

# CAPÍTULO 4

## ESTUDO FARMACOCINÉTICO

### CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CINÉTICO DA LAMOTRIGINA

---

#### 4.1. INTRODUÇÃO

A remissão completa das crises epilépticas através da aplicação de agentes farmacológicos é apenas bem sucedida em cerca de dois terços dos doentes (Kwan e Brodie, 2000; 2001), o que significa que cerca de 30% dos doentes continuam a experimentar crises apesar da terapêutica instituída - são as chamadas epilepsias refractárias. O sucesso do tratamento do doente epiléptico determina em grande parte a sua qualidade de vida, especialmente nestes indivíduos refractários ao tratamento, pelo que quaisquer medidas que visem a diminuição da gravidade das crises ou a promoção do seu bem estar psicológico e social, são, por si só, medidas válidas, que devem ser consideradas como metas a perseguir através da abordagem farmacológica.

A escolha do antiepiléptico (AE) mais adequado a cada doente representa sempre um desafio, cujo principal objectivo é controlar as crises com o mínimo de toxicidade. Na persecução deste objectivo assistiu-se desde 1994 ao emergente aparecimento de moléculas com actividade anti-convulsiva, sendo actualmente mais de cem as que se encontram disponíveis para comercialização e outras tantas sob avaliação (Chollet, 2002). A monoterapia é a abordagem preferida sempre que é possível obter o controlo das crises através de um único agente farmacológico. No entanto, a população epiléptica caracteriza-se, geralmente, por combinações de fármacos, apesar dos regimes em politerapia estarem associados ao aumento da ocorrência de efeitos adversos e de interacções, bem como, a uma menor adesão à terapêutica, e ao subsequente aumento dos custos da mesma. A instituição de regimes politerapêuticos está relacionada com aspectos éticos ligados à introdução de novos antiepilépticos. De facto, quando um regime não está a ser bem sucedido, perspectiva-se de imediato a adição de outro fármaco

como adjuvante do tratamento, em vez de se abolir completamente a abordagem anterior com a suspensão do fármaco inicial, pois isso implicaria aumentar seriamente os riscos de deterioração do estado de saúde do doente. Para além disso, devido ao baixo índice terapêutico que caracteriza estes fármacos anticonvulsivantes e à sua capacidade para interferir com as enzimas hepáticas, os AEs estão muitas vezes implicados em interacções farmacocinéticas, que podem tornar-se clinicamente relevantes e exigir medidas de correcção para evitar riscos sérios de toxicidade ou de ineficácia (Patsalos e Perucca, 2003).

A lamotrigina (LTG) foi inicialmente introduzida no mercado europeu em 1991 e nos Estados Unidos em 1994 com vista ao tratamento adjuvante das crises parciais, tendo sido posteriormente autorizada também na abordagem do síndrome Lennox-Gastaut (1997). A sua utilização em regime de monoterapia em adultos foi apenas autorizada em 1998 (Matsuo, 1999). Mais recentemente, a sua eficácia em distúrbios psiquiátricos foi igualmente referida (Hurley, 2002), pelo que a optimização da terapêutica passa certamente pelo conhecimento cabal das prováveis interacções.

Em Portugal, a LTG foi autorizada no ano de 1994 (INFARMED, 2008), para tratamentos de carácter adjuvante tal como a generalidade dos AEs de nova geração como já foi referido. Num passado recente, foi advogada, por vários autores, a necessidade de introduzir a monitorização dos níveis séricos dos novos AEs na rotina clínica (Johannessen *et al.*, 2003), e concretamente da LTG, nomeadamente em situações particulares, como por exemplo, em caso da sua associação com o VPA, de forma a minimizar os efeitos adversos associados a esta combinação de fármacos (Benetello *et al.*, 2002), ou em caso de gestação e amamentação (Liporace *et al.*, 2004). A necessidade de monitorizar os níveis séricos de LTG foi em primeiro lugar abordada por Brodie (1992), com especial referência para o caso dos doentes que estavam sujeitos a outros AEs. A margem terapêutica inicialmente sugerida para a LTG foi de 1-4 mg/L, porém, alguns doentes toleram concentrações de LTG mais elevadas (Brodie, 1992; Brodie *et al.*, 1995). Mais tarde, Morris *et al.* (1998) sugeriram uma janela terapêutica compreendida entre 3-14 mg/L (ver Capítulo 1, ponto 1.3.1). A correlação entre os níveis séricos e a toxicidade da LTG foi confirmada recentemente por Hirsch *et al.* (2004).

A monitorização terapêutica parece ser particularmente útil para fármacos que apresentam pronunciada variabilidade inter-individual na sua farmacocinética e quando potenciais interacções podem estar na origem de modificações no perfil cinético de eliminação de um fármaco (Johannessen *et al.*, 2003). A LTG apresenta elevado potencial para interagir com outros fármacos, elevada variabilidade intra- e inter-individual, pelo que desde logo se apresentou, entre os fármacos de nova geração, como um bom candidato à monitorização dos níveis séricos (Bottiger *et al.*, 1999; Tomson e Johannessen, 2000).

O presente capítulo teve como objectivo realizar um estudo farmacocinético (PK) recorrendo a um total de 135 doentes provenientes do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, internados na Unidade de Monitorização da Epilepsia e Sono (UMES).

Para tal, foram objectivos parciais:

1) Avaliar a influência da co-medicação nas concentrações de LTG normalizadas pela dose na amostra de 135 doentes epilépticos;

2) Determinar os parâmetros cinéticos numa amostra de 93 doentes (amostra do estudo cinético) com vista a analisar o perfil cinético da LTG nesta população;

3) Validar os parâmetros cinéticos obtidos através da avaliação da sua capacidade de prever novos regimes em 42 novos doentes (amostra de validação), com base em informação *a priori* gerada pelos dados obtidos na população portuguesa; esta validação tem por fim garantir e assegurar a fiabilidade metodológica;

4) Estudar a influência da suspensão da terapêutica associada (CBZ/VPA) sobre as concentrações de LTG observadas durante o internamento dos doentes (submetidos a monitorização VEEG).

## **4.2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.2.1. Doentes**

O estudo recaiu sobre uma amostra de doentes internados na Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES), integrada no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Os doentes foram internados para fins de caracterização do tipo de epilepsia e/ou eventual localização do foco epiléptico como parte de uma abordagem pré-cirúrgica. Para tal, foi-lhes realizado um exame vídeo-electroencefalográfico (VEEG), durante um período de tempo variável, de 3-11 dias. Estes doentes estavam medicados com LTG, administrada por via oral (25 mg a 500 mg; 1 i.d. a 4 i.d.), sob regimes monoterápicos ou associada a outros AEs. Foram estudados 135 doentes, num total de 652 concentrações séricas de LTG (picos e vales), cujos dados obtidos são relativos ao período compreendido entre Setembro de 1998 e Junho de 2005. Todos os doentes concederam permissão escrita para serem submetidos ao estudo e este foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra. No início do internamento, todos os doentes foram submetidos a análise completa de rotina.

Os dados demográficos e clínicos dos doentes (ex: peso, altura) foram registados num formulário - Formulário 1 (Anexo 1), criado para a recolha de dados, à chegada à unidade. É igualmente neste formulário que encontramos os registos dos níveis séricos dos AEs e as respectivas doses administradas durante o internamento do doente nesta unidade. Sempre que possível, a informação proveniente do formulário foi posteriormente confrontada/completada com a informação registada nos processos clínicos individuais, nomeadamente nos casos em que os dados se apresentavam ambíguos ou inexistentes. Esta consulta do processo clínico do doente permitiu confirmar alguns dados (ex: doses, fármacos, tempos de administração) do doente durante o internamento, nomeadamente, através do registo da medicação realizado pela equipa de enfermagem. Os dados demográficos e o número de determinações séricas por doente estão reunidos na Tabela 4.1. A cada doente foi atribuído um número por ordem sequencial de internamento.

A informação relativa à ocorrência de crises foi registada num segundo formulário - Formulário 2 (Anexo 2). Este formulário foi criado com o objectivo de reunir a informação relativa à ocorrência de crises em cada doente, através do registo da data e hora da ocorrência da crise ou crises, sua classificação segundo o tipo de crises e caracterização de acordo com a localização cerebral do foco epiléptico. A aquisição destes dados só foi possível após a análise do registo vídeo-electroencefalográfico (ver Capítulo 5).

**Tabela 4.1.** Características demográficas, níveis séricos (nº) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo\*.

Código do doente	Data internamento	Sexo (F/M)	Idade (anos)	Peso		Altura (cm)	Níveis séricos (n)			Presença de IND/VPA
				PN (kg)	PM(kg)		vale	pico	total	
1	08-Set-98	M	21,0	56,0	56,0	166,0	2	0	2	VPA+IND
2	31-Aug-98	F	30,0	55,0	53,4	160,0	8	1	9	VPA
3	05-Out-98	M	20,0	65,0	65,0	174,0	2	1	3	VPA
4	04-Set-98	F	27,0	54,0	51,4	157,0	1	0	1	VPA+IND
5	06-Out-98	M	33,0	70,0	67,9	175,0	1	1	2	VPA+IND
6	11-Out-98	F	17,0	72,0	49,8	160,0	5	2	7	VPA
7	18-Out-98	M	18,0	60,0	56,9	160,0	3	0	3	IND
8	01-Nov-98	M	55,0	60,0	59,9	164,0	3	2	5	VPA+IND
9	01-Nov-98	M	21,0	56,0	56,0	166,0	6	0	6	VPA+IND
10	01-Dez-98	M	40,0	74,5	64,9	171,0	2	2	4	VPA+IND
11	01-Dez-98	F	38,0	65,0	48,8	153,0	3	1	4	IND
12	13-Jan-99	F	32,0	66,3	56,6	165,0	4	2	6	VPA
13	03-Jan-99	F	46,0	55,5	53,4	160,0	5	1	6	VPA+IND
14	10-Jan-99	M	34,0	79,0	75,1	185,0	5	1	6	VPA
15	17-Jan-99	M	35,0	87,5	70,0	178,0	5	1	6	VPA
16	09-Fev-99	M	60,0	87,7	63,5	169,0	3	1	4	VPA
17	21-Fev-99	M	25,0	70,0	56,9	160,0	5	2	7	IND
18	19-Fev-99	M	45,0	67,7	61,3	166,0	1	0	1	VPA
19	07-Mar-99	M	35,0	52,5	52,5	158,0	6	1	7	ZERO
20	07-Mar-99	F	25,0	58,0	47,5	151,0	5	2	7	IND
21	18-Abr-99	M	16,0	63,0	63,0	176,0	4	1	5	IND
22	25-Abr-99	M	45,0	53,5	53,5	163,0	5	0	5	VPA+IND
23	25-Abr-99	F	30,0	55,5	52,7	159,0	5	2	7	VPA
24	02-Mai-99	M	20,0	69,0	60,6	165,0	6	1	7	IND
25	16-Mai-99	F	45,0	60,0	53,4	160,0	4	1	5	IND
26	16-Mai-99	M	33,0	77,5	56,9	160,0	4	2	6	VPA+IND
28	18-Jul-99	F	35,0	64,0	51,4	157,0	3	2	5	VPA
29	17-Out-98	F	38,0	67,0	49,5	154,0	2	2	4	IND
30	27-Out-98	F	40,0	55,0	53,4	160,0	0	1	1	VPA+IND
31	07-Nov-99	M	21,0	70,0	63,5	169,0	4	2	6	IND

\*excluídos os doentes cujos níveis séricos se apresentavam indoseáveis (nº 27, 49, 51, 84, 85, 128);

F=Feminino; M=Masculino; PN=Peso normal; PM=Peso Magro (Devine, 1974); IND=Indutor enzimático; 2 IND=Mais do que um indutor; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Sem indutores ou inibidores (conhecidos à data do estudo).

**Tabela 4.1.** Características demográficas, níveis séricos (nº) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo\*. (cont.)

Código do doente	Data internamento	Sexo (F/M)	Idade (anos)	Peso		Altura (cm)	Níveis séricos (n)			Presença de IND/VPA
				PN (kg)	PM(kg)		vale	pico	total	
32	12-Nov-99	F	23,0	41,0	41,0	148,0	1	0	1	VPA
33	21-Nov-99	F	26,0	70,0	50,8	156,0	5	1	6	VPA
34	12-Dez-99	F	21,0	58,0	52,7	159,0	6	1	7	IND
35	17-Dez-99	F	30,0	50,0	53,4	160,0	1	0	1	VPA+IND
36	09-Abr-00	M	21,0	50,5	50,5	166,0	4	4	8	VPA
37	14-Mai-00	F	13,0	58,0	46,7	157,0	6	2	8	VPA
38	12-Jun-00	F	14,0	55,0	44,8	155,0	5	2	7	VPA
39	12-Jun-00	M	34,0	64,5	64,5	172,0	3	2	5	VPA
40	25-Jun-00	M	30,0	78,0	75,1	185,0	4	2	6	VPA+IND
41	12-Jul-00	M	14,0	39,0	39,0	155,0	2	0	2	VPA
42	03-Set-00	F	30,0	68,0	60,5	171,0	2	0	2	IND
43	25-Set-00	F	30,0	55,0	53,4	160,0	1	0	1	IND
44	02-Out-00	F	27,0	54,0	51,4	157,0	3	1	4	VPA+IND
45	11-Out-00	F	23,0	58,0	52,7	160,0	1	0	1	IND
46	15-Out-00	F	39,0	67,0	50,1	155,0	5	2	7	IND
47	19-Out-00	F	20,0	45,0	45,0	160,0	1	0	1	VPA
48	12-Nov-00	M	12,0	36,0	26,9	130,0	2	1	3	ZERO
50	19-Nov-00	M	28,0	70,0	57,9	167,0	6	1	7	VPA
52	02-Jan-01	M	22,0	56,0	56,0	166,0	1	0	1	VPA
53	14-Jan-01	M	23,0	92,0	67,1	174,0	2	1	3	VPA+IND
54	23-Jan-01	M	36,0	70,0	64,9	171,0	5	1	6	VPA
55	07-Fev-01	F	39,0	61,0	48,8	153,0	2	1	3	ZERO
56	18-Fev-01	F	22,0	41,0	41,0	148,0	5	1	6	VPA
57	12-Mar-01	F	29,0	107,0	62,5	174,5	3	0	3	VPA+IND
58	18-Fev-01	F	36,0	86,0	54,0	161,0	5	1	6	VPA
59	25-Mar-01	F	58,0	58,0	48,2	152,0	5	2	7	IND
60	02-Abr-01	F	17,0	48,5	48,5	156,0	4	1	5	VPA
61	22-Abr-01	F	44,0	54,5	54,5	166,0	6	0	6	ZERO
62	23-Abr-01	F	14,0	50,0	46,7	157,0	5	2	7	ZERO
63	01-Mai-01	M	23,0	69,0	64,2	170,0	6	0	6	IND

\*excluídos os doentes cujos níveis séricos se apresentavam indoseáveis (nº 27, 49, 51, 84, 85, 128);

F=Feminino; M=Masculino; PN=Peso normal; PM=Peso Magro (Devine, 1974); IND=Indutor enzimático; 2 IND=Mais do que um indutor; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Sem indutores ou inibidores (conhecidos à data do estudo).

**Tabela 4.1.** Características demográficas, níveis séricos (nº) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo\* (cont.).

Código do doente	Data internamento	Sexo	Idade	Peso		Altura	Níveis séricos (n)			Presença de IND/VPA
		(F/M)	(anos)	PN(kg)	PM(kg)	(cm)	vale	pico	total	
64	06-Mai-01	M	20,0	55,5	55,5	169,0	4	2	6	VPA
65	17-Jun-01	F	59,0	90,0	50,8	156,0	4	2	6	IND
66	20-Jun-01	F	43,0	76,0	45,6	148,0	3	1	4	IND
67	28-Jun-01	F	24,0	68,0	60,5	171,0	3	1	4	IND
68	03-Set-01	F	15,0	62,0	44,8	155,0	3	2	5	ZERO
69	23-Set-01	F	40,0	63,5	50,1	155,0	5	2	7	IND
70	01-Out-01	F	14,0	47,7	40,4	150,0	6	1	7	ZERO
71	07-Out-01	F	58,0	70,0	54,7	162,0	6	0	6	IND
72	11-Nov-01	M	43,0	75,3	64,9	171,0	7	2	9	VPA+IND
73	19-Dez-01	M	18,0	84,5	72,8	183,0	1	0	1	VPA
74	20-Jan-02	M	27,0	79,5	70,8	179,0	4	1	5	IND
75	18-Fev-02	M	42,0	69,0	62,8	168,0	6	1	7	IND
76	17-Mar-02	M	40,0	57,5	57,5	162,0	2	2	4	IND
77	02-Jun-02	M	34,0	94,0	72,9	182,0	5	1	6	VPA
78	21-Mai-02	F	32,0	106,0	60,5	171,0	4	1	5	IND
79	20-Mai-02	F	46,0	45,0	45,0	152,0	3	1	4	ZERO
80	13-Mai-02	M	26,0	83,6	70,8	179,0	3	1	4	IND
81	05-Mai-02	M	34,0	53,6	53,6	177,0	6	2	8	IND
82	18-Nov-02	F	53,0	69,0	46,9	150,0	3	0	3	IND
83	06-Out-02	F	42,0	78,0	52,7	158,0	6	1	7	IND
86	28-Out-02	M	28,0	69,0	59,9	164,0	3	1	4	VPA+IND
87	10-Mar-03	M	48,0	68,6	64,2	170,0	3	0	3	ZERO
88	23-Mar-03	F	43,0	93,4	53,4	160,0	4	3	7	IND
89	30-Mar-03	M	17,0	94,0	71,5	180,0	7	2	9	VPA
90	03-Abr-03	F	38,0	52,0	52,0	160,0	2	0	2	VPA
91	31-Mar-03	M	28,0	108,0	64,0	170,0	2	0	2	IND
92	27-Abr-03	F	16,0	59,0	53,4	160,0	6	1	7	IND
93	25-Mai-03	F	21,0	79,0	49,5	154,0	4	2	6	VPA
94	01-Jun-03	F	42,0	68,8	46,9	150,0	6	1	7	2 IND
95	08-Jun-03	M	44,0	80,0	62,5	174,0	6	2	8	IND

\*excluídos os doentes cujos níveis séricos se apresentavam indoseáveis (nº 27, 49, 51, 84, 85, 128);

F=Feminino; M=Masculino; PN=Peso normal; PM=Peso Magro (Devine, 1974); IND=Indutor enzimático; 2 IND=Mais do que um indutor; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Sem indutores ou inibidores (conhecidos à data do estudo).

**Tabela 4.1.** Características demográficas, níveis séricos (nº) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo\* (cont.).

Código do doente	Data internamento	Sexo (F/M)	Idade (anos)	Peso		Altura (cm)	Níveis séricos (n)			Presença de IND/VPA
				PN(kg)	PM(kg)		vale	pico	total	
96	08-Jun-03	F	31,0	80,0	63,1	175,0	5	1	6	VPA
97	29-Jun-03	F	40,0	62,0	58,6	168,0	6	1	7	VPA+IND
98	20-Jul-03	F	28,0	50,0	50,0	158,0	5	0	5	2 IND
99	21-Jul-03	M	27,0	78,0	53,3	155,0	3	2	5	IND
100	01-Set-03	F	34,0	56,0	51,4	157,0	4	0	4	VPA
101	03-Set-03	F	31,0	100,0	63,1	175,0	3	0	3	VPA+IND
102	06-Out-03	F	26,0	66,0	60,5	171,0	4	1	5	IND
103	12-Out-03	F	43,0	93,4	53,4	160,0	3	0	3	VPA+IND
104	27-Out-03	M	14,0	73,9	51,0	164,0	2	2	4	IND
105	17-Nov-03	M	15,0	47,0	47,0	160,0	3	1	4	ZERO
106	07-Dez-03	F	50,0	66,7	56,0	164,0	6	2	8	VPA
107	12-Dez-03	F	32,0	50,0	50,0	160,0	1	0	1	VPA
108	14-Dez-03	M	25,0	105,0	75,1	185,0	6	1	7	IND
109	04-Jan-04	M	32,0	78,0	64,2	170,0	4	1	5	VPA+IND
110	04-Jan-04	F	45,0	55,0	53,4	160,0	7	3	10	IND
111	05-Jan-04	M	28,0	49,0	49,0	157,0	8	1	9	IND
112	19-Jan-04	M	46,0	60,0	59,0	170,0	5	0	5	IND
113	01-Fev-04	F	28,0	52,0	52,0	158,0	6	0	6	IND
114	15-Fev-04	M	26,0	92,0	80,2	192,0	6	3	9	VPA
115	15-Fev-04	M	30,0	92,0	64,9	171,0	8	2	10	IND
116	15-Fev-04	F	26,0	63,0	53,4	160,0	9	2	11	IND
117	01-Mar-04	F	14,0	53,6	46,7	157,0	3	1	4	ZERO
118	10-Mar-04	F	50,0	66,7	56,0	164,0	3	0	3	VPA
119	14-Mar-04	F	41,0	63,0	56,6	165,0	8	1	9	IND
120	19-Mar-04	F	23,0	73,2	53,4	160,0	1	0	1	IND
121	28-Mar-04	M	22,0	60,0	60,0	173,0	5	1	6	VPA
122	29-Mar-04	M	29,0	80,0	67,9	175,0	4	0	4	IND
123	12-Abr-04	F	14,0	52,0	52,0	165,0	4	1	5	IND
124	18-Abr-04	F	39,0	75,0	53,4	160,0	8	1	9	VPA
125	07-Jun-04	M	22,0	70,0	64,2	170,0	5	0	5	VPA+IND

\*excluídos os doentes cujos níveis séricos se apresentavam indoseáveis (nº 27, 49, 51, 84, 85, 128);

F=Feminino; M=Masculino; PN=Peso normal; PM=Peso Magro (Devine, 1974); IND=Indutor enzimático; 2 IND=Mais do que um indutor; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Sem indutores ou inibidores (conhecidos à data do estudo).



**Tabela 4.1.** Características demográficas, níveis séricos (nº) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo\* (cont.).

Código do doente	Data internamento	Sexo	Idade	Peso		Altura	Níveis séricos (n)			Presença de IND/VPA
		(F/M)	(anos)	PN(kg)	PM(kg)	(cm)	vale	pico	total	
126	14-Jun-04	M	32,0	75,0	64,2	170,0	6	1	7	VPA+IND
127	14-Jun-04	M	22,0	98,0	80,2	192,0	8	0	8	IND
129	21-set-04	M	64,0	82,0	65,7	172,0	3	1	4	IND
130	14-Set-04	F	23,0	88,0	47,7	169,0	1	0	1	VPA+IND
131	02-Nov-04	F	33,0	56,0	53,4	160,0	2	1	3	IND
132	07-Nov-04	M	23,0	108,0	62,8	168,0	1	1	2	IND
133	10-Nov-04	F	12,0	76,0	47,7	158,0	5	1	6	2 IND
134	14-Nov-04	F	19,0	60,0	53,4	160,0	1	0	1	ZERO
135	21-Nov-04	F	33,0	92,6	55,3	163,0	2	0	2	VPA
136	13-Dez-04	M	13,0	57,0	52,0	165,0	1	0	1	ZERO
137	28-Nov-04	F	29,0	51,8	51,8	158,0	2	0	2	IND
138	10-Jan-05	F	48,0	61,0	52,1	158,0	1	1	2	IND
139	19-Jan-05	F	17,0	59,0	59,0	175,0	2	0	2	IND
140	14-fev-05	F	53,0	58,0	48,8	153,0	1	0	1	IND
141	28-Mar-05	F	38,0	58,0	53,4	160,0	2	0	2	IND
142	04-Abr-05	F	35,0	60,0	53,4	160,0	2	0	2	IND
143	11-Abr-05	M	31,0	81,0	74,4	184,0	0	1	1	ZERO
144	08-Mai-05	F	40,0	79,0	52,1	158,0	1	0	1	VPA+IND
145	01-Mai-05	F	15,0	60,0	49,8	160,0	1	0	1	ZERO
146	09-Mai-05	M	23,0	60,0	60,0	173,0	2	0	2	VPA
147	06-Jun-05	F	26,0	72,0	56,6	165,0	2	1	3	VPA
148	19-Jun-05	M	26,0	87,2	67,9	175,0	1	0	1	VPA

\*excluídos os doentes cujos níveis séricos se apresentavam indetectáveis (nº 27, 49, 51, 84, 85, 128);

F=Feminino; M=Masculino; PN=Peso normal; PM=Peso Magro (Devine, 1974); IND=Indutor enzimático; 2 IND=Mais do que um indutor; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Sem indutores ou inibidores (conhecidos à data do estudo).

Os doentes encontravam-se submetidos a uma terapêutica que incluía vários fármacos convencionais (carbamazepina, ácido valpróico, fenitoína, primidona ou fenobarbital), ou outros AEs de nova geração (ex. vigabatrina, topiramato, e gabapentina). Estes regimes terapêuticos foram sendo otimizados na sequência de várias consultas externas de epilepsia, no âmbito da

realização de uma vigilância periódica dos doentes epiléticos em ambulatório (*Consulta de Epilepsia* do Serviço de Neurologia).

#### **4.2.1.1. Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão definidos para este estudo farmacocinético estão sistematizados na Tabela 4.2. Os doentes foram excluídos do estudo sempre que não se encontravam em conformidade com os critérios previamente definidos ou na impossibilidade de reunir informação consistente a partir dos formulários/processos clínicos dos doentes. De 1998 a 2005 foram avaliados 148 doentes, dos quais apenas 135 reuniram as condições para a realização do estudo cinético e sua validação.

**Tabela 4.2.** Critérios de inclusão de doentes no estudo farmacocinético.

1. Doentes com epilepsia parcial ou generalizada submetidos a VEEG (foram excluídos os doentes com crises de natureza não epilética ou pseudocrises, e ainda os que apresentaram crises epiléticas múltiplas);
2. Doentes submetidos a LTG, CBZ, VPA, FB, FT e outros AEs de nova geração (foram excluídos os doentes sujeitos a outras terapêuticas, introduzidas em ambulatório, ou durante o período de internamento, por exemplo, terapêutica de emergência para controlar o estado de mal epilético);
3. Doentes com níveis séricos de LTG em estado de equilíbrio estacionário (foram excluídos os doentes que apresentaram menos de 20 dias de terapêutica anterior ao internamento);
4. Doentes com níveis séricos de LTG doseáveis (foram excluídos os doentes com níveis séricos indoseáveis, por infradosificação ou devido a erros na técnica analítica/colheita da amostra).

LTG=Lamotrigina, CBZ=Carbamazepina; VPA=Ácido valpróico; FB=Fenobarbital; PR=Primidona; FT=Fenitoína.

Os doentes incluídos no estudo encontravam-se medicados com LTG há pelo menos 20 dias, tempo considerado suficiente para que sejam alcançadas concentrações séricas de LTG no estado de equilíbrio estacionário ( $5 \times t_{1/2}$  máxima, considerando que este pode alcançar o valor aproximado de 89 horas quando a LTG se encontra associada a VPA).

Os doentes nº 27, 49, 51 e 128 foram excluídos por não apresentarem valores doseáveis (a análise posterior dos dados clínicos e respectiva tabela de dosificação revelou que estes doentes não estavam sujeitos ao fármaco em questão). Os doentes nº 84 e 85 foram excluídos do estudo devido a problemas relacionados com a técnica analítica (todas as amostras se

apresentaram hemolisadas). Pelos motivos apresentados, estes doentes não foram inseridos na tabela que resume as características dos doentes (Tabela 4.1).

O doente nº 101 entrou em estado de mal epilético (logo no início de internamento), o que obrigou à administração de outros fármacos (terapêutica de emergência), determinando, por isso, a sua exclusão do estudo farmacocinético; os doentes nº 57 e 87 entraram igualmente em estado de mal epilético, porém apenas durante alguns períodos durante o internamento. Os doentes 68 e o 83 foram também excluídos do estudo cinético e sua validação devido à ocorrência de múltiplas crises durante o internamento, o que obrigou a várias intervenções farmacológicas com terapêutica de emergência. Os doentes nº 30 e 90 apresentaram outras associações medicamentosas (ex. paroxetina, fluoxetina). Para além disso, o motivo de internamento do doente 90 está relacionado com reposição de medicação. O doente 41 foi excluído devido ao diagnóstico (a análise posterior das crises através do VEEG revelou a sua natureza não epilética).

#### **4.2.1.2. Protocolo de descontinuação terapêutica**

No âmbito do registo VEEG, os doentes internados na UMES são submetidos a um protocolo de descontinuação terapêutica com vista a precipitar a ocorrência de crises - metodologia utilizada nesta unidade de saúde. As características clínicas dos doentes em destaque serão apresentadas e analisadas no Capítulo 5. O protocolo de descontinuação encontra-se descrito na Tabela 4.3.

Como se pode constatar, o protocolo visa uma descontinuação rápida, evitando longos períodos de internamento que poderiam comprometer a viabilidade logística e económica deste exame. Em caso de regimes politerapêuticos, o fármaco que se caracterizar por um menor tempo de semi-vida de eliminação será o primeiro a ser retirado. Por exemplo, no caso de um doente simultaneamente medicado com LTG, CBZ, VPA, de acordo com a norma instituída, a CBZ será interrompida na manhã seguinte ao internamento, continuando-se a terapêutica restante, ou seja, mantendo intacto o regime posológico quer do VPA quer de LTG. Se 48 horas depois ainda não se tiver verificado qualquer actividade paroxística, o VPA será então descontinuado.

Normalmente, o doente é admitido na UMES no Domingo e inicia a suspensão no dia seguinte. Após a ocorrência das crises, cujo número é variável, dependendo do tipo de crises e da complexidade do caso clínico, o doente retoma a seu regime terapêutico anterior, ainda sob

internamento, sendo monitorizadas as suas concentrações séricas até que estas atinjam os valores considerados normais (de acordo com a janela terapêutica definida para cada AE).

Apesar da existência de outras técnicas de precipitação de crises (hiperventilação, estimulação fótica e alteração do ritmo sono-vigília), a interrupção da terapêutica foi a única a ser considerada neste estudo.

**Tabela 4.3.** Protocolo de descontinuação da medicação da unidade de monitorização VEEG.

<b>Normas de descontinuação da medicação para internamento na Unidade VEEG</b>
<b>1ª Hipótese:</b> Associação de CBZ + qualquer outro – o fármaco a ser inicialmente descontinuado será sempre a CBZ, que será suspensa completamente no 1º dia de monitorização. Caso não ocorram crises ao fim de 48 horas, será suspenso um segundo fármaco, que será sempre que possível um dos fármacos doseáveis.
<b>2ª Hipótese:</b> Associação de VPA + qualquer outro (excepto CBZ) – o fármaco a ser inicialmente descontinuado será o VPA, que será suspenso completamente no 1º dia de monitorização. Caso não ocorram crises ao fim de 48 horas, será suspenso um segundo fármaco, que será sempre que possível um dos fármacos doseáveis.
<b>3ª Hipótese:</b> Associação de fármacos doseáveis (que não CBZ ou VPA) – será retirado em primeiro lugar aquele com menor semi-vida de eliminação. Será suspenso completamente no 1º dia de monitorização. Caso não ocorram crises ao fim de 48 horas será suspenso completamente um segundo fármaco.
<b>4ª Hipótese:</b> Associação de fármaco(s) doseável(eis) (que não CBZ ou VPA) + fármaco não doseável – o fármaco a ser inicialmente descontinuado será aquele que for doseável, que será completamente suspenso no 1º dia de internamento. Caso não ocorram crises ao fim 48 horas será suspenso completamente um segundo fármaco, que será sempre que possível um dos fármacos doseáveis
Os doentes que estejam em monoterapia com um dos fármacos doseáveis suspendem-no logo no 1º dia de monitorização. Os doentes em monoterapia com fármaco não doseável ou com fenobarbital serão excluídos deste protocolo. Os doentes com associações exclusivamente de fármacos não doseáveis são excluídos deste protocolo

(Transcrito tal como consta no Protocolo da UMES, aplicado diariamente pela equipa clínica/equipa de enfermagem; gentilmente cedido pela UMES).

#### **4.2.1.3. Protocolo de amostragem para as colheitas de antiepilépticos**

Em qualquer estudo farmacocinético, os tempos de amostragem revelam-se como um aspecto sensível, pois do protocolo instituído irá depender a possibilidade de proceder à caracterização dos processos de incorporação/disposição do fármaco.

Por conseguinte, as horas de colheita de amostras foram definidas, por um lado, de acordo com as necessidades que seriam exigidas numa rotina diária da unidade e, por outro lado, de forma a tornar executável este estudo farmacocinético. Foi instituído que as colheitas deveriam ser efectuadas todas as manhãs antes da toma de medicação (*vale* ou *concentração mínima*), durante todos os dias de internamento. Para além destas, seriam efectuadas duas colheitas adicionais, cerca de 2 horas após a administração da noite (*pico* ou *concentração máxima*), no primeiro dia de internamento e dois dias depois (Tabela 4.4). Este tempo de amostragem foi definido com base no  $t_{max}$  referido para a LTG na bibliografia. O protocolo instituído permite obter concentrações mínimas que fornecem informação útil ao clínico na sua avaliação diária do doente (gesto que faz parte da rotina deste serviço hospitalar no que respeita aos restantes AEs convencionais). Porém, uma análise farmacocinética baseada unicamente em concentrações mínimas, apenas permite a caracterização da eliminação do fármaco. Por este motivo, foram instituídos dois tempos de colheitas *pós-dose*, com o objectivo de recolher informação na fase de distribuição do fármaco. Para além disso, houve igualmente a preocupação de instituir um protocolo de colheitas relativamente simples, minimizando-se possíveis erros decorrentes do próprio funcionamento da unidade, tendo em conta que esta funciona ininterruptamente com várias equipas de enfermagem.

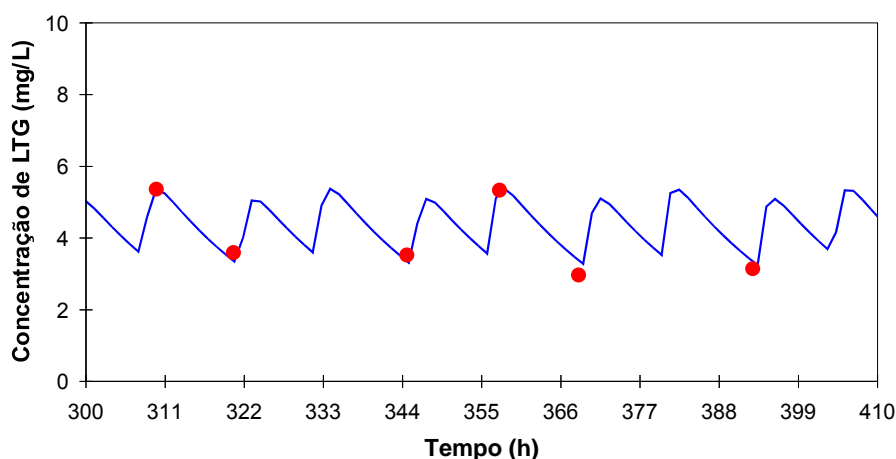
**Tabela 4.4.** Protocolo de amostragem nas colheitas de sangue para a determinação de AEs.

Amostra Nº	Tipo de amostragem	Tipo de amostra	Colheita Dia da semana (hora previsível)	Nível sérico
1	2 h Pós-dose	pico	Domingo (22:30)	Basal
2	30 min Pré-dose	vale	Segunda (08:30)	Basal
3	30 min Pré-dose	vale	Terça (08:30)	Estudo
4	2 h Pós-dose	pico/vale*	Terça (22:30)	Estudo
5	30 min Pré-dose	vale	Quarta (08:30)	Estudo
6	30 min Pré-dose	vale	Quinta (08:30)	Estudo
7	30 min Pré-dose	vale	Sexta (08:30)	Estudo

Basal=Nível sérico basal (antes da interrupção do tratamento); Estudo=Nível sérico do estudo (após interrupção do tratamento com o AE que foi estipulado pelo protocolo da Tabela 4.3). \*Para o AE que está a sofrer descontinuação corresponde à fase de eliminação do fármaco.

Dado que o doente inicia a descontinuação terapêutica apenas na manhã a seguir ao seu internamento, as duas primeiras colheitas correspondem a valores basais resultantes do regime

instituído em ambulatório. A primeira colheita (amostra nº 1) corresponde a uma concentração máxima, realizada cerca de 2 horas após administração da dose da noite, logo a seguir à hospitalização. A segunda colheita (amostra nº 2) corresponde a uma concentração mínima, colhida cerca de 30 minutos antes da próxima toma da manhã. Por norma, o doente chega ao hospital por volta das 17:00 horas de domingo, faz a toma da noite por volta das 20:30 horas. A primeira colheita de sangue é feita cerca de 2 horas mais tarde - 1º pico, e a segunda amostra é colhida por volta das 08:30 horas da manhã do dia seguinte - 1º vale (Figura 4.1).



**Figura 4.1.** Esquema ilustrativo do protocolo de colheitas de AEs durante o internamento na unidade de monitorização VEEG: 2 concentrações máximas ou *picos* colhidas no 1º e 3º dia de internamento e 4 concentrações mínimas ou *vales* colhidas no 2º, 3º, 4º e 5º dia de internamento [as concentrações de LTG (●) utilizadas nesta ilustração pertencem ao doente nº 69].

Este protocolo de colheitas destina-se, não só, à determinação dos níveis séricos do AE que sofre interrupção, mas também, à obtenção dos níveis séricos de outros fármacos doseáveis que estão a ser administrados conjuntamente com este. A interrupção do AE estipulado pelo protocolo (Tabela 4.3) tem início na toma da manhã do segundo dia de internamento (geralmente na segunda-feira), pelo que a amostra nº 4 (Tabela 4.4), corresponde à fase de eliminação do fármaco descontinuado. Contudo, a descontinuação de LTG pode ser realizada apenas alguns dias após internamento. O facto destes doentes estarem na sua maioria a tomar vários AEs, explica o facto de a LTG não chegar a ser descontinuada em grande parte dos casos, o que

depende do tipo de regime terapêutico a que o doente estiver sujeito (ver protocolo de descontinuação).

#### **4.2.1.3.1. Colheita de amostras**

A colheita de sangue foi efectuada pela equipa de enfermagem por punção venosa para tubos com gel separador, devidamente identificados com o nome do doente, a data e a hora da colheita. Os tubos foram imediatamente armazenados a 4°C e após separação por centrifugação, o soro foi congelado a -25°C até ao momento da análise.

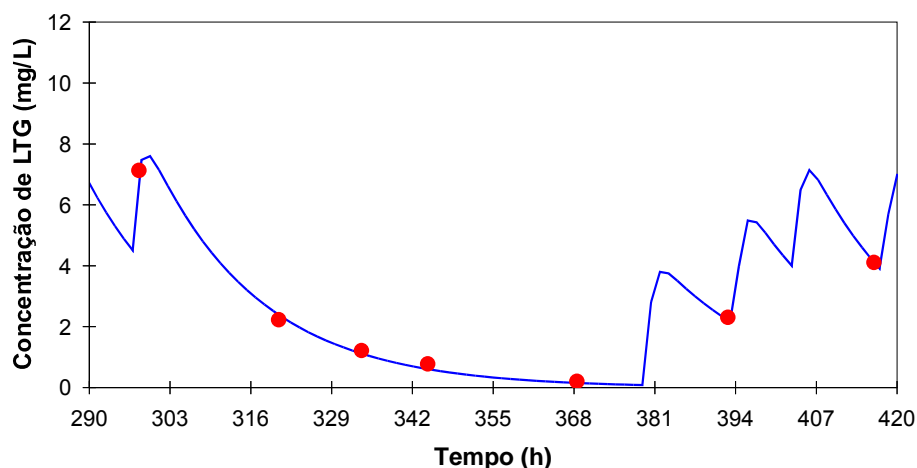
#### **4.2.1.4. Quantificação dos níveis séricos de antiepilépticos nas amostras dos doentes**

##### **4.2.1.4.1. Quantificação de lamotrigina**

As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de elevada resolução, comumente designada por HPLC, que se encontra descrita pormenorizadamente no Capítulo 2. Esta técnica foi especificamente desenvolvida para este estudo farmacocinético, tendo em atenção, desde logo, a necessidade em quantificar níveis séricos elevados, correspondentes aos picos ou concentrações máximas, sem descurar o facto dos doentes poderem apresentar concentrações de LTG muito baixas durante o internamento, em consequência do método de descontinuação terapêutica utilizado para precipitar a ocorrência das crises (Figura 4.2).

Para além disso, considerando as potenciais interacções apresentadas por estes doentes, nomeadamente as resultantes da presença de inibidores enzimáticos como o VPA ou indutores hepáticos como a CBZ, é de esperar que estes possam contribuir para o aumento ou diminuição, respectivamente, dos níveis séricos de LTG.

A validação foi efectuada numa gama de concentrações de 0,1 a 15,0 mg/L, de acordo com as recomendações internacionais. Esta avaliação provou que este método é específico, exacto e preciso, apresentando um baixo limite de detecção (0,01 mg/L). A sua recuperação durante o processo de extracção da matriz biológica (85%) e a sua estabilidade a 4°C e a -25°C foram também asseguradas. A validação desta técnica analítica encontra-se descrita no Capítulo 2, onde podemos encontrar detalhes sobre definições, estratégias utilizadas e dados obtidos durante os ensaios intra- e inter-dia.



**Figura 4.2.** Perfil de concentrações de lamotrigina obtido durante o internamento do doente nº 70. Regime terapêutico em ambulatório: 200 mg (200+0+200). Recebeu a última toma de lamotrigina às 09:00 horas do 2º dia de internamento (segunda-feira; 01/10/2001) e retomou a administração às 19:30 horas do 5º dia de internamento (quinta-feira, 04/10/2001). Foram efectuadas 7 colheitas (●): a primeira colheita foi realizada imediatamente após a última toma, as 4 colheitas seguintes foram obtidas durante a suspensão do fármaco e as duas últimas colheitas foram realizadas após a retoma da administração da lamotrigina.

Esta metodologia analítica, para além de ter permitido a realização da investigação clínica, aqui relatada, foi posteriormente aplicada à rotina laboratorial do hospital, com vista à determinação dos níveis séricos de LTG, no âmbito das actuais necessidades desta Unidade de Epilepsia, e de acordo com as directrizes internacionais. Actualmente, e desde 2002, a determinação dos níveis séricos de LTG é realizada nos HUC com vista à monitorização terapêutica deste fármaco.

Alguns doentes apresentaram um número reduzido de níveis séricos, sendo que este facto se pode ficar a dever a várias razões, que podemos aqui equacionar e resumir: (1) interrupção da monitorização VEEG por razões clínicas; (2) dificuldades técnicas na colheita da amostra, que a inviabilizaram; (3) incumprimento do protocolo de amostragem; (4) dificuldades na execução do método analítico (ex: por rejeição de amostras hemolisadas).

Os resultados relativos às determinações realizadas em cada doente encontram-se descritas na Tabela 4.5. Foram igualmente excluídos das tabelas os doentes nº 27, 49, 51, 84 e 85 e 128, por se apresentarem indeseáveis.



Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina.

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
1	101	10-Set-98	08:40	3,12
1	102	11-Set-98	08:40	2,68
2	201	31-Ago-98	21:00	11,54
2	202	01-Set-99	09:30	13,01
2	203	02-Set-99	09:00	11,79
2	204	05-Set-99	09:00	6,48
2	205	06-Set-98	09:30	2,41
2	206	07-Set-98	09:00	2,08
2	207	08-Set-98	09:00	1,47
2	208	09-Set-98	09:30	0,75
2	209	10-Set-98	08:45	0,68
3	301	05-Out-98	21:30	10,61
3	302	06-Out-98	09:30	8,54
3	303	07-Out-98	08:30	6,17
4	401	04-Set-98	09:40	6,11
5	501	07-Out-98	19:40	5,96
5	502	08-Out-98	08:32	4,84
6	601	11-Out-98	21:00	11,80
6	602	12-Out-98	09:00	9,20
6	603	13-Out-98	09:24	10,92
6	604	13-Out-98	21:20	11,37
6	605	14-Out-98	08:30	10,43
6	606	15-Out-98	08:40	7,76
6	607	16-Out-98	08:30	6,04
7	701	20-Out-98	08:42	1,21
7	702	21-Out-98	08:25	1,18
7	703	22-Out-98	09:00	1,04
8	801	01-Nov-98	21:20	4,64
8	802	02-Nov-98	08:30	3,11
8	803	03-Nov-98	08:30	3,00
8	804	03-Nov-98	21:45	5,14
8	805	04-Nov-98	08:55	4,49

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
9	901	02-Nov-98	08:30	3,55
9	902	03-Nov-98	08:45	3,13
9	903	03-Nov-98	22:00	2,66
9	904	04-Nov-98	09:00	2,69
9	905	05-Nov-98	08:25	2,60
9	906	06-Nov-98	08:25	2,66
10	1001	01-Dez-98	21:00	5,48
10	1002	02-Dez-98	09:15	4,16
10	1003	03-Dez-98	08:28	3,69
10	1004	04-Dez-98	08:30	3,68
11	1101	01-Dez-98	21:00	6,06
11	1102	02-Dez-98	09:00	4,87
11	1103	03-Dez-98	08:23	4,92
11	1104	04-Dez-98	08:30	6,03
12	1201	13-Dez-98	21:50	11,09
12	1202	14-Dez-98	10:45	9,86
12	1203	15-Dez-98	08:30	9,09
12	1204	15-Dez-98	21:30	9,61
12	1205	16-Dez-98	09:00	9,05
12	1206	17-Dez-98	09:00	6,04
13	1301	03-Jan-99	21:30	4,29
13	1302	04-Jan-99	10:00	3,79
13	1303	05-Jan-99	08:30	4,36
13	1304	05-Jan-99	21:20	6,56
13	1305	06-Jan-99	08:30	4,41
13	1306	08-Jan-99	09:00	0,75
14	1401	10-Jan-99	21:45	5,11
14	1402	11-Jan-99	09:30	4,74
14	1403	12-Jan-99	08:40	3,39
14	1404	12-Jan-99	21:25	4,27
14	1405	13-Jan-99	08:55	3,71
14	1406	14-Jan-99	08:55	4,09

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
15	1501	17-Jan-99	22:00	8,77
15	1502	18-Jan-99	08:00	7,93
15	1503	19-Jan-99	08:00	7,69
15	1504	20-Jan-99	08:25	5,72
15	1505	21-Jan-99	13:30	4,34
15	1506	22-Jan-99	09:00	2,84
16	1601	09-Fev-99	08:20	4,68
16	1602	09-Fev-99	21:25	4,49
16	1603	10-Fev-99	08:35	5,01
16	1604	11-Fev-99	08:50	3,53
17	1701	21-Fev-99	22:15	4,57
17	1702	22-Fev-99	10:30	2,39
17	1703	23-Fev-99	08:25	1,98
17	1704	23-Fev-99	21:30	4,38
17	1705	24-Fev-99	08:30	2,26
17	1706	25-Fev-99	08:45	2,26
17	1707	26-Fev-99	08:20	2,81
18	1801	19-Fev-99	08:35	7,40
19	1901	07-Mar-99	22:00	6,89
19	1902	08-Mar-99	09:00	4,41
19	1903	09-Mar-99	08:45	1,88
19	1904	09-Mar-99	22:00	1,07
19	1905	10-Mar-99	08:20	0,87
19	1906	11-Mar-99	08:30	1,39
19	1907	12-Mar-99	08:55	0,20
20	2001	07-Mar-99	22:00	4,42
20	2002	08-Mar-99	08:50	3,89
20	2003	09-Mar-99	08:30	1,85
20	2004	09-Mar-99	22:00	3,87
20	2005	10-Mar-99	08:15	1,94
20	2006	11-Mar-99	08:30	0,39
20	2007	12-Mar-99	09:08	1,73

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
21	2101	19-Abr-99	12:30	1,59
21	2102	20-Abr-99	09:15	0,37
21	2103	20-Abr-99	21:00	0,31
21	2104	22-Abr-99	09:15	0,32
21	2105	23-Abr-99	09:30	0,65
22	2201	26-Abr-99	08:39	5,35
22	2202	27-Abr-99	08:30	4,98
22	2203	28-Abr-99	08:35	5,23
22	2204	29-Abr-99	09:00	2,74
22	2205	30-Abr-99	09:15	1,19
23	2301	25-Abr-99	21:30	14,79
23	2302	26-Abr-99	08:30	13,50
23	2303	27-Abr-99	08:30	11,63
23	2304	27-Abr-99	21:00	11,47
23	2305	28-Abr-99	08:45	11,12
23	2306	29-Abr-99	08:45	7,34
23	2307	30-Abr-99	09:25	5,35
24	2401	02-Mai-99	18:00	1,38
24	2402	03-Mai-99	08:45	0,99
24	2403	04-Mai-99	08:30	0,95
24	2404	04-Mai-99	21:30	2,20
24	2405	05-Mai-99	09:00	0,81
24	2406	06-Mai-99	08:30	0,80
24	2407	07-Mai-99	08:30	0,69
25	2501	16-Mai-99	21:40	1,93
25	2502	17-Mai-99	11:15	2,67
25	2503	18-Mai-99	09:15	1,92
25	2504	19-Mai-99	08:30	1,91
25	2505	21-Mai-99	09:09	2,51
26	2601	16-Mai-99	21:40	10,99
26	2602	17-Mai-99	11:00	9,36
26	2603	18-Mai-99	09:25	9,93

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
26	2604	19-Mai-99	08:55	7,67
26	2605	20-Mai-99	08:55	7,93
26	2606	21-Mai-99	09:00	7,27
28	2801	19-Jul-99	10:00	1,42
28	2802	20-Jul-99	08:30	1,35
28	2803	21-Jul-99	08:40	1,23
28	2804	22-Jul-99	08:10	1,72
28	2805	23-Jul-99	08:00	1,41
29	2901	17-Out-99	22:00	5,51
29	2902	19-Out-99	08:30	3,80
29	2903	19-Out-99	22:00	4,07
29	2904	21-Out-99	08:30	4,01
30	3001	27-Out-99	09:00	0,64
31	3101	07-Nov-99	21:30	2,05
31	3102	08-Nov-99	09:25	0,62
31	3103	09-Nov-99	08:15	0,61
31	3104	09-Nov-99	22:10	1,61
31	3105	10-Nov-99	09:00	0,55
31	3106	11-Nov-99	08:20	0,66
32	3201	12-Nov-99	08:30	11,43
33	3301	21-Nov-99	21:30	12,05
33	3302	22-Nov-99	08:30	12,71
33	3303	23-Nov-99	08:30	14,32
33	3304	23-Nov-99	21:30	12,71
33	3305	24-Nov-99	08:30	13,11
33	3306	25-Nov-99	09:00	12,79
34	3401	12-Dez-99	21:40	0,68
34	3402	13-Dez-99	09:45	0,90
34	3403	14-Dez-99	10:30	0,68
34	3404	14-Dez-99	22:00	1,75
34	3405	15-Dez-99	08:30	0,88
34	3406	16-Dez-99	08:30	1,05

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
34	3407	17-Dez-99	08:45	0,81
35	3501	17-Dez-99	08:45	0,96
36	3601	09-Abr-00	22:50	7,68
36	3602	10-Abr-00	09:45	6,87
36	3603	11-Abr-00	09:15	6,38
36	3604	12-Abr-00	09:20	6,08
36	3605	13-Abr-00	21:30	5,05
36	3606	14-Abr-00	08:30	5,07
36	3607	15-Abr-00	09:15	5,81
36	3608	16-Abr-00	08:30	5,91
37	3701	14-Mai-00	22:00	8,53
37	3702	15-Mai-00	08:20	7,96
37	3703	16-Mai-00	08:40	8,07
37	3704	16-Mai-00	21:15	9,26
37	3705	17-Mai-00	08:45	8,10
37	3706	18-Mai-00	08:30	7,35
37	3707	19-Mai-00	09:10	5,70
37	3708	21-Mai-00	08:20	5,57
38	3801	12-Jun-00	11:00	9,46
38	3802	13-Jun-00	09:15	8,59
38	3803	13-Jun-00	21:30	9,43
38	3804	14-Jun-00	08:15	7,54
38	3805	15-Jun-00	08:30	7,69
38	3806	16-Jun-00	08:30	4,00
38	3807	17-Jun-00	08:30	2,66
39	3901	12-Jun-00	09:00	1,47
39	3902	13-Jun-00	09:15	1,60
39	3903	13-Jun-00	21:30	1,78
39	3904	14-Jun-00	08:20	1,57
39	3905	15-Jun-00	08:30	1,53
40	4001	25-Jun-00	21:55	7,68
40	4002	26-Jun-00	08:30	5,81

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
40	4003	27-Jun-00	08:30	5,62
40	4004	27-Jun-00	21:30	6,65
40	4005	28-Jun-00	08:30	4,84
40	4006	29-Jun-00	08:30	3,94
41	4101	13-Jul-00	09:10	11,27
41	4102	14-Jul-00	09:00	8,92
42	4201	04-Set-00	08:30	1,92
42	4202	07-Set-00	08:30	2,45
43	4301	25-Set-00	11:30	4,72
44	4401	02-Out-00	10:30	6,41
44	4402	03-Out-00	08:30	5,63
44	4403	03-Out-00	21:30	5,12
44	4404	04-Out-00	08:30	3,54
45	4501	11-Out-00	11:15	1,59
46	4601	15-Out-00	21:30	3,39
46	4602	16-Out-00	08:30	2,91
46	4603	17-Out-00	08:35	3,21
46	4604	17-Out-00	22:00	4,31
46	4605	18-Out-00	08:30	3,21
46	4606	19-Out-00	08:30	2,99
46	4607	20-Out-00	08:30	3,33
47	4701	19-Out-00	09:00	5,69
48	4801	13-Nov-00	11:30	8,66
48	4802	14-Nov-00	08:45	8,21
48	4803	15-Nov-00	08:30	4,90
50	5001	19-Nov-00	22:00	3,72
50	5002	20-Nov-00	08:15	3,91
50	5003	21-Nov-00	08:15	3,75
50	5004	21-Nov-00	21:30	3,06
50	5005	22-Nov-00	08:30	2,81
50	5006	23-Nov-00	08:45	3,24
50	5007	24-Nov-00	08:45	2,35

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
52	5201	02-Jan-01	08:30	7,94
53	5301	17-Jan-01	08:30	0,32
53	5302	18-Jan-01	08:20	0,53
53	5303	19-Jan-01	09:00	0,29
54	5401	23-Jan-01	10:00	5,08
54	5402	24-Jan-01	08:35	3,11
54	5403	25-Jan-01	08:30	2,44
54	5404	26-Jan-01	08:35	1,86
54	5405	27-Jan-01	08:40	1,36
54	5406	29-Jan-01	08:55	0,76
55	5501	04-Fev-01	09:00	0,42
55	5502	07-Fev-01	21:30	0,23
55	5503	08-Fev-01	08:30	0,10
56	5601	18-Fev-01	22:25	14,52
56	5602	21-Fev-01	08:30	12,65
56	5603	22-Fev-01	08:30	9,29
56	5604	23-Fev-01	08:30	5,87
56	5605	24-Fev-01	08:30	7,62
56	5606	25-Fev-01	08:30	8,71
57	5701	12-Mar-01	17:40	6,12
57	5702	13-Mar-01	08:30	5,30
57	5703	14-Mar-01	08:45	5,82
58	5801	18-Mar-01	21:30	9,49
58	5802	19-Mar-01	09:00	8,64
58	5803	20-Mar-01	08:25	6,97
58	5804	21-Mar-01	08:50	8,11
58	5805	22-Mar-01	08:40	7,07
58	5806	23-Mar-01	09:00	6,81
59	5901	25-Mar-01	22:00	7,57
59	5902	26-Mar-01	08:40	5,64
59	5903	27-Mar-01	08:40	5,41
59	5904	27-Mar-01	21:30	6,81



Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
59	5905	28-Mar-01	08:30	4,03
59	5906	29-Mar-01	08:47	5,16
59	5907	30-Mar-01	08:40	2,41
60	6001	02-Abr-01	11:30	16,27
60	6002	03-Abr-01	08:30	13,78
60	6003	04-Abr-01	08:30	13,65
60	6004	05-Abr-01	09:00	13,70
60	6005	06-Abr-01	08:40	13,44
61	6101	22-Abr-01	21:30	4,13
61	6102	23-Abr-01	08,40	4,91
61	6103	24-Abr-01	21:40	2,41
61	6104	25-Abr-01	08:40	1,25
61	6105	26-Abr-01	08:48	0,80
61	6106	27-Abr-01	08:45	0,52
62	6201	23-Abr-01	09:25	6,95
62	6202	24-Abr-01	08:30	7,00
62	6203	24-Abr-01	21:40	8,08
62	6204	25-Abr-01	08:30	6,53
62	6205	26-Abr-01	08:46	5,03
62	6206	27-Abr-01	08:50	2,69
62	6207	28-Abr-01	08:25	4,33
63	6301	02-Mai-01	10:00	1,08
63	6302	03-Mai-01	08:40	0,97
63	6303	04-Mai-01	08:46	0,86
63	6304	06-Mai-01	08:40	0,71
63	6305	07-Mai-01	08:50	0,76
63	6306	08-Mai-01	08:40	1,12
64	6401	06-Mai-01	22:00	8,55
64	6402	07-Mai-01	08:40	7,54
64	6403	08-Mai-01	08:30	7,67
64	6404	08-Mai-01	22:00	8,38
64	6405	09-Mai-01	08:40	6,46

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
64	6406	11-Mai-01	08:30	5,19
65	6501	17-Jun-01	21:40	0,92
65	6502	18-Jun-01	08:35	1,02
65	6503	19-Jun-01	21:45	0,74
65	6504	20-Jun-01	08:30	1,04
65	6505	21-Jun-01	08:40	0,35
65	6506	22-Jun-01	08:40	0,06
66	6601	20-Jun-01	08:30	1,42
66	6602	21-Jun-01	08:50	0,98
66	6603	22-Jun-01	08:30	0,43
66	6604	23-Jun-01	08:30	1,38
67	6701	28-Jun-01	12:15	1,86
67	6702	29-Jun-01	08:38	1,92
67	6703	30-Jun-01	08:30	2,14
67	6704	02-Jul-01	08:30	2,11
68	6801	03-Set-01	10:54	3,09
68	6802	04-Set-01	08:37	1,71
68	6803	04-Set-01	22:15	2,35
68	6804	05-Set-01	08:50	1,58
68	6805	06-Set-01	08:30	2,68
69	6901	23-Set-01	22:45	5,36
69	6902	24-Set-01	08:28	3,59
69	6903	25-Set-01	08:35	3,52
69	6904	25-Set-01	21:30	5,33
69	6905	26-Set-01	08:30	2,96
69	6906	27-Set-01	08:40	3,14
69	6907	28-Set-01	08:40	3,59
70	7001	01-Out-01	10:00	7,13
70	7002	02-Out-01	08:30	2,22
70	7003	02-Out-01	21:45	1,21
70	7004	03-Out-01	08:30	0,77
70	7005	04-Out-01	08:30	0,20

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
70	7006	05-Out-01	08:50	2,30
70	7007	06-Out-01	08:20	4,10
71	7101	07-Out-01	21:15	0,10
71	7102	08-Out-01	08:30	0,20
71	7103	09-Out-01	08:55	0,29
71	7104	09-Out-01	21:30	0,10
71	7105	10-Out-01	08:35	0,21
71	7106	11-Out-01	08:30	0,31
72	7201	11-Nov-01	22:00	6,35
72	7202	12-Nov-01	08:35	5,87
72	7203	13-Nov-01	08:40	5,87
72	7204	13-Nov-01	22:00	6,57
72	7205	14-Nov-01	08:30	5,81
72	7206	15-Nov-01	08:45	4,58
72	7207	16-Nov-01	08:50	4,56
72	7208	17-Nov-01	08:30	5,27
72	7209	18-Nov-01	08:40	7,01
73	7301	19-Dez-01	09:00	6,51
74	7401	21-Jan-02	08:40	1,16
74	7402	22-Jan-02	08:30	1,13
74	7403	23-Jan-02	08:35	1,16
74	7404	24-Jan-02	08:30	0,97
74	7405	25-Jan-02	08:30	1,04
75	7501	18-Fev-02	11:10	2,26
75	7502	19-Fev-02	08:30	1,34
75	7503	19-Fev-02	21:30	1,35
75	7504	20-Fev-02	08:30	1,55
75	7505	21-Fev-02	08:30	1,22
75	7506	22-Fev-02	08:20	1,34
75	7507	23-Fev-02	08:30	1,68
76	7601	17-Mar-02	22:45	4,33
76	7602	19-Mar-02	08:30	2,05

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
76	7603	19-Mar-02	21:45	4,21
76	7604	20-Mar-02	08:30	2,89
77	7701	03-Jun-02	09:30	3,98
77	7702	04-Jun-02	09:00	3,99
77	7703	04-Jun-02	21:30	3,40
77	7704	06-Jun-02	08:30	2,46
77	7705	07-Jun-02	08:35	1,71
77	7706	08-Jun-02	08:30	1,52
78	7801	21-Mai-02	22:00	5,98
78	7802	22-Mai-02	09:00	3,93
78	7803	23-Mai-02	08:45	3,15
78	7804	24-Mai-02	09:00	1,29
78	7805	25-Mai-02	09:00	0,77
79	7901	20-Mai-02	10:00	6,72
79	7902	21-Mai-02	23:00	1,86
79	7903	22-Mai-02	09:00	1,15
79	7904	23-Mai-02	09:00	2,12
80	8001	14-Mai-02	08:30	2,65
80	8002	15-Mai-02	22:10	2,81
80	8003	16-Mai-02	08:30	1,38
80	8004	17-Mai-02	08:30	1,08
81	8101	05-Mai-02	21:50	4,75
81	8102	06-Mai-02	08:30	3,01
81	8103	07-Mai-02	08:30	2,26
81	8104	07-Mai-02	22:00	3,89
81	8105	08-Mai-02	08:45	2,17
81	8106	09-Mai-02	08:30	2,15
81	8107	11-Mai-02	08:30	2,56
81	8108	12-Mai-02	07:30	2,84
82	8201	19-Nov-02	08:30	0,10
82	8202	19-Nov-02	22:15	0,30
82	8203	20-Nov-02	08:30	0,10

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
83	8301	06-Out-02	17:00	1,70
83	8302	07-Out-02	11:00	1,90
83	8303	08-Out-02	22:00	0,34
83	8304	09-Out-02	08:30	0,90
83	8305	10-Out-02	08:30	0,80
83	8306	11-Out-02	08:30	0,60
83	8307	12-Out-02	08:30	0,80
86	8601	28-Out-02	10:00	0,60
86	8602	29-Out-02	08:30	1,30
86	8603	29-Out-02	21:30	2,00
86	8604	30-Out-02	08:30	1,70
87	8701	10-Mar-03	08:30	3,80
87	8702	11-Mar-03	08:30	4,90
87	8703	12-Mar-03	08:30	3,50
88	8801	23-Mar-03	18:30	1,67
88	8802	24-Mar-03	08:30	2,29
88	8803	25-Mar-03	08:30	1,74
88	8804	25-Mar-03	22:30	2,02
88	8805	26-Mar-03	08:35	1,68
88	8806	27-Mar-03	08:30	1,90
88	8807	28-Mar-03	08:30	2,59
89	8901	30-Mar-03	20:00	7,29
89	8902	31-Mar-03	20:00	5,84
89	8903	01-Abr-03	19:30	5,48
89	8904	01-Abr-03	20:00	6,60
89	8905	02-Abr-03	08:30	5,50
89	8906	03-Abr-03	08:30	5,37
89	8907	04-Abr-03	08:30	5,60
89	8908	05-Abr-03	08:30	5,50
89	8909	06-Abr-03	08:30	5,40
90	9001	03-Abr-03	19:00	16,40
90	9002	04-Abr-03	09:00	15,00

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
91	9101	06-Abr-03	08:40	0,27
91	9102	07-Abr-03	08:40	0,91
92	9201	28-Abr-03	08:30	1,22
92	9202	29-Abr-03	08:40	0,98
92	9203	29-Abr-03	22:00	1,05
92	9204	02-Mai-03	08:30	0,98
92	9205	03-Mai-03	08:30	1,19
92	9206	04-Mai-03	08:30	1,00
92	9207	05-Mai-03	08:30	1,40
93	9301	25-Mai-03	19:30	1,36
93	9302	26-Mai-03	08:40	1,24
93	9303	27-Mai-03	08:30	1,21
93	9304	27-Mai-03	22:30	0,95
93	9305	29-Mai-03	09:00	1,00
93	9306	30-Mai-03	08:20	1,28
94	9401	02-Jun-03	08:30	0,47
94	9402	03-Jun-03	08:30	1,34
94	9403	03-Jun-03	21:30	1,94
94	9404	04-Jun-03	08:30	1,08
94	9405	07-Jun-03	08:30	1,25
94	9406	08-Jun-03	08:30	0,85
94	9407	09-Jun-03	08:30	1,05
95	9501	08-Jun-03	19:15	1,67
95	9502	09-Jun-03	08:45	2,21
95	9503	10-Jun-03	08:40	0,72
95	9504	10-Jun-03	21:30	1,24
95	9505	11-Jun-03	09:00	0,66
95	9506	12-Jun-03	08:25	1,25
95	9507	13-Jun-03	08:30	0,76
95	9508	14-Jun-03	08:30	0,93
96	9601	08-Jun-03	19:20	0,57
96	9602	09-Jun-03	08:40	0,88

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
96	9603	10-Jun-03	08:30	0,87
96	9604	11-Jun-03	08:30	1,11
96	9605	12-Jun-03	20:35	1,05
96	9606	13-Jun-03	08:30	1,01
97	9701	29-Jun-03	19:30	0,72
97	9702	30-Jun-03	08:30	0,38
97	9703	01-Jul-03	08:30	0,35
97	9704	01-Jul-03	23:55	0,66
97	9705	02-Jul-03	08:30	0,54
97	9706	04-Jul-03	08:30	0,19
97	9707	05-Jul-03	08:30	0,12
98	9801	21-Jul-03	15:20	1,71
98	9802	22-Jul-03	08:40	0,95
98	9803	23-Jul-03	08:30	1,95
98	9804	24-Jul-03	08:30	0,29
98	9805	27-Jul-03	08:30	0,83
99	9901	21-Jul-03	15:00	2,11
99	9902	22-Jul-03	22:15	1,27
99	9903	23-Jul-03	08:30	1,50
99	9904	25-Jul-03	08:30	0,34
99	9905	26-Jul-03	08:40	0,33
100	10001	03-Set-03	08:30	1,41
100	10002	04-Set-03	08:30	1,82
100	10003	05-Set-03	08:30	2,05
100	10004	06-Set-03	08:30	1,57
101	10101	03-Set-03	09:30	3,06
101	10102	04-Set-03	02:30	4,17
101	10103	05-Set-03	09:30	2,70
102	10201	07-Out-03	08:45	2,04
102	10202	07-Out-03	22:00	4,80
102	10203	08-Out-03	08:45	2,00
102	10204	09-Out-03	08:45	2,56

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
102	10205	10-Out-03	08:45	2,00
103	10301	15-Out-03	08:30	9,24
103	10302	17-Out-03	08:30	7,64
103	10303	20-Out-03	08:30	9,24
104	10401	27-Out-03	09:15	6,24
104	10402	28-Out-03	09:30	2,80
104	10403	29-Out-03	08:30	2,52
104	10404	30-Out-03	08:40	2,54
105	10501	17-Nov-03	08:30	5,14
105	10502	19-Nov-03	08:45	4,39
105	10503	20-Nov-03	08:45	4,94
105	10504	22-Nov-03	08:30	4,43
106	10601	07-Dez-03	19:30	3,31
106	10602	08-Dez-03	08:30	4,11
106	10603	10-Dez-03	08:30	3,59
106	10604	11-Dez-03	08:30	1,39
106	10605	12-Dez-03	08:30	1,50
106	10606	13-Dez-03	08:30	0,83
106	10607	14-Dez-03	09:00	1,35
106	10608	15-Dez-03	09:30	1,96
107	10701	12-Dez-03	09:00	4,19
108	10801	14-Dez-03	19:30	0,39
108	10802	15-Dez-03	09:30	0,36
108	10803	16-Dez-03	08:30	0,20
108	10804	17-Dez-03	08:30	0,07
108	10805	18-Dez-03	08:35	0,19
108	10806	19-Dez-03	08:30	0,33
108	10807	22-Dez-03	08:30	0,43
109	10901	04-Jan-05	20:00	6,97
109	10902	05-Jan-05	08:30	7,66
109	10903	06-Jan-05	08:30	8,25
109	10904	07-Jan-05	09:00	7,79



**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
109	10905	08-Jan-05	09:10	7,96
110	11001	04-Jan-04	20:00	1,29
110	11002	05-Jan-04	08:30	1,24
110	11003	06-Jan-04	08:30	1,15
110	11004	07-Jan-04	09:00	0,99
110	11005	08-Jan-04	08:30	1,20
110	11006	09-Jan-04	08:30	0,98
110	11007	10-Jan-04	08:30	0,89
110	11008	11-Jan-04	08:30	1,54
110	11009	12-Jan-04	08:30	1,77
110	11010	13-Jan-04	08:30	1,64
111	11101	05-Jan-04	10:40	4,86
111	11102	06-Jan-04	08:35	1,41
111	11103	07-Jan-04	08:35	1,34
111	11104	08-Jan-04	09:15	1,09
111	11105	09-Jan-04	08:30	1,34
111	11106	10-Jan-04	08:30	1,38
111	11107	11-Jan-04	08:30	1,52
111	11108	12-Jan-04	08:30	1,43
111	11109	13-Jan-04	08:30	2,42
112	11201	19-Jan-04	13:45	2,94
112	11202	20-Jan-04	09:00	2,9
112	11203	21-Jan-04	08:30	3,76
112	11204	22-Jan-04	08:45	4,10
112	11205	26-Jan-04	09:00	3,69
113	11301	01-Fev-04	19:40	3,17
113	11302	02-Fev-04	08:30	2,02
113	11303	03-Fev-04	08:45	2,21
113	11304	04-Fev-04	08:30	2,15
113	11305	05-Fev-04	08:30	0,63
113	11306	09-Fev-04	08:30	2,87
114	11401	15-Fev-04	20:00	10,14

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
114	11402	16-Fev-04	08:40	9,55
114	11403	17-Fev-04	08:30	9,95
114	11404	18-Fev-04	08:30	9,96
114	11405	19-Fev-04	08:30	9,50
114	11406	20-Fev-04	08:30	8,79
114	11407	21-Fev-04	08:30	8,79
114	11408	22-Fev-04	08:30	10,34
114	11409	23-Fev-04	08:00	10,38
115	11501	15-Fev-04	20:00	1,31
115	11502	16-Fev-04	08:30	1,27
115	11503	17-Fev-04	08:30	2,03
115	11504	18-Fev-04	08:30	1,19
115	11505	20-Fev-04	08:30	1,15
115	11506	21-Fev-04	08:30	1,35
115	11507	22-Fev-04	08:30	2,03
115	11508	23-Fev-04	08:30	2,1
115	11509	24-Fev-04	08:30	1,53
115	11510	25-Fev-04	08:30	1,67
116	11501	15-Fev-04	20:00	1,35
116	11602	16-Fev-04	08:40	1,47
116	11603	17-Fev-04	08:30	0,87
116	11604	18-Fev-04	08:30	1,05
116	11605	19-Fev-04	08:30	0,87
116	11606	20-Fev-04	08:30	0,80
116	11607	21-Fev-04	09:00	3,19
116	11608	22-Fev-04	09:00	2,71
116	11609	23-Fev-04	08:30	1,19
116	11610	24-Fev-04	08:30	1,83
116	11611	25-Fev-04	08:30	1,43
117	11701	01-Mar-04	09:30	4,41
117	11702	02-Mar-04	08:45	5,63
117	11703	03-Mar-04	09:00	2,92

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
117	11704	04-Mar-04	08:30	4,14
118	11801	13-Mar-04	08:35	4,10
118	11802	14-Mar-04	08:35	4,33
118	11803	15-Mar-04	08:35	4,41
119	11901	14-Mar-04	19:45	0,79
119	11902	16-Mar-04	08:15	0,71
119	11903	17-Mar-04	08:30	0,63
119	11904	18-Mar-04	09:00	0,56
119	11905	19-Mar-04	09:00	0,60
119	11906	20-Mar-04	08:50	0,60
119	11907	21-Mar-04	08:30	0,99
119	11908	22-Mar-04	09:05	0,99
119	11909	26-Mar-04	08:35	0,56
120	12001	19-Mar-04	07:40	3,15
121	12101	28-Mar-04	08:50	7,09
121	12102	30-Mar-04	09:00	6,62
121	12103	31-Mar-04	08:30	4,26
121	12104	01-Abr-04	08:30	2,05
121	12105	02-Abr-04	08:30	2,17
121	12106	05-Abr-04	09:00	9,06
122	12201	29-Mar-04	12:25	2,09
122	12202	30-Mar-04	09:00	1,58
122	12203	31-Mar-04	09:00	0,91
122	12204	31-Mar-04	21:00	2,01
122	12205	02-Abr-04	08:45	2,29
123	12301	12-Abr-04	14:30	1,48
123	12302	13-Abr-04	08:50	0,69
123	12303	15-Abr-04	08:50	0,58
123	12304	17-Abr-04	08:25	0,90
123	12305	18-Abr-04	08:30	0,73
124	12401	19-Abr-04	08:30	4,95
124	12402	20-Abr-04	08:30	5,86

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Código da amostra</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
124	12403	21-Abr-04	08:30	6,32
124	12404	22-Abr-04	09:00	6,57
124	12405	23-Abr-04	08:40	5,61
124	12406	24-Abr-04	08:45	3,44
124	12407	25-Abr-04	08:50	3,95
124	12408	26-Abr-04	08:50	4,93
124	12409	27-Abr-04	08:00	5,57
125	12501	09-Jun-04	08:30	0,70
125	12502	10-Jun-04	08:30	0,88
125	12503	11-Jun-04	08:30	0,46
125	12504	12-Jun-04	09:20	0,80
125	12505	13-Jun-04	09:00	0,79
126	12601	14-Jun-05	12:00	8,86
126	12602	15-Jun-05	08:45	6,69
126	12603	16-Jun-05	09:15	3,42
126	12604	17-Jun-05	08:30	5,24
126	12605	18-Jun-05	08:30	6,52
126	12606	19-Jun-05	08:30	6,62
126	12607	21-Jun-05	08:30	7,92
127	12701	14-Jun-04	09:00	0,63
127	12702	16-Jun-04	09:20	0,98
127	12703	17-Jun-04	08:30	0,38
127	12704	18-Jun-04	08:30	0,36
127	12705	19-Jun-04	08:23	0,53
127	12706	20-Jun-04	08:30	0,82
127	12707	21-Jun-04	08:40	1,20
127	12708	22-Jun-04	08:30	0,92
129	12901	21-Set-04	08:40	1,93
129	12902	22-Set-04	08:40	1,89
129	12903	23-Set-04	08:40	0,95
129	12904	24-Set-04	08:30	0,22
130	13001	01-Out-04	08:30	3,78

Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
131	13101	03-Nov-04	13:30	1,53
131	13102	04-Nov-04	08:30	0,37
131	13103	06-Nov-04	08:40	0,51
132	13201	07-Nov-04	19:00	2,40
132	13202	13-Nov-04	08:30	1,70
133	13301	10-Nov-04	10:15	1,12
133	13302	11-Nov-04	09:00	1,43
133	13303	12-Nov-04	08:55	0,84
133	13304	13-Nov-04	08:30	0,80
133	13305	14-Nov-04	08:50	0,97
133	13306	15-Nov-04	08:30	1,46
134	13401	14-Nov-04	18:00	0,36
135	13501	21-Nov-04	18:30	3,28
135	13502	23-Nov-04	08:30	2,43
136	13601	13-Dez-04	13:00	8,13
137	13701	28-Nov-04	19:00	2,86
137	13702	05-Dez-04	09:30	1,94
138	13801	10-Jan-05	14:30	2,18
138	13802	17-Jan-05	08:30	4,15
139	13901	23-Jan-05	08:30	0,52
139	13902	24-Jan-05	08:30	1,52
140	14001	14-Fev-05	12:00	0,25
141	14101	28-Mar-05	14:00	1,43
141	14102	03-Abr-05	08:30	0,34
142	14201	10-Abr-05	08:30	0,39
142	14202	11-Abr-05	09:00	0,63
143	14301	11-Abr-05	09:40	6,05
144	14401	09-Mai-05	08:30	1,36
145	14501	02-Mai-05	13:00	1,17
146	14601	09-Mai-05	14:30	11,3
146	14602	22-Mai-05	08:30	7,54
147	14701	06-Jun-05	13:20	5,01

**Tabela 4.5.** Níveis séricos de lamotrigina (cont.).

Código do doente	Código da amostra	Data	Hora	Concentração (mg/L)
147	14702	11-Jun-05	08:30	2,40
147	14703	12-Jun-05	08:30	2,42
148	14801	19-Jun-05	19:45	1,47

#### 4.2.1.4.2. Quantificação de outros antiepilépticos

As concentrações de outros AEs incluídos na pauta posológica dos doentes, nomeadamente, VPA, CBZ, FB ou FT, foram determinadas através de um imunoensaio de polarização de fluorescência (FPIA), utilizando os reagentes e aparelhos (Abbott AxSYM System, Abbott Laboratories; TDx System, Abbott Laboratories) da rotina hospitalar, no Laboratório de Hormonologia e Monitorização de Fármacos integrado no Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

#### 4.2.2. Estudo nível-dose basal

A razão nível-dose, N/D (Equação 4.1), representa o nível sérico de LTG normalizado pela respectiva dose, ou seja, resulta da divisão das concentrações séricas ( $\mu\text{g/mL}$ ) pela dose diária ( $\text{mg/kg}$ ). Esta é uma abordagem muito utilizado no estudo de AEs, nomeadamente para avaliar a influência de variáveis, como por exemplo, a idade ou a medicação concomitante, tendo sido aplicada ao estudo da LTG por vários autores (May *et al.*, 1996; Bartoli *et al.*, 1997; Battino *et al.*, 1997; Armijo *et al.*, 1999).

$$N/D_{LTG} = \frac{\text{Concentração}_{LTG} (\mu\text{g} / \text{mL})}{\text{Dose}_{LTG} (\text{mg} / \text{dia} / \text{kg})} \quad (\text{Equação 4.1})$$

Para realizar esta investigação utilizámos a primeira concentração sérica mínima de cada doente, obtida no estado de equilíbrio estacionário, correspondente à segunda colheita realizada pela manhã do segundo dia de internamento (a primeira colheita corresponde a um *pico* colhido no próprio dia de internamento), antes de iniciar o protocolo de descontinuação terapêutica e, por este motivo, tomou a designação de estudo nível-dose basal. De acordo com o protocolo de descontinuação, o doente suspende o fármaco logo na primeira toma do segundo dia de internamento. Em caso de politerapia, a CBZ ou o VPA serão retirados, sem que o regime posológico da LTG sofra alterações. Se o doente estiver em monoterapia, será a LTG a ser descontinuada e, portanto, as concentrações correspondentes às colheitas realizadas posteriormente deixam de corresponder à situação de estado de equilíbrio estacionário.

Para assegurar o estado de equilíbrio estacionário, todos os doentes que apresentaram alterações no seu regime posológico nos 20 dias que precederam o internamento foram excluídos do estudo. Os dados utilizados para o estudo foram registados no Formulário 1 (Anexo 1), à entrada na Unidade e posteriormente a informação foi cruzada com os registos clínicos individuais dos doentes. Para a realização deste estudo reunimos todos os doentes, englobados quer no estudo cinético (ponto 2 deste capítulo), quer no estudo de validação (ponto 3 deste capítulo), desde que dispusessem de um nível sérico mínimo (*vale*) em estado de equilíbrio estacionário, dentro das condições anteriormente referidas.

Estas razões N/D foram, então, agrupadas de acordo com a medicação concomitante apresentada pelo doente, tendo sido constituídos 4 grupos, onde se incluíram os doentes a receberem indutores conjuntamente com a LTG (Grupo 1), os doentes sujeitos a LTG e VPA (Grupo 2), os doentes cujo regime terapêutico incluía, quer indutores, quer inibidores do metabolismo (Grupo 3), e finalmente, os doentes que não apresentavam nem uns nem outros (Grupo 4), apesar de poderem estar sujeitos a outros AEs de nova geração, aos quais, à data do estudo, não tinha sido atribuída qualquer capacidade de alterar a actividade enzimática e, por conseguinte, capacidade de influenciar a eliminação da LTG.

A comparação dos resultados obtidos nos 4 grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA) através do programa SPSS® (release 11,5 for Windows; 2002). Os restantes testes foram realizados também através deste programa estatístico. Os níveis de significância estatística são os universalmente adoptados ( $p \leq 0,05$ ).

Na Tabela 4.6 podemos encontrar um resumo da informação dos doentes incluídos neste estudo. A amostra foi designada por Amostra A - Estudo N/D. Esta amostra será posteriormente dividida em duas, B e C, para a realização do estudo cinético e sua validação, respectivamente (Amostra A = Amostra B + Amostra C).

**Tabela 4.6.** Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de determinação do nível sérico basal normalizado pela respectiva dose (razão N/D).

Característica	Amostra A - Estudo N/D
Nº total de doentes (n)	128
Sexo (F/M)	70/58
Idade (anos)	30,9±11,7
Peso (kg)	68,1±15,2
Altura (cm)	164,3±9,6
Dose basal (mg/dia)	224,4±143,0
Concentração basal (mg/L)	3,7±3,2

\* Média±Desvio-padrão; M=Masculino; F=Feminino

### 4.2.3. Estudo farmacocinético

#### 4.2.3.1. Modelo farmacocinético

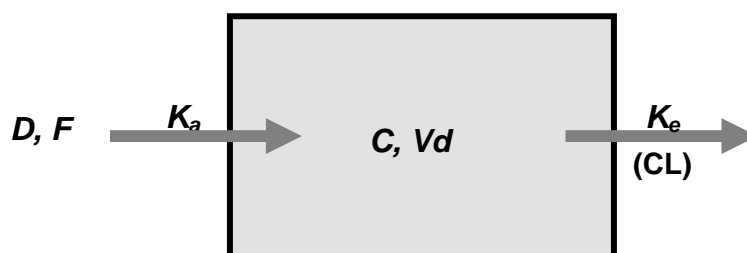
A interpretação da relação existente entre as concentrações e o efeito farmacológico recorre a modelos matemáticos, que permitem simplificar o complexo sistema biológico que é o organismo e os processos que o fármaco nele experimentam.

Os modelos farmacocinéticos são concebidos mediante o desenvolvimento de funções matemáticas que permitem expressar relações quantitativas. De acordo com o tipo de modelo adoptado assim teremos equações matemáticas que descrevem a evolução temporal das concentrações de fármaco e seus metabolitos nos fluidos biológicos. O número de parâmetros necessários para descrever um modelo depende da complexidade dos processos implicados e via de administração considerada. A determinação desses parâmetros é feita com base em pares de concentração (variável dependente) / tempo (variável independente).

Os modelos compartimentais, frequentemente utilizados em Farmacocinética Clínica, consideram o organismo como sendo constituído por um ou mais compartimentos, reversivelmente ligados entre si, em que um compartimento representa uma unidade abstracta que inclui diversos órgãos e tecidos nos quais o fármaco apresenta um comportamento cinético homogéneo. A resolução destes modelos implica a aplicação de equações diferenciais cuja integração conduz a equações polixponenciais para a descrição das concentrações ao longo do tempo. Em particular, o modelo monocompartimental concebe o organismo como um



compartimento único, sendo dos mais utilizados na clínica dada a sua simplicidade matemática aliada a uma boa capacidade preditiva. Este modelo pode ser traduzido pelo esquema da Figura 4.3.



**Figura 4.3.** Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração oral), onde D é a dose administrada, F é a biodisponibilidade,  $k_a$  é a constante de velocidade de absorção, C é a concentração sérica, Vd é o volume de distribuição,  $k_e$  é a constante de velocidade de eliminação, e CL é a *clearance*.

No que diz respeito à LTG, o modelo monocompartimental linear parece ser a melhor aproximação matemática do comportamento do fármaco, assumindo que a transferência de massa entre compartimentos se processa através de uma cinética de primeira ordem, quer para a absorção, quer para a eliminação do fármaco. A LTG encontra-se disponível apenas em formas de administração oral.

Os pares de concentração/tempo foram ajustados de acordo com a seguinte equação:

$$C_t = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot [e^{-k_e t} - e^{-k_a t}] \quad (\text{Equação 4.2})$$

onde  $C_t$  é a concentração sérica ao tempo t, D é a dose administrada, Vd é o volume de distribuição,  $k_a$  é a constante de velocidade de absorção,  $k_e$  é a constante de velocidade de eliminação, e F é a biodisponibilidade.

A administração do fármaco em regime de doses múltiplas obriga à incorporação no modelo matemático de um termo relativo à acumulação de fármaco no organismo (factor de acumulação - R):

$$R = \frac{1 - e^{-nk_e\tau}}{1 - e^{-k_e\tau}} \quad (\text{Equação 4.3})$$

sendo “n” o número de doses e  $\tau$  o intervalo posológico, pelo que a equação em estado de equilíbrio estacionário (“n” tende para infinito), é dada pela seguinte expressão:

$$C_t = \frac{F.D.k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot \left[ \frac{e^{-k_e t}}{1 - e^{-k_e\tau}} - \frac{e^{-k_a t}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right] \quad (\text{Equação 4.4})$$

#### 4.2.3.2. Determinação dos parâmetros farmacocinéticos

Os doentes foram excluídos do estudo cinético sempre que não reuniam os critérios de inclusão referidos anteriormente ou na impossibilidade de reunir a informação suficiente para o cálculo dos parâmetros cinéticos. A metodologia utilizada para o cálculo de parâmetros individuais requeria a utilização de 4 ou mais pares de concentração/tempo; este facto está relacionado com a equação utilizada no seu algoritmo (Equação 4.4). Assim, só os doentes que apresentaram mais de 4 concentrações séricas foram incluídos no estudo cinético. A colheita de dados baseou-se na informação proveniente do Formulário 1 (Anexo 1), tal como no ponto anterior. Os doentes nº 41, 57, 68, 83, 87 e 101 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão definidos e mencionados anteriormente.

De um total de 135 doentes apenas 93 reuniram as condições para o cálculo dos parâmetros cinéticos. Após análise dos resultados foram ainda excluídos 3 doentes devido à diferente combinação de fármacos que apresentavam (LTG+FB/FT; n=15 amostras). O resumo das características dos doentes incluídos no estudo farmacocinético (PK) pode ser observado na Tabela 4.7. Esta amostra foi designada por Amostra B - Estudo PK.

O estudo do perfil cinético das concentrações séricas de LTG ao longo do tempo foi realizado por análise compartimental, através do método de regressão não-linear do programa informático WinNonlin® (Version 1.1, Scientific Consulting Inc.) (Metzler *et al.*, 1974).

Esta metodologia permitiu determinar o volume de distribuição (corrigido pela biodisponibilidade -  $V_d/F$ ), a constante de velocidade de absorção ( $k_a$ ), e a constante de velocidade de eliminação ( $k_e$ ).

**Tabela 4.7.** Caracterização da amostra de doentes envolvida no estudo cinético.

Característica	Amostra B - Estudo PK
Nº total de doentes	90
Nº de concentrações/doente	4-11
Nº total de concentrações	562
Sexo (F/M)	47/43
Idade (anos)	31,4±12,2 (12,0 - 64,0)
Peso (kg)	67,4±13,7 (41,0 - 105,0)
Altura (cm)	164,7±9,7 (148,0 - 192,0)
Intervalo (horas) <sup>a)</sup>	13,2±2,8 (6,3 - 24,6)
Nº de doentes/Co-medicação	
Grupo 1	41
Grupo 2	28
Grupo 3	14
Grupo 4	7

\*Média±Desvio-padrão (Min-Max); M=Masculino; F=Feminino; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que IND=Indutores do metabolismo, VPA=Ácido valpróico e ZERO= Presença de outros AE que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG, à luz do conhecimento actual.

<sup>a)</sup>Período de tempo compreendido entre a última toma e a colheita da amostra do nível sérico basal (5% dos doentes apresentam um esquema posológico 1 i.d. e 1% dos doentes apresentam esquema posológico 4 i.d.).

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada individualmente, utilizando as concentrações disponíveis para cada um dos doentes do estudo - 4 a 11 níveis séricos por doente (*picos* e *valés*). As estimadas iniciais introduzidas no programa de cálculo foram obtidas a partir de trabalhos publicados previamente por outros autores: o  $k_a$  ( $1,3 \text{ h}^{-1}$ ) foi estabelecido com base num estudo populacional (Grasela *et al.*, 1999); o  $V_d/F$  (84 L) e o  $k_e$  ( $0,027 \text{ h}^{-1}$ ) basearam-se no estudo de Cohen *et al.* (1987).

Tal como no ponto anterior, a comparação dos resultados obtidos foi realizada por análise de variância (ANOVA) através do programa SPSS® (release 11,5 for Windows; 2002). Os níveis de significância estatística são os universalmente adoptados ( $p \leq 0,05$ ).

#### **4.2.4. Avaliação da capacidade preditiva**

##### **4.2.4.1. Metodologia de avaliação da capacidade preditiva**

Em Farmacocinética Clínica, as medidas de capacidade preditiva incluem a exactidão e a precisão com que concentrações observadas na prática clínica são passíveis de ser previstas. A metodologia geralmente utilizada para efectuar a comparação entre as concentrações previstas (calculadas matematicamente) e as concentrações observadas na rotina clínica (determinadas analiticamente) foi desenvolvida por Sheiner & Beal (1981), tendo sido já amplamente implementada por diversos autores (Alonso Gonzalez *et al.*, 1988; Gaulier *et al.*, 1997; Falcão *et al.*, 1999; El Desoky e Kandil, 2002).

Este tipo de análise avalia a exactidão e precisão através do cálculo do Erro Médio de predição (EM), Erro Quadrado Médio de predição (EQM) e Raiz quadrada do Erro Quadrado Médio de predição (REQM). O EM representa o valor médio que resulta do conjunto de diferenças entre os vários pares de concentração prevista e observada do indivíduo, funcionando como uma medida de exactidão. Logo, um valor de EM positivo indica a existência de uma sobreavaliação das concentrações previstas relativamente ao valor real; enquanto um valor negativo indica que as concentrações previstas são inferiores às realmente observadas. Porém, o EM não é uma medida absoluta da magnitude do erro, pelo que não nos fornece informação acerca da precisão, a qual é avaliada pelo erro quadrático (EQM). A REQM permite a avaliação conjunta da exactidão e precisão, pelo que se torna desejável que o seu valor se apresente tão baixo quanto possível. De um ponto de vista prático, esta análise baseia-se na assunção de que os valores de erro assim determinados apresentam uma distribuição normal, ou pelo menos, cumprem esse critério para amostras suficientemente grandes (Teorema do Limite Central).

As equações subjacentes ao cálculo da capacidade preditiva absoluta são as seguintes:

$$EM = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n EP_i \quad (\text{Equação 4.5})$$

$$EQM = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (EP_i)^2 \quad (\text{Equação 4.6})$$

$$REQM = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (EP)^2} \quad (\text{Equação 4.7})$$

sendo,

$$EP = C_{prev} - C_{obs} \quad (\text{Equação 4.8})$$

onde n é o número de pares de concentração observada ( $C_{obs}$ )/ prevista ( $C_{prev}$ ) e EP representa o erro de predição individual.

Para além do cálculo da precisão e exactidão enquanto valores médios, também as medidas de dispersão se tornam indispensáveis para uma correcta avaliação, sendo aconselhável o cálculo dos desvios padrão e intervalos de confiança de 95%.

As equações subjacentes ao cálculo da capacidade preditiva relativa são as seguintes:

quanto à exactidão,

$$\Delta EM = EM_1 - EM_2 \quad (\text{Equação 4.9})$$

onde  $\Delta EM$  representa o incremento de EM, sendo  $EM_1$  e  $EM_2$  os erros médios de predição de cada um dos métodos em comparação.

Quanto à precisão,

$$\Delta EQM = EQM_1 - EQM_2 \quad (\text{Equação 4.10})$$

onde  $\Delta EQM$  representa o incremento de EQM, sendo  $EQM_1$  e  $EQM_2$  os erros quadrados médios de predição de cada um dos métodos a comparar.

A avaliação da capacidade preditiva relativa baseia-se na análise dos intervalos de confiança de 95%, para comprovar se existem diferenças entre os distintos métodos, relativamente à exactidão e precisão, com que efectuam a sua previsão das concentrações. Quando os limites de confiança incluem o zero, admite-se que não existem diferenças com significância estatística entre os dois métodos. Relativamente à precisão, se o intervalo de confiança não inclui o zero, o método que apresenta o valor de EQM mais baixo será julgado como o mais preciso.

Todos os testes paramétricos realizados, nomeadamente os testes de hipóteses (teste *t*-Student e ANOVA), tiveram o apoio do programa informático SPSS® (release 11,5 for Windows; 2002). Os níveis de significância estatística universalmente adoptados apontam para um  $p \leq 0,05$ , caso haja diferenças entre grupos a comparar.

#### **4.2.4.2. Avaliação da capacidade preditiva na população portuguesa**

Para a validação dos parâmetros obtidos a partir de doentes da nossa comunidade foram estabelecidos dois métodos, ou seja, dois conjuntos de parâmetros cinéticos ( $k_a$ ,  $CL$ ,  $V_d$ ), que tomaram a designação de P1 e P2 (parâmetros obtidos na população portuguesa), de acordo com a utilização do valor médio obtido no total de 90 doentes [P1], ou no valor resultante de cada um dos grupos de doentes, subdivididos com base na medicação associada à LTG (Grupo 1 ao Grupo 4) [P2]. O objectivo desta estratégia é, por um lado, averiguar a capacidade preditiva dos parâmetros calculados na população portuguesa (P1 e P2), com vista à sua possível implementação como informação inicial em programas cinéticos e, por outro lado, investigar se a aplicação de um valor resultante da caracterização do metabolismo da LTG, pode influenciar de forma significativa o resultado da previsão dos níveis séricos, relativamente à utilização de um valor médio. Assim, este conjunto de dados, designados como métodos P1 e P2 (reunidos com base na informação contida na Tabela 4.16), foram introduzidos no programa de Farmacocinética Clínica PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems), e foram utilizados como informação inicial com vista à realização de cálculos de dosificação *à priori*, tendo, para tal, sido aplicados numa nova amostra de 42 doentes, que designamos por Amostra C - Validação (Tabela 4.8).

**Tabela 4.8.** Caracterização da amostra de doentes envolvida no estudo de validação.

Característica	Amostra C - Validação
Nº total de doentes	42
Nº de concentrações/doente	1-3
Nº total de concentrações	77
Sexo (F/M)	27/15
Idade (anos)	29,5±10,9 (12,0 - 53,0)
Peso (kg)	67,2±17,6 (36,0 - 108,0)
Altura (cm)	163,2±9,3 (130,0 - 183,0)
Intervalo (horas) <sup>a)</sup>	12,3±3,4 (4,0 - 24,0)
Nº de doentes/Co-medicação	
Grupo 1	14
Grupo 2	12
Grupo 3	8
Grupo 4	8

\*Média±Desvio-Padrão (Min-Max); M=Masculino; F=Feminino; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que IND=Indutores do metabolismo, VPA=Ácido valpróico e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo).

<sup>a)</sup> Período de tempo compreendido entre a última toma e a colheita da amostra do nível sérico basal (5% dos doentes apresentam um esquema posológico 1 i.d. e 1% dos doentes apresentam esquema posológico 4 i.d.).

Importa ainda referir a propósito deste instrumento informático (PKS), que a sua versão original não permite a monitorização de LTG por ausência de configuração apropriada para o efeito, facto que, na verdade, não é de todo surpreendente, se pensarmos que isso é também verdade para outros fármacos AEs ditos de 1ª geração, como a carbamazepina, por exemplo. A aplicação do PKS requer, portanto, a introdução de informação relativa ao fármaco no programa, o que pode ser levado a cabo através da subrotina específica para esse efeito (“*SETUP*”).

Ainda com o objectivo de comparar a capacidade preditiva a partir dos resultados observados na nossa população, com outros possíveis métodos baseados em parâmetros referidos em trabalhos previamente realizados por outros autores, estabeleceram-se os seguintes métodos, designados por M1, M2, M3 e M4. Para tal, foram seleccionados 4 trabalhos de diferentes autores, com diferentes abordagens metodológicas (Tabela 4.9). Estes métodos foram posteriormente comparados com P2, escolhido como referência. A escolha de P2 como metodologia de referência está relacionada com a capacidade que demonstrou na previsão de concentrações de LTG, sendo este capaz de prever as concentrações com mais exactidão e

precisão do que P1 (que utiliza um valor médio obtido na totalidade dos doentes, sem ter em consideração a existência de associações medicamentosas). Este é um dos resultados obtidos no estudo de validação, que será oportunamente mencionado (ver respectiva secção de resultados).

A metodologia utilizada na avaliação da capacidade preditiva foi já descrita anteriormente. Nos trabalhos de Jawad *et al.* (1987), Chan *et al.* (2001) e Lardizabal *et al.* (2003) não foram mencionados valores de biodisponibilidade, pelo que, nos métodos M1, M3 e M4, utilizámos o valor 0,98, referido na bibliografia. Este último trabalho também não apresentou valores relativos à constante de absorção ( $k_a$ ), pelo que, utilizámos o valor obtido no cálculo cinético na população portuguesa ( $1,49 \text{ h}^{-1}$ ).

**Tabela 4.9.** Grupos de parâmetros farmacocinéticos obtidos em estudos prévios.

	Parâmetros				n	Referência
	F	$k_a$ ( $\text{h}^{-1}$ )	Vd/F (L/kg)	CL/F (L/h/kg)		
M1	0,98 <sup>x</sup>	6,16	1,28±0,24	0,049±0,028	22	(Jawad <i>et al.</i> , 1987)
M2	0,91	1,30	b)	c)	527	(Grasela <i>et al.</i> , 1999)
M3	0,98 <sup>x</sup>	3,57	1,12±0,07	0,031±0,011	124	(Chan <i>et al.</i> , 2001)
M4	0,98 <sup>x</sup>	1,49 <sup>δ</sup>	1,10±1,00	0,080±0,080	23	(Lardizabal <i>et al.</i> , 2003)

Média±Desvio-Padrão; F=Biodisponibilidade;  $k_a$ =Constante de absorção; Vd=Volume de distribuição; CL=Clearance ou depuração.

<sup>x</sup> Os estudos que não dispunham do valor de F; foi-lhes atribuído o valor de 0,98 referido na bibliografia.

<sup>δ</sup> O estudo não dispunha do valor do  $k_a$ , pelo que foi-lhe atribuído o valor de  $1,49 \text{ h}^{-1}$  obtido na estudo cinético (ponto 2 deste capítulo).

<sup>a)</sup> Segundo o modelo do autor, Vd=132 L, que multiplica por 0,735 se o indivíduo é do sexo feminino.

<sup>b)</sup> Segundo o modelo do autor, CL=40,5+0,428 mL/min x Peso, que multiplica por 1,131 se co-medicação > 2 Indutores.



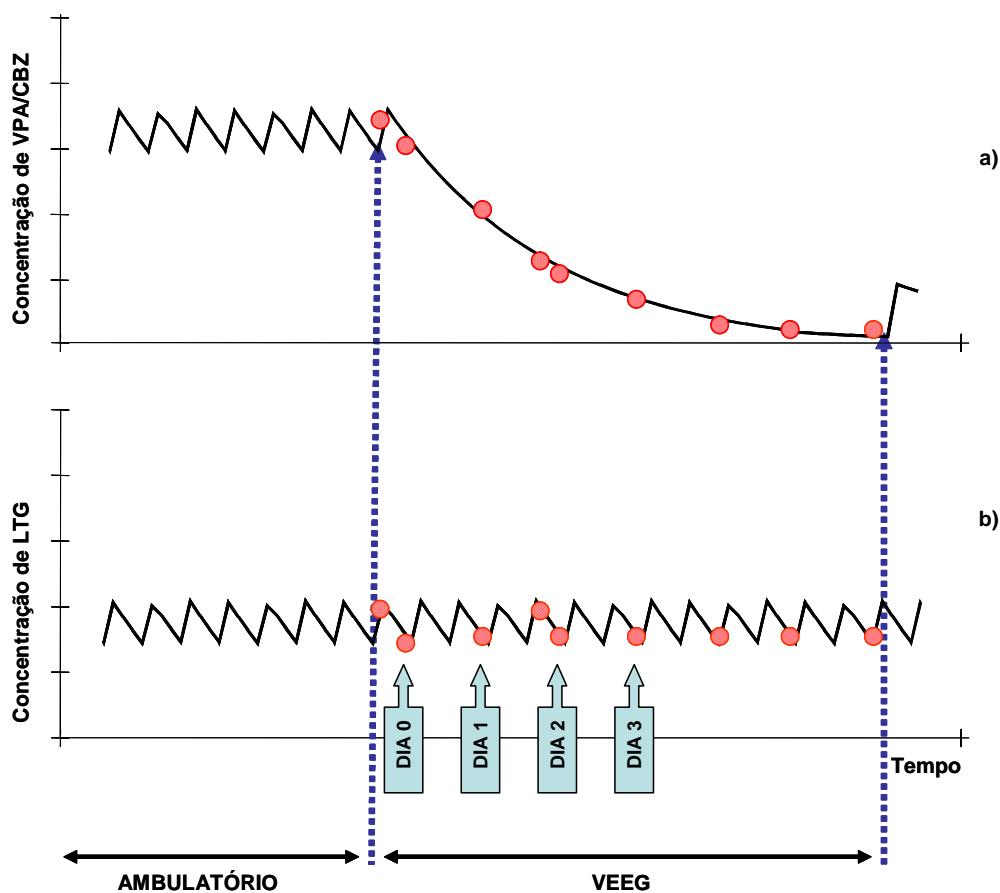
#### 4.2.5. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG

Esta análise teve como objectivo a avaliação do efeito da suspensão da CBZ e do VPA nas concentrações séricas de LTG durante o período de internamento do doente, em particular nos 4 primeiros dias após a descontinuação do fármaco concomitante. Sabe-se que estes dois fármacos podem alterar a cinética da LTG, o primeiro produzindo indução e o segundo inibindo o seu metabolismo. Assim sendo, é possível que a suspensão destes fármacos administrados concomitantemente com a LTG se traduza na cessação/atenuação do respectivo efeito. Acresce que, considerando a escassez de informação disponível sobre o efeito da remoção de indutores ou inibidores enzimáticos sobre os fármacos eliminados por conjugação com o ácido glucurónico, e sendo a metabolização da LTG mediada pelas UGTs, este pareceu-nos ser um fenómeno que merecia ser investigado. Tendo em consideração o protocolo utilizado, pareceu-nos que seria possível tentar responder à seguinte questão: será que a reversão do efeito indutor (CBZ) ou inibidor (VPA) poderá ser imediatamente detectada através da evolução das concentrações de LTG nos dias que se seguem à descontinuação do fármaco interactuante (CBZ/VPA)?

Para responder a esta questão, do conjunto total de doentes (n=135), foram seleccionados apenas aqueles que reuniram simultaneamente as seguintes condições: (1) doentes que estavam a ser medicados com LTG em associação com a CBZ ou o VPA, tendo estes sido suspensos no início do internamento; (2) doentes cuja administração de LTG não sofreu qualquer alteração, durante o período de tempo considerado para este estudo. Foram estudadas apenas as concentrações mínimas de LTG.

Para avaliar a evolução das concentrações de LTG procedeu-se à determinação do nível de concentração sérica (mg/L) normalizado pela dose (mg/kg/dia), ou seja a razão N/D, tal como foi já descrito para o cálculo da razão N/D basal. As concentrações de VPA ou CBZ foram igualmente analisadas para confirmar a descontinuação da terapêutica do fármaco em causa.

O período de estudo inclui o dia em que se processa a suspensão do fármaco associado à lamotrigina (Dia 0), e os 3 dias que se seguem a essa descontinuação terapêutica (Dia 1 a Dia 3). O Dia 0 correspondente ao dia em se inicia a suspensão do fármaco associado à LTG, o que acontece geralmente na manhã a seguir ao primeiro dia de internamento. O Dia 1 traduz aproximadamente um período de 24 horas após o início da suspensão do VPA/CBZ; o Dia 2 e o Dia 3 correspondem a cerca de 48 e 72 horas após o início da suspensão do fármaco, respectivamente. A metodologia utilizada nesta avaliação pode ser facilmente ilustrada pela Figura 4.4.



**Figura 4.4.** Esquema representativo da amostragem dos AEs utilizada durante a monitorização VEEG. Suspensão de CBZ/VPA<sup>a)</sup> cujo o objectivo é precipitar a crise, sem que haja alteração na dose de LTG<sup>b)</sup>. As setas indicam o início e o fim da monitorização VEEG, bem como os níveis séricos considerados neste estudo durante 4 dias consecutivos (as concentrações mínimas estão representadas por círculos a cheio; as concentrações máximas estão representadas através de círculos com riscas).

Os dados relativos aos doentes incluídos neste estudo (amostra D) encontram-se reunidos na Tabela 4.10. Para o estudo do efeito da CBZ nas concentrações de LTG, foram estudados 39 doentes, dos quais, 9 apresentavam mais do que um indutor. Nestes últimos, durante o internamento apenas um dos indutores é descontinuado, pelo que os doentes continuam sob efeito de pelo menos um fármaco com propriedades de indução das enzimas hepáticas. Neste caso, não é esperado qualquer tipo de alteração nas concentrações de LTG, partindo da

suposição que o efeito exercido anteriormente não é alterado de forma significativa. Por outro lado, nos restantes 27 doentes que se encontram medicados com LTG e CBZ, quando a administração de CBZ é interrompida de acordo com o protocolo de precipitação de crises, é possível que a ausência do efeito indutor produzida por este fármaco, se deixe de fazer sentir, com o conseqüente aumento das concentrações de LTG.

Para a avaliação do efeito da suspensão do VPA sobre as concentrações de LTG foram estudados 22 doentes. Após suspensão do VPA é esperada uma diminuição nas concentrações de LTG ao longo do período de internamento devido à previsível ausência de efeito inibidor provocado pela descontinuação da terapêutica, pelo que, conseqüentemente é esperado também uma diminuição nas razões N/D de LTG.

**Tabela 4.10.** Resumo das características dos doentes incluídos no estudo da influência de VPA/CBZ nas concentrações de LTG obtidas durante o período de internamento.

Característica	Amostra D	
	Grupo I	Grupo II
Co-medicação	IND (CBZ)	VPA
Nº de doentes	39 (27)	22
Nº de concentrações por doente	2-7	2-7
Nº total de concentrações	154 (117)	86
Sexo (F/M)	22/17 (11/16)	12/10
Idade (anos)	31,8±12,4 (31,3±11,2)	30,5±11,1
Peso (kg)	68,6±14,7 (67,8±14,6)	70,9±14,1
Altura (cm)	164,5±9,7 (164,8±10,6)	166,9±10,5

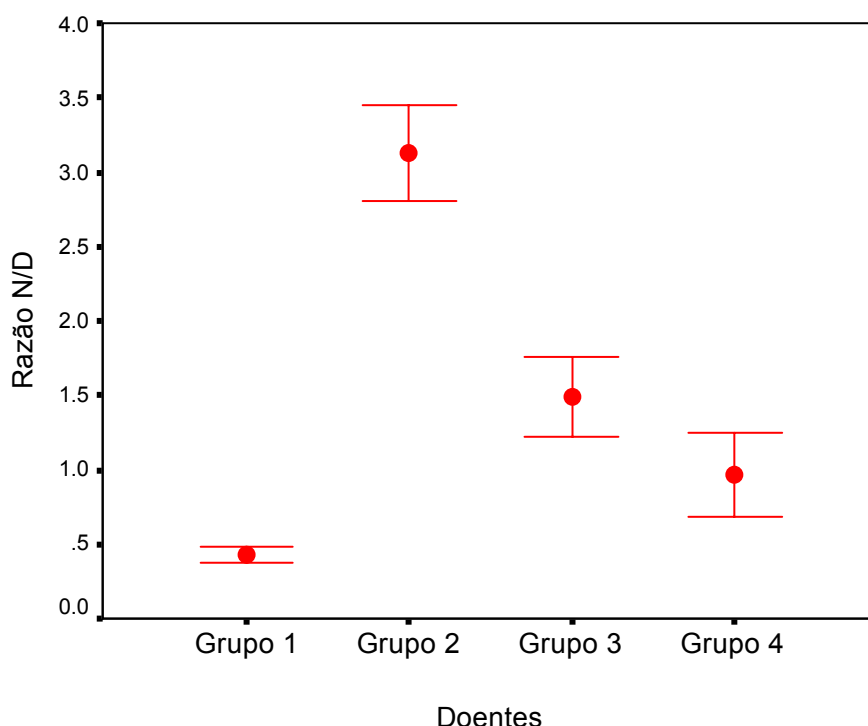
\*Média±Desvio-Padrão; M=Masculino; F=Feminino; IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; CBZ=Carbamazepina.

Foi realizada uma análise de variância da razão N/D para todas as concentrações disponíveis em cada um dos dias de estudo (ANOVA e teste *t*-Student). Com esta abordagem pretendemos visualizar a evolução das concentrações de LTG ao longo do período de descontinuação do fármaco (CBZ/VPA), avaliando dessa forma eventuais oscilações relacionadas com a suspensão da medicação concomitante.

## 4.3. RESULTADOS

### 4.3.1. Estudo nível-dose basal

A razão entre o nível sérico de LTG (mg/L) e a respectiva dose diária (mg/kg) permitiu-nos avaliar a influência de vários factores, nomeadamente a acção exercida pelos fármacos associados ao tratamento efectuado com LTG. Para realizar este estudo foram utilizadas as concentrações basais de todos os indivíduos, num total de 128 concentrações mínimas observadas antes de qualquer alteração no seu regime terapêutico. Os resultados deste exercício podem ser observados na Tabela 4.11 e encontram-se ilustrados na Figura 4.5.



**Figura 4.5.** Razão entre o nível sérico (N) de lamotrigina (mg/L) e a respectiva dose (D) diária (mg/kg) obtida para cada um dos 4 grupos de doentes definidos com base na co-medicação. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores observados.  $p \leq 0,05$  para as diferenças encontradas entre todos os grupos;  $n=128$ , Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo).

Tabela 4.11. Razão N/D determinada para cada indivíduo.

<b>Código do doente</b>	<b>Dose basal (mg/dia)</b>	<b>Esquema posológico diário (mg)</b>	<b>Dose basal (D) (mg/dia/kg)</b>	<b>Nível basal (N) (mg/L)</b>	<b>Razão N/D</b>
1	100	50+0+50	1,79	3,12	1,75
2	200	100+0+100	3,33	11,54	3,46
3	200	100+0+100	3,08	8,54	2,78
5	200	100+0+100	2,86	4,84	1,69
6	200	100+0+100	2,78	9,20	3,31
7	200	100+0+100	3,33	1,21	0,36
8	225	25+100+100	3,75	3,11	0,83
9	100	50+0+50	1,79	3,55	1,99
10	150	50+0+100	2,01	3,69	1,83
11	500	100+200+200	7,69	4,87	0,63
12	200	100+0+100	3,02	9,86	3,27
13	300	100+0+200	5,41	3,79	0,70
14	100	100+0+0	1,27	4,74	3,74
15	150	50+0+100	1,71	7,93	4,63
16	125	50+50+25	1,43	4,68	3,28
17	400	200+0+200	5,71	2,39	0,42
18	150	50+0+100	2,22	7,4	3,34
19	300	100+0+200	5,71	4,41	0,77
20	300	100+50+150	5,17	1,85	0,36
21	100	100+0+0	1,59	0,37	0,23
22	200	100+0+100	3,74	5,35	1,43
23	200	200+0+0	3,60	11,63	3,23
24	200	100+0+100	2,90	0,99	0,34
25	200	100+0+100	3,33	1,92	0,58
26	300	100+100+100	3,87	9,93	2,57
28	50	25+0+25	0,78	1,42	1,82
29	400	200+0+200	5,97	3,8	0,64
31	300	100+100+100	4,29	0,62	0,14
32	125	25+0+100	3,05	11,43	3,75
33	200	100+0+100	2,86	12,71	4,45
34	150	50+0+100	2,59	0,9	0,35
35	50	25+0+25	0,91	0,96	1,06

**Tabela 4.11.** Razão N/D determinada para cada indivíduo (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Dose basal (mg/dia)</b>	<b>Esquema posológico diário (mg)</b>	<b>Dose basal (D) (mg/dia/kg)</b>	<b>Nível basal (N) (mg/L)</b>	<b>Razão N/D</b>
36	100	50+0+50	1,98	6,08	3,07
37	150	50+0+100	2,59	7,96	3,08
38	200	100+0+100	3,64	8,59	2,36
39	50	25+0+25	0,78	1,47	1,90
40	250	100+0+150	3,21	5,81	1,81
42	500	200+100+200	7,35	1,92	0,26
44	100	50+0+50	1,85	4,67	2,52
46	400	200+0+200	5,97	2,91	0,49
47	100	0+0+100	2,22	5,69	2,56
48	250	125+0+125	6,94	8,21	1,18
50	125	25+0+100	1,79	3,91	2,19
52	100	50+0+50	1,79	7,94	4,45
53	25	0+0+25	0,27	0,32	1,18
54	100	100+0+0	1,43	3,11	2,18
55	75	25+25+25	1,23	0,42	0,34
56	150	50+0+100	3,66	12,65	3,46
57	400	200+0+200	3,74	5,3	1,42
58	150	50+50+50	1,74	8,64	4,95
60	250	100+0+150	5,15	13,78	2,67
61	200	100+0+100	3,67	4,91	1,34
62	200	100+0+100	4,00	6,95	1,74
63	300	100+100+100	4,35	0,97	0,22
64	200	100+0+100	3,60	7,54	2,09
65	100	0+0+100	1,11	1,02	0,92
66	200	100+0+100	2,63	0,98	0,37
67	500	200+100+200	7,35	1,86	0,25
68	400	200+0+200	6,45	3,09	0,48
69	400	200+0+200	6,30	3,59	0,57
71	25	0+0+25	0,36	0,2	0,56
72	200	100+0+100	2,66	5,87	2,21
73	100	0+0+100	1,18	6,51	5,50
74	150	50+0+100	1,89	1,13	0,60

**Tabela 4.11.** Razão N/D determinada para cada indivíduo (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Dose basal (mg/dia)</b>	<b>Esquema posológico diário (mg)</b>	<b>Dose basal (D) (mg/dia/kg)</b>	<b>Nível basal (N) (mg/L)</b>	<b>Razão N/D</b>
75	200	50+50+100	2,90	1,34	0,46
76	475	125+125+100+125	8,26	4,72	0,57
77	100	0+0+100	1,06	3,98	3,74
78	800	400+0+400	7,55	3,93	0,52
79	300	100+0+200	6,67	6,72	1,01
80	400	200+0+200	4,78	2,65	0,55
81	200	100+0+100	3,73	3,01	0,81
82	25	0+0+25	0,36	0,3	0,83
83	500	200+0+300	6,41	1,3	0,20
86	100	50+0+50	1,45	0,6	0,41
87	325	125+100+100	4,74	3,8	0,80
88	200	100+0+100	2,14	1,74	0,81
89	150	50+0+100	1,60	5,84	3,66
91	200	100+0+100	1,85	0,91	0,49
92	100	0+0+100	1,69	1,22	0,72
93	25	25+0+0	0,32	1,24	3,92
94	300	100+100+100	4,36	0,47	0,11
95	200	100+0+100	2,50	2,21	0,88
96	25	0+0+25	0,31	0,88	2,82
97	25	0+0+25	0,40	0,72	1,79
98	300	150+0+150	6,00	0,95	0,16
99	300	100+100+100	3,85	2,11	0,55
100	50	0+0+50	0,89	1,41	1,58
102	500	200+100+200	7,58	2,04	0,27
104	450	250+0+200	6,09	2,8	0,46
105	400	200+0+200	8,51	5,14	0,60
106	100	0+0+100	1,50	4,11	2,74
107	150	100+0+100	2,14	4,19	1,96
108	100	50+0+50	0,95	0,36	0,38
109	400	200+0+200	5,13	7,66	1,49
110	150	50+0+100	2,73	1,24	0,45
111	500	200+100+200	10,20	2,42	0,24

**Tabela 4.11.** Razão N/D determinada para cada indivíduo (cont.).

<b>Código do doente</b>	<b>Dose basal (mg/dia)</b>	<b>Esquema posológico diário (mg)</b>	<b>Dose basal (D) (mg/dia/kg)</b>	<b>Nível basal (N) (mg/L)</b>	<b>Razão N/D</b>
112	200	100+0+100	3,33	2,9	0,87
113	300	150+0+150	5,77	2,02	0,35
114	400	200+0+200	4,35	9,55	2,20
115	200	100+0+100	2,17	1,27	0,58
116	250	100+50+100	3,97	1,47	0,37
117	400	200+0+200	7,46	5,63	0,75
118	100	0+0+100	1,50	4,41	2,94
119	200	100+0+100	3,17	0,71	0,22
120	25	25+0+0	0,34	0,315	0,92
122	500	200+100+200	6,25	1,58	0,25
123	200	100+0+100	3,85	0,69	0,18
124	300	100+100+100	4,00	6,32	1,58
125	50	25+0+25	0,71	0,7	0,98
126	400	200+0+200	5,33	6,69	1,25
127	75	25+25+25	0,77	0,38	0,50
129	250	125+0+125	3,05	1,89	0,62
130	200	100+0+100	2,27	3,78	1,66
131	200	100+0+100	3,57	0,37	0,10
132	400	200+0+200	3,70	1,71	0,46
133	400	200+0+200	5,26	0,84	0,16
134	50	50+0+0	0,77	0,36	0,47
135	50	0+0+50	0,54	2,43	4,50
136	400	200+0+200	7,02	8,13	1,16
137	500	200+100+200	9,65	2,86	0,30
138	300	150+0+150	4,92	2,18	0,44
139	350	150+0+200	5,93	1,52	0,26
140	200	100+0+100	3,45	0,25	0,07
141	200	100+0+100	3,45	1,43	0,41
142	300	100+0+200	5,00	0,63	0,13
144	150	50+50+50	1,90	1,36	0,72
145	50	0+0+50	0,83	1,71	2,05
148	50	25+0+25	0,57	1,47	2,56



A análise comparativa dos resultados obtidos nos 4 grupos (definidos de acordo com os fármacos associados à LTG) revelou diferenças significativas que facilmente se evidenciam nas Figuras 4.5 e 4.6. Nesta última, é particularmente evidente a grande variabilidade apresentada pelos valores do gráfico a), em que a análise é efectuada sem considerar o tipo de medicação a que o doente está sujeito. Estes mesmos valores, após fraccionamento nos 4 grupos de tratamento, revelaram diferenças, especialmente no valor do declive da recta (Tabela 4.12) obtida no estudo de correlação entre as duas variáveis (concentração vs. dose de LTG).

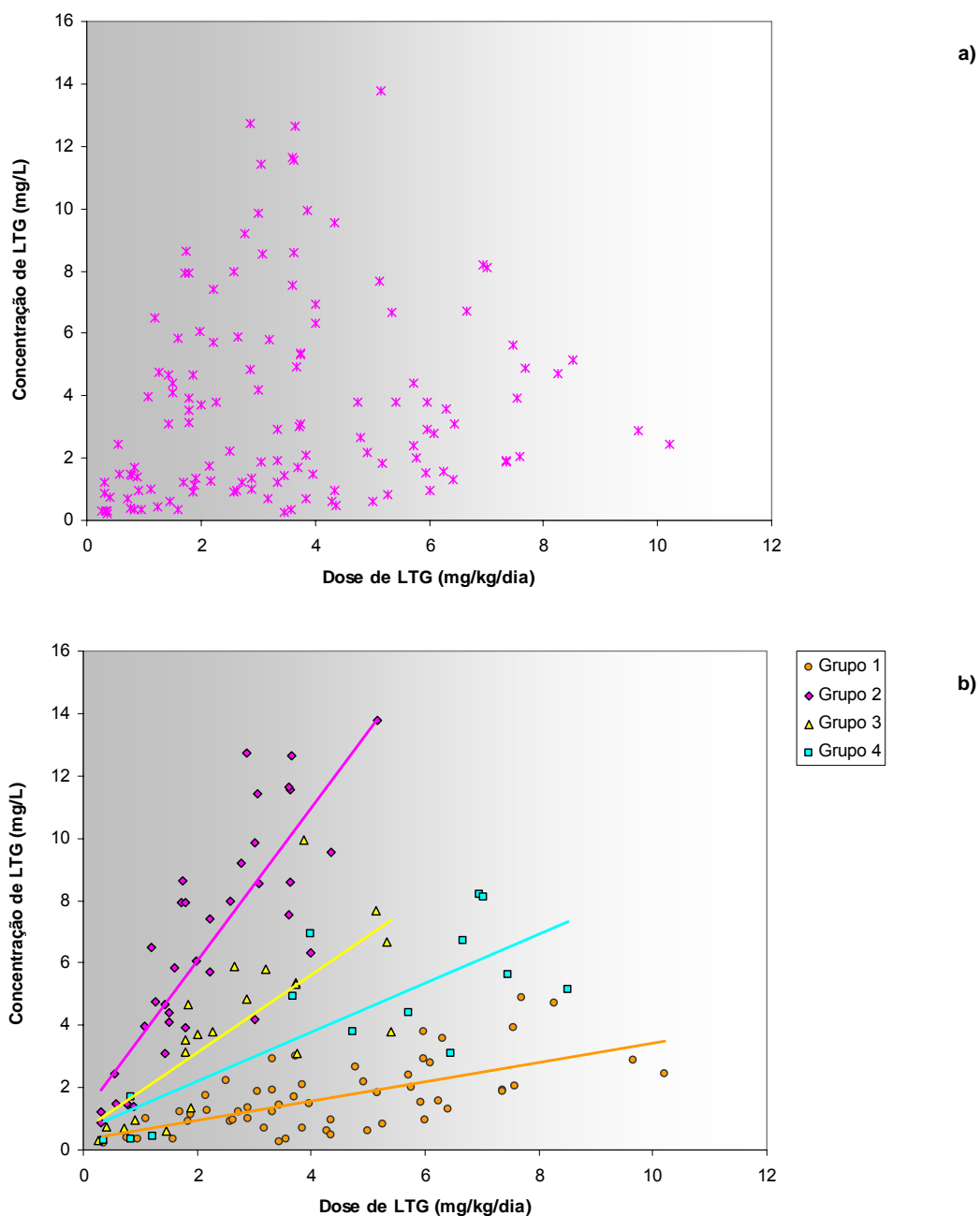
**Tabela 4.12.** Parâmetros obtidos para cada um dos grupos do gráfico b) da Figura 4.6.

Grupo de tratamento	n	Constante <i>a</i>	Declive <i>b</i>	Coefficiente de correlação <i>r</i>
Grupo 1	56	0,341	0,310**	0,64**
Grupo 2	37	1,056	2,539**	0,85**
Grupo 3	21	0,615	1,252**	0,76**
Grupo 4	14	0,659	0,785*	0,79*

Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo); n=Número de determinações; \*  $p \leq 0,05$  \*\*  $p \leq 0,001$ .

Através de uma análise de variância das razões N/D, podemos constatar que existem diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre os valores médios obtidos para os quatro grupos de tratamento (Tabela 4.13). O Grupo 1 é composto por N/D basais obtidas em doentes com LTG e um indutor (CBZ, FB, FT ou 2 IND), pelo que foi possível definir subgrupos, categorizando-os com base no tipo de indutor. Estes resultados foram também sujeitos a análise de variância (ANOVA), no entanto, não foi possível obter diferenças significativas entre os subgrupos de indutores (Tabela 4.13). Este facto pode estar relacionado com o número reduzido de valores/indivíduos envolvidos nesta comparação. Os resultados da comparação através do tipo de indutor presente (CBZ, FB ou FT) no Grupo 3 foram semelhantes (Tabela 4.13).

Não se verificaram diferenças significativas entre os valores observados para cada grupo de doentes, na presença de outros AEs (clobazam [CLB], clonazepam [CLZ], vigabatrina [VGB], gabapentina [GBP], tiagabina [TGB], topiramato [TPM] e levetiracetam [LEV]), sobre os quais não está referida na literatura qualquer acção indutora ou inibidora do metabolismo da LTG (Tabela 4.14).



**Figura 4.6.** Relação entre o nível sérico basal de lamotrigina (mg/L) e a respectiva dose diária (mg/kg) observada no total de doentes<sup>a)</sup> e sua distribuição de acordo com o grupo de doentes definidos com base na co-medicação<sup>b)</sup> (n=128) [Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO, sendo que LTG=Lamotrigina, IND=Indutores do metabolismo, VPA=Ácido valpróico, e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo)].

**Tabela 4.13.** Estudo da razão nível sérico (N) vs. dose (D) da lamotrigina: influência do tipo de medicação concomitante.

Grupo	n	Razão N/D (M±DP)	Valor de p
Total	128	1,44±1,29	-
Comparação dos grupos de tratamento:			p<0,05
Grupo 1	56	0,43±0,22	
Grupo 2	37	3,13±0,97	
Grupo 3	21	1,49±0,59	
Grupo 4	14	0,97±0,49	
Comparação do tipo de indutor presente no grupo 1:			NS
CBZ	41	0,46±0,19	
FB	3	0,24±0,27	
FT	3	0,53±0,33	
2 IND	9	0,33±0,26	
Comparação do tipo de indutor presente no grupo 3:			NS
CBZ	9	1,21±0,58	
FB	9	1,64±0,51	
FT	3	1,89±0,60	

M±DP=Média±Desvio-Padrão; n=Número de determinações; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; LTG=Lamotrigina; IND=Indutores do metabolismo; 2 IND= Presença de mais do que um indutor, VPA=Ácido valpróico; ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo); p≤0,05 para todos os grupos; NS=Diferença não significativa.

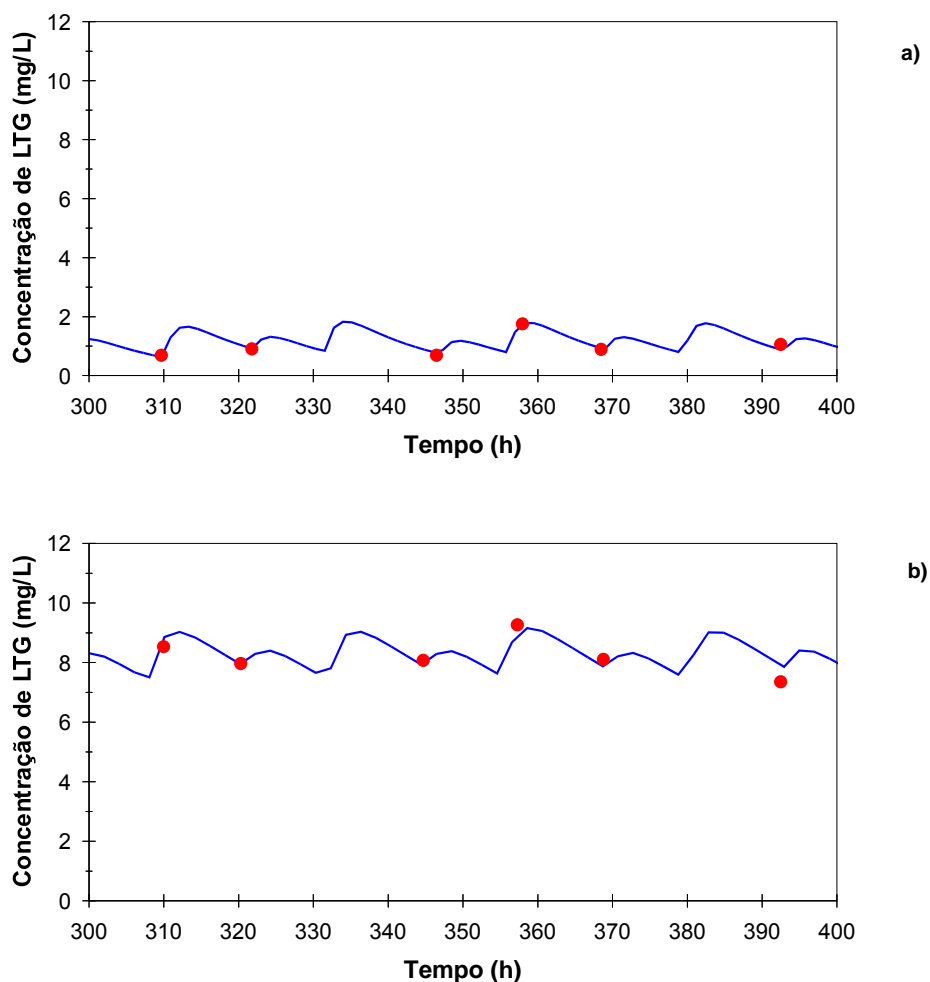
**Tabela 4.14.** Estudo da razão nível sérico (N) vs. dose (D) da lamotrigina: efeito da presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG.

Grupo de tratamento	Subgrupo	n	Razão N/D (M±DP)	Valor de p
Grupo 1	CBZ	20	0,52±0,19	NS
	CBZ+AE <sup>a</sup>	21	0,40±0,19	
Grupo 2	VPA	20	3,05±0,96	NS
	VPA+AE <sup>a</sup>	17	3,21±1,01	
Grupo 3	VPA+IND	13	1,53±0,61	NS
	VPA+IND+AE <sup>a</sup>	8	1,43±0,59	
Grupo 4	ZERO	4	0,94±0,87	NS
	ZERO+AE <sup>a</sup>	10	0,99±0,38	

M±DP=Média±Desvio-Padrão; n=Número de determinações; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; LTG=Lamotrigina; IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo); <sup>a</sup>CLB, CLZ, VGB, GBP, TGB, TPM e LEV; p≤0,05; NS=Diferença não significativa.

### 4.3.2. Estudo farmacocinético

Os parâmetros cinéticos de LTG foram determinados para cada um dos doentes envolvidos no estudo, através da metodologia descrita anteriormente, encontrando-se discriminados na Tabela 4.15. Na Figura 4.7 podemos observar o perfil de concentrações de LTG observado em dois doentes medicados com a mesma dose de LTG (150 mg/dia), mas com diferentes associações medicamentosas (LTG+CBZ e LTG+VPA).



**Figura 4.7.** Perfil de concentrações de LTG obtidas em dois doentes submetidos a 150 mg/dia de LTG (50+0+100). Os doentes nº 34<sup>a)</sup> e nº 37<sup>b)</sup> apresentam a seguinte medicação concomitante (mg), respectivamente: CBZ (400+0+400) e VPA (500+500+500+300); (●)=Concentrações observadas; (—)=Concentrações previstas.

**Tabela 4.15.** Parâmetros farmacocinéticos individuais de LTG (n=93).

Código do doente	Parâmetros					
	Vd/F		$k_a$	$k_e$	$t_{1/2}$	CL
	(L)	(L/kg)	( $h^{-1}$ )	( $h^{-1}$ )	(h)	(L/h/kg)
2	44,0	0,80	0,37	0,015	46,4	0,012
6	47,6	0,66	0,67	0,0160	43,4	0,011
8	61,7	1,03	0,91	0,036	19,2	0,037
9	68,7	1,23	1,30	0,019	36,5	0,023
10	41,1	0,55	2,52	0,035	19,6	0,019
11	65,2	1,00	0,15	0,056	12,5	0,056
12	48,5	0,73	0,53	0,0173	40,0	0,013
13	49,3	0,89	0,79	0,050	13,8	0,045
14	66,7	0,84	1,22	0,0117	59,2	0,010
15	42,3	0,48	0,72	0,0180	38,5	0,009
16	61,0	0,70	0,02	0,0203	34,1	0,014
17	74,2	1,06	1,02	0,065	10,6	0,069
19	65,3	1,24	4,00	0,0347	20,0	0,043
20	37,3	0,64	0,27	0,101	6,8	0,065
21	64,9	1,03	3,32	0,077	9,0	0,079
22	49,7	0,93	1,68	0,028	25,0	0,026
23	39,9	0,72	1,29	0,0154	45,1	0,011
24	37,7	0,55	0,54	0,130	5,3	0,071
25	52,6	0,88	1,45	0,051	13,5	0,045
26	48,0	0,62	1,07	0,027	26,0	0,017
28	47,9	0,75	1,36	0,0279	24,8	0,021
29	70,0	1,04	0,73	0,048	14,4	0,050
31	87,6	1,25	4,23	0,103	6,7	0,129
33	60,1	0,86	2,71	0,0099	70,0	0,009
34	64,1	1,10	0,72	0,081	8,6	0,089
36	43,7	0,86	1,33	0,015	45,7	0,013
37	39,5	0,68	0,58	0,0190	36,5	0,013
38	39,4	0,72	1,15	0,0238	29,2	0,017
39	88,4	1,37	1,60	0,0141	49,1	0,019
40	53,1	0,68	3,93	0,033	21,2	0,022
44	35,2	0,65	1,45	0,018	38,3	0,012
46	45,8	0,68	0,13	0,098	7,0	0,067

Tabela 4.15. Parâmetros farmacocinéticos individuais de LTG (n=93) (cont.).

Código do doente	Parâmetros					
	Vd/F		$k_a$	$k_e$	$t_{1/2}$	CL
	(L)	(L/kg)	(h <sup>-1</sup> )	(h <sup>-1</sup> )	(h)	(L/h/kg)
50	99,0	1,41	1,56	0,0156	44,4	0,022
54	69,3	0,99	4,82	0,0143	48,3	0,014
56	25,6	0,62	0,98	0,0183	37,9	0,011
58	35,1	0,41	2,70	0,0206	33,6	0,008
59	79,3	1,37	1,95	0,025	27,8	0,034
60	27,4	0,56	4,85	0,0246	28,2	0,014
61	70,9	1,30	1,30	0,0227	30,5	0,030
62	44,0	0,88	0,59	0,0311	22,3	0,027
63	89,9	1,30	1,28	0,085	8,2	0,110
64	71,4	1,29	4,75	0,0147	47,3	0,019
65	47,49	0,53	0,10	0,095	7,3	0,050
66	102,5	1,35	0,93	0,044	15,9	0,059
67	57,4	0,84	0,17	0,145	4,8	0,123
69	79,9	1,26	1,32	0,048	14,6	0,060
70	45,4	0,95	1,13	0,0571	12,1	0,054
71	56,1	0,80	1,23	0,076	9,2	0,061
72	85,2	1,13	0,82	0,016	42,9	0,018
74	81,3	1,02	0,27	0,067	10,4	0,068
75	33,5	0,49	3,75	0,099	7,0	0,048
76	64,2	1,12	0,57	0,074	9,3	0,083
77	68,2	0,73	0,21	0,0163	42,4	0,012
78	66,9	0,63	0,34	0,096	7,2	0,060
79	73,1	1,62	4,28	0,0321	21,6	0,052
80	61,1	0,73	0,70	0,073	9,5	0,053
81	46,3	0,86	1,86	0,050	13,9	0,043
86	46,3	0,67	2,02	0,050	14,0	0,033
88	99,8	1,07	1,47	0,040	17,1	0,043
89	75,1	0,80	1,30	0,0132	52,4	0,011
92	77,6	1,31	0,26	0,053	13,0	0,070
93	77,2	0,98	1,13	0,0095	73,1	0,009
94	95,1	1,38	1,33	0,059	11,7	0,082
95	70,8	0,88	0,16	0,086	8,0	0,076

Tabela 4.15. Parâmetros farmacocinéticos individuais de LTG (n=93) (cont.).

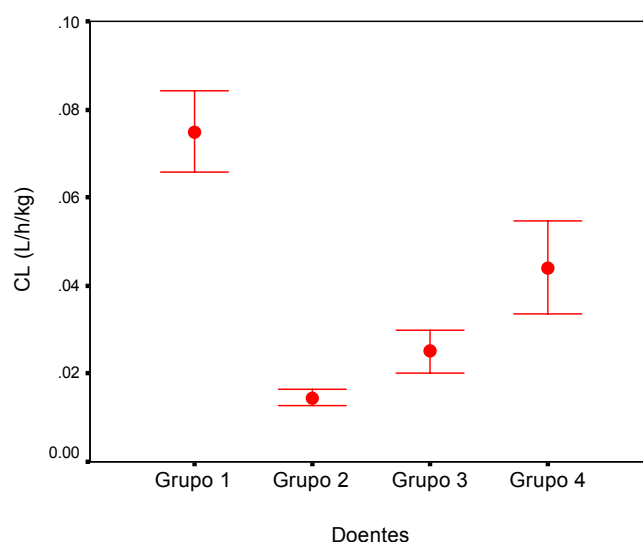
Código do doente	Parâmetros					
	Vd/F		$k_a$	$k_e$	$t_{1/2}$	CL
	(L)	(L/kg)	(h <sup>-1</sup> )	(h <sup>-1</sup> )	(h)	(L/h/kg)
96	50,7	0,63	1,00	0,0187	37,1	0,012
97	85,4	1,38	3,25	0,019	36,8	0,026
98	75,8	1,52	0,99	0,084	8,2	0,127
99	106,8	1,37	0,10	0,035	19,8	0,048
100	70,9	1,27	1,29	0,0161	42,9	0,020
102	77,9	1,18	4,25	0,0731	9,5	0,086
104	49,9	0,68	1,37	0,085	8,2	0,057
105	27,8	0,59	1,25	0,0790	8,8	0,047
106	56,8	0,85	1,62	0,0211	32,8	0,018
108	80,2	0,76	1,31	0,094	7,4	0,072
109	105,2	1,35	0,22	0,018	39,0	0,024
110	82,7	1,50	3,11	0,051	13,6	0,077
111	43,9	0,89	1,79	0,127	5,4	0,114
112	38,5	0,55	1,37	0,056	12,3	0,031
113	29,3	0,56	1,26	0,103	6,7	0,058
114	82,7	0,90	0,80	0,0191	36,3	0,017
115	66,9	0,73	1,26	0,059	11,8	0,043
116	67,6	1,07	1,41	0,077	9,0	0,082
117	52,1	0,97	0,17	0,0567	12,2	0,055
119	83,0	1,32	1,31	0,083	8,4	0,109
121	62,7	1,05	4,89	0,0208	33,3	0,022
122	97,6	1,22	0,10	0,094	7,3	0,115
123	78,3	1,51	2,07	0,074	9,4	0,111
124	98,1	1,31	1,31	0,0190	36,5	0,025
125	26,6	0,38	1,27	0,067	10,3	0,025
126	80,0	1,07	0,50	0,022	31,4	0,024
127	97,4	0,99	1,31	0,041	16,8	0,041
129	107,6	1,31	1,07	0,035	19,8	0,046
133	84,3	1,11	0,16	0,138	5,0	0,153

Os valores médios e respectivas medidas de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos obtidos para cada um dos 4 grupos de doentes podem ser observados na Tabela 4.16. Os valores de *clearance* (médias e IC 95%) de LTG estimados para os 4 grupos podem ser visualizados na Figura 4.8.

**Tabela 4.16.** Resumo dos parâmetros cinéticos de lamotrigina obtidos nos quatro grupos definidos com base na co-medicação (n=90).

Parâmetros	Grupo de tratamento				Todos os doentes
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	
Doentes (n)	41	28	14	7	90
Conc. (n)	260	183	79	38	562
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	1,28±1,09	1,67±1,44	1,55±1,06	1,82±1,64	1,49±1,24
Vd/F (L/kg)	1,02±0,29	0,86±0,27	0,90±0,31	1,08±0,34	0,96±0,30
$t_{1/2}$ (h)	10,5±4,5	42,4±11,2	26,7±10,7	18,2±7,6	23,5±16,2
Cl (L/h/kg)	0,075±0,029*	0,014±0,005*	0,025±0,008*	0,044±0,011*	0,046±0,034

Média±Desvio-Padrão; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo); \* $p \leq 0,05$  (diferenças estatísticas detectadas entre todos os grupos).



**Figura 4.8.** Valores de *clearance* de lamotrigina estimados para os 4 grupos de doentes definidos com base na co-medicação. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores observados;  $p \leq 0,05$  para as diferenças encontradas entre todos os grupos; n=90 [Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; sendo que LTG=Lamotrigina; IND=Indutores; VPA=Ácido valpróico; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG (à data do estudo)].



### 4.3.3. Avaliação da capacidade preditiva

Com base num conjunto de parâmetros cinéticos (os quais designamos por métodos) é possível prever concentrações *a priori*. A avaliação da capacidade preditiva demonstrada por estes métodos constitui um exercício meritório de validação desse conjunto de parâmetros. O seu objectivo é caracterizar esses métodos quanto à sua exactidão e precisão por forma a garantir a sua fiabilidade na eventual aplicação à prática clínica da população de doentes a que se refere. Para tal, os parâmetros calculados no estudo anterior (Ponto 2 deste Capítulo), constituídos em métodos P1 e P2, serviram de base ao cálculo das concentrações de LTG (concentrações previstas) que se encontram discriminadas na Tabela 4.17.

**Tabela 4.17.** Concentrações séricas de LTG observadas e previstas pelos métodos P1 e P2.

Código do doente	Data	Hora	Concentração Observada (mg/L)	Concentração Prevista (mg/L)	
				P1	P2
1	10-Set-98	08:40	3,12	1,20	2,51
1	11-Set-98	08:40	2,68	0,68	1,84
3	05-Out-98	21:30	10,61	3,41	9,63
3	06-Out-98	09:30	8,54	1,91	8,11
3	07-Out-98	08:30	6,17	2,04	8,24
4	04-Set-98	09:40	6,11	1,84	3,27
5	07-Out-98	19:40	5,96	3,43	5,63
5	08-Out-98	08:32	4,84	1,91	4,11
7	20-Out-98	08:42	1,21	1,24	0,54
7	21-Out-98	08:25	1,18	1,25	0,54
7	22-Out-98	09:00	1,04	1,21	0,52
18	19-Fev-99	08:35	7,40	1,76	6,73
32	12-Nov-99	08:30	11,43	2,33	8,57
35	17-Dez-99	08:45	0,96	0,75	1,72
42	04-Set-00	08:30	1,92	5,38	2,64
42	07-Set-00	08:30	2,45	5,38	2,64
43	25-Set-00	11:30	4,72	3,88	2,63
45	11-Out-00	11:15	1,59	2,65	1,68
47	19-Out-00	09:00	5,69	1,80	6,38

P1=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas na totalidade dos doentes (n=90);

P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).

**Tabela 4.17.** Concentrações séricas de LTG observadas e previstas pelos métodos P1 e P2 (cont.).

Código do doente	Data	Hora	Concentração Observada (mg/L)	Concentração Prevista (mg/L)	
				P1	P2
48	13-Nov-00	11:30	8,66	9,45	9,85
48	14-Nov-00	08:45	8,21	6,02	6,40
48	15-Nov-00	08:30	4,90	5,82	6,17
52	02-Jan-01	08:30	7,94	1,19	4,74
53	17-Jan-01	08:30	0,32	0,24	0,30
53	18-Jan-01	08:20	0,53	0,32	0,46
53	19-Jan-01	09:00	0,29	0,10	0,24
55	04-Fev-01	09:00	0,42	0,69	0,74
55	07-Fev-01	21:30	0,23	0,26	0,29
55	08-Fev-01	08:30	0,10	0,15	0,17
57	12-Mar-01	17:40	6,12	5,05	9,81
57	13-Mar-01	08:30	5,30	4,28	9,03
57	14-Mar-01	08:45	5,82	4,23	8,97
73	19-Dez-01	09:00	6,51	1,15	3,95
82	19-Nov-02	08:30	0,10	0,45	0,47
82	19-Nov-02	22:15	0,30	0,72	0,74
82	20-Nov-02	08:30	0,10	0,45	0,47
87	10-Mar-03	08:30	3,80	3,17	3,37
87	11-Mar-03	08:30	4,90	3,20	3,39
87	12-Mar-03	08:30	3,50	3,20	3,40
91	06-Abr-03	08:40	0,27	0,92	0,63
91	07-Abr-03	08:40	0,91	1,72	0,98
103	15-Out-03	08:30	9,24	4,11	4,34
103	17-Out-03	08:30	7,64	4,11	4,34
103	20-Out-03	08:30	9,24	4,11	4,34
107	12-Dez-03	09:00	4,19	1,97	8,02
118	13-Mar-04	08:35	4,10	1,52	5,20
118	14-Mar-04	08:35	4,33	1,52	5,20
118	15-Mar-04	08:35	4,41	1,52	5,20
120	19-Mar-04	07:40	3,15	0,24	0,10

P1=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas na totalidade dos doentes (n=90);

P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).

**Tabela 4.17.** Concentrações séricas de LTG observadas e previstas pelos métodos P1 e P2 (cont.).

Código do doente	Data	Hora	Concentração Observada (mg/L)	Concentração Prevista (mg/L)	
				P1	P2
130	01-Out-04	08:30	3,78	3,26	2,39
131	03-Nov-04	13:30	1,53	3,64	2,28
131	04-Nov-04	08:30	0,37	1,45	0,51
131	06-Nov-04	08:40	0,51	1,24	0,88
132	07-Nov-04	19:00	2,40	4,68	2,52
134	14-Nov-04	18:00	0,36	0,94	0,98
135	21-Nov-04	18:30	3,28	0,48	2,29
135	23-Nov-04	08:30	2,43	0,73	2,59
136	13-Dez-04	13:00	8,13	7,54	7,85
137	28-Nov-04	19:00	2,86	7,73	4,43
137	05-Dez-04	09:30	1,94	5,28	2,72
138	10-Jan-05	14:30	2,18	5,25	3,25
138	17-Jan-05	08:30	4,15	4,79	3,33
139	23-Jan-05	08:30	0,52	4,14	2,13
139	24-Jan-05	08:30	1,52	4,14	2,13
140	14-Fev-05	12:00	0,25	2,26	1,00
141	28-Mar-05	14:00	1,43	3,50	2,20
141	03-Abr-05	08:30	0,34	1,76	1,08
142	10-Abr-05	08:30	0,39	2,31	1,53
142	11-Abr-05	09:00	0,63	3,46	1,99
144	09-Mai-05	08:30	1,36	1,86	3,99
145	02-Mai-05	13:00	1,17	0,73	1,16
146	09-Mai-05	14:30	11,3	3,36	16,44
146	22-Mai-05	08:30	7,54	4,80	7,28
147	06-Jun-05	13:20	5,01	1,70	5,29
147	11-Jun-05	08:30	2,40	1,00	3,34
147	12-Jun-05	08:30	2,42	1,13	3,76
148	19-Jun-05	19:45	1,47	0,51	0,33

P1=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas na totalidade dos doentes (n=90);

P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).

A avaliação da capacidade preditiva absoluta encontra-se retratada nos valores de EM, EQM e REQM das concentrações e respectivos intervalos de confiança de 95% para os dois métodos avaliados na Tabela 4.18.

**Tabela 4.18.** Capacidade preditiva absoluta exibida pelos métodos P1 e P2; (n=77).

Métodos	EM (mg/L) Média (IC <sub>95%</sub> )	EQM (mg/L) <sup>2</sup> Média (IC <sub>95%</sub> )	REQM (mg/L)
P1	-0,98 (-1,63 ; -0,32)*	9,01 (5,56 ; 12,47)	3,00
P2	0,05 (-0,35 ; 0,45)	3,05 (1,76 ; 4,33)	1,75

EM=Erro Médio de predição; EQM=Erro Quadrado Médio de Predição; REQM=Raiz do Erro Quadrado Médio de Predição; IC<sub>95%</sub>=Intervalo de confiança de 95%; n=Número de determinações séricas; \*p≤0,05 (significativamente diferente de zero, pois o intervalo de confiança de 95% não inclui o zero).

P1=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas na totalidade dos doentes (n=90);

P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).

Verificámos que o conjunto de parâmetros que demonstrou o melhor desempenho foi o designado por método P2, para o qual se obteve o valor de EM mais baixo (0,05 mg/L), sugerindo que se trata do método mais exacto (cujo valor não difere significativamente de zero, ou seja, não existem diferenças significativas entre as concentrações observadas e as previstas por este método). O método P2 demonstrou também ser o mais preciso, como sugere a análise dos valores de EQM obtidos. O método P1 apresentou uma ligeira tendência para subestimar os valores (-0,98 mg/L). A avaliação conjunta da exactidão e precisão reflecte a mesma tendência, com o valor mais baixo de REQM a ser atribuído ao método P2 (1,75 vs. 3,00 mg/L). Relembramos que o método P2 difere de P1 por ter em consideração a influência da co-medicação no comportamento cinético da LTG.

Seguidamente fomos comparar os dois métodos através da mesma abordagem, avaliando desta vez a capacidade preditiva relativa (Tabela 4.19).

**Tabela 4.19.** Análise comparativa da exactidão (EM) e precisão (EQM) exibida pelos métodos P1 e P2; (n=77).

	P1 vs. P2	
	Média	IC <sub>95%</sub>
$\Delta$ EM (mg/L)	1,03	(0,40 ; 1,66)*
$\Delta$ EQM (mg/L) <sup>2</sup>	5,97	(2,88 ; 9,05)*

EM=Erro Médio de predição; EQM=Erro Quadrado Médio de Predição; IC<sub>95%</sub>=Intervalo de confiança de 95%; n=Número de determinações séricas; \*p≤0,05 (significativamente diferente de zero, pois o intervalo de confiança de 95% não inclui o zero).

P1=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas na totalidade dos doentes (n=90); P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).

Nesta comparação foi possível encontrar diferenças significativas nos valores de exactidão ( $p \leq 0,05$ ) e precisão ( $p \leq 0,001$ ) entre os dois métodos. A diferença encontrada foi de 1,03 mg/L para o EM e 5,97 mg/L para o EQM; os respectivos intervalos de confiança de 95% indicam que este valor é significativamente diferente de zero.

Assim, P2 apresenta-se como o método mais exacto e preciso, sugerindo que o método utilizado para prever concentrações de LTG apresenta um melhor desempenho se tiver em consideração a co-medicação presente nos regimes terapêuticos de cada doente.

#### 4.3.3.1. Análise comparativa com conjuntos de parâmetros obtidos de estudos prévios

O passo seguinte teve como objectivo avaliar a capacidade preditiva de P2, que se definiu na alínea anterior como o mais exacto e preciso (e por isso utilizado aqui como referência), face a outros possíveis métodos, estabelecidos com base em conjuntos de parâmetros cinéticos obtidos em estudos previamente publicados por outros autores (tendo sido constituídos 4 métodos, designados por M1 a M4), pois só assim será possível estabelecer inequivocamente qual o mais vantajoso na prática clínica.

A capacidade preditiva absoluta apresentada por estes 4 métodos encontra-se resumida nos seus valores médios e respectivos intervalos de confiança de 95% na Tabela 4.20.

**Tabela 4.20.** Capacidade preditiva absoluta exibida pelos métodos M1 a M4; (n=77).

Parâmetro	Métodos			
	Média (IC <sub>95%</sub> )			
	1	2	3	4
<b>EM</b> (mg/L)	-0,99 (-1,57; -0,41) *	-1,74 (-2,35; -1,13) *	0,39 (-0,27; 1,06)	-2,17 (-2,78; -1,55) *
<b>EQM</b> (mg/L) <sup>2</sup>	7,42 (4,89; 9,96)	10,24 (6,20; 14,29)	8,52 (5,33; 11,71)	11,93 (7,31; 16,55)
<b>REQM</b> (mg/L)	2,72	3,20	2,92	3,45

EM=Erro Médio de predição; EQM=Erro Quadrado Médio de Predição; REQM=Raiz do Erro Quadrado Médio de Predição; IC<sub>95%</sub>=Intervalo de confiança de 95%; n=Número de determinações séricas; \*p≤0,05 (significativamente diferente de zero, pois o intervalo de confiança de 95% não inclui o zero).

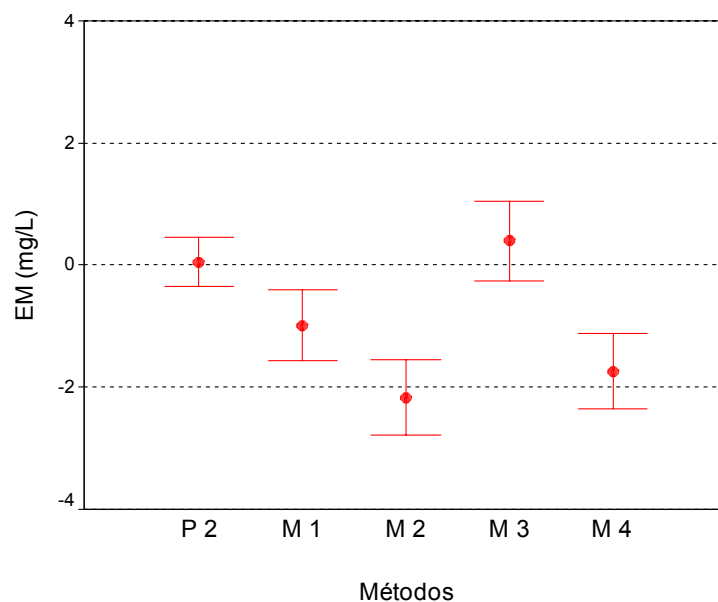
A análise comparativa destes 4 métodos relativamente a P2 está representada nos valores da Tabela 4.21. O método P2 apresentou os valores mais baixos de EM. O Método 3, baseado num estudo populacional relativamente recente (Chan *et al.*, 2001), manifestou igualmente um bom desempenho no que respeita à exactidão, o mesmo não acontecendo relativamente à precisão, facto que podemos facilmente visualizar nas Figuras 4.9 e 4.10.

**Tabela 4.21.** Capacidade preditiva relativa: análise comparativa da exactidão (EM) e precisão (EQM); n=77

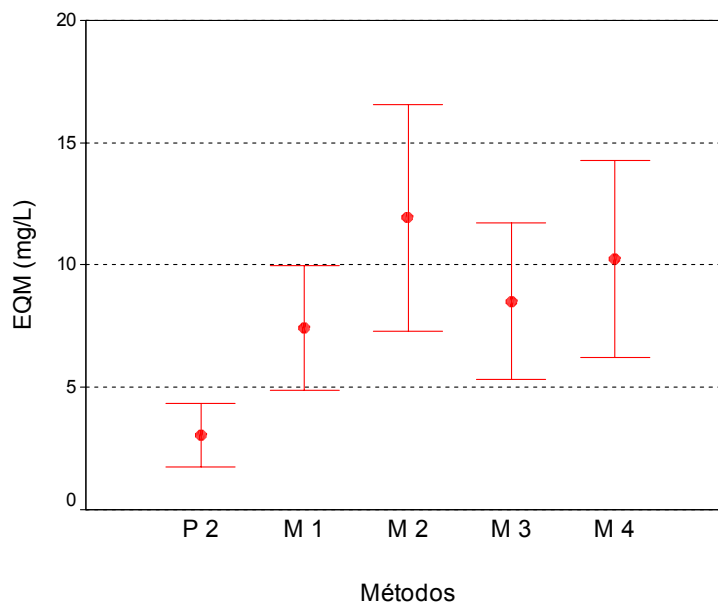
Parâmetro	Métodos baseados em estudos prévios vs. P2			
	Média (IC <sub>95%</sub> )			
	1	2	3	4
<b>ΔEM</b> (mg/L)	1,04 (0,46; 1,62)*	1,79 (1,19; 2,39) *	-0,34 (-0,97; 0,28)	2,22 (1,61; 2,83) *
<b>ΔEQM</b> (mg/L) <sup>2</sup>	-4,38 (-6,48; -2,28)*	-7,20 (-10,77; -3,63)*	-5,48 (-8,75; -2,20)*	-8,88 (-12,83; -4,94)*

EM=Erro Médio de predição; EQM=Erro Quadrado Médio de Predição; REQM=Raiz do Erro Quadrado Médio de Predição; IC<sub>95%</sub>=Intervalo de confiança de 95%; n=Número de determinações séricas; \*p≤0,05 (significativamente diferente de zero, pois o intervalo de confiança de 95% não inclui o zero).

P2=Conjunto de parâmetros estabelecidos com base nas estimadas obtidas para cada um dos grupos (Tabela 4.16).



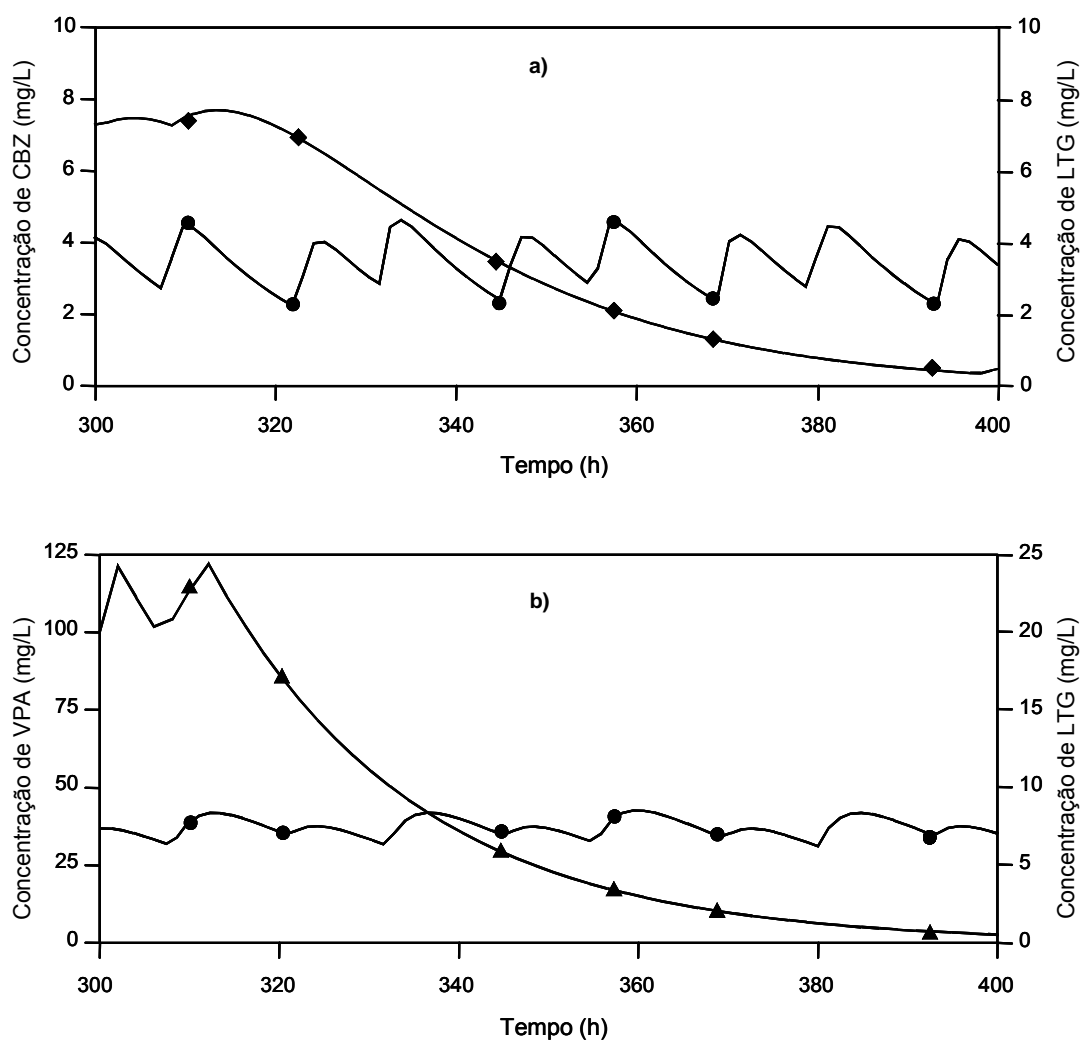
**Figura 4.9.** Exactidão exibida pelos métodos estabelecidos com base em dados da população portuguesa (P2) e em estudos prévios (M1 a M4). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores observados.



**Figura 4.10.** Precisão exibida pelos métodos estabelecidos com base em dados da população portuguesa (P2) e em estudos prévios (M1 a M4). As barras representam o intervalo de confiança a 95% da média dos valores observados.

#### 4.3.4. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG

Na figura seguinte podemos visualizar os perfis das concentrações séricas de LTG, CBZ e VPA observados em dois doentes pertencentes à nossa amostra (Figura 4.11).



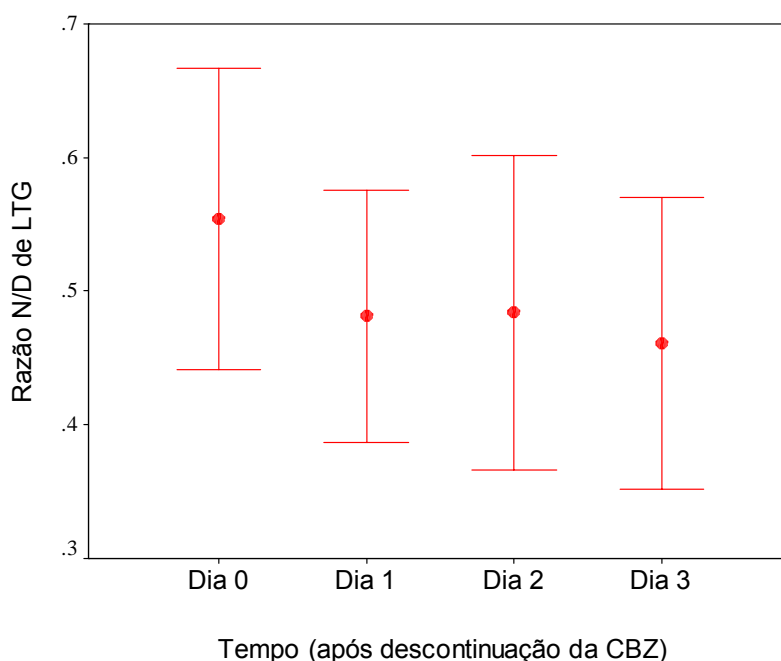
**Figura 4.11.** Perfil de concentrações de LTG (●), CBZ (◆) e VPA (▲) obtido durante o internamento do doente nº 17<sup>a</sup>) e do doente nº 37<sup>b</sup>). Regime de dosificação (mg) do doente nº 17: LTG (200+0+200) e CBZ (600+200+600); última dose de CBZ administrada às 20:00 horas do 1º dia; retoma às 14:30 horas do 5º dia de internamento. Regime de dosificação (mg) do doente nº 37: LTG (50+0+100) e VPA (500+500 mg+500+300); última dose de VPA administrada às 23:00 horas do 1º dia; retoma a medicação às 09:00 horas do 7º dia de internamento.



#### 4.3.4.1. Efeito da suspensão de CBZ

O efeito da suspensão da CBZ sobre as concentrações de LTG foi avaliado através da razão N/D durante 4 dias consecutivos.

Conhecido que é o efeito indutor da CBZ, é possível que, nos doentes que se encontram medicados com a associação LTG e CBZ, esse efeito de indução sobre as enzimas deixe de se fazer sentir quando a administração da CBZ é interrompida (de acordo com o protocolo de precipitação de crises), traduzindo-se na diminuição da depuração da LTG, com o consequente aumento das concentrações séricas deste fármaco. O eventual aumento das concentrações de LTG dever-se-ia reflectir de forma inversamente proporcional nas razões N/D para a LTG. A Figura 4.12 permite-nos visualizar os valores médios de N/D de LTG e respectivos intervalos de confiança (95%), nos primeiros 4 dias após a suspensão de CBZ.



**Figura 4.12.** Estudo nível-dose (Razão N/D) da lamotrigina após a descontinuação terapêutica da carbamazepina (Dia 0) nos doentes do Grupo I [LTG+CBZ]. As barras representam o intervalo de confiança (95%) das respectivas médias;  $p > 0,05$  para todos os grupos (total de 27 doentes avaliados) [N=Nível sérico (mg/L); D=Dose (mg/kg); LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina].

A análise dos 4 dias consecutivos que se seguiram à suspensão de CBZ não forneceu qualquer indicação sobre o previsível aumento das concentrações de LTG e, por conseguinte, sobre as razões N/D deste fármaco.

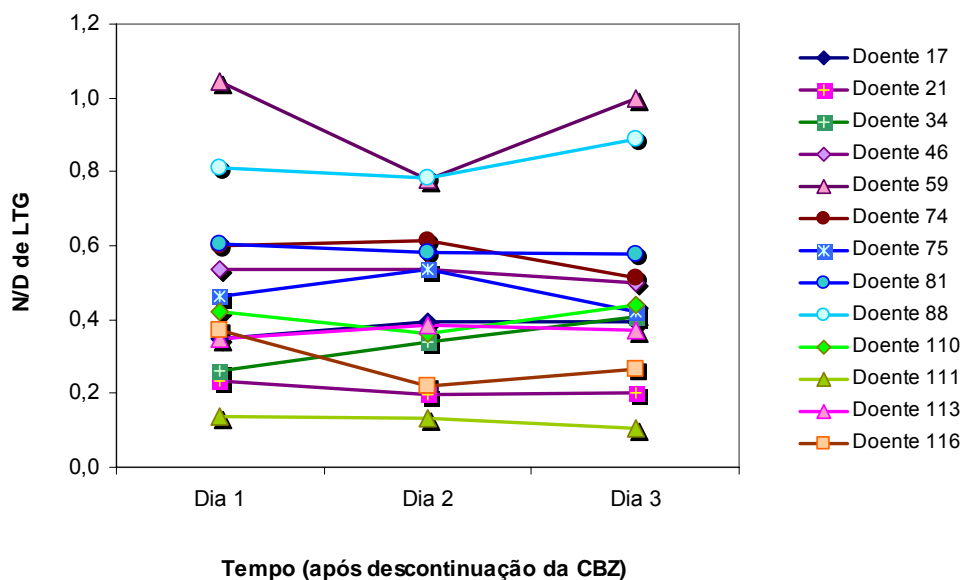
A análise de variância (ANOVA) dos valores de N/D obtidos para cada um dos dias (Dia 0 ao Dia 3) revelou a ausência de diferenças significativas entre eles (Tabela 4.22).

**Tabela 4.22.** Comparação dos níveis séricos (N) de LTG (mg/L) normalizados pela dose (D) diária (mg/kg) após suspensão da carbamazepina (número total de doentes=27).

Dias Após suspensão de CBZ	Razão N/D de LTG	
	M±DP	n
Dia 0	0,54±0,24	17
Dia 1	0,46±0,22	21
Dia 2	0,48±0,28	19
Dia 3	0,43±0,23	19
ANOVA	NS	-

M±DP=Média±Desvio-Padrão; LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina; n=Número total de determinações de LTG em cada um dos períodos de estudo; NS=Diferença não significativa.

A evolução das concentrações normalizadas de LTG apresentadas por 13 doentes que possuem informação completa relativamente aos 3 dias consecutivos após início da suspensão da CBZ (Dias 1-3) pode ser observada na Figura 4.13. Importa sublinhar que a comparação dos Dia 2 e Dia 3 com o Dia 1 não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos testados (teste *t*-Student para indivíduos emparelhados).

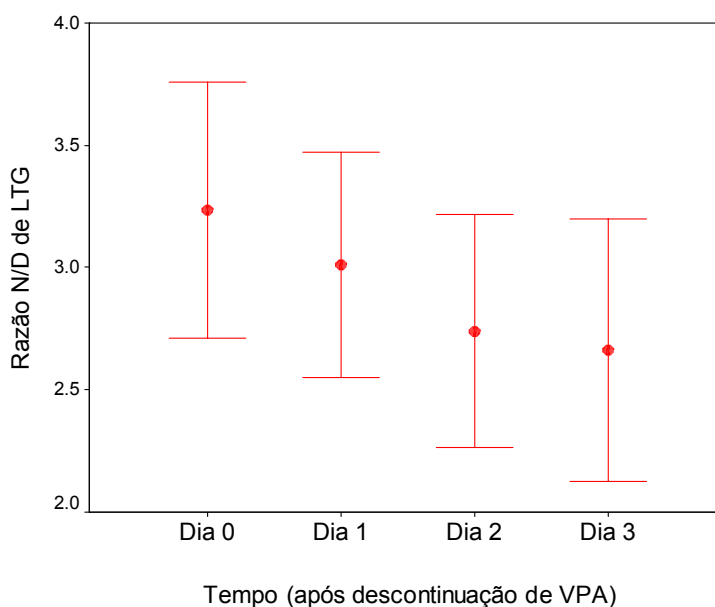


**Figura 4.13.** Evolução das concentrações (mg/L) de LTG normalizadas pela dose (mg/kg/dia), razão N/D, obtida nos primeiros três dias após suspensão da carbamazepina (CBZ), em 13 doentes do Grupo I [LTG+CBZ]; ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3.4.2. Efeito da suspensão de VPA

Após suspensão do VPA é esperada uma diminuição nas concentrações de LTG ao longo do período de internamento devido à previsível ausência de efeito inibidor provocado pela descontinuação terapêutica do VPA, pelo que, conseqüentemente é esperado também uma diminuição nas razões N/D de LTG. A avaliação das concentrações normalizadas, tal como foi descrito anteriormente, foi realizada para os 4 dias de estudo, ou seja, desde o Dia 0, correspondente ao primeiro dia de suspensão da medicação até ao Dia 3, correspondente ao quarto dia consecutivo sem medicação concomitante.

Procurou-se, então, averiguar a existência de diferenças entre as médias dos valores de N/D para os diferentes dias. A Figura 4.14 permite visualizar os valores médios de N/D para a LTG e respectivos intervalos de confiança (95%), nos primeiros 4 dias após a suspensão de VPA.



**Figura 4.14.** Estudo nível-dose (Razão N/D) da lamotrigina após a descontinuação terapêutica de ácido valpróico (Dia 0) nos doentes do Grupo II [LTG+VPA]. As barras representam o intervalo de confiança (95%) das respectivas médias;  $p > 0,05$  para todos os grupos (total de 22 doentes avaliados) [N=Nível sérico (mg/L); D=Dose (mg/kg); LTG=Lamotrigina; VPA=Ácido valpróico].

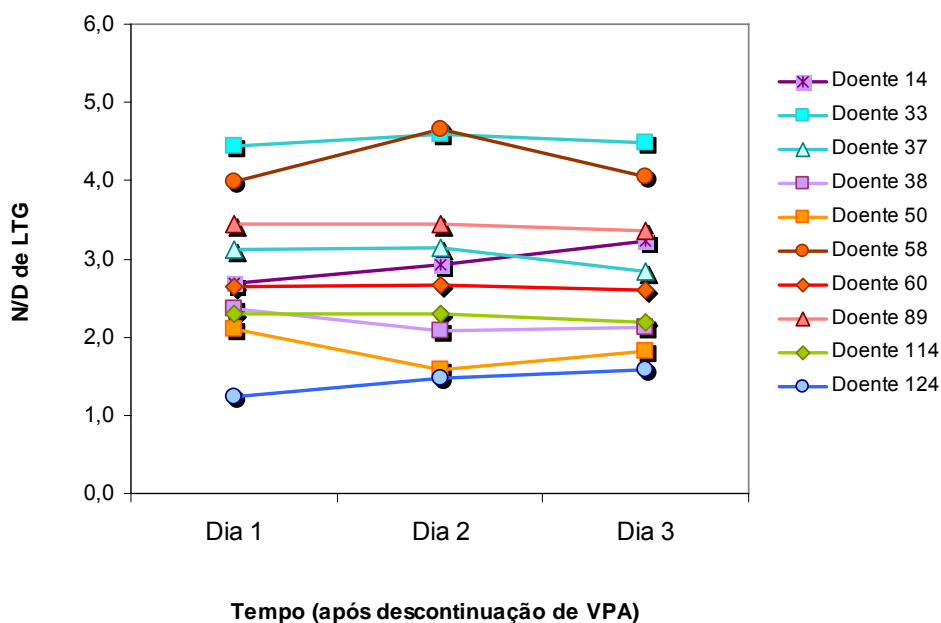
A análise de variância (ANOVA) dos valores de N/D obtidos para cada um dos dias (Dia 0 ao Dia 3) revelou a ausência de diferenças significativas entre eles. O resumo da análise pode ser observado na Tabela 4.23.

**Tabela 4.23.** Comparação dos níveis séricos (N) de LTG (mg/L) normalizados pela dose (D) diária (mg/kg) após suspensão do ácido valpróico (número total de doentes=22).

Dias Após suspensão de VPA	Razão N/D de LTG	
	M±DP	n
Dia 0	3,24±0,98	16
Dia 1	3,01±0,93	18
Dia 2	2,74±0,99	19
Dia 3	2,66±0,89	13
ANOVA	NS	-

M±DP=Média±Desvio-Padrão; LTG=Lamotrigina; VPA=Ácido valpróico; n=Número total de determinações de LTG em cada um dos períodos de estudo; NS=Diferença não significativa.

A evolução das concentrações normalizadas de LTG apresentadas por 10 doentes que possuem informação completa relativamente aos 3 dias consecutivos após início da suspensão do VPA (Dias 1-3) pode ser observada na Figura 4.15. Resta acrescentar que a comparação dos Dia 2 e Dia 3 com o Dia 1 não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos testados (teste *t*-Student para indivíduos emparelhados).



**Figura 4.15.** Evolução das concentrações (mg/L) de LTG normalizadas pela dose (mg/kg/dia), razão N/D, obtida nos primeiros três dias após suspensão do ácido valpróico (VPA), em 10 doentes do Grupo II [LTG+VPA]; ( $p > 0,05$ ).

## **4.4. DISCUSSÃO**

### **4.4.1. Estudo nível-dose basal**

O estudo das concentrações mínimas normalizadas pela dose (mg/kg/dia) permite avaliar a influência de factores como a idade ou a medicação concomitante, tendo sido já aplicado por alguns autores na avaliação do perfil cinético da LTG (May *et al.*, 1996; Bartoli *et al.*, 1997; Battino *et al.*, 1997; Armijo *et al.*, 1999).

Esta abordagem consistiu na avaliação dos níveis séricos de LTG no período basal, ou seja, antes de qualquer interrupção da terapêutica instituída, seja com LTG ou outro AE, em consequência da aplicação do protocolo de descontinuação. Com a realização deste estudo pretendeu-se sobretudo avaliar a influência das associações medicamentosas sobre as concentrações séricas de LTG, utilizando-se para tal, a primeira concentração mínima de cada doente, que se apresentava em estado de equilíbrio estacionário. Nesta primeira abordagem, recorreremos à totalidade dos doentes incluídos na amostra sob investigação, cujos dados foram restringidos apenas pelos critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Foi realmente notória a diferença observada nos quatro grupos de doentes, definidos com base nos fármacos associados à LTG (Figura 4.5). Estas diferenças explicam a elevada variabilidade evidenciada, desde logo, quando avaliámos a relação existente entre os níveis séricos e a respectiva dose diária (Figura 4.6).

Os resultados por nós obtidos apresentam-se concordantes relativamente a trabalhos realizados por outros autores (May *et al.*, 1996; Armijo *et al.*, 1999). Sabendo que existe uma elevada variabilidade nas concentrações séricas de LTG dos doentes medicados com este fármaco, e que essa variabilidade é passível de ser atribuída aos fármacos que lhe são associados, confirmou-se a necessidade de se conhecerem os parâmetros cinéticos da LTG na nossa população de doentes epilépticos.

### **4.4.2. Estudo farmacocinético**

A primeira abordagem dos dados obtidos no estudo cinético revelou que a eliminação se caracterizava por uma elevada variabilidade inter-individual (apresentando um coeficiente de variação superior a 70%). Esta variabilidade na eliminação da LTG observada nos 90 doentes estudados pode ser atribuída a possíveis diferenças na conjugação do fármaco com o ácido

glucurónico, relacionadas com diferenças genéticas na expressão das UGTs (Garnett, 1997), no entanto, a causa mais provável para este efeito será a de uma interação farmacocinética, já que é sabido que o metabolismo da LTG sofre influência de outros fármacos, antiepilépticos ou não. Após análise exaustiva da medicação concomitante logo verificámos a predominância de regimes politerapêuticos, facto que não é surpreendente se pensarmos que este fármaco está autorizado em Portugal desde 1994 para fins de terapêutica adjuvante e só muito recentemente foi indicado para monoterapia e outras patologias do foro psiquiátrico. Para além disso, esta elevada variabilidade foi também descrita num estudo relativamente recente realizado com 23 doentes. Neste estudo, é possível observar que apenas 4 doentes se encontravam em monoterapia (Lardizabal *et al.*, 2003).

Assim, para avaliar a influência exercida pela co-medicação sobre o metabolismo da LTG na nossa amostra, procedeu-se seguidamente à constituição de 4 de grupos, subdivididos com base no fármaco que se encontrava associado à LTG: (i) um grupo de doentes sujeitos a LTG e indutores enzimáticos (Grupo 1:LTG+IND); (ii) um grupo de doentes a tomar LTG e VPA (Grupo 2: LTG+VPA); (iii) um terceiro grupo sob influência conjunta de inibidores e indutores enzimáticos (Grupo 3: LTG+VPA+IND); e (iv) um quarto grupo onde foram incluídos os doentes que apesar de estarem a tomar outros AEs, nomeadamente fármacos ditos de nova geração (ex: topiramato e gabapentina), não tinham sido atribuídos a esses fármacos, até à data do estudo, qualquer propriedade de indução ou inibição do metabolismo da LTG (Grupo 4: LTG+ZERO).

Ao contrário dos estudos baseados apenas em concentrações séricas mínimas (“vales”) provenientes da rotina clínica que, por esse motivo, apenas permitiram a caracterização da fase de eliminação do fármaco, este estudo apresentou a vantagem de permitir uma completa caracterização da cinética da LTG devido ao tipo de amostragem implementado na Unidade de Epilepsia. Assim, para além das colheitas de rotina realizadas de forma a obter “vales”, foi também prevista a realização de 2 colheitas adicionais de forma a obter concentrações máximas (ou “picos”). Desta forma, para além do cálculo da constante de eliminação do fármaco ( $k_e$ ), foi também possível calcular o volume de distribuição ( $V_d/F$ ) e a constante de absorção ( $k_a$ ).

Os valores de volume de distribuição revelaram-se muito semelhantes aos valores determinados previamente por outros autores (Cohen *et al.*, 1987; Chan *et al.*, 2001; Lardizabal *et al.*, 2003). Para a constante de absorção ( $k_a$ ) obtivemos um valor médio de  $1,49 \text{ h}^{-1}$ , que se assemelha ao valor obtido no estudo populacional realizado por Grasela *et al.* (1999). Comparativamente, Hussein e Posner (1997) obtiveram valores mais elevados, na ordem de  $3,18 \text{ h}^{-1}$ , valor que, por sua vez, se assemelha ao obtido por Cohen *et al.* ( $3,57 \pm 5,15 \text{ h}^{-1}$ ) (Cohen

*et al.*, 1987), ao passo que, Jawad *et al.* (1987) referiram valores ainda mais elevados ( $6,16 \pm 6,64 \text{ h}^{-1}$ ).

A carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital e a primidona são potentes indutores do citocromo P450 (CYP), com actuação predominante nas subfamílias CYP2C e CYP3A, no entanto, a sua acção sobre a conjugação com o ácido glucurónico também se faz sentir por indução das UGTs (Riva *et al.*, 1996). No presente estudo, o Grupo 1 apresentou a taxa de eliminação mais elevada ( $t_{1/2} = 10,5 \pm 4,5 \text{ h}$ ), semelhante à obtida por Jawad *et al.* (1987) em 9 doentes sujeitos a AEs indutores do metabolismo. Assim sendo, neste grupo, a influência sobre o metabolismo da LTG poderá ser explicada pela acção que a CBZ exercerá sobre a glucuronidação. Para além disso, a *clearance* de LTG observada no Grupo 1 caracteriza-se também por um elevado coeficiente de variação, o que pode ser atribuído ao facto de neste grupo terem sido incluídos também os doentes que se encontravam sujeitos a mais do que um indutor enzimático. Na realidade, a caracterização do comportamento cinético associado à utilização concomitante de LTG e fármacos com capacidade indutora reveste-se de particular interesse, na medida em que a ocorrência de taxas mais elevadas de depuração de LTG podem traduzir-se na diminuição dos seus níveis séricos até valores negligenciáveis e, por conseguinte, na ausência da protecção anticonvulsivante por parte do fármaco. Por este motivo, a monitorização terapêutica dos níveis séricos de LTG pode desempenhar um papel importante no controlo das crises, sempre e quando esta se encontra acompanhada por fármacos indutores, nomeadamente pela CBZ, combinação que é actualmente bastante utilizada na abordagem de distúrbios psiquiátricos.

O Grupo 2 apresentou os valores mais elevados de semi-vida de eliminação ( $42,4 \pm 11,2 \text{ h}$ ). Estes resultados corroboram os obtidos por Yuen *et al.* (1992) em 6 voluntários. A existência de uma interacção sinérgica entre a LTG e o VPA, advogada por alguns autores (Pisani *et al.*, 1999), gerou um interesse acrescido sobre esta combinação terapêutica em doentes com epilepsia refractária. No entanto, esta associação tem sido igualmente associada a efeitos adversos com significado clínico, pois parece existir um maior risco destes doentes experimentarem o síndrome Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica. Por este motivo, os níveis elevados de LTG potencialmente tóxicos devem ser evitados, já que podem afectar gravemente uma terapêutica bem instituída. O fabricante fez desde logo as suas recomendações no sentido de reduzir a dosagem para cerca de 50%, com uma titulação lenta da LTG nos doentes sujeitos a estes dois agentes (Wong *et al.*, 1999). Não obstante, a utilização de doses baixas (1000 mg/dia) de VPA parecem ser suficientes para desencadear aumentos significativos nas concentrações séricas de LTG (Morris *et al.*, 2000), pois este fármaco parece ser inibido na



presença de doses e concentrações baixas de VPA (Gidal *et al.*, 2003). Dados recentes sugerem que na presença de VPA, a depuração de LTG diminui cerca de 60% (Weintraub *et al.*, 2005). Assim sendo, tendo em consideração a elevada variabilidade revelada pelos resultados por nós obtidos, tudo aponta para a conveniência de se proceder à monitorização das concentrações séricas de LTG mesmo quando doses recomendadas são adoptadas.

Os valores obtidos no Grupo 3 ( $t_{1/2}=26,7\pm 10,7$  h) apresentaram-se semelhantes aos obtidos Cohen *et al.* (1987) e por Jawad *et al.* (1987), nos seus estudos realizados em voluntários sãos e em doentes, respectivamente, simultaneamente sujeitos a VPA e um agente AE com propriedades indutoras. Estes resultados podem ser atribuídos à capacidade de cada um deles de contrariar o efeito indutor/inibidor, o que depende do agente farmacológico envolvido na interacção. Por exemplo, a fenitoína parece ter capacidade para compensar o efeito inibitório do VPA (May *et al.*, 1996). No entanto, no conjunto de doentes observado neste grupo, a CBZ e o FB são os principais fármacos associados à LTG e ao VPA [CBZ(n=5); FB(n=7); PR(n=1); FT(n=1)].

O Grupo 4 é constituído por doentes cujo regime terapêutico não compreende fármacos com propriedades indutoras ou inibidoras do metabolismo, à luz do conhecimento existente à data do estudo. Este grupo de doentes apresentou um valor de tempo de semi-vida mais baixo ( $t_{1/2}=18,2\pm 7,6$  h) do que o Grupo 3. É de salientar que foi possível confirmar a existência de diferença estatística entre as médias da depuração dos Grupos 3 e 4, apesar do número reduzido de doentes incluídos neste último grupo. Este resultado é interessante, pois sugere que a capacidade inibitória do VPA pode não ser completamente ultrapassada pelos agentes indutores presentes no caso do Grupo 3. Não foi possível, contudo, evidenciar diferenças atribuídas ao tipo de indutor (FB/PR vs. CBZ) neste grupo. No grupo 4, averiguamos também a possível influência do topiramato (n=3), no entanto, não obtivemos diferenças significativas entre os valores obtidos na presença e na ausência deste fármaco. De qualquer forma, o valor apresentado por este grupo é ligeiramente superior ao referido em caso de monoterapia (Hussein e Posner, 1997).

Em conclusão, tendo em consideração as diferentes capacidades metabólicas determinadas geneticamente e a concorrência de interacções, os nossos resultados sublinham a necessidade de utilizar a monitorização terapêutica dos AEs, através da determinação dos seus níveis séricos, pois permite a individualização da terapêutica e, portanto, a optimização terapêutica perante um cenário como este, caracterizado por elevada variabilidade na taxa de depuração.

#### **4.4.3. Avaliação da capacidade preditiva**

O conjunto de dados gerados no estudo cinético comentado na alínea anterior só poderá ser implementado na prática clínica, nos programas de monitorização de fármacos, após rigorosa validação, realizada com o objectivo de garantir a sua fiabilidade. Para além disso, é advogado que os dados cinéticos obtidos na população alvo são normalmente dotados de uma maior capacidade de prever concentrações *a priori*, sendo este, obviamente, um dos objectivos fulcrais desta investigação. Para tal, procedeu-se à avaliação da capacidade preditiva deste conjunto de parâmetros através da sua implementação num dos programas informáticos de Farmacocinética Clínica utilizado nos Serviços Farmacêuticos do nosso país - o PKS (Abbot Systems). Uma vez validados, estes resultados podem ser utilizados como informação cinética populacional, essencial para a individualização e consequente optimização da terapêutica.

Em primeiro lugar, esta validação foi realizada através da avaliação da capacidade preditiva de dois conjuntos de parâmetros, designados por métodos P1 e P2 (constituídos a partir dos dados obtidos na população portuguesa, sem e com influência da medicação concomitante, respectivamente). Em segundo lugar, procedeu-se à comparação do método que apresentou os melhores resultados de exactidão e precisão, com outros métodos provenientes de estudos publicados anteriormente (Método 1 a 4), com o objectivo de saber se o conjunto de parâmetros obtido na população alvo, seria ou não sinónimo de maior exactidão e precisão na previsão das concentrações *a priori*.

Para tal, foram calculadas os erros de predição (EM, EQM e REQM), utilizando 77 concentrações provenientes de 42 doentes (amostra de validação), tendo sido o método P2 aquele que apresentou os melhores resultados de exactidão (0,05 mg/L) e precisão (3,05 mg/L). A comparação dos resultados indicou-nos uma diferença significativa na exactidão e na precisão entre os dois métodos, pois os respectivos intervalos de confiança de 95% obtidos não incluíram o zero. O método P1 apresentou uma ligeira tendência para subestimar os valores de concentração (-0,98 mg/L). Por fim, o método P2 apresentou-se mais preciso e exacto para prever concentrações de LTG do que os 4 métodos constituídos com base em estudos prévios realizados noutras populações, salientando-se sobretudo em relação à precisão com que é capaz de prever as concentrações de LTG.

Em conclusão, estes resultados parecem igualmente sugerir a necessidade de se ter em consideração a terapêutica associada à LTG na individualização posológica. Estudos anteriores tinham já provado que a LTG é susceptível à indução e inibição dos sistemas enzimáticos (Jawad *et al.*, 1987; Yuen *et al.*, 1992; Anderson *et al.*, 1996). Devido às suas características

farmacológicas, a monitorização terapêutica das suas concentrações foi já recomendada, nomeadamente em caso de associação ao VPA, e também nas situações de gestação ou amamentação (Benetello *et al.*, 2002).

Assim sendo, a utilização desta informação para fins de dosificação *à priori* através da sua implementação nos programas de farmacocinética clínica pelas equipas de farmacêuticos hospitalares, especialistas em farmacocinética, em conjunto com a equipa médica, pode constituir uma importante aplicação prática deste estudo.

#### **4.4.4. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG**

A descontinuação total ou parcial dos fármacos é uma das estratégias utilizadas durante a monitorização VEEG com o objectivo de precipitar a ocorrência de crises durante a avaliação pré-cirúrgica dos doentes epiléticos. No presente trabalho, assistimos à suspensão de CBZ/VPA quando administrados concomitantemente com a LTG, razão pela qual se procedeu ao estudo sobre a possível influência da sua suspensão sobre a cinética da LTG.

A suspensão de LTG e CBZ (de forma conjunta e simultaneamente) foi recentemente estudada por Wang-Tilz *et al.* (2005). A investigação desenvolvida por este autor evidenciou diferenças nas respostas (crises) entre o grupo que suspendeu a CBZ (estando em monoterapia) e o grupo que descontinuou os dois fármacos simultaneamente. Os autores atribuíram este facto a uma interacção farmacocinética, nomeadamente no que se refere às propriedades indutoras da CBZ. A rápida suspensão da CBZ seria responsável por uma diminuição do efeito indutor na eliminação da LTG, verificando-se conseqüentemente um efeito compensatório de sentido contrário na concentração destes AEs, suscitando uma questão pertinente: será que estas observações encontram fundamento no impacto cinético provocado pela CBZ sobre as concentrações de LTG nos dias que se seguem à sua descontinuação? Para responder a esta questão necessitamos de conhecer o comportamento das concentrações de LTG em doentes sem qualquer alteração no regime terapêutico no que diz respeito à LTG, mas em que houve suspensão do fármaco associado, ou seja a CBZ.

Tendo surgido esta hipótese de trabalho relativamente à existência de um eventual efeito compensatório sobre as concentrações de LTG resultante da descontinuação da CBZ (indutor enzimático), decidimos não só investigar este aspecto, mas também estender a nossa pesquisa ao VPA (inibidor enzimático). Procedemos então à avaliação da evolução das concentrações

séricas de LTG nos nossos doentes durante 4 dias consecutivos (Dias 0-3) após descontinuação da CBZ ou do VPA.

Os resultados obtidos indicaram que não há alteração significativa nas concentrações de LTG após suspensão da administração concomitante de CBZ. Na realidade, não só não se observou um aumento significativo da razão N/D para a LTG, tal como seria de prever em caso de aumento da sua concentração sérica na sequência da ausência/diminuição do efeito indutor devido à CBZ, como até pelo contrário, a tendência observada vai no sentido de uma ligeira diminuição da razão N/D para a LTG em função do tempo (Figura 4.12).

O efeito da suspensão do VPA sobre as concentrações de LTG também não revelou quaisquer diferenças significativas na razão N/D para a LTG, tal como eventualmente seria de supor se o efeito da interrupção do tratamento com VPA se traduzisse na imediata diminuição do seu efeito inibidor e, conseqüentemente, numa diminuição das concentrações séricas da LTG como resultado de um aumento da sua eliminação. No entanto, ao contrário do que sucedeu com a CBZ, a tendência observada vai no sentido de uma diminuição consistente da razão N/D para a LTG em função do tempo (Figura 4.14).

Assim sendo, globalmente, os nossos resultados indiciam que são necessários mais do que 3 dias após a interrupção do tratamento com CBZ ou com VPA para que haja influência significativa, capaz de encontrar tradução evidente na alteração dos níveis séricos da LTG. Esta ausência de efeito nos 3 primeiros dias deve-se provavelmente a requisitos temporais relacionados com a síntese/catálise da UDP-glucuroniltransferase. No caso da indução enzimática (CBZ) sabe-se que ela ocorre por aumento da actividade da enzima, em consequência, ou de um aumento da concentração da enzima, ou de uma diminuição da sua degradação (estabilização da enzima). No entanto, o conhecimento existente é sobretudo relativo ao sistema enzimático CYP e escasso em relação à UGT. O tempo necessário para ocorrer indução (ou cessação do seu efeito) parece estar relacionado não só com a taxa de síntese proteica, taxa de degradação, mas também com o tempo necessário para que ocorra o estado de equilíbrio estacionário (cerca de 5 semi-vidas de eliminação) (Anderson *et al.*, 2002). Assim, é razoável pensar que tanto a indução como a sua reversão se demorem algum tempo a instalar, sendo que o lapso de tempo por nós avaliado terá sido demasiado curto para que tivesse sido possível observar resultados práticos na sequência da descontinuação de CBZ. No caso da inibição enzimática (VPA), embora teoricamente a reversão do efeito deva ser mais rápida por comparação com o processo de indução, a verdade é que apesar de se verificar uma tendência clara para uma diminuição das concentrações de LTG após interrupção do tratamento com VPA, essa tendência não atingiu significância estatística, ficando a dúvida se essa

observação se ficou a dever ao tamanho da amostra ou se o lapso de tempo avaliado é realmente curto para que o efeito da reversão da inibição se tivesse feito sentir.

Embora constituindo uma pequena fracção dos resultados do nosso trabalho, pensamos que as observações por nós relatadas contribuem de forma positiva no sentido de ajudar à interpretação da correlação existente entre os níveis séricos de AEs e a ocorrência de crises. Importa reter que alguns estudos recentes relacionados com a avaliação das crises durante a descontinuação de CBZ e LTG apontaram para uma justificação de carácter cinético na discussão dos seus resultados, facto que afinal não se confirma (Wang-Tilz *et al.*, 2005).