



**FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**ESTUDO DA LAMOTRIGINA EM DOENTES EPILÉPTICOS SUBMETIDOS A  
MONITORIZAÇÃO VÍDEO-ELECTROENCEFALOGRÁFICA**

Anabela Maduro de Almeida Francisco

**2008**



DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR  
APRESENTADA À FACULDADE DE FARMÁCIA  
DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA



TRABALHO REALIZADO NO LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA, COM O APOIO DA FUNDAÇÃO PARA A CIÊNCIA E A TECNOLOGIA (PRAXIS XXI BD/16288/98).



“Para conseguirmos alcançar aquilo que desejamos não basta só o talento, nem a vontade, é preciso viver um grande amor.”

W.A. Mozart, 1756-1791

Aos meus “Vítors”,  
dedico este trabalho, pelo tempo que, por ele, os privei.

Aos meus Pais,  
dedico este trabalho, por tudo o que sou,  
por tudo que me proporcionaram.





# ÍNDICE

---

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>XV</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>XVII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIX</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>XXI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>XXV</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>XXXIII</b>
<b>CAPÍTULO 1- INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. EPILEPSIA</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Perspectiva histórica .....	2
1.1.2. Epidemiologia .....	3
1.1.3. Classificação da epilepsia .....	5
1.1.4. Fisiopatogenia .....	8
1.1.5. Abordagem farmacológica.....	10
1.1.5.1. Dos brometos até hoje.....	12
1.1.6. Epilepsias refractárias e farmacoresistência .....	14
<b>1.2. LAMOTRIGINA</b> .....	<b>16</b>
1.2.1. Estrutura e propriedades físico-químicas .....	16
1.2.2. Farmacodinâmica .....	16
1.2.2.1. Mecanismo de acção.....	16
1.2.2.2. Eficácia da lamotrigina na epilepsia.....	20
1.2.2.3. Outras aplicações .....	21
1.2.3. Farmacocinética .....	22
1.2.3.1. Absorção e biodisponibilidade .....	22
1.2.3.2. Distribuição .....	24
1.2.3.3. Metabolismo e excreção.....	25
1.2.4. Factores que influenciam o perfil cinético da lamotrigina .....	28
1.2.4.1. Pediatria.....	28
1.2.4.2. Geriatria.....	30
1.2.4.3. Gravidez .....	31
1.2.4.4. Insuficiência hepática.....	32
1.2.4.5. Insuficiência renal .....	33
1.2.4.6. Raça .....	33

1.2.5. Interações farmacológicas .....	33
1.2.5.1. Efeito de outros AEs sobre a LTG.....	34
1.2.5.2. Efeito da LTG sobre outros AEs.....	36
1.2.5.3. Outras interações com relevância clínica.....	37
1.2.6. Reações adversas .....	40
1.2.6.1. <i>Rash</i> cutâneo .....	40
1.2.6.2. Outros efeitos.....	41
1.2.7. A função cognitiva e a qualidade de vida do doente.....	42
<b>1.3. MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS.....</b>	<b>44</b>
1.3.1. Monitorização das concentrações de lamotrigina .....	49
1.3.1.1. Relação concentração-efeito.....	49
1.3.1.2. Concentrações de lamotrigina - monitorizar ou não?.....	50
<b>1.4. MONITORIZAÇÃO VÍDEO-ELECTROENCEFALOGRÁFICA.....</b>	<b>53</b>
1.4.1. Unidades de monitorização de epilepsia .....	54
1.4.1.1. Equipamento e metodologia.....	55
1.4.1.2. Técnicas de precipitação de crises .....	56
1.4.2. Aplicações da monitorização VEEG .....	58
1.4.2.1. Registo interictal vs. ictal.....	59
1.4.2.2. Crises epiléticas vs. pseudocrises.....	60
1.4.2.3. Abordagem cirúrgica da epilepsia .....	61
<b>CAPÍTULO 2 - TÉCNICA ANALÍTICA.....</b>	<b>65</b>
<b>2.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>65</b>
2.1.1. Conceitos gerais, terminologia e legislação .....	66
2.1.2. Validação da técnica analítica cromatográfica.....	68
2.1.3. Parâmetros analíticos .....	71
2.1.3.1. Curva de calibração e linearidade.....	71
2.1.3.1.1. Linearidade (e intervalo ou amplitude de concentrações) .....	71
2.1.3.2. Sensibilidade, limite de detecção e limite de quantificação.....	72
2.1.3.2.1. Limite de detecção .....	73
2.1.3.2.2. Limite de quantificação.....	74
2.1.3.3. Especificidade e selectividade .....	75
2.1.3.4. Precisão e exactidão.....	77
2.1.3.4.1. Precisão .....	78
2.1.3.4.2. Exactidão.....	79
2.1.3.4.3. Critérios de aceitação.....	80
2.1.3.5. Ensaio de recuperação ou eficácia da extracção.....	81
2.1.3.6. Estabilidade.....	82
2.1.3.7. Robustez .....	83

<b>2.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>85</b>
2.2.1. Desenvolvimento da técnica analítica .....	85
2.2.1.1. Preparação da amostra .....	86
2.2.2. Validação da técnica analítica .....	87
2.2.2.1. Curva de calibração e linearidade .....	87
2.2.2.2. Sensibilidade, limite de detecção e limite de quantificação .....	87
2.2.2.3. Especificidade e selectividade .....	87
2.2.2.4. Precisão e exactidão.....	88
2.2.2.5. Recuperação .....	88
2.2.2.6. Estabilidade .....	89
<b>2.3. RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
2.3.1. Validação da técnica analítica .....	91
2.3.1.1. Curva de calibração e sensibilidade .....	93
2.3.1.2. Especificidade e selectividade .....	93
2.3.1.3. Precisão e exactidão.....	95
2.3.1.4. Recuperação .....	96
2.3.1.5. Estabilidade .....	97
<b>2.4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>100</b>
<b>CAPÍTULO 3 - MODELO DE CALIBRAÇÃO .....</b>	<b>107</b>
<b>3.1. FUNDAMENTOS .....</b>	<b>107</b>
3.1.1. Fundamentos da regressão linear simples vs. ponderada .....	108
3.1.2. Teste de homoscedasticidade .....	111
3.1.2.1. Análise de resíduos .....	112
3.1.2.2. Análise estatística.....	113
3.1.3. Escolha do modelo de regressão .....	113
3.1.4. Equação de regressão linear ponderada.....	114
<b>3.2. RESULTADOS .....</b>	<b>117</b>
3.2.1. Teste de homoscedasticidade .....	117
3.2.2. Escolha do modelo de regressão .....	118
3.2.3. Equação de regressão linear ponderada.....	120
<b>3.3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>122</b>

<b>CAPÍTULO 4 - ESTUDO FARMACOCINÉTICO</b> .....	<b>127</b>
<b>4.1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>127</b>
<b>4.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>130</b>
4.2.1. Doentes.....	130
4.2.1.1. Critérios de inclusão.....	136
4.2.1.2. Protocolo de descontinuação terapêutica .....	137
4.2.1.3. Protocolo de amostragem para as colheitas de antiepilépticos.....	138
4.2.1.3.1. Colheita de amostras.....	141
4.2.1.4. Quantificação dos níveis séricos de antiepilépticos nas amostras dos doentes .....	141
4.2.1.4.1. Quantificação de lamotrigina .....	141
4.2.1.4.2. Quantificação de outros antiepilépticos .....	164
4.2.2. Estudo nível-dose basal.....	164
4.2.3. Estudo farmacocinético.....	166
4.2.3.1. Modelo farmacocinético .....	166
4.2.4. Avaliação da capacidade preditiva.....	170
4.2.4.1. Metodologia de avaliação da capacidade preditiva .....	170
4.2.4.2. Avaliação da capacidade preditiva na população portuguesa.....	172
4.2.5. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG .....	175
<b>4.3. RESULTADOS</b> .....	<b>178</b>
4.3.1. Estudo nível-dose basal.....	178
4.3.2. Estudo farmacocinético.....	186
4.3.3. Avaliação da capacidade preditiva.....	191
4.3.3.1. Análise comparativa com conjuntos de parâmetros obtidos de estudos prévios .....	195
4.3.4. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG .....	198
4.3.4.1. Efeito da suspensão de CBZ.....	199
4.3.4.2. Efeito da suspensão de VPA.....	201
<b>4.4. DISCUSSÃO</b> .....	<b>204</b>
4.4.1. Estudo nível-dose basal.....	204
4.4.2. Estudo farmacocinético.....	204
4.4.3. Avaliação da capacidade preditiva.....	208
4.4.4. Influência da suspensão de CBZ/VPA sobre os níveis séricos de LTG .....	209
<b>CAPÍTULO 5 - ESTUDO FARMACODINÂMICO</b> .....	<b>213</b>
<b>5.1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>213</b>
<b>5.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>217</b>
5.2.1. Doentes.....	217
5.2.1.1. Critérios de inclusão.....	223
5.2.2. Unidade de monitorização vídeo-electroencefalográfica .....	225

5.2.2.1. Registo das crises através do equipamento VEEG .....	226
5.2.3. Marcador de resposta: crises .....	227
5.2.3.1. Caracterização das crises.....	227
5.2.3.2. Localização das crises.....	228
5.2.4. Quantificação dos níveis séricos .....	228
5.2.5. Descontinuação da terapêutica .....	228
5.2.6. Avaliação das concentrações de fármacos no período ictal.....	229
5.2.6.1. Estudo das concentrações de lamotrigina estimadas no período ictal .....	229
5.2.6.2. Estudo das concentrações de CBZ/VPA estimadas no período ictal.....	229
5.2.7. Influência da descontinuação de CBZ/VPA na ocorrência de crises .....	230
5.2.7.1. Ocorrência da primeira crise.....	231
5.2.7.2. Ocorrência de crises generalizadas.....	231
5.2.7.3. Avaliação dos níveis séricos de CBZ e VPA.....	231
5.2.7.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral .....	231
<b>5.3. RESULTADOS .....</b>	<b>232</b>
5.3.1. Avaliação sumária das crises .....	232
5.3.2. Estudo das concentrações de lamotrigina estimadas no período ictal .....	250
5.3.3. Influência da descontinuação de CBZ na ocorrência de crises .....	256
5.3.3.1. Estudo das concentrações de CBZ estimadas no período ictal.....	256
5.3.3.2. Caracterização das crises nos doentes com LTG+CBZ .....	266
5.3.3.2.1. Ocorrência da primeira crise .....	266
5.3.3.2.2. Ocorrência de crises generalizadas.....	268
5.3.3.2.3. Avaliação dos níveis séricos de CBZ (inferiores a 4 mg/L).....	269
5.3.3.2.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral .....	270
5.3.4. Influência da descontinuação de VPA na ocorrência de crises .....	281
5.3.4.1. Estudo das concentrações de VPA estimadas no período ictal.....	281
5.3.4.2. Caracterização das crises nos doentes com LTG+VPA .....	287
5.3.4.2.1. Ocorrência da primeira crise .....	287
5.3.4.2.2. Ocorrência de crises generalizadas.....	289
5.3.4.2.3. Avaliação dos níveis séricos de VPA (inferiores a 50 mg/L).....	289
5.3.4.2.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral .....	290
5.3.5. Comparação da descontinuação nos grupos LTG+CBZ e LTG+VPA.....	294
<b>5.4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>296</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>309</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>313</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>339</b>
ANEXO 1.....	341
ANEXO 2.....	343



## AGRADECIMENTOS

---

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração e amizade de todos aqueles que de perto o acompanharam.

Assim, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

*Ao Professor Doutor Amílcar Celta Falcão pela orientação científica e ensinamentos, pelo empenho e incentivo permanentes e por todas as provas de amizade demonstradas. Obrigada por ter acreditado e, sobretudo, por me fazer acreditar neste projecto, pois o verdadeiro mestre é aquele que consegue transformar os desígnios em realidade.*

*À Professora Doutora Margarida Caramona pelos saberes transmitidos, pelo apoio e amizade demonstrados, enquanto co-orientadora da presente dissertação, sem esquecer todas as facilidades concedidas e esforços desenvolvidos para a realização deste trabalho no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.*

*Ao Dr. Francisco Sales, neurologista/neurofisiologista responsável pela coordenação da Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES), dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), que, pelas suas notáveis qualidades médicas, humanas e científicas, (1) motivou o início deste projecto (num desejo seu em proporcionar melhores cuidados médicos na unidade de monitorização vídeo-electroencefalográfica), (2) implementou e assegurou este trabalho de pesquisa na UMES, e por fim, (3) participou activamente na procura das respostas às questões colocadas. Por tudo isto, os meus sinceros agradecimentos.*

*À Doutora Marília João Rocha pela sua preciosa colaboração e principalmente pela amizade que nos une.*

*À Doutora Inês Baldeiras, do Laboratório de Neuroquímica do Serviço de Neurologia dos HUC, pela sua prestimosa colaboração na obtenção dos níveis séricos de lamotrigina.*

*À Dra. Fátima Leitão e Dr. Jorge Santos, do Laboratório de Hormonologia e Monitorização de Fármacos integrado no Serviço de Patologia Clínica dos HUC, pela sua inestimável colaboração, já de longa data.*

*À Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela colaboração desinteressada e cedência de informação imprescindível à execução do trabalho. Uma palavra especial de agradecimento à Dra. Conceição Bento e ao Exmo. Senhor Professor Doutor Luís Cunha, na pessoa do Director do Serviço de Neurologia, pelas facilidades concedidas para a realização do estudo.*

*A toda a equipa de enfermagem da Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono que colaborou na realização deste trabalho numa fase essencial que é a colheita de amostras sanguíneas. Agradeço especialmente à Sra. Enfermeira Alice pelos esforços desenvolvidos para a execução do estudo.*

*À Dra. Noémia Canas, pelo seu apoio incondicional, pelos sábios conselhos e pela sua amizade com que me congratulo.*

*A todos os membros do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que me acolheram com imenso carinho e que me acompanharam ao longo destes anos. À Professora Doutora Isabel Vitória, à Professora Doutora Dulce Cotrim, à Professora Doutora Sónia Silva, à Professora Doutora Cláudia Cavadas, à Professora Doutora Alexandrina Mendes, e a todo o pessoal não docente, pelo apoio e amizade demonstrados.*

*Às Professoras Doutoradas Margarida Castel-Branco e Margarida Costa, por todo o apoio e colaboração prestados no âmbito deste projecto.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Salamanca, e em particular ao Professor Doutor Francisco Lopez, pela disponibilidade e transmissão de saberes.*

*Ao Dr. Gilberto Alves e Dr. Sales Mano pela sua amizade e cooperação.*

*A todos os amigos e colegas de trabalho da Escola Universitária Vasco da Gama que, com o seu incentivo, apoio e filosofia de vida, contribuíram directa ou indirectamente para a conclusão deste trabalho. Uma palavra especial à Professora Doutora Anália do Carmo, à Mestre Sofia Anastácio, à Dra. Carla Santos, à Dra. Teresa Silva e à Professora Doutora Teresa Martins, pelo amparo num momento particularmente difícil. Ao Dr. Luís Barros e à Mestre Sónia Martins pelo apoio num momento mais feliz.*

*À minha família e amigos, pelo carinho sem reservas, pelo apoio e pelo tempo que os privei durante esta longa caminhada.*

*Por fim, à Fundação para a Ciência e a Tecnologia, que através do Programa PRAXIS XXI, tornou possível a realização deste trabalho.*

A todos

Muito Obrigada.



## RESUMO

---

Apesar do todo o arsenal farmacológico da actualidade, mais de 30% dos doentes epilépticos continuam a não responder a qualquer tratamento. Estes doentes refractários, na sua maioria caracterizados por várias combinações de fármacos antiepilépticos (AEs), são frequentemente referenciados para centros de investigação da epilepsia para monitorização vídeo-electroencefalográfica (VEEG). Esta avaliação tem como objectivo localizar o foco epiléptico com vista a uma possível abordagem cirúrgica do doente, e é frequentemente utilizada para fins de diagnóstico, mostrando-se útil na diferenciação de epilepsias pouco vulgares das pseudocrises ou outras causas de eventos neurológicos. A redução da dosagem dos fármacos antiepilépticos é uma das técnicas utilizadas para precipitar a ocorrência de crises.

A lamotrigina (LTG) foi um dos primeiros fármacos de nova geração a ser autorizado em Portugal (1994) para a abordagem das crises epilépticas, em associação com os fármacos convencionais (ex. carbamazepina [CBZ], ácido valpróico [VPA]), contudo, apesar de mais de uma década de utilização clínica, e comprovada que está a sua eficácia em várias dezenas de ensaios clínicos, a verdade é que o conhecimento sobre a relação farmacocinética-farmacodinâmica é escasso, particularmente no que diz respeito à sua utilização durante a monitorização VEEG.

Este estudo apresentou como principais objectivos: (1) desenvolver e validar uma técnica analítica de cromatografia líquida de elevada resolução (HPLC) que permitisse quantificar os níveis séricos de LTG (Capítulo 2), adoptando um modelo de calibração baseado na regressão linear ponderada (Capítulo 3); (2) realizar um estudo farmacocinético (Capítulo 4) com vista à caracterização da amostra de doentes epilépticos, envolvendo as seguintes sub-análises: (a) avaliação dos níveis séricos de LTG normalizados pela dose (estudo nível-dose basal); (b) determinação dos parâmetros cinéticos da LTG, (c) validação dos parâmetros obtidos nesta população por avaliação da sua capacidade preditiva, e, por último, (d) estudo sobre a influência da descontinuação terapêutica (suspensão de CBZ/VPA) na evolução das concentrações de LTG durante o internamento; (3) avaliação farmacodinâmica da LTG (Capítulo 5) baseada na busca de eventuais relações entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG, considerando as seguintes variáveis: (i) o tipo de crise, (ii) o tipo de co-medicação, e (iii) o tipo de localização cerebral do foco epiléptico (temporal vs. extra-temporal). Os estudos foram conduzidos numa amostra de 142 doentes internados para monitorização VEEG, de Outubro de

1998 a Junho de 2005, na Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES), integrada no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Em relação ao comportamento cinético da LTG, detectamos uma elevada variabilidade inter-individual. Foram definidos 4 grupos de tratamento, de acordo com co-medicação: Grupo 1 (LTG associada a indutores do metabolismo); Grupo 2 (LTG associada a VPA); Grupo 3 (LTG na presença de indutores e inibidores do metabolismo) e Grupo 4 (LTG associada a outros fármacos sem efeito na metabolização da LTG), cujos valores de tempo de semi-vida de eliminação (90 doentes) foram os seguintes:  $10,5 \pm 4,5$  h,  $42,4 \pm 11,2$  h,  $26,7 \pm 10,7$  h, e  $18,2 \pm 7,6$  h, respectivamente. A avaliação da capacidade preditiva demonstrou a sua exactidão e precisão em prever concentrações de LTG. A influência da co-medicação foi confirmada pelo estudo nível-dose basal. Por último, concluiu-se que, apesar da descontinuação da terapêutica concomitante (CBZ ou VPA), as concentrações de LTG se mantêm constantes, pelo menos durante os 3 dias que se sucedem à suspensão da terapêutica.

No estudo farmacodinâmico foram incluídos 76 doentes que apresentaram epilepsia parcial (n=315 crises). No momento da crise, foram detectadas diferenças nos níveis séricos de LTG em função do tipo de crise, do tipo de medicação e do tipo de localização do foco epiléptico. Os níveis séricos de LTG observados nas crises dos doentes com epilepsia extra-temporal (n=132) apresentam valores mais elevados do que nos doentes com epilepsia temporal (n=179) ( $p \leq 0,05$ ). Em relação à generalização das crises, apesar de não ter sido possível observar uma relação clara entre a ocorrência de generalização secundária e os níveis séricos de LTG, é no entanto de realçar as diferenças significativas entre as concentrações de LTG associadas às crises parciais simples (concentrações de LTG mais elevadas) por comparação com as crises parciais complexas ou generalizadas (concentrações de LTG mais baixas). Encontramos um maior número de crises generalizadas associadas aos grupos de doentes caracterizados pela presença da CBZ e aos doentes com epilepsia extra-temporal.

A ocorrência das crises parece estar relacionada com os níveis séricos dos fármacos concomitantes, ou seja com a descontinuação de CBZ/VPA, sendo que as crises parecem ser desencadeadas sem que se verifique alteração dos níveis de LTG.

Apesar de não ter sido possível demonstrar a existência de diferenças estatisticamente significativas relativamente à localização cerebral do foco (temporal vs. extra-temporal), nos dois grupos estudados (LTG+CBZ e LTG+VPA), parece claro que as crises no grupo LTG+VPA ( $76,4 \pm 49,3$  h) ocorrem consideravelmente mais tarde comparativamente ao grupo LTG+CBZ ( $48,6 \pm 27,8$  h) ( $p \leq 0,05$ ), o que sugere que a associação LTG+VPA poderá consubstanciar uma interacção farmacodinâmica mais favorável por comparação com a LTG+CBZ.

## ABSTRACT

---

The main goal of pharmacological approach of epilepsy is to achieve seizure control with minimal adverse effects. Since 1990, a new generation of antiepileptic drugs (AEDs) has emerged and, until this moment, hundreds of molecules have been tested for seizure control. In spite of all current pharmacological arsenal more than 30% of epileptic people remain without seizure remission. These refractory patients, characterized mostly by polytherapy, are often referred to the epilepsy centres in order to be submitted to video-electroencephalographic (VEEG) monitoring. VEEG monitoring is a crucial tool for presurgical evaluation and it is often required for diagnoses purposes. It can be used to differentiate unusual epilepsies from pseudoseizures or other causes of paroxysmal neurological events. Drug reduction is often used as a seizure precipitation technique in order to record patient typical seizures.

Lamotrigine (LTG) was one of the first new generation AEDs introduced in Portugal (1994) for seizure adult add-on therapy. Despite more than a decade of clinical experience, clinical studies and publications, much of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of LTG remains unknown, especially regarding its application in the VEEG monitoring.

The main goals of the present study were: (1) to develop and validate a high-performance liquid chromatography (HPLC) assay for the quantification of LTG plasma concentrations (Chapter 2), using a calibration model based on weighted linear regression analysis (Chapter 3); (2) to evaluate the pharmacokinetic profile of LTG (Chapter 4) in epileptic patients and investigate the influence of concomitant AEDs (ex. carbamazepine [CBZ] and valproic acid [VPA]) on the kinetics of LTG; this was accomplished by (a) determining basal LTG concentration-to-dose ratio, (b) calculating LTG kinetic parameters, (c) validating portuguese population parameters by using Prediction-error analysis, and (d) evaluating withdrawal effect of CBZ/VPA on the LTG plasma levels during VEEG monitoring; (3) pharmacodynamic evaluation of LTG (Chapter 5) was based on eventual correlations between seizures and LTG plasma levels, considering the: (i) seizure type, (ii) co-medication profile and (iii) localization of epileptogenic focus (temporal vs. extratemporal).

The study has been performed in a 142 adult epileptic sample, submitted to VEEG monitoring in the Epilepsy Monitoring Unit of Coimbra University Hospital, from October 1998 to June 2005.

The pharmacokinetic study involving 90 patients showed a high inter-individual variability in the final estimates, especially in the elimination rate constant. Four treatment groups were

established according to the co-medication: Group 1 - patients taking LTG with enzyme-inducer agents; Group 2 - patients receiving LTG with VPA; Group 3 - patients receiving both inducers and inhibitors of LTG metabolism; and Group 4 - patients under AEDs not known to alter LTG metabolism. The estimates for LTG half-life were the following:  $10,5 \pm 4,5$  h (Group 1),  $42,4 \pm 11,2$  h (Group 2),  $26,7 \pm 10,7$  h (Group 3), and  $18,2 \pm 7,6$  h (Group 4). These appear to be the most appropriate set to be implemented in clinical practice as prior information, as demonstrated by accuracy and precision measures (predictive performance analysis). The influence of co-medication on the LTG profile was further confirmed by the basal LTG concentration-to-dose ratio. Furthermore, concerning CBZ/VPA discontinuation effect on LTG, no significant change in LTG serum levels was observed in the first three days after the inducer or inhibitor withdrawal.

The pharmacodynamic evaluation included 76 patients with partial epilepsy (n=315 seizures). Our results pointed out differences in LTG plasma levels according to seizure type, co-medication group, and cerebral epileptogenic focus. Ictal LTG serum levels associated to extratemporal epilepsy (n=132) were higher than those associated to temporal epilepsy (n=179) ( $p \leq 0,05$ ). Also, simple partial seizures seem to be associated to higher LTG levels, whereas lower LTG concentrations were mainly related to complex and generalized seizures. Although no clear relationship between secondary generalization and LTG plasma levels could be observed, significant differences related to simple and complex partial seizures, with or without generalization, were drawn. Simple partial seizures seem to be associated to higher LTG levels, whereas lower LTG concentrations were mainly related to complex and generalized seizures.

Also, a great number of secondary generalizations were associated to patients characterized by the presence of an inducer such as CBZ and related to patients who had extratemporal epilepsy.

Neurological events (first seizure) seem to be mostly related to CBZ/VPA levels (or CBZ/VPA tapering), since no significant change was observed in LTG serum levels, before and after AEDs discontinuation protocol application.

Although it was not possible to demonstrate differences in LTG levels in both groups (LTG+CBZ Group and LTG+VPA Group) between temporal and extratemporal epilepsy, it was clear that time to reach seizure was longer in LTG+VPA Group ( $76,4 \pm 49,3$  h) than that of LTG+CBZ ( $48,6 \pm 27,8$  h) ( $p \leq 0,05$ ). Therefore, the results suggest that a more favorable pharmacodynamic interaction could be attributable to the LTG+VPA association.

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1.1. Classificação internacional dos tipos de crise.....	6
Tabela 1.2. Classificação das epilepsias, síndromes epilépticos e distúrbios relacionados.....	7
Tabela 1.3. Efeito dos fármacos de primeira geração nos tipos de crises mais comuns.....	10
Tabela 1.4. Fármacos de nova geração comercializados em Portugal.....	13
Tabela 1.5. Mecanismos de acção propostos para alguns antiepilépticos.....	20
Tabela 1.6. Parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina obtidos em estudos de dose única.....	23
Tabela 1.7. Formulações contendo lamotrigina comercializadas em Portugal desde 1994.....	24
Tabela 1.8. Estudos realizados em crianças com dose única de lamotrigina.....	29
Tabela 1.9. Ensaio clínico randomizado, paralelos e duplamente cegos, realizados na população pediátrica.....	29
Tabela 1.10. Influência de alguns antiepilépticos sobre o comportamento cinético da lamotrigina.....	36
Tabela 1.11. Interações observadas entre a LTG e alguns psicotrópicos e antidepressivos.....	38
Tabela 1.12. Interações observadas entre a lamotrigina e outros fármacos.....	39
Tabela 1.13. Janela terapêutica estabelecida para os antiepilépticos convencionais.....	46
Tabela 1.14. Requisitos apresentados pelos antiepilépticos convencionais.....	47
Tabela 1.15. Características farmacológicas dos antiepilépticos de nova geração.....	48
Tabela 2.1. Dados obtidos no ensaio intra-dia.....	91
Tabela 2.2. Dados obtidos no ensaio inter-dia.....	92
Tabela 2.3. Equação da recta.....	93
Tabela 2.4. Resumo dos resultados da precisão (%CV) e da exactidão (%Bias) do método analítico desenvolvido para a determinação de lamotrigina em plasma humano (n=30).....	96
Tabela 2.5. Recuperação absoluta (%) da lamotrigina em plasma humano na presença de padrão interno (Pi=4,0 mg/L).....	96
Tabela 2.6. Estudo de estabilidade da lamotrigina em plasma a 4°C, durante 11 dias, para 2 níveis de concentração.....	98

Tabela 3.1. Teste de homogeneidade de variâncias ( $s^2$ ): Teste F.....	118
Tabela 3.2. Parâmetros de regressão da recta de calibração gerada para cada factor de ponderação ( $w_i$ ) e respectiva soma dos erros relativos percentuais ( $\sum \%ER$ ); $n = 30$ .....	120
Tabela 3.3. Comparação da exactidão do modelo de regressão linear simples ( $w_i=1$ ) e do modelo de regressão ponderado ( $w_i=1/x^2$ ) durante o ensaio de validação da lamotrigina <sup>a</sup> .....	121
Tabela 4.1. Características demográficas, níveis séricos ( $n^\circ$ ) e associações medicamentosas (presença de indutor ou inibidor enzimático) apresentadas pelos doentes em estudo*.....	131
Tabela 4.2. Critérios de inclusão de doentes no estudo farmacocinético.....	136
Tabela 4.3. Protocolo de descontinuação da medicação da unidade de monitorização VEEG. ....	138
Tabela 4.4. Protocolo de amostragem nas colheitas de sangue para a determinação de AEs.....	139
Tabela 4.5. Níveis séricos de lamotrigina.....	143
Tabela 4.6. Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de determinação do nível sérico basal normalizado pela respectiva dose (razão N/D). ....	166
Tabela 4.7. Caracterização da amostra de doentes envolvida no estudo cinético.....	169
Tabela 4.8. Caracterização da amostra de doentes envolvida no estudo de validação.....	173
Tabela 4.9. Grupos de parâmetros farmacocinéticos obtidos em estudos prévios. ....	174
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.....	177
Tabela 4.11. Razão N/D determinada para cada indivíduo. ....	179
Tabela 4.12. Parâmetros obtidos para cada um dos grupos do gráfico b) da Figura 4.6.....	183
Tabela 4.13. Estudo da razão nível sérico (N) vs. dose (D) da lamotrigina: influência do tipo de medicação concomitante.....	185
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.....	185
Tabela 4.15. Parâmetros farmacocinéticos individuais de LTG ( $n=93$ ).....	187
Tabela 4.16. Resumo dos parâmetros cinéticos de lamotrigina obtidos nos quatro grupos definidos com base na co-medicação ( $n=90$ ).....	190
Tabela 4.17. Concentrações séricas de LTG observadas e previstas pelos métodos P1 e P2. ....	191

Tabela 4.18. Capacidade preditiva absoluta exibida pelos métodos P1 e P2; (n=77).....	194
Tabela 4.19. Análise comparativa da exactidão (EM) e precisão (EQM) exibida pelos métodos P1 e P2; (n=77).....	195
Tabela 4.20. Capacidade preditiva absoluta exibida pelos métodos M1 a M4; (n=77).....	196
Tabela 4.21. Capacidade preditiva relativa: análise comparativa da exactidão (EM) e precisão (EQM); n=77 .....	196
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).....	200
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). .....	202
Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)* .....	218
Tabela 5.2. Critérios de exclusão do estudo farmacodinâmico.....	223
Tabela 5.3. Caracterização da amostra de doentes envolvidos no estudo farmacodinâmico.....	224
Tabela 5.4. Classificação das crises utilizada para avaliar a resposta. ....	227
Tabela 5.5. Caracterização das crises epilépticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes. ....	236
Tabela 5.6. Número de crises por grupo medicamentoso, tipo de crise e sua localização. ....	249
Tabela 5.7. Número médio de crises de acordo com o tipo de crise epiléptica e sua localização. ....	250
Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35 doentes). ....	256
Tabela 5.9. Caracterização da primeira crise e respectivos dados cinéticos da CBZ nos doentes sujeitos à associação LTG+CBZ (n=34 doentes). ....	266
Tabela 5.10. Caracterização das crises observadas nos doentes submetidos a LTG+CBZ. ....	271
Tabela 5.11. Caracterização dos doentes submetidos a LTG+CBZ que apresentaram crises generalizadas (GS). ....	278
Tabela 5.12. Concentrações de VPA estimadas nos doentes com LTG+VPA (n=19 doentes). ....	281
Tabela 5.13. Caracterização da primeira crise e respectivos dados cinéticos/dinâmicos do VPA nos doentes sujeitos à associação LTG+VPA (n=18 doentes). ....	287
Tabela 5.14. Caracterização das crises observadas nos doentes submetidos a LTG+VPA. ....	291





## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1.1. Estrutura química da lamotrigina.....	16
Figura 1.2. Mecanismo de acção proposto para a lamotrigina; GLU=Glutamato [adaptado de White (1997)].....	18
Figura 1.3. Formação do glucuronido quaternário na posição 2. a) Estrutura química da lamotrigina em que a posição de conjugação do nitrogénio do anel triazínico está indicada pela seta; b) Estrutura química geral de glucuronidos aromáticos quaternários: conjugação do ácido glucurónico com uma triazina [adaptado de Hawes (1998), e Chiu e Huskey (1998)]......	26
Figura 1.4. Biotransformação da lamotrigina na espécie humana: a) lamotrigina (7-30%); b) 2-N-glucuronido (70-90%); c) 5-N-glucuronido (10%; local de conjugação incerto); d) 2-N-metil-glucuronido (0-5%); e) Óxido (0-5%) [adaptado de Doig e Clare (1991)]. .....	27
Figura 2.1. Representação esquemática da validação de uma técnica analítica para quantificação de um analito numa matriz biológica.....	70
Figura 2.2. Efeito da matriz biológica (-----) nas curvas de calibração. ....	77
Figura 2.3. Lamotrigina (LTG) BW430C78 [3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina] <sup>a)</sup> e padrão interno (Pi) BW725C78 [3,5-diamino-6-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina] <sup>b)</sup> .....	85
Figura 2.4. Esquema representativo da preparação da amostra. ....	86
Figura 2.5. Esquema de execução do estudo de estabilidade na matriz biológica. O Dia 0 corresponde ao primeiro dia do estudo (a partir do qual as amostras são submetidas às condições específicas de armazenamento - +4 °C ou -25°C); o Dia N corresponde ao dia em que se averigua se o analito permanece estável nessas condições; N+1 correspondente ao ensaio imediatamente a seguir; e N-1 correspondente ao ensaio imediatamente anterior. ....	90
Figura 2.6. Cromatogramas representativos de um branco de plasma humano <sup>a)</sup> e um padrão de 2,5 mg/L de lamotrigina (tr=6,7 min.), ao qual foi adicionado 4,0 mg/L de padrão interno (tr=2,3 min.) <sup>b)</sup> . .....	94
Figura 2.7. Cromatograma típico de uma amostra de um doente medicado com lamotrigina (200 mg/dia); a colheita foi realizada 2 horas após administração do fármaco; este doente epiléptico estava medicado com lamotrigina e ácido valpróico (Conc. LTG=10,6 mg/L; tr=6,7 min.).....	95
Figura 2.8. Estudo de estabilidade da lamotrigina em plasma a 4°C, durante 11 dias: evolução da razão (média) entre as respostas obtidas no dia do ensaio (Dia 1, Dia 2, Dia 3, Dia 4, Dia 7, Dia 8 e Dia 11) e as respostas obtidas no primeiro dia de estudo (Dia 0); as barras representam o intervalo de confiança a 90%, n=20. ....	97

Figura 2.9. Estudo de estabilidade da lamotrigina em plasma a -25°C: evolução da razão (média) entre as respostas obtidas no dia do ensaio (Dia N, do Mês Y) e as respostas obtidas no primeiro dia de estudo (Dia 0). O Mês I, II, III, IV e V corresponde, respectivamente, ao 10º, 46º, 63º, 107º e 151º dia de estudo a partir do Dia 0; as barras representam o intervalo de confiança a 90%, n=20. ....	99
Figura 3.1. Modelos de regressão linear: homoscedasticidade <sup>a)</sup> - igual desvio-padrão para todas as subpopulações de y; heteroscedasticidade <sup>b)</sup> ; aumento do desvio-padrão em função da concentração. ....	110
Figura 3.2. Esquemas representativos da distribuição dos resíduos vs. concentração (zona sombreada) observada em caso de variância constante <sup>a)</sup> e quando se verifica o aumento da variância em função da concentração <sup>b)</sup> .....	112
Figura 3.3. Representação esquemática da escolha do modelo de regressão (ER=Erro relativo; Wi=Ponderação).....	116
Figura 3.4. Distribuição dos resíduos vs. concentração obtida no ensaio intra-dia da validação da técnica analítica de determinação de lamotrigina em plasma humano (prev=Previsto; obs=Observado).....	117
Figura 3.5. Distribuição do erro relativo percentual (%ER) em função da concentração de lamotrigina (Conc.) obtida para o Modelo 1 (wi=1), Modelo 2 (wi=1/y <sup>1/2</sup> ), Modelo 3 (wi=1/y), Modelo 4 (wi=1/y <sup>2</sup> ), Modelo 5 (wi=1/x <sup>1/2</sup> ), Modelo 6 (wi=1/x) e Modelo 7(wi=1/x <sup>2</sup> ). ....	119
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].....	140
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.....	142
Figura 4.3. Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração oral), onde D é a dose administrada, F é a biodisponibilidade, ka é a constante de velocidade de absorção, C é a	

concentração sérica,  $V_d$  é o volume de distribuição,  $k_e$  é a constante de velocidade de eliminação, e  $CL$  é a clearance ..... 167

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). ..... 176

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). ..... 178

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)]. ..... 184

Figura 4.7. Perfil de concentrações de LTG obtidas em dois doentes submetidos a 150 mg/dia de LTG (50+0+100). Os doentes n° 34<sup>a)</sup> e n° 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. ..... 186

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)]. ..... 190

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..... 197

- 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. .... 197
- 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+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..... 198
- 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]..... 199
- 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]; ( $p>0,05$ ). .... 201
- 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]..... 202
- 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]; ( $p>0,05$ ). .... 203
- Figura 5.1. Aplicação informática utilizada pela Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES) para caracterizar as crises por meio de sincronização temporal entre imagem (vídeo) e dados electrofisiológicos (electroencefalograma). .... 226
- Figura 5.2. Caracterização da amostra de doentes (n=142 doentes) quanto ao diagnóstico apresentado e respectiva localização do foco epiléptico nos doentes com epilepsia parcial (n=98 doentes)... 232
- Figura 5.3. Ocorrência de crises epilépticas num doente do estudo (doente nº 88). A dose de LTG manteve-se inalterada<sup>a</sup>), tendo sido interrompida a dose de CBZ<sup>b</sup>) a 23/03/2003 às 20:00 horas. A 1ª crise parcial e generalizada (assinaladas a tracejado) ocorreram 53 e 74,5 horas após interrupção da

CBZ, respectivamente [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária].	233
Figura 5.4. Ocorrência de crises epiléticas num doente do estudo (doente nº 114). A dose de LTG manteve-se inalterada <sup>a)</sup> , tendo sido interrompida a dose de VPA <sup>b)</sup> a 15/02/2004 às 20:00 horas. A primeira e única crise parcial complexa ocorreu 94,9 horas após suspensão do VPA [PC=Parcial Complexa].	234
Figura 5.5. Exemplo de um registo electroencefalográfico proveniente de um doente da UMES: crise parcial centroparietal esquerda.	235
Figura 5.6. Número de crises distribuídas pelo respectivo número de doentes (n=76 doentes).	235
Figura 5.7. Avaliação dos 76 doentes quanto ao tipo de crise: Electrográfica [EG], Parcial Simples [PS], Parcial Complexa [PC], Generalização Secundária [GS] e Parcial Complexa com evolução para crise generalizada [PC-GS]; n=315.	247
Figura 5.8. Percentagem de crises observadas nos doentes de acordo com os grupos tratamento e segundo o tipo de crise [EG=Electrográfica; PS=Parciais Simples; PC=Parciais Complexas; GS=Generalização Secundária; 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; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG à data do estudo]	248
Figura 5.9. Concentrações de LTG estimadas à data/hora da ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=179) vs. extra-temporal (n=132). $p \leq 0,05$ para as diferenças encontradas entre os dois grupos. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.	251
Figura 5.10. Concentrações de LTG em função do tipo de crise (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária) nos 76 doentes. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,05$ para as diferenças encontradas entre PS vs. PC/GS [Nº total de crises: PS=46; PC=195 e GS=66].	252
Figura 5.11. Concentrações de LTG de acordo com o tipo de crise (PS=Parcial Simples vs. PC=Parcial Complexa vs. GS=Generalização Secundária) e com o tipo de epilepsia (temporal vs. extra-temporal). Nº de crises verificadas na epilepsia temporal vs. extra-temporal: [PS=18 vs. 28; PC=136 vs. 59 e GS=25 vs. 37]. $p \leq 0,05$ para as diferenças observadas nos dois subgrupos em relação à variável PS e PC. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.	253
Figura 5.12. Concentrações de LTG estimadas à hora/data da ocorrência da crise em função do tipo de medicação concomitante [nº total de crises=315, Grupo 1=176, Grupo 2=70, Grupo 3=29, Grupo 4=40, sendo que, 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, e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG à data do estudo].  $p \leq 0,001$  para diferenças encontradas entre o Grupo 1 e os restantes grupos. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração..... 254
- Figura 5.13. Concentrações de LTG estimadas à hora/data da ocorrência da crise em função do tipo de medicação concomitante e localização do foco epiléptico [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; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG à data do estudo]. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. .... 255
- Figura 5.14. Concentrações de CBZ estimadas à data/hora da ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=85 crises; 22 doentes) vs. extra-temporal (n=64 crises; 13 doentes).  $p \leq 0,05$  para as diferenças encontradas entre os dois grupos. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração..... 261
- Figura 5.15. Concentrações de CBZ estimadas à data/hora da ocorrência das crises (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração [Nº total de crises: PS=21; PC=87 e GS=41]. .... 262
- Figura 5.16. Concentrações de CBZ<sup>a)</sup> e LTG<sup>b)</sup> observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise (parcial ou generalizada). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. 263
- Figura 5.17. Concentrações de CBZ<sup>a)</sup> e LTG<sup>b)</sup> observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e da primeira crise generalizada (GS). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.  $p \leq 0,001$  para as diferenças encontradas entre os níveis de CBZ basais vs. PC e CBZ basais vs. GS. .... 265
- Figura 5.18. Ocorrência da primeira crise (PS, PC ou GS) após descontinuação da CBZ (n=33); o doente 139 foi excluído por apresentar apenas crises parciais simples [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária]. .... 268
- Figura 5.19. Percentagem de doentes em que foram observadas crises generalizadas (GS) e sua caracterização relativamente ao número observado por doente (n=33 doentes; total de 40 GS) [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária]..... 269

Figura 5.20. Percentagem de doentes cujas concentrações séricas de CBZ se apresentam inferiores a 4 mg/L, no ponto basal ou no momento da ocorrência da crise [parcial complexa (PC) ou crise com generalização secundária (GS)] (n=33 doentes).....	270
Figura 5.21. Percentagem de doentes com epilepsia temporal a) (n=21 doentes; total de 19 GS) e extra-temporal b) (n=12 doentes; total de 21 GS) em que foram observadas crises com generalização secundária (GS) e sua caracterização relativamente ao número de crises observadas por doente [PS=Parcial simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização secundária]. .....	272
Figura 5.22. Localização das crises nos doentes com epilepsia temporal (n= 21 doentes). .....	273
Figura 5.23. Percentagem de doentes com epilepsia temporal <sup>a)</sup> (n=21 doentes) e extra-temporal <sup>b)</sup> (n=12 doentes) cujas concentrações séricas de CBZ, observadas no ponto basal ou estimadas no momento da ocorrência da crise parcial complexa (PC) ou da crise com generalização secundária (GS), são inferiores a 4 mg/L.....	274
Figura 5.24. Concentrações de CBZ <sup>a)</sup> e LTG <sup>b)</sup> observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e primeira crise generalizada (GS), nos doentes com epilepsia temporal (n=21 doentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,001$ para as diferenças encontradas entre os níveis de CBZ basais vs. PC e de CBZ basais vs. GS (n [basal]=21; n [PC]=17; n [GS]=7). .....	276
Figura 5.25. Concentrações de CBZ <sup>a)</sup> e LTG <sup>b)</sup> observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e primeira crise generalizada (GS) nos doentes com epilepsia extra-temporal (n=12 doentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,001$ para as diferenças encontradas entre os níveis de CBZ basais vs. PC e de CBZ basais vs. GS (n [basal]=12; n [PC]=9; n [GS]=7). .....	277
Figura 5.26. Perfil de concentrações séricas de CBZ observado nos doentes com LTG+CBZ: concentração sérica observada antes da interrupção da CBZ (basal) e concentração estimada no momento da primeira crise parcial (CP) ou generalizada secundariamente (GS). .....	279
Figura 5.27. Concentrações de CBZ <sup>a)</sup> e LTG <sup>b)</sup> observadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira GS, sendo que nas crises PC-GS há registo inicial de crise parcial que evolui posteriormente para generalizada. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,001$ para as diferenças encontradas entre os níveis de CBZ e LTG, com e sem evolução de parcial para generalizada. ....	280
Figura 5.28. Concentrações de VPA estimadas à data/hora de ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=44 crises; 14 doentes) vs. extra-temporal (n=24 crises; 5 doentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. 284	

- Figura 5.29. Concentrações de VPA estimadas à data/hora de ocorrência das crises (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração [Nº total de crises: PS=5; PC=48 e GS=7]. ..... 285
- Figura 5.30. Concentrações de VPA<sup>a)</sup> e LTG<sup>b)</sup> observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) [n=18 doentes; o doente nº 39 foi excluído por apresentar apenas crises parciais simples]. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.  $p \leq 0,001$  para as diferenças encontradas entre os níveis de VPA basais vs. PC (n [basal]=17; n [PC]=16). ..... 286
- Figura 5.31. Ocorrência da primeira crise (PS, PC ou GS) após descontinuação do VPA (n=18); o doente 39 foi excluído porque apresenta apenas crises parciais simples [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária]. ..... 288
- Figura 5.32. Percentagem de doentes com crises generalizadas (GS) e com crises parciais simples (PS) ou parciais complexas (PC) sem generalização (n=18 doentes; total de 7 GS). ..... 289
- Figura 5.33. Percentagem de doentes cujas concentrações séricas de VPA, observadas no ponto basal ou no momento da crise parcial complexa (PC), se apresentam inferiores a 50 mg/L [n=18 doentes]. ..... 290
- Figura 5.34. Percentagem de doentes com epilepsia temporal<sup>a)</sup> (n=13 doentes) e extra-temporal<sup>b)</sup> (n=5 doentes) cujas concentrações séricas de VPA, observadas no ponto basal ou estimadas no momento da ocorrência da crise parcial complexa (PC), são inferiores a 50 mg/L. .... 292
- Figura 5.35. Percentagem de doentes com epilepsia temporal<sup>a)</sup> (n=13 doentes) e extra-temporal<sup>b)</sup> (n=5 doentes) em que foram observadas crises com generalização secundária (GS) e sua caracterização relativamente ao número de crises observadas por doente [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária]. ..... 293
- Figura 5.36. Localização das crises nos doentes com epilepsia temporal pertencentes ao grupo LTG+VPA (n=13 doentes). ..... 294
- Figura 5.37. Tempo (horas) decorrido entre a interrupção do fármaco associado à LTG (CBZ/VPA) e a ocorrência da primeira crise parcial ou generalizada (todos os doentes: 33 vs. 18 doentes, respectivamente);  $p \leq 0,05$  [LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina; VPA=Ácido valproico]. .... 294
- Figura 5.38. Tempo (horas) decorrido entre a interrupção do fármaco associado à LTG (CBZ/VPA) e a ocorrência da primeira crise parcial ou generalizada (21 vs. 11 doentes, respectivamente);  $p \leq 0,05$ . Foram excluídos os doentes com as seguintes associações: VGB, TPM, TGB, FT [LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina; VPA=Ácido valproico; VGB=Vigabatrina; TPM=Topiramato; TGB=Tiagabina; FT=Fenitoína]. ..... 295



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>2 IND</b>	Presença de mais do que um indutor enzimático
<b>5-HT</b>	5-hidroxi-triptamina (Serotonina)
<b><sup>18</sup>FDG</b>	[ <sup>18</sup> F]fluorodesoxiglucose
<b>ADNFLE</b>	<i>Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia Frontal Noturna Autossómica Dominante)
<b>AOAC</b>	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
<b>A</b>	Área do pico de lamotrigina [cromatograma]
<b>AE</b>	Antiepiléptico [fármaco]
<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolepropionato [receptor]
<b>APi</b>	Área do pico do padrão interno [cromatograma]
<b>CBZ</b>	Carbamazepina
<b>CBZ-E</b>	Epóxido da carbamazepina [metabolito]
<b>CL</b>	<i>Clearance</i> (Depuração)
<b>CLB</b>	Clobazam
<b>CLZ</b>	Clonazepam
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentração máxima (Pico)
<b>C<sub>nom</sub></b>	Concentração teórica ou nominal
<b>CO</b>	Contraceptivo Oral
<b>Cobs</b>	Concentração observada
<b>CV</b>	Coefficiente de Variação
<b>CYP</b>	Citocromo P <sub>450</sub> [sistema enzimático]
<b>D</b>	Dose administrada
<b>DEI</b>	Descarga epileptiforme interictal
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EC</b>	Electroforese Capilar
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EG</b>	Electrográfica [crise]
<b>EH</b>	Esclerose do Hipocampo
<b>EM</b>	Erro Médio de predição
<b>EMEA</b>	<i>Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (Agência Europeia do Medicamento)
<b>EP</b>	Erro de Predição individual
<b>EQM</b>	Erro Quadrado Médio de predição

<b>ER</b>	Erro Relativo
<b>ETS</b>	Etossuccimida
<b>F</b>	Fracção absorvida/biodisponibilidade
<b>FB</b>	Fenobarbital
<b>FBM</b>	Felbamato
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FLE</b>	<i>Frontal Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia do lobo frontal)
<b>FPIA</b>	<i>Fluorescent Polarization ImunoAssay</i> (Imunoensaio de Polarização de Fluorescência)
<b>FT</b>	Fenitoína
<b>GABA</b>	<i>γ-Aminobutyric Acid</i> (Ácido gama-aminobutírico)
<b>GBP</b>	Gabapentina
<b>GS</b>	Generalização Secundária (crise)
<b>HPLC</b>	<i>High Performanace Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Elevada Resolução)
<b>HUC</b>	Hospitais da Universidade de Coimbra
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonization</i>
<b>ILAC</b>	<i>International Laboratory Accreditation Conference</i>
<b>ILAE</b>	<i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional Contra a Epilepsia)
<b>IND</b>	Indutor enzimático/indutor do metabolismo
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>ISO</b>	<i>International Organization for Standardization</i>
<b>IUPAC</b>	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<b>ka</b>	Constante de velocidade de absorção
<b>ke</b>	Constante de velocidade de eliminação
<b>LCS</b>	Líquido Cerebrospinal
<b>LD</b>	Limite de Detecção
<b>LEC</b>	Líquido Extracelular
<b>LEV</b>	Levetiracetam
<b>LICE</b>	Liga Internacional Contra a Epilepsia
<b>LMR</b>	Limite Máximo de Resíduo
<b>LQ</b>	Limite de Quantificação
<b>LTG</b>	Lamotrigina
<b>M</b>	Média
<b>MDR</b>	<i>MultiDrug Resistance</i>
<b>MRP</b>	<i>Multidrug Resistance-associated Protein</i>
<b>MT</b>	<i>Motor Thresholds</i>
<b>N</b>	Nível sérico
<b>n</b>	Tamanho da amostra

<b>N/D</b>	Nível-dose [razão entre o nível sérico e dose administrada ou níveis séricos normalizados pela dose]
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato [receptor]
<b>OLE</b>	<i>Occipital Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia do Lobo Occipital)
<b>OXC</b>	Oxcarbazepina
<b>PC</b>	Parcial Complexa [crise]
<b>PD</b>	<i>Pharmacodynamic</i> (Farmacodinâmico)
<b>PET</b>	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia por Emissão de Positrões)
<b>PGB</b>	Pregabalina
<b>P-gp</b>	Glicoproteína-P
<b>Pi</b>	Padrão interno
<b>PK</b>	<i>Pharmacokinetic</i> (Farmacocinético)
<b>PKS</b>	<i>Pharmacokinetic System</i>
<b>PLE</b>	<i>Parietal Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia do Lobo Parietal)
<b>PR</b>	Primidona
<b>PS</b>	Parcial Simples [crise]
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>REQM</b>	Raiz quadrada do Erro Quadrado Médio de predição
<b>RLP</b>	Regressão Linear Ponderada
<b>RLS</b>	Regressão Linear Simples
<b>RMT</b>	<i>Resting Motor Threshold</i>
<b>RSD</b>	<i>Relative Standard Deviation</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPECT</b>	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computorizada por Emissão de Fótons)
<b>SUDEP</b>	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Tempo de semi-vida de eliminação
<b>TDM</b>	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
<b>TGB</b>	Tiagabina
<b>TISA</b>	<i>Therapeutic Intensive Seizure Analysis</i>
<b>TLC</b>	<i>Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografia de Camada Fina)
<b>TLE</b>	<i>Temporal Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia do Lobo Temporal)
<b>t<sub>max</sub></b>	Tempo necessário para alcançar a C <sub>max</sub>
<b>TMS</b>	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
<b>TPM</b>	Topiramato
<b>UGT</b>	Uridino 5-difosfato-glucuronosiltransferase [sistema enzimático]
<b>UMES</b>	Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono
<b>UE</b>	União Europeia
<b>UV</b>	Ultra-Violeta [detector]

<b>Vd</b>	Volume de Distribuição
<b>VEEG</b>	Vídeo-electroencefalográfica [monitorização]
<b>VGB</b>	Vigabatrina
<b>VPA</b>	<i>Valproic Acid</i> (Ácido valpróico)
<b>WELAC</b>	<i>Western European Laboratory Accreditation Cooperation</i>
<b>Wi</b>	Ponderação [factor de]
<b>ZNS</b>	Zonisamida