de induzir a CYP3A4, isoforma envolvida na formação do CBZ-E, ou de inibir a epóxido hidrolase, enzima responsável pela desintoxicação deste metabolito activo da CBZ (Benedetti, 2000), apesar dos resultados de Besag *et al.* (1998) sugerirem que se trata de uma interacção meramente farmacodinâmica.

A diminuição dos níveis plasmáticos de clonazepam aquando da introdução de LTG no tratamento de crianças com epilepsia refractária foi também referida na literatura (Eriksson *et al.*, 1996).

1.2.5.3. Outras interacções com relevância clínica

O crescente interesse da utilização de LTG em doenças do foro psiquiátrico (doença bipolar, depressão, mania) pode ser a fonte de um conjunto de potenciais interacções com interesse clínico. A combinação de LTG com o lítio, um dos fármacos mais usados neste tipo de distúrbios, foi estudada com vista a averiguar uma possível acção da LTG sobre a farmacocinética do lítio (dado que este fármaco possui uma margem terapêutica estreita). Porém, não se verificou qualquer alteração significativa no perfil cinético do lítio, o que está de acordo com a sua eliminação predominantemente renal (Chen *et al.*, 2000). A LTG foi avaliada conjuntamente com a paroxetina, um inibidor selectivo da captação da serotonina, não tendo sido observada qualquer alteração nos níveis séricos da paroxetina por acção da LTG (Normann *et al.*, 2002). Por outro lado, a sertralina parece causar um aumento significativo nas concentrações de LTG (Kaufman e Gerner, 1998). Num estudo recente observou-se uma ligeira

diminuição nas concentrações de LTG na presença de olanzapina, embora se pense ser clinicamente irrelevante (Sidhu *et al.*, 2006a). Os níveis séricos de olanzapina sofreram um ligeiro aumento na presença de LTG (Spina *et al.*, 2006), possivelmente devido à glucuronidação mediada pela UGT1A4 (Linnet, 2002). Por outro lado, outros estudos referem que a olanzapina não é afectada pela LTG (Sidhu *et al.*, 2006a). Apesar de terem sido relatados alguns casos com níveis elevados de clozapina (Kossen *et al.*, 2001) e risperidona (Bienentreu e Kronmüller, 2005) na presença de LTG, outros estudos revelaram que não há evidência de interacção entre a LTG e estes dois fármacos (Spina *et al.*, 2006; Spina e Leon, 2007). Na Tabela 1.11 pode ser observada uma sistematização dos estudos supra-citados.

Tabela 1.11. Interações observadas entre a LTG e alguns psicotrópicos e antidepressivos.

Fármaco	Acção da LTG sobre o fármaco	Acção do fármaco sobre a LTG	Referência
Clozapina	↑ SE	- -	(Kossen <i>et al.</i> , 2001) (Spina <i>et al.</i> , 2006; Spina e Leon, 2007)
Lítio	SE	-	(Chen <i>et al.</i> , 2000).
Olanzapina	SE ↑	↓ -	(Sidhu <i>et al.</i> , 2006a) (Spina <i>et al.</i> , 2006)
Paroxetina	SE	SE	(Normann <i>et al.</i> , 2002)
Risperidona	↑ SE	- -	(Bienentreu e Kronmüller, 2005) (Spina <i>et al.</i> , 2006; Spina e Leon, 2007)
Sertralina	-	↑	(Kaufman e Gerner, 1998).

SE=Sem efeito; ↓=Diminuição dos níveis séricos; ↑=Aumento dos níveis séricos.

O efeito do paracetamol sobre a LTG foi também estudado (Depot *et al.*, 1990) (Tabela 1.12), contudo, o tipo de administração associada a este fármaco (medicação em SOS; uma ou duas doses) não faz prever que esta seja uma interacção com relevância clínica.

A rifampicina influencia a farmacocinética da LTG, podendo levar os níveis séricos de LTG a valores negligenciáveis, incapazes de proteger o doente epiléptico. Esta acção da rifampicina pode ser facilmente associada à sua conhecida capacidade de induzir os sistemas enzimáticos, nomeadamente, o citocromo P₄₅₀ e algumas isoformas das UGTs. Já a cimetidina não revelou qualquer efeito sobre a LTG (Ebert *et al.*, 2000) (Tabela 1.12).

Finalmente, apesar de ter sido inicialmente sugerido que a LTG não influenciaria o metabolismo dos contraceptivos orais (COs) (Wilbur e Ensom, 2000; Mcauley e Anderson, 2002), estes são capazes de reduzir as concentrações de LTG para mais de metade do seu valor (Sabers *et al.*, 2001; Sabers *et al.*, 2003; Sidhu *et al.*, 2006b; Christensen *et al.*, 2007) (Tabela 1.12). Este efeito dos COs sobre a LTG é clinicamente relevante e pode merecer o ajuste na dose de LTG (Sidhu *et al.*, 2006b). Este mesmo estudo referiu uma ligeira diminuição de levonorgestrel na presença de LTG. Um estudo recente indicou que a interrupção dos COs pode originar aumentos significativos nas concentrações séricas de LTG, o que se revela cerca de uma semana após a suspensão dos COs (Christensen *et al.*, 2007). A influência dos COs sobre o metabolismo do paracetamol foi também referida na literatura (Miners *et al.*, 1983). Segundo Reimers *et al.*, a diminuição dos níveis séricos de LTG parece dever-se ao derivado estrogénico (etinilestradiol), e não ao progestagénio. Aquele é um conhecido indutor das UGTs e pode desta forma promover a eliminação de outros fármacos por acelerar a conjugação destes com o ácido glucurónico (Reimers *et al.*, 2005).

Tabela 1.12. Interações observadas entre a lamotrigina e outros fármacos.

Fármaco	Ação dos fármacos sobre a LTG	Referência
Cimetidina	SE	(Ebert <i>et al.</i> , 2000)
Contraceptivos orais	↓	(Sabers <i>et al.</i> , 2001; Sabers <i>et al.</i> , 2003; Sidhu <i>et al.</i> , 2006b; Christensen <i>et al.</i> , 2007)
Paracetamol	↓	(Depot <i>et al.</i> , 1990)
Rifampicina	↓	(Ebert <i>et al.</i> , 2000)

SE=Sem efeito; ↓=Diminuição dos níveis séricos.

1.2.6. Reacções adversas

1.2.6.1. Rash cutâneo

Os anticonvulsivantes aromáticos são frequentemente associados a reacções de hipersensibilidade, tal como acontece com as sulfonamidas e com os anti-inflamatórios não-esteróides. O mecanismo celular envolvido nas reacções cutâneas foi recentemente alvo de especulação, tendo sido sugerida a fisiopatologia da hipersensibilidade associada à LTG por Naisbitt *et al.* (Naisbitt *et al.*, 2003; Naisbitt, 2004). Antes disso, tinha sido já colocada a hipótese de dois casos de *rash* cutâneo em crianças serem atribuíveis a reacções de hipersensibilidade (Iannetti *et al.*, 1998).

O *rash* cutâneo é uma reacção adversa idiossincrática que tem sido atribuída à LTG, sendo a causa de descontinuação terapêutica mais frequentemente apontada nos ensaios clínicos. A percentagem de incidência de *rash* cutâneo varia de 5% a 10%, embora se possam observar taxas superiores quando a dose inicial de LTG é elevada ou quando se verifica um aumento gradual da dose de LTG demasiado rápido durante a sua introdução ao tratamento previamente instituído com VPA (Richens, 1994; Schlumberger *et al.*, 1994; Faught *et al.*, 1999; Guberman *et al.*, 1999; Wong *et al.*, 1999; Messenheimer, 2002). Os doentes sujeitos a VPA e a população pediátrica aparecem associados a um maior risco para o desenvolvimento de reacções cutâneas (Guberman *et al.*, 1999). Um estudo mais recente identificou como principais factores de risco 1) a história de reacções cutâneas anteriores com outros AEs e 2) idade inferior a 13 anos (Hirsch *et al.*, 2006). Em monoterapia, a incidência de *rash* observada nos doentes submetidos a LTG foi semelhante à observada com CBZ (Brodie *et al.*, 1995). O risco de hospitalização associado ao *rash* cutâneo provocado pela toma de LTG parece ser muito semelhante ao verificado para a toma de CBZ (Richens, 1994).

Contudo, a maioria das reacções relatadas apresenta carácter benigno e são auto-limitadas; só raramente, se verificam casos graves, onde se incluem o síndrome de hipersensibilidade, o síndrome Stevens-Johnson, e a necrólise epidérmica tóxica. Surgem 4 a 6 semanas após o início do tratamento, mas resolvem rapidamente após a interrupção da terapêutica, e raramente evoluem para lesões graves, com envolvimento das mucosas, do tipo do síndrome Stevens-Johnson (Richens, 1994). Um estudo mais recente classificou igualmente estes eventos como raros (Wong *et al.*, 2001). Apesar disso, têm sido relatados na literatura alguns casos clínicos de síndrome Stevens-Johnson (Hsiao *et al.*, 2001), e casos de suspeita de necrólise epidérmica tóxica (Wadelius *et al.*, 1996; Chaffin e Davis, 1997). Há também um caso

de síndrome Stevens-Johnson associado a LTG, VPA e fármacos neurolépticos, devido à sua recente utilização nos distúrbios psiquiátricos (Yalçin e Karaduman, 2000).

No que respeita a casos de sobredosagem relatados na literatura, encontramos oito situações de intoxicação aguda que se apresentam com sintomas de natureza neurológica, e um caso que envolve a falência de vários órgãos, que se assemelha ao síndrome de hipersensibilidade, já associada ao uso de outros AEs, nomeadamente, CBZ, FT e FB (Mylonakis *et al.*, 1999).

1.2.6.2. Outros efeitos

O perfil de toxicidade da LTG foi analisado por Richens (1994). Nos ensaios clínicos, algumas das reacções adversas mais frequentes, não relacionadas com reacções de hipersensibilidade, foram as seguintes: ataxia, diplopia, sonolência, visão turva, cefaleias, tonturas, cansaço, tremor, náuseas e vômitos (Jawad *et al.*, 1989; Matsuo *et al.*, 1993; Smith *et al.*, 1993; Messenheimer *et al.*, 1994). Um estudo mais recente atribuiu à LTG os seguintes efeitos visuais: diplopia, visão turva, nistagmus e efeitos electrofisiológicos (Hilton *et al.*, 2004).

A ocorrência de tremor foi associada à toma conjunta de LTG e VPA (Reutens *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1999). Quando a LTG é introduzida num tratamento com CBZ podem aparecer sinais de neurotoxicidade, que têm sido atribuídos a uma interacção farmacodinâmica entre estes dois fármacos (Rambeck e Wolf, 1993). Em monoterapia, a LTG apresenta menor incidência de efeitos do SNC do que a FT (Steiner *et al.*, 1999).

O tratamento com AEs pode ter como consequência perdas significativas (ex. felbamato e topiramato) ou aumentos marcados (ex. ácido valpróico, gabapentina e vigabatrina) de peso corporal, contudo, não foram observadas alterações significativas associadas à administração de LTG (Biton *et al.*, 2001). Ao contrário do VPA, a LTG parece não influenciar os níveis séricos de androgénios, aspecto deveras relevante para a doente epiléptica com disfunção menstrual ou hirsutismo (Morrell *et al.*, 2003).

Foram referidos alguns casos de alterações hematológicas, nomeadamente agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia (Fadul *et al.*, 2002; Kilbas, 2006). Foram também referidos casos de hepatotoxicidade (Fayad *et al.*, 2000), e suspeita de encefalopatia numa doente com a associação LTG e VPA (Hennessy e Wiles, 1996).

O perfil de toxicidade da LTG na população pediátrica foi abordado por Messenheimer (2002). A LTG parece não afectar negativamente o crescimento dos doentes pediátricos e dos

adolescentes sujeitos a monoterapia, nem foi associada a aumento de peso nos ensaios clínicos realizados nesta população (Messenheimer, 2002).

Um estudo da LTG em grávidas, datado de 1993, não revelou evidências claras de teratogenicidade (Richens, 1994). Este aspecto foi também abordado por Barrett e Richens (2003) [ver ponto 1.2.4.3].

1.2.7. A função cognitiva e a qualidade de vida do doente

Apesar dos avanços no seu tratamento, a epilepsia continua a afectar vários aspectos vida dos doentes que dela sofrem, principalmente devido ao carácter de imprevisibilidade associado às crises, que lhes provoca medos, ansiedade e que os estigmatiza socialmente. Esta é precisamente a conclusão de um estudo sobre a perspectiva do doente face à sua condição enquanto doente epiléptico (Fisher, 2000). A par com os mecanismos fisiológicos que possam estar envolvidos no processamento cognitivo e emocional dos doentes epilépticos, a dimensão comportamental da crise pode levar a alterações de carácter disruptivo na sua capacidade de interacção psicossocial e estar, consequentemente, na origem dos problemas relacionados com desemprego, insucesso escolar, isolamento e desenvolvimento de sintomatologia psiquiátrica (Drane e Meador, 2002).

Relativamente à LTG, a avaliação da função cognitiva apresenta-se francamente favorável (Ortinski e Meador, 2004). A eficácia da LTG é comparável à da CBZ em doentes com crises parciais e crises generalizadas primárias, no entanto, a LTG apresenta um perfil mais atractivo no que respeita a reacções adversas do SNC, nomeadamente a sonolência (Brodie *et al.*, 1995). Uma pequena bateria de testes foi levada a cabo por Smith *et al.*, não tendo sido encontradas diferenças significativas por comparação com o placebo (Smith *et al.*, 1993). O estudo de doentes com LTG e CBZ demonstrou diferenças a favor da LTG (Meador *et al.*, 2001). Este perfil favorável da LTG adquire grande importância se pensarmos que os doentes sublinham o aspecto da função cognitiva como um dos que mais preocupações lhes causa (Fisher, 2000).

De igual forma, é atribuído à LTG um perfil bastante favorável no que respeita a avaliação da qualidade de vida dos doentes (Smith *et al.*, 1993; Kaminov *et al.*, 2003; Cramer *et al.*, 2004). Num estudo comparativo em doentes sujeitos a regimes monoterapêuticos com LTG e FT, verificou-se uma ligeira melhoria no grupo de doentes com LTG e uma ligeira deterioração no grupo de doentes com FT (Steiner *et al.*, 1999). A LTG tem sido associada a uma melhoria na vigília e no comportamento de crianças e adultos com deficiência mental (Brunbech e Sabers,

2002). A influência da LTG sobre o sono, a sonolência e a função cognitiva foi avaliada por Placidi *et al.* (2000). O estudo da LTG no estado de vigília foi realizado por Bonanni *et al.* (2001).

1.3. MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS

O objectivo da monitorização terapêutica de fármacos (“*Therapeutic Drug Monitoring*” - TDM) é a optimização da terapêutica dos doentes através da implementação de regimes posológicos adequados, fundamentados na determinação dos níveis séricos dos fármacos (Gross, 1998).

A monitorização dos níveis séricos dos fármacos deu os seus primeiros passos (e por conseguinte, os seus primeiros frutos) com os anticonvulsivantes, antiarrítmicos e antibióticos, encontrando, actualmente, novos desafios em grupos de fármacos como os imunossuppressores, citostáticos, e psicotrópicos (Choonara e Rane, 1990; Campbell e Williams, 1998; Mitchell, 2000).

A monitorização das concentrações séricas ou plasmáticas (ou mesmo sangue total nos primeiros anos) dos antiepilépticos mais antigos, como o fenobarbital e a fenitoína (introduzidas em 1912, 1938, respectivamente), teve o seu início por volta de 1960, inicialmente num contexto de investigação científica que viria a implementar-se rapidamente na rotina das actividades laboratoriais. Esta fase caracterizou-se até por uma utilização exuberante da monitorização das concentrações (Eadie, 1998), sendo hoje em dia utilizada numa base mais racional ou balanceada pelo binómio custo/benefício. Actualmente a monitorização é aplicada aos AEs convencionais (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina e ácido valpróico), mas também a fármacos da geração mais recente.

O valor da monitorização terapêutica de fármacos depende da relação existente entre os níveis séricos e os efeitos terapêuticos/tóxicos, desde logo bem conhecida para alguns AEs (ex. fenitoína e carbamazepina) e menos reconhecida para outros (ex. ácido valpróico) (Thomson e Brodie, 1992). Passados 40 anos após os primeiros estudos de Sherwin *et al.* (1973) sobre a correlação entre as concentrações de fenitoína no plasma e no cérebro epileptogénico, e quase 50 anos sobre o primeiro estudo da relação entre a fenitoína e o seu efeito no controlo das crises por Buchthal em 1960 (Choonara e Rane, 1990), as janelas terapêuticas (alguns autores preferem substituir o termo *terapêutica* por *ótima*) encontram-se actualmente publicadas para a maioria dos AEs. A definição de janela terapêutica e as principais indicações para a monitorização dos anticonvulsantes foram discutidas no início da década de 90 por Choonara e Rane (1990). Os aspectos farmacocinéticos dos antiepilépticos foram, então, largamente debatidos (Bourgeois, 1995; Yukawa, 1996).

Assim, a optimização da terapêutica dos doentes epilépticos procura o máximo efeito (actividade anticonvulsivante) com o mínimo de toxicidade (efeitos laterais, particularmente, os efeitos adversos relacionados com o SNC, que constituem, provavelmente, o principal factor

limitante). A monitorização das concentrações séricas de AEs tem desempenhado um importante papel na optimização da terapêutica dos doentes epiléticos, sendo esta uma das áreas onde a aplicação da monitorização terapêutica mais se tem destacado. Este facto é justificado, não só pela natureza imprevisível deste distúrbio neurológico, mas também pelas características apresentadas pelos fármacos disponíveis para o seu tratamento. A sua abordagem terapêutica é essencialmente profiláctica, com o objectivo de prevenir a ocorrência das crises que sucedem de forma irregular, o que dificulta a implementação de regimes terapêuticos adequados fundamentados apenas na resposta clínica do doente. Por outro lado, os próprios sintomas e sinais de toxicidade são difíceis de detectar e interpretar, particularmente em doentes que sofrem de outros distúrbios simultaneamente (nomeadamente em doentes com deficiência mental) (Johannessen *et al.*, 2003).

Na generalidade, os AEs são caracterizados por um baixo índice terapêutico, ou seja, por uma janela terapêutica estreita, apresentando capacidade para interferir com os sistemas enzimáticos responsáveis pela biotransformação dos fármacos, nomeadamente os sistemas citocromo P₄₅₀ (CYP) e a família das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs). Esta característica faz com que os AEs sejam muitas vezes implicados em interacções farmacocinéticas, capazes de originar situações clínicas graves, que, uma vez identificado o factor predisponente ou desencadeante da interacção, podem ser evitadas através da aplicação de simples medidas de correcção dos regimes posológicos (Patsalos e Perucca, 2003b).

Para além disso, a abordagem farmacológica da epilepsia aplica-se por longos períodos de tempo (por vezes, durante toda a vida do doente), pelo que a monitorização terapêutica poderá contribuir para minorar os efeitos adversos resultantes da exposição crónica a fármacos potencialmente tóxicos (Tomson e Johannessen, 2000). Por conseguinte, nestas circunstâncias, a perda de controle das crises, mesmo que por pequenos períodos de tempo pode ter consequências médicas e psicossociais desastrosas (Perucca, 2000). No que respeita ao tratamento de epilepsias refractárias, pequenos aumentos na eficácia do tratamento, proporcionados pela monitorização das concentrações, são certamente alvos a atingir, pois traduzir-se-ão em melhor qualidade de vida para estes doentes.

A monitorização terapêutica dos fármacos assume particular importância quando estes apresentam uma janela terapêutica estreita, em que existe uma correlação entre a concentração do fármaco e os seus efeitos terapêuticos e tóxicos. No entanto, para realizar essa avaliação torna-se necessário, em primeiro lugar, desenvolver técnicas analíticas sensíveis e fiáveis capazes de realizar essas determinações. A abordagem exaustiva das técnicas de determinação de AEs em matrizes biológicas foi realizada por Chollet (2002). Os 542 trabalhos a que faz referência, constituem a prova irrefutável do interesse gerado em redor deste assunto nos

últimos anos. Os métodos cromatográficos permitiram aumentar a sensibilidade e especificidade dos métodos, o que é especialmente útil no caso dos AEs, devido aos regimes de politerapia e aos metabolitos activos. Contudo, os imunoensaios adquiriram particular atenção, por razões de ordem económica, permitindo análises muito rápidas em serviços de urgências. São técnicas muito sensíveis que, no entanto, podem originar reacções cruzadas (com metabolitos) devido aos anticorpos subjacentes ao fundamento da própria técnica (Eadie, 1998). O ensaio de polarização de fluorescência (FPIA) é uma das técnicas mais utilizadas que apresenta boa correlação com a técnica de HPLC (Steijns *et al.*, 2002).

A monitorização das concentrações séricas de fenobarbital e fenitoína foi possível logo após o desenvolvimento de metodologias analíticas fidedignas (anos 60). Depois deste passo, a monitorização dos níveis séricos de carbamazepina, ácido valpróico e etossuccimida foi prontamente aceite na prática clínica. A janela terapêutica para os AEs convencionais (Tabela 1.13) encontra-se razoavelmente estabelecida (Brodie e Feely, 1988; Scheuer e Pedley, 1990; Eadie, 1998).

Tabela 1.13. Janela terapêutica estabelecida para os antiepilépticos convencionais.

Fármaco	Tempo de semi-vida de eliminação (h)	Janela Terapêutica	
		mg/L	µmol/L
Carbamazepina	11-22	4-12	17-51
Fenitoína	22	10-20	40-80
Fenobarbital	100	10-40	40-172
Primidona	15	5-12	23-55
Ácido valpróico	15-20	50-100	347-693

Adaptada de Brodie e Feely (1988), de Scheuer e Pedley (1990), e de Eadie (1998).

O uso indiscriminado e exagerado apontado por alguns autores, levou a Liga Internacional Contra a Epilepsia (LICE) a publicar um conjunto de regras para a promoção do uso racional da monitorização terapêutica de AEs (Commission on Antiepileptic Drugs, 1993). A abordagem racional da monitorização terapêutica de AEs mereceu então a atenção de alguns autores (Eadie, 1998; Warner *et al.*, 1998).

Em 1987, a monitorização das concentrações séricas dos AEs foi recomendada em situações especiais, tais como, (1) em doentes submetidos a fenitoína ou a regimes politerapêuticos em que se justifique a individualização terapêutica, por toxicidade dependente

da dose ou falta de controlo das crises, (2) em doentes com deficiência mental (nos quais a avaliação da toxicidade é mais difícil), (3) em doentes com insuficiência renal ou hepática, (4) em doentes grávidas, e ainda (5) quando há suspeita de incumprimento da terapêutica (Perucca, 2000). No entanto, a regra de ouro é “tratar o doente e não o nível sanguíneo” (Perucca, 2000), ou seja, a determinação dos níveis séricos constitui apenas uma parte integrante da monitorização terapêutica (Gross, 1998). Os AEs convencionais, dadas as suas características, apresentam-se como bons candidatos à monitorização terapêutica (Tabela 1.14).

Tabela 1.14. Requisitos apresentados pelos antiepilépticos convencionais.

1. Baixo índice terapêutico
2. Correlação entre a concentração do fármaco e seus efeitos farmacológicos (terapêuticos e tóxicos)
3. Elevada variabilidade inter-individual
4. Variabilidade intra-individual (relacionada com interações farmacocinéticas, patologias concomitantes e idade)

Adaptado de Tomson e Johannessen (2000).

A introdução de novos fármacos antiepilépticos a partir de 1989 levou a que a atenção se voltasse para estes fármacos de nova geração. A revisão de Johannessen *et al.* (2003) refere alguns dos aspectos mais importantes sobre a potencial aplicação da monitorização terapêutica aos novos AEs. Na Tabela 1.15 podemos observar algumas características destes AEs, consideradas pertinentes na monitorização terapêutica. Estes novos fármacos possuem igualmente um índice terapêutico baixo, exibindo elevada variabilidade inter- e intra-individual associada a factores como idade, gravidez, doença ou medicação concomitante (Perucca, 2000; 2002). No entanto, o conhecimento da relação dose-resposta nestes fármacos é extremamente escasso, facto que poderá estar relacionado com questões de *marketing*, partindo do princípio que os novos fármacos seriam teoricamente mais fáceis de utilizar e, por conseguinte, de comercializar se não necessitassem de monitorização das suas concentrações (vista pois como uma desvantagem económica). Perucca (2000) apresentou algumas razões que contestam esta estratégia, defendendo que um melhor conhecimento da relação entre a farmacocinética e a farmacodinamia, pode contribuir para melhorar a eficácia e a segurança do fármaco, sendo estas as premissas fundamentais para que um fármaco novo se implemente com sucesso no mercado. Este aspecto é particularmente importante em doentes refractários dado o elevado custo associado ao tratamento de epilepsias resistentes à medicação (Perucca, 2000).

Tabela 1.15. Características farmacológicas dos antiepiléticos de nova geração.

AE	Variabilidade inter-individual	Variabilidade intra-individual (interacções)	Janela terapêutica sugerida	
			mg/L	µmol/L
Felbamato	++	Sim	30-60	125-250
Gabapentina	++	Não	12-21	70-120
Lamotrigina	++	Sim	3-14	10-55
Levetiracetam	++	Não	6-20	35-120
Tiagabina	++	Sim	-	50-250*
Topiramato	+	Sim	5-20	15-60
Zonisamida	++	Sim	10-38	45-180

* nmol/L; +=moderada; ++=elevada. Adaptada de Johannessen *et al.* (2003).

A monitorização dos níveis séricos dos AEs parece ser particularmente importante para os fármacos que exibem grande variabilidade inter-individual e nos casos em que a cinética do fármaco pode ser alterada pela presença de outros fármacos ou com a alteração das condições fisiológicas. Para além disso, pode dizer-se que todos os AEs beneficiam da monitorização dos níveis quando se pretende avaliar a adesão à terapêutica ou confirmar se a toxicidade exibida num dado tratamento se deve ao fármaco administrado (Johannessen *et al.*, 2003). Os ajustes são necessários quando se suspeita de incumprimento da terapêutica como motivo para a detectada ineficácia no controlo das crises, ou ainda quando surge determinado estado fisiológico ou patológico capaz de alterar a cinética do fármaco, por exemplo no caso de gravidez, em que é desejável manter o efeito farmacológico estável.

O incumprimento da terapêutica ocorre em cerca de um terço a metade dos doentes com epilepsia e pode estar na origem de uma deterioração no controlo das suas crises, podendo igualmente levar a um diagnóstico errado de farmacoresistência; neste contexto foi publicado um trabalho sobre a determinação do nível sérico pós-ictal como forma de avaliar a falta de adesão à terapêutica através da sua comparação com dois níveis séricos basais (Specht *et al.*, 2003). Durante a gravidez, podem também verificar-se situações de descontinuação da terapêutica ou de diminuição da dose do AE, por iniciativa própria, sem qualquer indicação médica prévia. (Williams *et al.*, 2002).

Por fim, em conclusão, um fármaco candidato à monitorização terapêutica deverá apresentar as seguintes propriedades farmacológicas: (1) elevada variabilidade inter-individual, (2) variabilidade intra-individual na cinética (quer seja devido a interações, doenças ou efeitos da idade), (3) uma janela terapêutica estreita, e (4) correlação estabelecida entre a concentração do fármaco e o seu efeito terapêutico e tóxico (Tomson e Johannessen, 2000).

1.3.1. Monitorização das concentrações de lamotrigina

1.3.1.1. Relação concentração-efeito

Não obstante a documentação disponível em relação à LTG, os dados relativos ao estudo da relação concentração-efeito são escassos e controversos. Em 1992 (logo após a autorização de introdução no mercado da LTG na Europa), foi sugerida uma janela terapêutica de 1 a 4 mg/L (Brodie, 1992). Este intervalo de concentrações baseou-se nos resultados obtidos em estudos pré-clínicos e nos primeiros estudos clínicos, e foi, inclusivamente, utilizado em ensaios clínicos realizados posteriormente (Brodie *et al.*, 1995). No entanto, foi referido que alguns doentes podem beneficiar de concentrações mais elevadas sem que isso se traduza em sinais de toxicidade (Brodie, 1992).

Apesar de ter sido sugerida a janela terapêutica de 1 a 4 mg/L, alguns autores clamaram que não seria possível estabelecer uma relação clara entre a concentração de LTG e o seu efeito terapêutico/tóxico (Kilpatrick *et al.*, 1996; Bartoli *et al.*, 1997). Contudo, a metodologia utilizada no estudo prospectivo de Kilpatrick *et al.* (1996) foi posteriormente criticada e as suas conclusões questionadas (Gidal e Welty, 1997). Por outro lado, foram referidos valores plasmáticos médios de 7,9 mg/L (2,1-15,4 mg/L) em doentes que responderam bem ao tratamento (50% de redução da frequência das crises), comparativamente com valores de 16,0 mg/L (7,9-19,4 mg/L) observados em doentes que apresentaram reacções adversas (Schapel *et al.*, 1996). Portanto, parece haver um aumento de toxicidade dependente da dose. Com base neste estudo e nos resultados obtidos na rotina clínica, Morris *et al.* (1998) sugeriram uma nova janela terapêutica de 3 a 14 mg/L. Estes autores advogaram que a utilização generalizada de concentrações entre 1 e 4 mg/L nos ensaios clínicos seria a responsável pelo facto de não se ter demonstrado qualquer relação entre as concentrações plasmáticas e os efeitos farmacológicos, pois esta gama de concentrações pode ser demasiado baixa para determinar qualquer alteração na resposta clínica. De facto, as concentrações observadas nos primeiros ensaios clínicos são

da ordem dos 2 mg/L (Jawad *et al.*, 1989; Loiseau *et al.*, 1990). Apesar disso, alguns ensaios clínicos demonstraram a existência de correlação entre a concentração de LTG e eficácia do tratamento, ou seja, na redução das crises (Loiseau *et al.*, 1990; Matsuo *et al.*, 1993; Schapel *et al.*, 1993).

A relação concentração-eficácia/toxicidade foi também estudada por Fröscher *et al.* (2002), tendo sido sugerida uma margem terapêutica de 1 a 13 mg/L. Mais recentemente, a correlação entre os níveis séricos de LTG e a toxicidade foi estudada e confirmada por Hirsch *et al.* (2004).

1.3.1.2. Concentrações de lamotrigina - monitorizar ou não?

A monitorização terapêutica da LTG foi recomendada em 1992, especialmente nos doentes sujeitos a outros AEs (Brodie, 1992). A LTG apresenta algumas propriedades farmacológicas que fazem deste fármaco de nova geração um bom candidato à monitorização terapêutica. De facto, a LTG apresenta elevada variabilidade intra- e inter-individual, a qual pode ser explicada pela existência de interações farmacocinéticas entre a LTG e outros fármacos administrados concomitantemente (Bottiger *et al.*, 1999). Se, por um lado, a variabilidade farmacocinética pode refletir-se na dose necessária para atingir a concentração óptima de acordo com a co-medicação existente, por outro lado, foi detectada grande variabilidade inter-individual na dose vs. concentração sérica em doentes sujeitos a monoterapia (May *et al.*, 1996). George *et al.* (1995) referiram uma elevada variabilidade inter-individual em doentes com regimes posológicos muito semelhantes, o que pode estar relacionado com diferentes terapêuticas associadas à LTG. Para além disso, parece existir uma relação linear entre a dose administrada e a concentração plasmática obtida (Bartoli *et al.*, 1997; Morris *et al.*, 1998), o que se revela numa característica favorável à individualização terapêutica, e que pode facilitar o uso da monitorização das concentrações de LTG (Bartoli *et al.*, 1997).

O valor da monitorização das concentrações plasmáticas de LTG foi questionado por Chong e Dupuis (2002), no entanto, estes autores mencionam a hipótese já ventilada, ou seja, a possibilidade de não se ter demonstrado ainda uma correlação evidente entre as concentrações plasmáticas de LTG e a resposta farmacológica (eficácia ou toxicidade) por falta de metodologia apropriada.

A variabilidade inter-individual na disposição da LTG pode ser explicada por factores genéticos, e é amplificada por diversos outros factores, nomeadamente pela idade, gravidez, doenças e co-medicação (Eriksson *et al.*, 1996; Bartoli *et al.*, 1997; Battino *et al.*, 1997; Armijo *et*

al., 1999). De facto, a contínua maturação fisiológica que o corpo sofre desde infância até à idade adulta resulta em alterações na disposição dos fármacos ao longo do tempo. Eriksson *et al.* (1996) sugerem que a monitorização da LTG pode ter um papel importante na individualização posológica dada a grande variabilidade decorrente das interações entre a LTG e outros fármacos verificada nos doentes pediátricos com epilepsia refractária. A grande variabilidade na razão N/D (nível/dose) existente nas crianças é apontada por Battino *et al.* como razão para que as concentrações de LTG sejam monitorizadas no início do tratamento, sempre que surjam reacções adversas, ou se verifique ausência de resposta terapêutica (Battino *et al.*, 1997). Um outro estudo em crianças demonstrou que a depuração da LTG é função do peso e da medicação concomitante, pelo que se conclui que existe necessidade de individualização posológica de acordo com a medicação associada (Chen, 2000). As alterações cinéticas provocadas pela idade são também importantes na medida em que se assistiu à revisão das recomendações das prescrições pediátricas pelo fabricante com base em estudos populacionais. O novo esquema de dosificação aconselha doses iniciais mais baixas do que as anteriormente recomendadas e pode ter já contribuído para a aparente redução da frequência de reacções adversas de natureza cutânea observada nas crianças (Battino *et al.*, 2001).

Pelas razões apontadas, vários são os autores que defendem a necessidade de individualizar a terapia com LTG através da monitorização das suas concentrações séricas (George *et al.*, 1995; May *et al.*, 1996; Bottiger *et al.*, 1999; Perucca, 2000; Tomson e Johannessen, 2000; Johannessen *et al.*, 2003; Johannessen e Tomson, 2006). No que respeita à determinação analítica de LTG, muitos foram os métodos desenvolvidos para quantificar a LTG em matrizes biológicas, principalmente por HPLC (ver Capítulo 2). O elevado número de métodos publicados é certamente resultado do crescente interesse desenvolvido em redor deste fármaco nos últimos anos.

A monitorização terapêutica das concentrações de LTG está aconselhada na gravidez e durante a amamentação (Mcauley e Anderson, 2002; Tran *et al.*, 2002; Liporace *et al.*, 2004). A gravidez é responsável pelo aumento da depuração da LTG (> 50%), originando uma diminuição das concentrações desde o seu início e um aumento no período pós-parto (Tran *et al.*, 2002). Neste estudo, a gravidez foi associada a uma deterioração do estado clínico, ao passo que, no período pós-parto foram descritas situações de toxicidade, especialmente quando houve aumento da dose durante a gravidez. Para além disso, o facto de nem todas as mulheres sofrerem esta alteração indica que este efeito pode ser controlado por polimorfismos genéticos, sugerindo que cada doente deve ser avaliada individualmente. Por conseguinte, esta alteração na depuração da LTG durante a gravidez requer o conhecimento prévio das concentrações de LTG, justificando a monitorização dos níveis séricos da LTG na mulher epiléptica em idade fértil

(Tran *et al.*, 2002). A necessidade de monitorizar os níveis séricos de LTG nestas circunstâncias foi corroborada por Harden (2002), Petrenaite *et al.* (2005) e mais recentemente por Tomson e Battino (2007).

Por outro lado, os contraceptivos orais (COs) estimulam o metabolismo da LTG, reduzindo as suas concentrações plasmáticas (Sabers *et al.*, 2001; Sabers *et al.*, 2003) [ver Interações Farmacológicas], pelo que a utilização de COs nas doentes epilépticas pode levar a um deficiente controlo das suas crises ou a sinais de toxicidade quando estes fármacos são descontinuados.

Recentemente, alguns autores recomendaram a monitorização terapêutica da LTG em doentes submetidos a LTG e VPA, como forma de minimizar a ocorrência de efeitos adversos relacionados com o SNC nos doentes que atingem concentrações elevadas de LTG (Benetello *et al.*, 2002). A individualização da terapêutica dos doentes sujeitos a estes dois fármacos foi já anteriormente sugerida, pois parece haver uma maior variabilidade inter-individual na farmacocinética da LTG nestes doentes (Morris *et al.*, 2000).

Finalmente, e para além das indicações previamente referidas, Hirsch *et al.* (2004) sugerem que o conhecimento sobre os níveis séricos basais do doente pode ser útil em eventual avaliação posterior, nomeadamente, em caso de perda do controlo das crises ou aparecimento de efeitos adversos.

1.4. MONITORIZAÇÃO VÍDEO-ELECTROENCEFALOGRÁFICA

O electroencefalograma (EEG) foi descoberto em 1924 por Hans Berger (1873-1941), cerca de 50 anos depois da primeira definição de epilepsia (com base fisiopatológica) apresentada por Hughlings Jackson (Binnie e Stefan, 1999; Gerhard *et al.*, 2005). A conjugação do EEG com a gravação videográfica do doente revelou-se da maior utilidade para estabelecer a conexão entre as alterações eléctricas do encéfalo e as manifestações clínicas, permitindo obter bases de sustentação para distinguir as crises epilépticas das crises não epilépticas (psicogénicas ou devidas a perturbações orgânicas de outras origens). Esta abordagem tomou a designação de monitorização vídeo-electroencefalográfica (VEEG) e depois dos estudos pioneiros em 1969, as primeiras referências sobre a sua utilidade como instrumento de avaliação de doentes com epilepsia remontam à década de oitenta (Pierelli *et al.*, 1989). São vários os termos utilizados para definir esta abordagem, desde *telemetria* a *monitorização EEG-vídeo-audio de longa duração ou monitorização intensiva*; neste trabalho utilizaremos a denominação *monitorização vídeo-electroencefalográfica* (VEEG).

A abordagem VEEG, por contraposição ao EEG de rotina, permite uma monitorização contínua de longa duração com capacidade para captar crises e registos interictais pouco frequentes, passíveis de conter informações relevantes no que respeita ao diagnóstico. Por outro lado, a gravação audiovisual permite a caracterização semiológica das crises, factor da maior relevância nos diagnósticos diferenciais. A semiologia dos episódios pode ser posteriormente correlacionada com os registos electroencefalográficos contínuos e temporalmente sincronizados com esta, apresentando ainda a possibilidade de análise retrospectiva de alguns excertos considerados pertinentes pelo neurofisiologista. Este registo contínuo possibilita ainda uma análise completa dos ciclos de sono/vigília, o que permite identificar algumas alterações que ocorrem preferencialmente em determinadas fases desse ciclo (ex. doentes que apresentam quase exclusivamente crises nocturnas) (Legatt e Ebersole, 1997).

Actualmente, a monitorização VEEG é parte integrante e bem estabelecida da avaliação de doentes com epilepsia. A informação obtida nestas unidades de monitorização VEEG constitui um importante instrumento para determinar a localização da área epileptogénica durante a avaliação pré-cirúrgica do doente, e é frequentemente utilizada para fins de diagnóstico, mostrando-se útil na diferenciação de epilepsias pouco vulgares das pseudocrises ou outras causas de eventos neurológicos (Swick *et al.*, 1996; Scott *et al.*, 2000).

1.4.1. Unidades de monitorização de epilepsia

O principal objectivo das unidades de epilepsia é a caracterização das crises, com vista à obtenção de um diagnóstico e à sua classificação, com particular interesse na diferenciação entre eventos epilépticos e eventos clínicos de natureza não epiléptica. Estes, embora possam ter uma causa física subjacente, na maioria dos casos apresentam uma natureza psicogénica, e podem ser associados a distúrbios do comportamento. Esta caracterização das crises, epilépticas ou não, é possível mediante a análise de parâmetros provenientes da sincronização de meios audiovisuais com os registos electroencefalográficos (EEG) do doente. Esta metodologia, relativamente avançada do ponto de vista tecnológico, permite identificar a componente clínica específica e seus aspectos repetitivos, relacionando-os com o carácter apresentado pelos parâmetros eléctricos do EEG. Pode ainda ser utilizada para investigar os possíveis estímulos que estão na origem da precipitação de uma crise, ou para identificar distúrbios neuropsiquiátricos ou neuropsicológicos. Pode ser também utilizada para avaliar a eficácia dos fármacos AEs, através da correlação dos seus níveis séricos com a frequência e o carácter clínico das crises, bem como, com o EEG.

Por outro lado, estas unidades são igualmente utilizadas com grande frequência para avaliar doentes epilépticos na fase pré-cirúrgica, com o objectivo de captar as crises, geralmente precipitadas pela diminuição ou interrupção do tratamento farmacológico e, através desta monitorização, localizar o foco epiléptico. A realização do SPECT pode também ser realizada sob controlo do EEG nestas unidades de epilepsia (Binnie e Mizrahi, 1997). A utilidade clínica da monitorização na localização do foco epiléptico varia de acordo com o tipo de eléctrodos utilizado (ex. superficiais ou intracranianos) e com o tipo de epilepsia. Alguns trabalhos recentes demonstraram que os eléctrodos superficiais são úteis na localização de focos epileptogénicos, principalmente nas epilepsias do lobo temporal e occipital (Lee *et al.*, 2000).

Assim podemos definir dois tipos principais de população-alvo: (1) doentes com epilepsia refractária, candidatos a tratamento cirúrgico, e (2) doentes sem diagnóstico definido, cujos eventos, de natureza epiléptica ou psicogénica, não foram ainda classificados. Estas duas populações podem diferir bastante entre si (Ried *et al.*, 2000).

1.4.1.1. Equipamento e metodologia

De acordo com os objectivos de cada unidade, os procedimentos de monitorização diferem em vários aspectos, nomeadamente no número de canais, tipo de eléctrodos, tipo de sinal avaliado (ex. EEG, ECG), tipo de transmissão de sinal (cablagem vs. ondas rádio), vigilância do doente e metodologia de detecção de eventos electrográficos e clínicos, e respectiva análise. Não obstante, o sistema necessário para efectuar a monitorização VEEG deverá ser composto por quatro componentes básicos: (1) dispositivos de registo electroencefalográfico (e eventualmente outros sinais clínicos gráficos: ex. ECG), (2) dispositivos para gravação de som e imagem, (3) dispositivos de sincronização temporal, e (4) dispositivos de visualização. Embora possa apresentar diferente configuração, dependendo das necessidades do hospital, dos objectivos/preferências do neurologista, ou mesmo da marca do aparelho, o sistema deverá apresentar capacidade para definir com precisão a relação temporal entre um evento electrográfico e um evento clínico (Binnie e Mizrahi, 1997).

A monitorização VEEG deve ter dois objectivos a atingir: se por um lado, deve ser realizada de forma eficiente e eficaz, por outro lado, as condições de segurança e o bem estar do doente devem ser asseguradas durante todo o processo. Embora possam variar de acordo com a estrutura física, alguns requisitos mínimos devem ser cumpridos. Uma unidade de monitorização VEEG deve ser constituída por uma zona de internamento onde os doentes são mantidos sob observação directa ou através de monitores de televisão. Esta sala é montada com câmaras apropriadas, colocadas estrategicamente de modo a otimizar a visualização do doente, durante 24 horas, e com microfones posicionados de modo a permitir uma cobertura ampla dos sons. Esta unidade está permanentemente supervisionada por um enfermeiro. O doente para além do vulgar botão que utiliza para chamar o enfermeiro, possui um *botão de evento* que deverá ser pressionado no momento em que presente a aura ou a crise propriamente dita. O quarto deverá ser individual/individualizado e equipado com televisor de modo a ter em linha de conta o conforto e distração do doente, atendendo ao facto de que este vai ficar confinado a uma área relativamente pequena e fixa continuamente durante alguns dias (Scott *et al.*, 2000).

Geralmente são utilizados eléctrodos superficiais, no entanto, quando estes não são suficientes para localizar o foco podem ser implantados eléctrodos intracranianos. Estes eléctrodos invasivos representam porém um maior risco de infecção e outras complicações, exigindo maior vigilância médica. Estes estudos invasivos podem ser utilizados para uma melhor caracterização do foco num mesmo hemisfério, ou para distinguir a epilepsia do lobo temporal mesial direito do esquerdo (Legatt e Ebersole, 1997; Scott *et al.*, 2000).

O equipamento de registo deverá estar situado numa outra sala da unidade, permitindo aos técnicos as actividades de manutenção necessárias fora da visão do doente. Uma outra sala da unidade deverá ser dedicada aos clínicos permitindo a avaliação, revisão, edição de relatórios e arquivo da informação obtida (Scott *et al.*, 2000). Os registos podem ser armazenados em sinal analógico ou em formato digital de modo a facilitar a manipulação e formatação dos dados que interessa rever. Os segmentos das gravações audiovisuais relativos aos eventos podem ser novamente visualizadas pelo neurofisiologista de forma a comparar a semiologia das crises registadas com as crises tipicamente apresentadas pelo doente, podendo recorrer, por exemplo, e se necessário, à confirmação da componente clínica através dos familiares (Legatt e Ebersole, 1997).

1.4.1.2. Técnicas de precipitação de crises

Se o objectivo da monitorização VEEG for unicamente o registo de crises, os intervalos durante as ocorrências pouco contribuem para o diagnóstico, no entanto aumentam grandemente o custo da hospitalização (Legatt e Ebersole, 1997). Assim, quando as crises não ocorrem espontaneamente, recorre-se a procedimentos capazes de as precipitar.

Para aumentar a frequência das crises podem ser utilizadas técnicas de *activação* da epilepsia, cujo objectivo é evocar manifestações comportamentais ou electrográficas no sujeito. Estas técnicas correspondem a procedimentos de indução de resposta através de hiperventilação, estimulação fótica, e privação de sono, ou então por redução da medicação (So e Fisch, 1997). A privação de sono é frequentemente utilizada para desencadear crises durante a monitorização VEEG, estando inclusive associada à activação das *descargas epileptiformes interictais* (Legatt e Ebersole, 1997).

A redução da terapêutica, por diminuição gradual da dosagem ou por interrupção abrupta da administração do AE é uma das estratégias utilizadas para aumentar a frequência das crises em doentes pré-cirúrgicos. Ressalvamos aqui que a designação *redução da terapêutica* pode cair em três categorias (So e Fisch, 1997), de acordo com o seu objectivo: (1) redução da terapêutica em doentes cujas crises se encontram controladas, o que acontece durante um período de tempo alargado, (2) redução da terapêutica com o objectivo de alterar o regime para outro AE, durante dias ou semanas, e (3) redução da terapêutica com o objectivo de precipitar as crises, assunto sobre o qual recai a nossa explanação.

A interrupção da terapêutica como forma de precipitar a ocorrência de crises durante a monitorização VEEG originou desde logo grande discussão sobre o tipo de crises gerado (típicas

vs. crises “*rebound*”) e as precauções a ter na interpretação das mesmas (Engel Jr e Crandall, 1983; Marciani *et al.*, 1985; Marciani e Gotman, 1986; Gotman e Koffler, 1989; So e Gotman, 1990; Marks *et al.*, 1991). Foi referido que a taxa de redução do AE pode desencadear falsas localizações do foco epiléptico (Engel Jr e Crandall, 1983). Contudo, estudos posteriores demonstraram que na maioria dos casos não houve alteração da localização do foco. Marciani e Gotman (1986) referiram que a descontinuação terapêutica não parece afectar significativamente a origem do foco ou as características clínicas das crises desencadeadas (Marciani e Gotman, 1986). Marks *et al.* (1991) referem resultados semelhantes. No estudo realizado por Bardy (1992), as crises apresentaram o padrão típico de cada doente e não foram observados casos de estado de mal epiléptico ou psicoses (Bardi, 1992). Este aspecto foi também corroborado por Boon *et al.* (1994).

Inicialmente, o aumento das crises foi atribuído, não tanto à perda do efeito terapêutico provocada pela descontinuação, mas sim a um fenómeno designado por “*rebound*”, semelhante ao síndrome de abstinência observado nos casos de dependência de drogas (Marciani *et al.*, 1985). Porém, esta teoria foi refutada por outros autores (Marks *et al.*, 1991), que constataram que a frequências das crises aumentava à medida que as concentrações séricas dos AEs atingiam níveis subterapêuticos, e não durante o período de queda das mesmas.

Cerca de metade dos doentes submetidos a descontinuação terapêutica durante a monitorização apresentaram generalização das crises parciais (Marciani *et al.*, 1985). Porém a duração das crises parciais ou generalizadas não é geralmente afectada pela redução dos AEs (So e Gotman, 1990), nem a localização do foco ou a semiologia da crise parecem sofrer qualquer alteração (Marciani e Gotman, 1986).

As evidências indicam, pois, que esta abordagem é adequada para a localização do foco epiléptico (So e Fisch, 1997), contudo, deve ser tido em conta que esta técnica de redução terapêutica encontra-se associada ao aumento do risco de (1) generalização secundária das crises, (2) *status epilepticus* (estado de mal epiléptico) e suas complicações, (3) precipitação de crises atípicas (que no caso de dúvida, devem ser confirmadas pelos familiares), (4) lesão durante ou após a crise (fracturas provocadas por quedas, principalmente nos idosos), (5) presença ou exacerbação de psicoses, e (6) eventual risco de vida durante a crise (So e Fisch, 1997; Scott *et al.*, 2000). Estas complicações decorrentes da redução terapêutica podem ser antecipadas e evitadas através da observação cuidadosa e contínua do doente por uma equipa especializada (So e Fisch, 1997). Alguns autores referem que as crises generalizadas tónico-clónicas que param espontaneamente fazem-no em 2 minutos; com base neste conhecimento recomendam que seja iniciada medicação intravenosa sempre que esse tempo for excedido (So e Fisch, 1997; Scott *et al.*, 2000).

1.4.2. Aplicações da monitorização VEEG

A monitorização VEEG pode ser utilizada para (1) classificar e quantificar crises com o objectivo de obter um diagnóstico, podendo também ser útil na (2) avaliação pré-cirúrgica de doentes com epilepsia refractária com vista a registar as crises e localizar a sua origem; permite ainda (3) identificar as *descargas epileptiformes interictais* (DEIs) e pode ser aplicada aos (4) cuidados intensivos (Legatt e Ebersole, 1997).

A utilização da monitorização VEEG no estudo do doente epiléptico veio permitir uma classificação mais rigorosa das crises, o que pode reflectir-se numa terapia igualmente mais apropriada. Por exemplo, as crises parciais complexas podem, por vezes, ser confundidas com as ausências, porém, estes dois tipos de crise possuem abordagens terapêuticas distintas.

A monitorização VEEG é importante para distinguir as crises epilépticas de outros distúrbios de natureza não epiléptica, que se manifestam igualmente por alterações comportamentais intermitentes (Legatt e Ebersole, 1997), nomeadamente as pseudocrises, as síncope, as arritmias, e as doenças psiquiátricas (Quinonez, 1998). Alguns autores classificaram estes eventos de natureza não epiléptica (pseudocrises) em fisiológicos, patológicos e psicológicos (Olson, 2002). Para além disso, é possível estabelecer um diagnóstico em 88% a 95% dos casos (Legatt e Ebersole, 1997), revelando-se fundamental, mesmo no caso de neurologistas experientes, contribuindo por isso para uma abordagem terapêutica inicial mais adequada nos doentes com crises difíceis de controlar (Alsaadi *et al.*, 2004).

As descargas epileptiformes interictais (DEIs) não são geralmente captadas pelo EEG de rotina, mesmo nos doentes epilépticos. No entanto, 30% dos doentes adultos com epilepsia parcial podem apresentar descargas epileptiformes interictais numa única monitorização VEEG, podendo apontar as DEIs raras, que não são identificadas em múltiplos EEG de rotina realizados anteriormente. Porém, embora as descargas epileptiformes interictais unilaterais possam apresentar algum contributo para a localização do foco epiléptico, não são por si só suficientes para a sua localização (Legatt e Ebersole, 1997). A monitorização VEEG interictal apresenta a vantagem de permitir uma análise rigorosa durante as primeiras fases do sono (Boon *et al.*, 1994), porém devido ao carácter imprevisível e pouco frequente de algumas crises, a duração do registo pode oscilar de horas até vários dias.

Nos cuidados intensivos, a monitorização VEEG pode ser útil para identificar, parar e tratar estados de mal epiléptico (*status epilepticus*) em doentes que não apresentam a correspondente actividade convulsiva (Legatt e Ebersole, 1997). O principal objectivo desta abordagem é identificar rapidamente eventuais efeitos adversos de natureza aguda, permitindo uma

intervenção no sentido de evitar ou minimizar as suas possíveis consequências neurológicas. Para além do *status epilepticus* não convulsivo, qualquer suspeita de estado de mal epilético de qualquer tipo, trauma craniano ou hemorragia cerebral, constituem forte indicação para a monitorização VEEG. O estado de mal epilético não convulsivo pode ocorrer em cerca de 29% dos doentes monitorizados em cuidados intensivos (Quinonez, 1998).

1.4.2.1. Registo interictal vs. ictal

A monitorização VEEG é o primeiro passo a ser dado quando o neurologista e familiares decidem averiguar se a cirurgia se coloca como a possível forma de controlar as crises (Olson, 2002). Neste caso, o objectivo é obter o registo das crises e as correspondentes alterações no EEG durante a crise (período crítico ou ictal) ou o registo entre as crises (período inter-crítico ou interictal) que possa corresponder a uma lesão estrutural que se pretende identificar. A monitorização VEEG permite obter essa informação através do registo contínuo, fornecendo por isso uma grande amostragem de, por um lado, alterações interictais, e por outro, sinais e sintomas das crises e correspondentes padrões electroencefalográficos (Olson, 2002).

Cerca de 90% dos doentes epiléticos apresentam EEG anormal no período interictal, ou seja, nos intervalos entre as crises (Binnie e Stefan, 1999). A presença de anomalias no traçado interictal foi relacionada com a localização do foco epilético desde 1985 (Olson, 2002). A actividade interictal é importante para o diagnóstico em doentes com epilepsia parcial, já que parece haver uma correlação espacial entre as regiões que apresentam actividade interictal e a localização do foco epilético (Gotman e Koffler, 1989). Contudo, apesar da existência de actividade interictal, poderá não ser possível a sua localização, devido a falsa lateralização ou por ocorrer propagação a partir de um foco distante. Portanto, esta informação deve ser considerada como acréscimo ao conjunto de informação obtida (Olson, 2002). Baldauf *et al.* (2006) conduziram um estudo em doentes com epilepsia refractária do lobo temporal associada a esclerose do hipocampo cuja investigação pré-operatória consistiu unicamente no estudo do registo VEEG interictal e na ressonância magnética (Baldauf *et al.*, 2006).

O principal objectivo da monitorização VEEG é registar as crises habituais ou típicas do doente - registo ictal. Este, para além de confirmar a natureza epilética da crise, permite correlacionar os registos comportamentais com o sinal electroencefalográfico, auxiliando o processo de classificação da crise em focal vs. generalizada. A avaliação simultânea do padrão do EEG permite ainda determinar o valor dos sintomas e sinais exibidos durante a crise na localização do foco (Olson, 2002).

1.4.2.2. Crises epilépticas vs. pseudocrises

As pseudocrises são crises psicogénicas, de natureza não epiléptica, que se caracterizam por manifestações comportamentais semelhantes às crises epilépticas, mas para as quais não se encontra uma base orgânica satisfatória. A sua génese é pouco clara, no entanto parecem resultar de vários distúrbios psiquiátricos, nomeadamente distúrbios de personalidade. Estas crises parecem estar relacionadas com experiências traumáticas recentes ou do passado (Fleisher *et al.*, 2002; Harden *et al.*, 2003). Os neurologistas recorrem frequentemente à monitorização VEEG para realizarem o diagnóstico diferencial (Harden *et al.*, 2003).

Estas crises psicogénicas de natureza não epiléptica representam cerca de 20% dos doentes referenciados às unidades de epilepsia com crises refractárias ao tratamento (Benbadis *et al.*, 2001). Para além disso, estima-se que cerca de 10 a 20% dos doentes possam apresentar simultaneamente crises epilépticas e pseudocrises (Harden *et al.*, 2003).

Nas crianças, para além das crises psicogénicas relacionadas com distúrbios psiquiátricos, outros distúrbios orgânicos e psicológicos podem estar na origem de manifestações que facilmente se confundem com as crises epilépticas. Neste contexto, é preferível utilizar a designação “*crise não epiléptica*” em vez do termo *pseudocrise*, uma vez que o prefixo *pseudo* pode dar origem a interpretações incorrectas, dada sua conotação pejorativa com a palavra *falsa*, quando na realidade existe um distúrbio subjacente que necessita de ser identificado para que seja feita a abordagem psiquiátrica ou social mais adequada (Kotagal *et al.*, 2002).

Sem a monitorização VEEG como instrumento de avaliação e unicamente com base na componente clínica é praticamente impossível distinguir as crises psicogénicas das crises epilépticas. O diagnóstico diferencial é também relevante em relação à abordagem farmacológica, pois um doente em que se verifique um aumento de crises pode necessitar de um aumento da dose de AE; no entanto, o aumento da dosagem num doente com crises psicogénicas não se irá traduzir em qualquer benefício para o doente, pelo contrário, submete o doente a um maior risco de toxicidade (Legatt e Ebersole, 1997).

1.4.2.3. Abordagem cirúrgica das epilepsias

O tratamento cirúrgico da epilepsia é uma opção considerada quando as crises dos doentes não são adequadamente controladas apesar da medicação instituída. Contudo esta abordagem possui permissas que devem ser cumpridas: (1) ter conhecimento sobre o diagnóstico e tipo de crises, (2) identificar a região responsável pela origem das crises, e (3) ter a certeza de que o foco epileptogénico não se sobrepõe às áreas eloquentes do córtex. Para tal,

durante a abordagem pré-cirúrgica, os princípios básicos de selecção dos candidatos passam por confirmar o diagnóstico e se as crises são realmente refractárias à medicação, pois a abordagem cirúrgica não será considerada pelos doentes e familiares como bem sucedida se o seu resultado não for compatível com uma redução drástica das crises ou mesmo com um total controlo das mesmas (Olson, 2002).

A monitorização VEEG é um instrumento valioso na localização da região epileptogénica para a identificação de doentes com vista a tratamento cirúrgico. Esta abordagem pode ser realizada através de eléctrodos superficiais ou invasivos (profundos ou subdurais). No primeiro caso, em doentes com epilepsia do lobo temporal mesial que cumprem os requisitos, o tratamento cirúrgico pode originar a remissão das crises em cerca de 85% dos doentes. Quando as regiões epileptogénicas se localizam em estruturas mais profundas, ou não conseguem ser devidamente delimitadas com os eléctrodos superficiais, pode ser necessário implantar eléctrodos profundos ou subdurais, respectivamente (Quinonez, 1998). A epilepsia do lobo temporal mesial é um síndrome epiléptico relacionado com a localização cerebral que foi identificado na última década e que se apresenta como um dos mais refractários à medicação, estando considerado primariamente para tratamento cirúrgico. O seu diagnóstico é feito com base na anamnese (particularmente convulsões febris), manifestação clínica (parcial complexa com aura), EEG (foco temporal anterior) e imagem (esclerose do hipocampo). A sua identificação é pois fundamental para seleccionar o doente para tratamento cirúrgico. Este síndrome é actualmente considerado como o protótipo do síndrome remediável através de cirurgia (Chassoux *et al.*, 2004).

Após monitorização VEEG normalmente é necessário correlacionar os dados electro-clínicos com estudos estruturais e funcionais. O tratamento e investigação dos doentes com epilepsia sofreu grande evolução com o advento da Ressonância Magnética (RM). Esta técnica, aplicada desde 1985, permitiu investigar a possível base estrutural da epilepsia (previamente considerada criptogénica). Das anomalias estruturais identificadas com a RM destacam-se como as mais comuns, a esclerose do hipocampo (EH), as malformações corticais, as malformações vasculares, os tumores e as lesões corticais adquiridas. A esclerose do hipocampo é uma das patologias mais comuns subjacente às epilepsias parciais que não respondem a tratamento farmacológico, no entanto, são amenizadas com o tratamento cirúrgico. Dois terços dos doentes com EH apresentam remissão das crises após cirurgia (lobotomia temporal anterior) (Duncan, 1997). Em 1997, foi publicada uma excelente revisão sobre a aplicação da neuroimagem à epilepsia (Duncan, 1997), onde é possível obter mais informações sobre este vasto assunto. Num estudo recente foram detectadas lesões estruturais em cerca de metade dos doentes com epilepsias relacionadas com a localização (Wiesmann, 2003). Neste mesmo estudo, a

esclerose do hipocampo é também referida como a mais comum, seguida por lesões vasculares, e tumores. Relativamente à epilepsia do lobo temporal, Stefan *et al.* (2001) estudaram a correlação entre os achados histopatológicos (esclerose do hipocampo e malformações corticais) obtidos em amostras de tecido proveniente da resseção cirúrgica, com os gráficos obtidos por ressonância magnética (espectroscopia), através da avaliação dos espectros de N-acetil-aspartato e colina. A razão entre o sinal destes é utilizada como indicador de perda neuronal ou astrocitose (Stefan *et al.*, 2001). A RM está indicada, por exemplo, sempre que se verifiquem alterações no controlo ou no padrão da crise, e quando há dificuldade em controlar as crises com os fármacos de primeira linha (Duncan, 1997). A resposta ao tratamento farmacológico foi avaliada em relação ao tipo de causa estrutural subjacente à epilepsia focal ou parcial, já que estas estão associadas a uma maior dificuldade no seu controlo do que as epilepsias primárias generalizadas. A percentagem de doentes livres de crises foi significativamente menor no grupo com esclerose mesial temporal do que nos restantes grupos, o que confirma o pior prognóstico associado a esta patologia subjacente à epilepsia (Stefan *et al.*, 2001).

Na abordagem pré-operatória da epilepsia, a par com a monitorização VEEG e a ressonância magnética, são também essenciais os meios de mapeamento funcional, conhecidos por: (1) PET (*“Positron Emission Tomography”*) ou tomografia por emissão de positrões e (2) SPECT (*“Single Photon Emission Computed Tomography”*) ou tomografia computadorizada por emissão de fotões. Estas técnicas permitem localizar e medir diferenças funcionais entre o estado ictal e interictal e determinar os locais de disfunção no estado interictal através da avaliação de parâmetros como o metabolismo da glicose ou o fluxo sanguíneo cerebral.

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma técnica imagiológica não invasiva que pode ser usada para (1) avaliar o fluxo sanguíneo nas regiões cerebrais ou para (2) detectar alterações do metabolismo da glucose através da utilização de radioligandos. Neste último caso, é comum usar-se o ligando [¹⁸F]fluorodesoxiglucose (¹⁸FDG) que permite a identificação de áreas de reduzido metabolismo que caracterizam o foco epiléptico (Duncan, 1997). Tal como a glucose, a FDG é utilizada de acordo com as necessidades energéticas dos tecidos, sendo que no estado interictal, o foco epileptogénico é geralmente hipometabólico (Olson, 2002). Nas epilepsias temporais, foram referidos valores de 60 a 90% de incidência de hipometabolismo interictal (¹⁸FDG-PET). Contudo, a correlação entre a imagem estrutural e funcional é fundamental. Sabe-se, por exemplo, que a zona de hipometabolismo é geralmente mais extensa do que a lesão anatómica subjacente.

A tomografia por emissão de fotões (SPETC) é sobretudo utilizada para estudos do fluxo sanguíneo das regiões cerebrais. A sua maior vantagem reside no facto de permitir a obtenção de imagens no momento da crise - SPECT ictal (Duncan, 1997). O radioisótopo é administrado

durante ou imediatamente a seguir à crise, pelo que exige pessoal especializado no manuseamento destes agentes (Olson, 2002). Estas imagens são depois comparadas com as obtidas no estudo interictal, RM e monitorização VEEG concomitante (Duncan, 1997). A sensibilidade destas técnicas pode chegar aos 97% no SPECT ictal aplicado às epilepsias do lobo temporal mesial (Lee *et al.*, 2002). A correlação entre as alterações metabólicas e os padrões electro-clínicos foram também estudas recentemente neste mesmo síndrome (Chassoux *et al.*, 2004). Os estudo funcionais (PET e SPECT) podem contribuir para reduzir o número de EEG intracranianos ou auxiliar na sua planificação se forem realmente necessários. Alguns estudos comparativos entre PET e SPECT têm sido levados a cabo (Lamusuo *et al.*, 1997).

Actualmente, em consequência da evolução verificada na área da imagiologia aplicada à epilepsia, a monitorização VEEG intracranina é efectuada somente numa pequena percentagem de doentes, quando não é possível obter dados consistentes através da sua avaliação não invasiva (i.e. inconsistência na informação entre VEEG, RM e PET) (Wilson, 2004). A utilidade do VEEG com eléctrodos superficiais em caso de ausência de lesão aparente por estudo de RM de elevada resolução foi discutida por Scott *et al.* (1999).

Finalmente, a cirurgia será considerada com base no *princípio das linhas convergentes de evidência* ou seja quando os dados clínicos, electrofisiológicos (EEG), e imagiológicos apontarem para uma zona epileptogénica delimitada (Olson, 2002).