

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

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

André de Oliveira Baldoni

Ribeirão Preto

2013

RESUMO

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

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

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

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos conceituais e epidemiológicos da epilepsia

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

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

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

1.2. Classificação da Epilepsia

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

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

As crises epiléticas podem ser classificadas em três grupos principais:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Diagnóstico da Epilepsia

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

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

1.4. Tratamento da Epilepsia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.5. Acesso aos medicamentos para tratamento da epilepsia no Brasil

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

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

