

CAPÍTULO 5

ESTUDO FARMACODINÂMICO

CRISES EPILÉPTICAS VS. NÍVEIS SÉRICOS

5.1. INTRODUÇÃO

A maioria do conhecimento relativo aos mecanismos básicos da epilepsia humana deriva de investigações levadas a cabo em modelos experimentais (animais), no entanto, a verdade é que a utilização de doentes com epilepsia é essencial para validar a relevância do conhecimento adquirido.

Se é certo que a utilização do doente epiléptico como paradigma experimental continua a ser severamente limitada por razões éticas e logísticas (Engel Jr *et al.*, 1997), por outro lado, o avanço tecnológico dos últimos anos tem sido notável, permitindo e disponibilizando técnicas de diagnóstico avançadas, que vieram revolucionar a abordagem do cérebro humano e consequentemente a abordagem do doente com epilepsia. Juntamente com o tratamento cirúrgico da epilepsia, emergiram novas tecnologias aplicáveis ao seu estudo. A monitorização vídeo-electroencefalográfica (VEEG) é uma dessas ferramentas, especialmente útil na avaliação pré-cirúrgica de doentes epilépticos. Esta técnica consiste no registo simultâneo e sincronizado de dados de imagem (vídeo) e traçado electroencefalográfico (EEG), de forma contínua e por um período de tempo definido, de modo a obter as informações clínicas e electrofisiológicas essenciais à caracterização do tipo de epilepsia ou mesmo, quando verosímil, à localização do foco epiléptico nesse doente. Esta é, pois, uma das abordagens utilizadas com o objectivo de localizar a área epileptogénica antes de proceder à sua remoção cirúrgica.

Para além da sua aplicação na avaliação pré-cirúrgica, a monitorização VEEG é também útil na obtenção de diagnósticos, pois pode ser usada na investigação de distúrbios do sono (Scott *et al.*, 2000), e permite, por exemplo, distinguir algumas formas pouco comuns de epilepsia, de outros distúrbios, nomeadamente de pseudocrises (ver Capítulo 1). Cerca de 20%

dos doentes referenciados para as unidades de epilepsia apresentam na realidade crises de natureza psicogénica (Benbadis *et al.*, 2001). Por vezes, estes doentes com crises psicogénicas são medicados com terapêuticas inapropriadas, nomeadamente com regimes politerapêuticos de anticonvulsivos (Boon *et al.*, 1994), antes de se estabelecer o diagnóstico correcto. Para além disso, em cerca de 10% dos doentes é possível a co-existência de crises epilépticas e pseudocrises (Benbadis *et al.*, 2001).

Estão referidos dois tipos de abordagens relativamente à precipitação de crises, um dos quais está relacionado com técnicas de descontinuação farmacológica, através da redução/interrupção do AE, e o outro diz respeito a estratégias de indução de resposta através de privação de sono, hiperventilação ou estimulação fótica (So e Fisch, 1997; Scott *et al.*, 2000).

A redução farmacológica como forma de induzir as crises foi sujeita desde cedo a relevante discussão, nomeadamente em relação à necessidade de registar as crises típicas do doente (e não as resultantes de síndrome de abstinência) e outras considerações sobre a correcta interpretação das crises nestas circunstâncias (Engel Jr e Crandall, 1983; Marciani e Gotman, 1986; So e Gotman, 1990; Marks *et al.*, 1991).

Apesar de alguns autores defenderem que a redução da dose devia ser parcial para minimizar os riscos associados a esta estratégia, Marks *et al.* (1991) referem que as crises ocorrem quando os níveis são sub-terapêuticos e não em consequência da rápida descida dos níveis séricos (rápida redução da dose). Estes autores referem ainda que o efeito da descontinuação rápida tem uma influência mínima, quer na localização do foco, quer na sintomatologia evidenciada pelos doentes (Marks *et al.*, 1991). Estes factos, indiciam, pois, a perda do efeito de protecção conferido pelo fármaco e não um fenómeno de “*rebound*”. Este efeito “*rebound*” como resultado da descontinuação abrupta na medicação tinha sido anteriormente defendido por Marciani *et al.* (1985), atribuindo ainda a este facto o aumento da duração das crises parciais e a ocorrência de crises generalizadas. Neste mesmo estudo, verificou-se que 21 dos 40 doentes apresentaram crises generalizadas. Apesar de cerca de metade das crises parciais evoluírem para generalização secundária, a sua localização electrográfica e caracterização clínica mantêm-se inalteradas (Marciani e Gotman, 1986). Um estudo posterior concluiu ainda que a redução da medicação não afecta a duração da crise parcial ou generalizada, ou a sua evolução para o hemisfério contralateral (So e Gotman, 1990). Um estudo recente de Zhou *et al.* (2002) confirmou a não existência de alterações associadas à localização do foco no EEG ou nos sinais clínicos correspondentes ao início da crise.

Os primeiros estudos sobre o efeito da LTG sobre o traçado electroencefalográfico datam dos anos 80. Um desses estudos faz referência ao efeito de 240 mg de LTG sobre o EEG interictal dos doentes, face a um placebo e ao diazepam (Jawad *et al.*, 1986), apontando desde

logo a sua potencial capacidade para diminuir a frequência das crises. O efeito da LTG na actividade paroxística foi mais tarde quantificado por Marciani *et al.* (1996). Neste estudo foi possível observar uma diminuição nos paroxismos do EEG interictal, uma diminuição da duração média dos eventos ictais, ou seja, das crises, e também uma tendência para a redução do número médio de crises (Marciani *et al.*, 1996). A LTG, na sua qualidade de terapêutica adjuvante, promoverá alterações muito ténues (aumento da actividade alfa e beta do traçado normal do EEG) que, no seu conjunto, não parecem produzir efeitos adversos em relação à actividade cognitiva (esta actividade alfa e beta parece estar relacionada com processos de atenção e emocionais/cognitivos, respectivamente) (Marciani *et al.*, 1998). Este efeito específico sobre a capacidade cognitiva, independentemente das suas propriedades antiepilépticas, confere-lhe um perfil neurofisiológico favorável, sugerindo uma menor alteração nas actividades psicomotoras relativamente aos AEs tradicionais (Marciani *et al.*, 1999). O registo EEG permite analisar a actividade eléctrica espontânea, sendo utilizado para avaliar o efeitos neurofisiológicos dos AEs no SNC. Estes parâmetros de actividade eléctrica do EEG - actividade alfa, beta e delta, foram também usados para avaliação do perfil da LTG por Neufeld *et al.* (1999).

A possibilidade de combinar critérios clínicos e análise neurofisiológica simultaneamente constitui um instrumento sem precedentes na avaliação do potencial dos AEs. Esta estratégia aplicada aos ensaios clínicos recebeu a designação de TISA (“*Therapeutic Intensive Seizure Analysis*”), tendo sido introduzida recentemente para a avaliação da eficácia destes fármacos (Stefan *et al.*, 2004). Este novo conceito é sinónimo de uma metodologia de avaliação objectiva das crises, aplicável a vários regimes terapêuticos de AEs, em que o doente está hospitalizado, e portanto com todas as condições de cuidado médico asseguradas. Para além da quantificação objectiva da eficácia de um AE, permite ainda sua correlação com os níveis séricos e com alterações neurológicas ou psicológicas do doente (Stefan *et al.*, 2004). Esta nova metodologia quantitativa foi utilizada para o estudo dos efeitos da descontinuação de CBZ e de VPA (Zhou *et al.*, 2002a) e também para o estudo de LTG e CBZ (Zhou *et al.*, 2002b; Wang-Tilz *et al.*, 2005).

A técnica de redução farmacológica utilizada para precipitar a ocorrência de crises tem, logicamente, alguns riscos associados, nomeadamente a (1) generalização secundária das crises, a (2) ocorrência de estado de mal epiléptico (*status epilepticus*), (3) ocorrência de crises atípicas, (4) a evidência ou mesmo agravamento de psicose pós-ictal, (5) lesões que possam ocorrer durante ou após a crise, e por fim, (6) o risco de vida durante essa mesma crise (Scott *et al.*, 2000).

Apesar da larga experiência clínica na aplicação de LTG em doentes epilépticos, tal como ficou demonstrado no Capítulo 4, a verdade é que o conhecimento sobre os efeitos da

suspensão da sua terapêutica continua escasso. Não obstante, a interrupção da terapêutica com LTG, em monoterapia ou associada a outros fármacos, continua a ser levada a cabo durante a monitorização VEEG. É sabido também que a generalização secundária das crises parciais em nada contribui para a localização do foco e só aumenta o risco de vida do doente.

Assim, e uma vez conhecido o comportamento cinético da LTG e suas associações (capítulo anterior), no presente capítulo pretendeu-se realizar uma avaliação farmacodinâmica baseada na busca de eventuais relações entre a ocorrência da crise e: a) *os níveis séricos de LTG*; b) *o tipo de co-medicação*; c) *a localização cerebral do foco epilético*. Naturalmente que, subjacente a esta temática, o desafio que se coloca é procurar respostas para as seguintes questões que se encontram em aberto:

1) Em relação à ocorrência de crises: a) “Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG”? b) “Neste contexto, qual é a influência do tipo de crise, do(s) fármaco(s) associado(s) à LTG, e da localização cerebral do foco epilético”?

2) Em relação à generalização secundária das crises parciais: a) “Existe alguma relação entre a ocorrência de generalização secundária das crises e os níveis séricos de LTG”? b) “Neste contexto, qual é a influência da co-medicação ou da localização cerebral do foco”?

3) Por fim, em relação aos doentes com a associação LTG+CBZ/VPA: a) “Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG e/ou CBZ/VPA”? b) “Neste contexto, qual é a influência da localização cerebral do foco”? c) “Existe alguma relação entre a ocorrência de crises o tempo decorrido após descontinuação de LTG e/ou do fármaco associado (VPA ou CBZ)”?

5.2. MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.1. Doentes

O estudo foi realizado com os doentes internados na Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES), integrada no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Tal como foi referido no estudo farmacocinético, os doentes foram internados para se proceder à caracterização do tipo de epilepsia e/ou eventual localização do foco epiléptico, durante um período de tempo variável (3-11 dias). Os doentes encontravam-se medicados com LTG, administrada por via oral (25 mg a 500 mg; 1 id a 4 id), sob regimes monoterápicos ou associada a outros AEs. Foram estudados 142 doentes 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 HUC.

A informação relativa à ocorrência de crises foi registada num formulário, designado por Formulário 2 (Anexo 2). O objectivo deste formulário foi reunir a informação relativa à ocorrência de crises em cada doente: data e hora a que ocorreu a crise ou crises, classificação da crise e sua caracterização de acordo com a localização cerebral. A aquisição destes dados só foi possível após a análise do registo VEEG. Os doentes incluídos neste estudo foram referenciados para esta unidade a partir da consulta de epilepsia do hospital ou de outros centros hospitalares, pelo tipo de epilepsia que possuíam, sendo geralmente doentes refractários ao tratamento e/ou doentes com indicação para tratamento cirúrgico.

As características clínicas dos doentes em estudo encontram-se descritas na Tabela 5.1. onde é possível observar a informação relativa ao diagnóstico e ocorrência de crises durante a monitorização VEEG. Os doentes foram caracterizados de acordo com o tipo de epilepsia - parcial ou generalizada - após análise da monitorização VEEG. Este tipo de classificação simplista em generalizada/parcial está relacionada com o objectivo deste estudo.

O diagnóstico baseou-se nos seguintes parâmetros clínicos e não clínicos: (1) avaliação clínica padrão - baseada na história clínica e manifestações clínicas durante as crises; (2), monitorização VEEG - com eléctrodos superficiais, com vista à obtenção do registo EEG ictal e interictal, com registo simultâneo de imagem em DVD/cassete de vídeo; (3) dados imagiológicos - ressonância magnética cerebral e SPECT; e (4) testes neuropsicológicos. Estes meios auxiliares de diagnóstico, dotados de tecnologia avançada, constituem ferramentas essenciais para um diagnóstico correcto (ver Capítulo 1).

Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)*.

Código do doente	Diagnóstico	Classificação	Localização	Nº Crises	Participação no estudo PD
1	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
2	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
3	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
4	Não definido	-	-	0	Não
5	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
6	Não definido	-	-	0	Não
7	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal direito	2	Sim
8	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	0	Não
9	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	10	Sim
10	Não definido	-	-	0	Não
11	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	1	Sim
12	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	1	Sim
13	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal	2	Sim
14	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	-	0	Não
15	Epilepsia parcial	Extra-temporal	Frontal	5	Sim
16	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
17	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	9	Sim
18	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
19	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
20	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal	16	Sim
21	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
22	Epilepsia Parcial	Temporal	-	6	Sim
23	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	1	Sim
24	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal direito	3	Sim
25	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	10	Sim
26	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal	3	Sim
28	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal	5	Sim
29	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
30	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontocentral	6	Não ^{a)}
31	Epilepsia parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	7	Sim

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

^{a)}Excluído no estudo PK.

Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)*- cont.

Código do doente	Diagnóstico	Classificação	Localização	Nº Crises	Participação no estudo PD
32	Não definido	-	-	0	Não
33	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
34	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
35	Não definido	-	-	0	Não
36	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	7	Sim
37	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	4	Sim
38	Epilepsia Parcial	Temporal	Centrotemporal direito	1	Sim
39	Epilepsia Parcial	Temporal	b)	2	Sim
40	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
41	Outro ^{c)}	-	-	-	Não
42	Não definido	-	-	0	Não
43	Não definido	-	-	0	Não
44	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Hemisfério direito	1	Sim
45	Não definido	-	-	0	Não
46	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	2	Sim
47	Não definido	-	-	0	Não
48	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
50	Não definido	-	-	0	Não
52	Não definido	-	-	0	Não
53	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
54	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	10	Sim
55	Não definido	-	-	0	Não
56	Epilepsia Parcial	Temporal	Frontotemporal	4	Sim
57	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	2	Não ^{d)}
58	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
59	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
60	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
61	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	13	Sim
62	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal direito	6	Sim
63	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	e)	0	Não

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

b)Actividade interictal - temporal direita; c)Natureza não epiléptica; d)Estado de mal epiléptico; e)Actividade interictal – mesocortical e frontal direita.

Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)*- cont.

Código do doente	Diagnóstico	Classificação	Localização	Nº Crises	Participação no estudo PD
64	Epilepsia Parcial	Temporal	f)	0	Não
65	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	4	Sim
66	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não ^{g)}
67	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	0	Não ^{h)}
68	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal	-	Não ⁱ⁾
69	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	-	0	Não
70	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal	3	Sim
71	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
72	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	2	Sim
73	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
74	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Temporal/occipital	1	Sim
75	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal/temporal/occipital	4	Sim
76	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	2	Sim
77	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	4	Sim
78	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontotemporal esquerdo	1	Sim
79	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
80	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	1	Sim
81	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	2	Sim
82	Não definido	-	-	0	Não
83	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não ⁱ⁾
86	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
87	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não ^{d)}
88	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	9	Sim
89	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
90	Não definido	-	-	0	Não
91	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	6	Sim
92	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direita	3	Sim
93	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
94	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
95	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	3	Sim

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

^{d)}Estado de mal epilético; ^{f)}Actividade interictal – temporal esquerda; ^{g)}Pseudocrises; ^{h)}Eléctrodos intra-cranianos;

ⁱ⁾Múltiplas crises.

Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)*- cont.

Código do doente	Diagnóstico	Classificação	Localização	Nº Crises	Participação no estudo PD
96	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
97	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	1	Sim
98	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	0	Não
99	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Centrottemporal direito	6	Sim
100	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não ^{g)}
101	Epilepsia Parcial	-	-	-	Não ^{d)}
102	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	8	Sim
103	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	0	Não
104	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerda	7	Sim
105	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
106	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	1	Sim
107	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
108	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontotemporal esquerdo	3	Sim
109	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
110	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	5	Sim
111	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
112	Não definido	-	-	0	Não ^{g)}
113	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	5	Sim
114	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Temporo-parietal direito	1	Sim
115	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	2	Sim
116	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	1	Sim
117	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal direita	13	Sim
118	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	0	Não
119	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	5	Sim
120	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
121	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
122	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	-	0	Não
123	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	7	Sim
124	Epilepsia Parcial	-	-	1	Não ^{g)}
125	Epilepsia Parcial	Temporal + extra-temporal	Temporal direito +frontal esquerdo	4	Sim

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

^{d)}Estado de mal epiléptico; ^{g)}Pseudocrises.

Tabela 5.1. Resumo das características clínicas dos doentes (n=142)*- cont.

Código do doente	Diagnóstico	Classificação	Localização	Nº Crises	Participação no estudo PD
126	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
127	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
129	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
130	Epilepsia Parcial	-	-	0	Não
131	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	5	Sim
132	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal direito	3	Sim
133	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	5	Sim
134	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
135	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontal esquerdo	12	Sim
136	Não definido	-	-	-	Não ^{j)}
137	Epilepsia Generalizada	-	-	-	Não
138	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal direito	3	Sim
139	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Fronto-central	5	Sim
140	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	3	Sim
141	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	3	Sim
142	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	1	Sim
143	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	-	2	Sim
144	Epilepsia Parcial	Temporal	-	0	Não
145	Não definido	-	-	0	Não
146	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
147	Epilepsia Parcial	Temporal	Temporal esquerdo	2	Sim
148	Epilepsia Parcial	Extra-temporal	Frontotemporal direito	1	Sim

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

^{j)}Crises múltiplas e de vários tipos.

O número de crises apontado na Tabela 5.1 refere-se às crises registadas (e não às crises observadas) enquanto o doente está a ser submetido a monitorização VEEG; de facto, alguns doentes podem apresentar crises já depois de desligados os eléctrodos ou mesmo durante o período de higienização (o doente nº 70 apresentou 4 crises, das quais apenas há registo de 3; o doente nº 110 apresentou 6 crises; mas apenas 5 foram registadas).

5.2.1.1. Critérios de inclusão

Para a realização do estudo farmacodinâmico (PD), foram observados os critérios de inclusão já descritos anteriormente (Tabela 4.2 - Capítulo 4), com restrições adicionais que estão relacionadas com os objectivos desta parte da investigação. Assim, foram apenas incluídos os doentes submetidos a monitorização VEEG que apresentaram diagnóstico de epilepsia parcial, tendo sido excluídos todos os doentes em que, apesar do registo VEEG, não foi possível definir com rigor o tipo de epilepsia. Não obstante o diagnóstico de epilepsia parcial, foram também excluídos os doentes em que, apesar de apresentarem registo de actividade interictal, não foi possível observar e/ou registar qualquer actividade ictal durante o internamento. Foram igualmente excluídos os doentes que apresentaram pseudocrises ou outras crises de natureza não epiléptica, bem como aqueles em que foi confirmada (através do VEEG) a co-existência de crises epilépticas e pseudocrises. Os doentes em estado de mal epiléptico, e os doentes que manifestaram múltiplas crises (sendo, conseqüentemente, impossível quantificá-las e/ou avaliar cada uma dessas crises) ou várias crises de diferentes tipos durante o período de internamento, foram também excluídos do estudo, já que nestes casos é previsível uma maior complexidade do caso clínico. Para além disso, há quase sempre a intervenção de terapêutica de emergência, com administração intravenosa de clonazepam, midazolam, ou fenitoína. Os critérios de exclusão podem ser observados na Tabela 5.2.

Tabela 5.2. Critérios de exclusão do estudo farmacodinâmico.

1. Diagnóstico de epilepsia generalizada
2. Diagnóstico indefinido
3. Ausência de registo de crises (apesar do diagnóstico de epilepsia parcial)
4. Presença de crises múltiplas
5. Estado de mal epiléptico
6. Co-existência de vários tipos de crises (nomeadamente, crises e pseudocrises)
7. Eléctrodos intra-cranianos

O doente nº 41 apresentou crises de natureza não epiléptica e por isso não foi considerado no estudo; os doentes nº 68 e nº 83 apresentaram crises múltiplas, e os doentes nº 57, 87 e 101 entraram em estado de mal epiléptico. Para além disso, os doentes nº 66, 100 e 124 foram também excluídos deste estudo por apresentarem pseudocrises para além das crises epilépticas

(esta diferenciação só foi possível após análise do registo VEEG). A abordagem VEEG ao doente nº 67 foi realizada não por eléctrodos superficiais como os restantes, mas sim por intracranianos, pelo que, por esse motivo, foi também eliminado do estudo.

Uma vez que o objectivo inicial foi realizar um estudo de correlação farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD), os doentes excluídos do estudo cinético, ou que apresentaram concentrações séricas insuficientes durante todo o internamento, também não tiveram lugar neste estudo farmacodinâmico.

Após selecção dos doentes de acordo com os critérios pré-estabelecidos, foi possível reunir uma amostra de 76 doentes, cuja informação demográfica e clínica se encontra resumida na Tabela 5.3. Esta amostra foi designada por Amostra E - Estudo PD.

Tabela 5.3. Caracterização da amostra de doentes envolvidos no estudo farmacodinâmico.

Característica	Amostra E - Estudo PD
Nº total de doentes	76
Sexo (F/M)	43/33
Idade (anos)	30,6±11,7 (12,0 - 59,0)
Peso (kg)	68,1±16,0 (36,0 - 108,0)
Altura (cm)	164,3±10,2 (130 - 192)
Nº total de crises	315
Nº crises / doente	1-16
Nº de doentes / Co-medicação	
Grupo 1	42
Grupo 2	20
Grupo 3	8
Grupo 4	6
Nº de doentes / Tipo de epilepsia ^{a)} (%)	
Temporal	47 (63)
Extra-temporal	28 (37)

Média±Desvio-Padrão (min-max); PD=Farmacodinâmico; M=Masculino; F=Feminino; 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. ^{a)}Doente nº 125 possui os dois tipos de epilepsia (Temporal + Extra-temporal).

5.2.2. Unidade de monitorização vídeo-electroencefalográfica

A unidade de epilepsia, também designada por unidade de monitorização vídeo-electroencefalográfica, está integrada na Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES) do Serviço de Neurologia dos HUC. Esta unidade de epilepsia foi criada em 1998 e é constituída por uma equipa clínica de neurologistas, uma equipa de técnicos neurofisiografistas, bem como por uma equipa de enfermagem com formação específica na área da epilepsia. Esta unidade é coordenada por um neurologista neurofisiologista e recebe ajuda do sector de psiquiatria, neuroradiologia e de medicina nuclear (realização do SPECT cerebral).

A unidade de monitorização vídeo-electroencefalográfica foi criada para o estudo de doentes epiléticos com o objectivo de caracterizar o seu tipo de crise e/ou localizar o foco epilético em potenciais candidatos a cirurgia. Para isso, o doente é internado nesta unidade durante um período de tempo variável, de acordo com a sua situação clínica, sendo-lhes colocados eléctrodos para a realização de um electroencefalograma (EEG), de forma a monitorizar de forma contínua a actividade eléctrica cerebral. Simultaneamente, os doentes são continuamente observados através de câmaras de vídeo, de modo a registar, por meio de imagem e som, a ocorrência de crises, para posterior caracterização semiológica, o que nem sempre é exequível através do relato do próprio doente e/ou de familiares. O objectivo é obter informação clínica e electrofisiológica, sendo, para além disso, possível correlacionar o traçado electroencefalográfico com os dados de imagem e som.

O registo de imagem e som fica gravado em suporte informático adequado (mais recentemente em formato digital), permitindo a sua visualização e análise após ocorrência das crises (mesmo após o doente ter tido alta médica do internamento). O *software* criado para esta aplicação, permite a sincronização dos dados do EEG vs. imagem, permitindo a visualização da componente semiológica associada ao registo da actividade cerebral durante o evento ou crise (ou seja, o registo ictal). Permite assim, uma mais completa e rigorosa caracterização semiológica das crises, através da observação minuciosa dos registos de imagem e som, a qual nem sempre é bem definida pelo doente e seus acompanhantes (a maior parte dos relatos são feitos pelos familiares já que o médico raramente presencia a ocorrência de crise). Esta técnica de avaliação continua (dia e noite) permite ainda o registo da actividade interictal (período de tempo entre as várias ocorrências), sendo permitido ao neurofisiologista a observação de pequenos excertos da monitorização VEEG correspondentes à data/hora que desejar, o qual pode ser visualizado tantas vezes quantas forem necessárias para a sua caracterização. Todas as crises ficam registadas, excepto se coincidirem com os períodos de higienização.

Este exame permite não só localizar o foco epiléptico, o que pode ser fundamental na abordagem cirúrgica de alguns doentes, mas também o diagnóstico diferencial de casos mais complexos ou ambíguos e de cuja definição pode depender a correcta abordagem farmacológica. O estudo da correlação dos dados electrofisiográficos com a manifestação clínica da crise permite distinguir as crises epilépticas de outras crises de natureza não epiléptica – as chamadas pseudocrises.

5.2.2.1. Registo das crises através do equipamento VEEG

Neste estudo foi utilizado o equipamento da rotina clínica da unidade de epilepsia, o qual é composto por 32/64 canais ligados a um computador para aquisição de dados. Os eléctrodos são superficiais e colocados de acordo com o sistema internacional (10/20 ou 10/10). Os registos de EEG foram analisados pelo neurofisiologista e comparados com os dados clínicos de imagem do doente, visualizados de forma temporalmente sincronizada com o evento assinalado pelos dados eléctricos (Figura 5.1). Alguns movimentos musculares ou artefactos podem obscurecer o registo ictal. Esse aspecto foi tido em consideração durante a caracterização da crise.

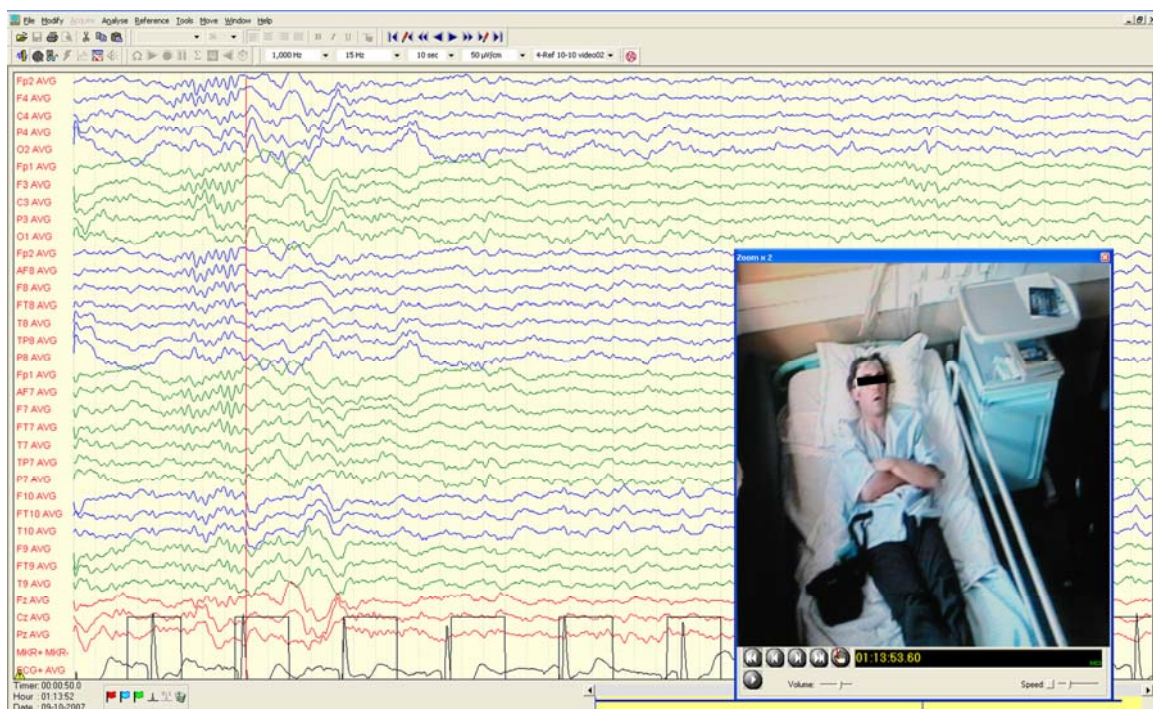


Figura 5.1. Aplicação informática utilizada pela Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES) para caracterizar as crises por meio de sincronização temporal entre imagem (vídeo) e dados electrofisiológicos (electroencefalograma).

Existem recomendações internacionais no sentido de intervir com terapêutica de emergência em caso de ocorrência de: (i) duas crises generalizadas consecutivas, com intervalo inferior a 1 hora; (ii) mais do que 30 minutos de contínua actividade paroxística; ou (iii) duas ou mais crises sequenciais sem que se observe completa recuperação de consciência entre elas. Para este efeito, nesta unidade estão sempre prescritos injectáveis de clonazepam, midazolam ou fenitoína.

5.2.3. Marcador de resposta: crises

5.2.3.1. Caracterização das crises

Para a realização do estudo farmacodinâmico, o marcador definido foi a ocorrência de crises. Um dos objectivos do estudo é correlacionar o evento ictal (crise) com os níveis séricos, pelo que embora os doentes apresentem igualmente o registo de actividade interictal, esse não foi aqui considerado.

Para permitir o estudo das crises, estas foram classificadas em 4 graus (Tabela 5.4). As crises caracterizadas por um claro registo electroencefalográfico mas sem a correspondente manifestação clínica aparente foram designadas por electrográficas (Gotman e Koffler, 1989). Os restantes tipos de crise foram estabelecidos de acordo com a classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989).

Tabela 5.4. Classificação das crises utilizada para avaliar a resposta.

Grau	Tipo de crise	Abreviatura
1	Electrográfica	EG
2	Parcial simples	PS
3	Parcial complexa	PC
4	Generalização secundária	GS

Esta classificação teve como objectivo permitir a correlação do sinal electrofisiográfico (EEG) com a informação clínica gravada em vídeo, após observação e análise destes dados pelo neurofisiologista. Em relação a cada crise registada, após análise do registo da monitorização VEEG, foi possível associar uma data/hora de ocorrência, classificar em

EG/PS/PC/ou GS, e caracterizar quanto à localização (ex. lobo temporal, hemisfério direito). A caracterização dos doentes foi efectuada com base na convergência de várias fontes: (1) dados clínicos, (2) registos eléctricos (EEG), e (3) dados imagiológicos (ressonância magnética e SPECT). A informação foi registada no já referido Formulário 2 (Anexo 2).

5.2.3.2. Localização das crises

Os doentes foram divididos em dois grupos, de acordo com a localização do foco epiléptico, em doentes com *epilepsia do lobo temporal* (ou TLE-“*temporal lobe epilepsy*”) ou *epilepsia temporal* e doentes com *epilepsia extra-temporal*, onde incluímos os outros tipos de epilepsia do lobo frontal, occipital ou parietal (FLE-“*frontal lobe epilepsy*”; OLE-“*occipital lobe epilepsy*” e PLE-“*parietal lobe epilepsy*”, respectivamente).

5.2.4. Quantificação dos níveis séricos

A quantificação dos níveis séricos de LTG foi realizada por HPLC, técnica analítica já anteriormente descrita no Capítulo 2. Os níveis séricos de LTG observados em cada doente foram apresentados no Capítulo 4 (Tabela 4.5).

As concentrações de VPA e CBZ foram determinadas pelo imunoensaio FPIA (Abbott AxSYM System, Abbott Laboratories; TDx System, Abbott Laboratories).

5.2.5. Descontinuação da terapêutica

A metodologia utilizada para precipitar as crises consistiu na descontinuação da terapêutica anticonvulsiva, de acordo com o protocolo já apresentado no Capítulo 4 (Tabela 4.3).

Nesta unidade de epilepsia, o protocolo escolhido baseia-se na interrupção total de um dos fármacos do regime de dosificação instituído. Como na maioria das vezes a LTG se encontra associada a outros AEs (ex. LTG+CBZ ou LTG+VPA), a dose de CBZ/VPA deixa de ser administrada no segundo dia de internamento, e só 48 horas depois, caso não tenham sido registadas ocorrências, se procede à interrupção do tratamento com LTG.

O registo da crise depende do tipo de epilepsia e da complexidade do caso, pelo que o tempo de internamento irá variar em função da necessidade/facilidade de obter os registos dessas crises (3 a 11 dias). Em cada caso, o clínico decide se o registo obtido é ou não suficiente (nº de crises e qualidade do registo) para a caracterização/localização do foco, em função de vários factores, nomeadamente da evolução clínica, já que existe sempre um risco associado a esta metodologia, tal como referido anteriormente.

Após a ocorrência das crises, cujo número é variável, o doente permanece sob internamento até que os seus níveis séricos de AEs atinjam os valores considerados normais, ou seja, os níveis terapêuticos. A janela terapêutica foi definida nos valores 4-12 mg/L e 50-100 mg/L, para a CBZ e VPA, respectivamente (Brodie e Feely, 1988).

5.2.6. Avaliação das concentrações de fármacos no período ictal

5.2.6.1. Estudo das concentrações de lamotrigina estimadas no período ictal

Recuperando as premissas subjacentes ao estudo farmacodinâmico em curso [eventuais relações entre a ocorrência da crise e: a) *os níveis séricos de LTG*; b) *o tipo de co-medicação*; c) *a localização cerebral do foco epiléptico*], para o cálculo das concentrações de LTG em função do tempo (uma vez que a determinação dos níveis séricos à hora exacta da crise é tarefa impossível), recorreremos ao programa PKS, tendo sido utilizadas como estimadas iniciais os valores determinados nos nossos próprios doentes (Capítulo 4 - Estudo farmacocinético). Recordamos que este programa informático foi utilizado na validação dos nossos parâmetros cinéticos populacionais (Capítulo 4 - Avaliação da capacidade preditiva), razão pela qual se encontra já demonstrada a sua exactidão e precisão.

5.2.6.2. Estudo das concentrações de CBZ/VPA estimadas no período ictal

Para o cálculo das concentrações de CBZ e VPA no período ictal ou seja, no tempo correspondente à ocorrência de crise, foi também utilizado o mesmo programa informático (PKS). Para a determinação de concentrações de CBZ, a sua capacidade preditiva para a nossa população foi já demonstrada em estudos anteriores (Falcão *et al.*, 1999). Assim, utilizámos a

informação e respectivas estimadas iniciais definidas nesse trabalho (Almeida *et al.*, 1998; Falcão *et al.*, 1999).

Para a determinação das concentrações de VPA, na ausência de estudos em doentes pertencentes à população Portuguesa, utilizámos a informação cinética validada e gentilmente cedido pelo Hospital Universitário de Salamanca/Faculdade de Farmácia da Universidade de Salamanca/Espanha [SETUP - PKS] na presunção de que os nossos doentes apresentarão um grau de similitude elevado no que ao comportamento cinético do VPA diz respeito.

Neste estudo subdividimos os 76 doentes (Amostra E) em apenas dois grupos, nos quais somente incluímos os doentes que estavam sujeitos a LTG e a CBZ ou VPA (Grupo LTG+CBZ e Grupo LTG+VPA). Dos 42 doentes pertencentes ao Grupo LTG+CBZ, excluímos 7 doentes por não cumprirem o protocolo de descontinuação de carbamazepina, ou por apresentarem como indutor a fenitoína/fenobarbital, e não carbamazepina (doentes nº 71, 78, 99, 102, 115, 131, 140).

A existência de vários níveis séricos de CBZ/VPA (*picos e vales*) resultantes do tipo de amostragem, permitiu ainda determinar o tempo de semi-vida de eliminação destes fármacos em cada um dos doentes (PKS).

5.2.7. Influência da descontinuação de CBZ/VPA na ocorrência de crises

Também aqui subdividimos os 76 doentes (Amostra E) em apenas dois grupos, nos quais somente incluímos os doentes que estavam sujeitos a LTG e CBZ ou VPA. À semelhança do ponto anterior foram apenas utilizados 35 doentes (excluímos nº 71, 78, 99, 102, 115, 131, 140).

Para avaliar a influência dos fármacos, CBZ e VPA, na ocorrência das crises estudámos:

- 1) Ocorrência da primeira crise [*Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG?*];
- 2) Ocorrência de crises generalizadas [*Existe alguma relação entre a ocorrência de generalização secundária das crises e os níveis séricos de LTG?*];
- 3) Percentagem de níveis terapêuticos observados durante a primeira crise [*Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG e/ou CBZ/VPA?*].

5.2.7.1. Ocorrência da primeira crise

A questão que se coloca é “quanto tempo é necessário para se desencadear a primeira crise?”. Será que o tempo após descontinuação da dose do fármaco varia entre os doentes com diferentes variáveis, nomeadamente entre diferentes grupos de medicação ou diferentes localizações cerebrais do foco? Fomos então calcular o tempo decorrido entre a última dose administrada de CBZ/VPA e o momento ictal correspondente à primeira crise.

De acordo com o protocolo de descontinuação, num doente com LTG+CBZ, a CBZ deverá ser a primeira a ser descontinuada, sendo que o segundo fármaco, neste caso a LTG, será apenas descontinuada, se após 48 horas não se verificar ocorrência de crise. O mesmo se verifica relativamente à presença de VPA .

Fomos também averiguar se no momento da ocorrência da primeira crise teria havido já descontinuação da LTG.

5.2.7.2. Ocorrência de crises generalizadas

Procedeu-se igualmente a uma avaliação da presença de generalização secundária na globalidade dos doentes, nos doentes com epilepsia do lobo temporal ou extra-temporal, e ainda segundo o grupo de medicação.

5.2.7.3. Avaliação dos níveis séricos de CBZ e VPA

Avaliámos ainda a percentagem de níveis séricos CBZ e VPA que se apresentaram abaixo do limite inferior da respectiva janela terapêutica (4 mg/L e 50 mg/L para a CBZ e VPA, respectivamente), na fase basal e no momento da ocorrência da primeira crise.

5.2.7.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral

No sentido de apurar até que ponto a localização cerebral das crises poderá estar relacionada com os níveis séricos de AEs, decidiu-se levar a cabo esta análise suplementar com o intuito de esclarecer se os indícios existentes em relação aos quais as crises extra-temporais se desencadeariam mais precocemente (coincidindo com concentrações séricas mais elevadas de AEs), por comparação com as crises temporais, sempre se confirmam (Swick *et al.*, 1996).

5.3. RESULTADOS

5.3.1. Avaliação sumária das crises

Dos 142 doentes analisados, foi possível reunir 76 doentes com epilepsia parcial, num total de 315 crises (1 a 16 por doente; média de 4,1) – electrográficas (Gotman e Koffler, 1989), simples, complexas, com ou sem generalização secundária, de acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989).

Na Figura 5.2 podemos observar a caracterização desta amostra quanto ao diagnóstico apresentado e localização do foco epiléptico nos 98 doentes com epilepsia parcial.

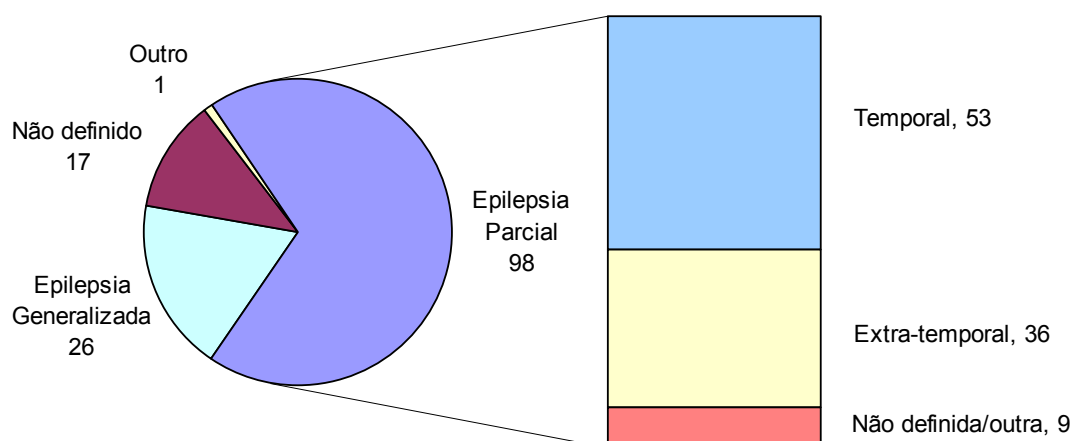


Figura 5.2. Caracterização da amostra de doentes (n=142 doentes) quanto ao diagnóstico apresentado e respectiva localização do foco epiléptico nos doentes com epilepsia parcial (n=98 doentes).

Dos 142 doentes estudados, foram excluídos: (i) 26 doentes com epilepsia generalizada (dos quais 4 apresentaram pseudocrises/estado de mal epiléptico), (ii) 17 doentes com diagnóstico indefinido, em consequência da não ocorrência de crises durante o internamento, e (iii) 1 doente cujo diagnóstico de epilepsia foi refutado (o doente apresentou apenas pseudocrises ou seja crises de natureza não epiléptica). Relativamente à classificação quanto à localização do foco epiléptico, 53 doentes apresentaram um foco no lobo temporal, 36 doentes

apresentaram epilepsia extra-temporal, com localização maioritariamente frontal ou fronto-temporal, sendo que 1 dos doentes apresentava simultaneamente epilepsia temporal e extra-temporal (aparentemente duas lesões), enquanto que nos restantes 8 casos não foi possível localizar o foco epiléptico.

Dos 98 doentes com epilepsia parcial, somente 76 doentes foram estudados; os restantes 22 foram excluídos, pois não foi possível obter qualquer actividade ictal durante o internamento em 17 doentes com epilepsia parcial; os restantes 5 foram excluídos por motivos diversos (ex. estado de mal epiléptico, crises múltiplas, co-existência de crises e pseudocrises). A Figura 5.3 representa um dos doentes do estudo que apresentou 9 crises: 6 parciais simples; 1 parcial

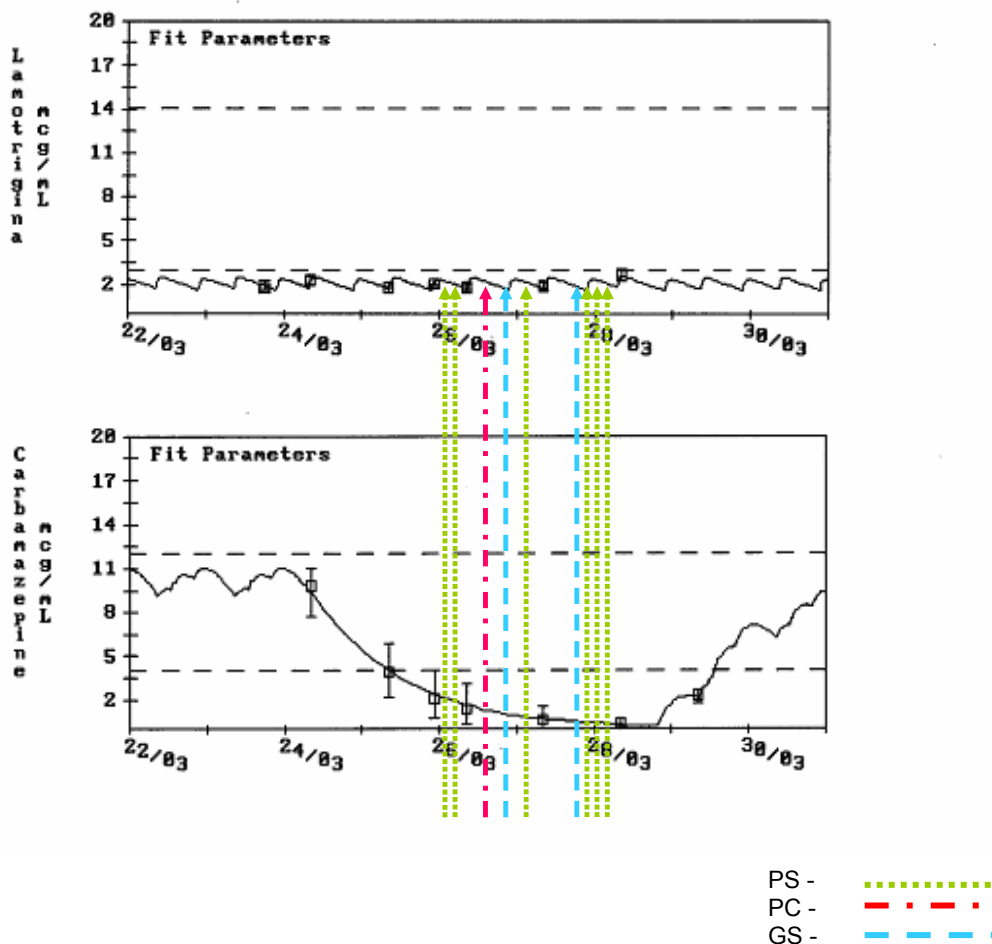


Figura 5.3. Ocorrência de crises epilépticas num doente do estudo (doente nº 88). A dose de LTG manteve-se inalterada^{a)}, tendo sido interrompida a dose de CBZ^{b)} a 23/03/2003 às 20:00 horas. A 1ª crise parcial e generalizada (assinaladas a tracejado) ocorreram 53 e 74,5 horas após interrupção da CBZ, respectivamente [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária].

Na Figura 5.4 é possível visualizar o perfil do doente nº 114. Este doente apresentou uma única crise parcial complexa, no dia 19/02/2004 às 18:51 horas. Neste ponto, os níveis de VPA

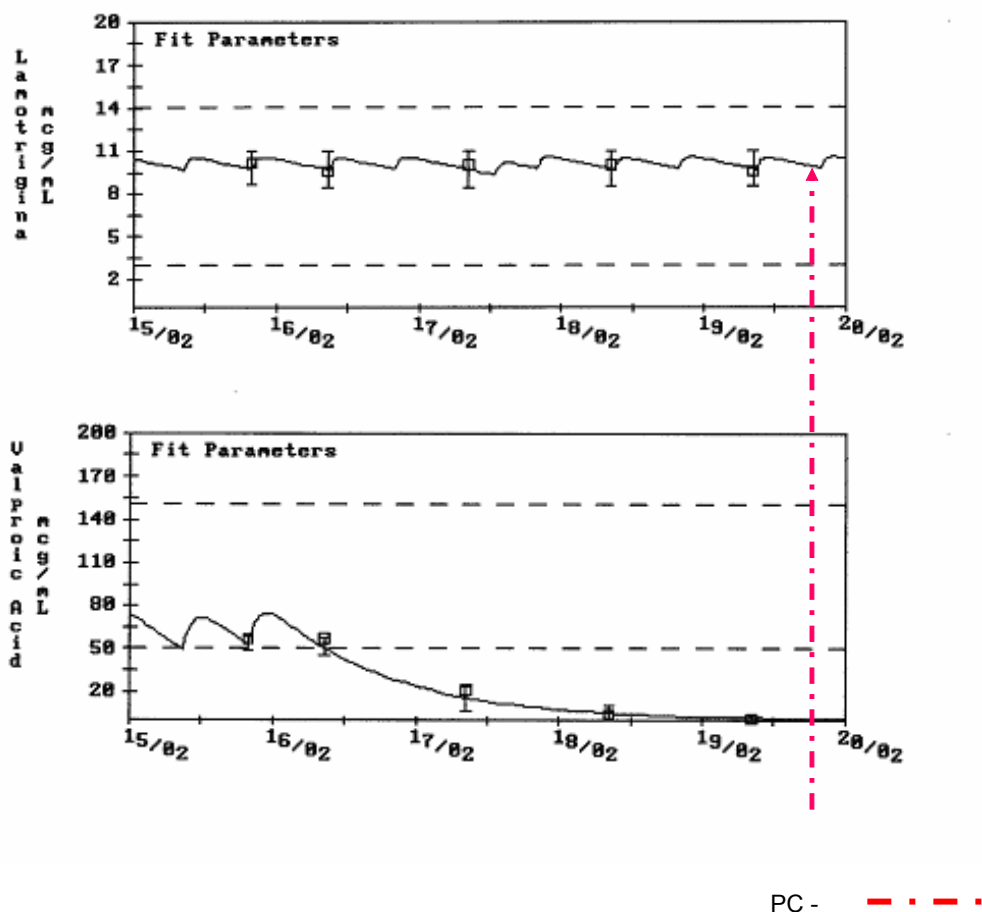


Figura 5.4. Ocorrência de crises epiléticas num doente do estudo (doente nº 114). A dose de LTG manteve-se inalterada^{a)}, tendo sido interrompida a dose de VPA^{b)} a 15/02/2004 às 20:00 horas. A primeira e única crise parcial complexa ocorreu 94,9 horas após suspensão do VPA [PC=Parcial Complexa].

A Figura 5.5 representa um excerto de um EEG de um doente com epilepsia. Na Figura 5.6 podemos observar a distribuição do número de doentes em função do número de crises que apresentaram. Os dados que caracterizam as crises observadas nos 76 doentes podem ser visualizados na Tabela 5.5, onde consta igualmente a concentração de LTG estimada à data/hora da ocorrência.

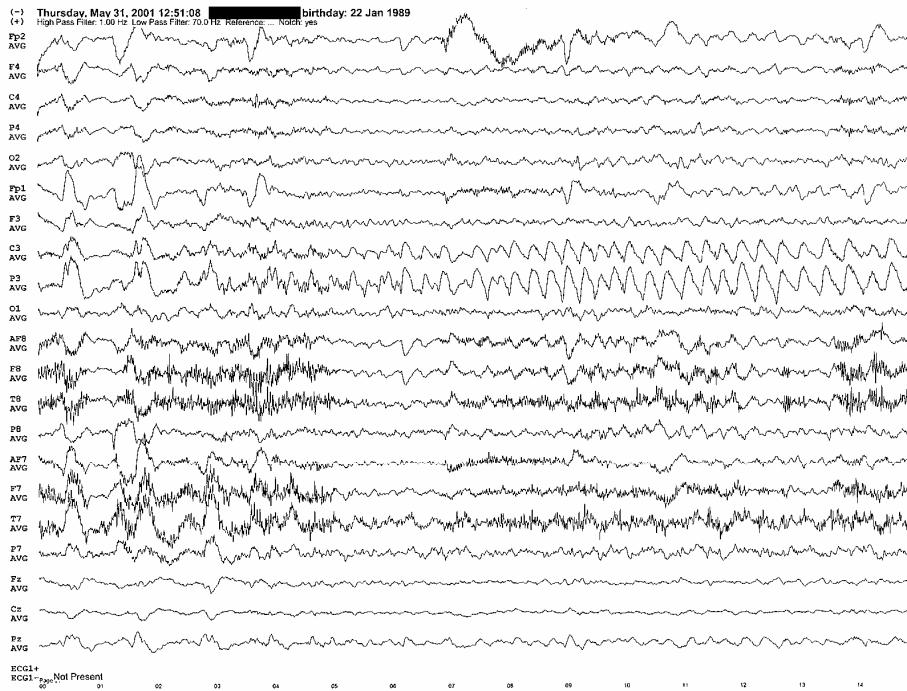


Figura 5.5. Exemplo de um registo electroencefalográfico proveniente de um doente da UMES: crise parcial centroparietal esquerda.

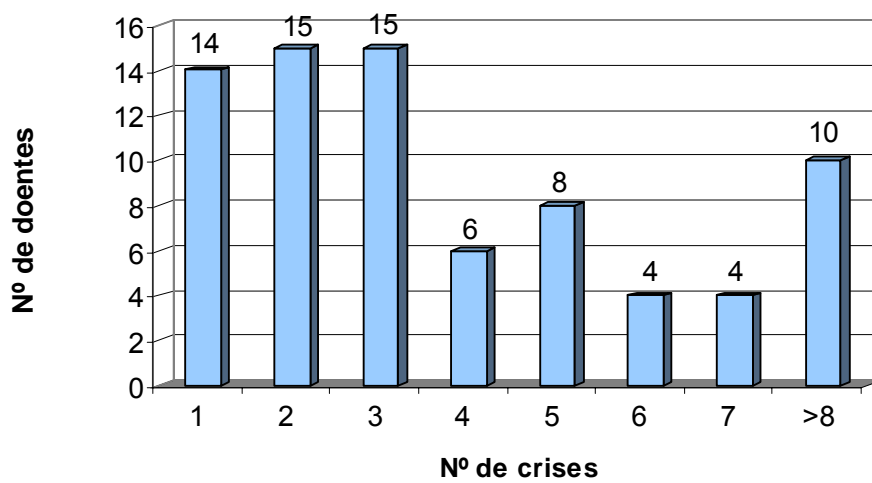


Figura 5.6. Número de crises distribuídas pelo respectivo número de doentes (n=76 doentes).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
2	C0201	08-Set-98	09:11	GS	1,44
2	C0202	08-Set-98	19:04	PC	1,20
2	C0203	09-Set-98	12:25	PS	0,86
7	C0701	20-Out-98	09:25	GS ^{a)}	1,09
7	C0702	20-Out-98	17:40	GS ^{a)}	1,52
9	C0901	02-Nov-98	11:30	PS	3,28
9	C0902	02-Nov-98	13:40	PS	3,24
9	C0903	02-Nov-98	14:14	PS	3,21
9	C0904	02-Nov-98	23:55	PS	3,31
9	C0905	03-Nov-98	15:15	PS	3,17
9	C0906	03-Nov-98	17:20	PC	3,09
9	C0907	03-Nov-98	17:20	PC	3,09
9	C0908	04-Nov-98	00:55	PS	3,27
9	C0909	05-Nov-98	18:52	PC	3,03
9	C0910	06-Nov-98	12:40	PC	3,28
11	C1101	04-Dez-98	14:02	PC	6,10
12	C1201	17-Dez-98	15:03	PC	5,55
13	C1301	07-Jan-99	21:48	PC	1,14
13	C1302	09-Jan-99	18:24	GS ^{a)}	0,22
15	C1501	19-Jan-99	14:49	PC	7,89
15	C1502	21-Jan-99	10:58	PC	4,12
15	C1503	22-Jan-99	11:59	PC	2,86
15	C1504	22-Jan-99	13:57	PC	2,78
15	C1505	22-Jan-99	15:05	GS ^{a)}	2,73
17	C1701	23-Fev-99	04:32	PC	3,13
17	C1702	23-Fev-99	08:00	PC	2,54
17	C1703	23-Fev-99	09:55	PC	3,39
17	C1704	24-Fev-99	06:22	GS ^{a)}	2,75

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
17	C1705	24-Fev-99	12:23	PC	4,02
17	C1706	24-Fev-99	13:29	PS	3,77
17	C1707	24-Fev-99	13:31	PS	3,76
17	C1708	24-Fev-99	13:38	PS	3,74
17	C1709	24-Fev-99	14:44	PS	3,50
20	C2001	08-Mar-99	15:40	PC	3,69
20	C2002	09-Mar-99	00:55	PC	4,13
20	C2003	09-Mar-99	03:42	PC	3,40
20	C2004	09-Mar-99	05:07	PC	3,09
20	C2005	09-Mar-99	07:08	PC	2,68
20	C2006	10-Mar-99	00:47	PC	4,18
20	C2007	10-Mar-99	05:29	GS ^{a)}	3,02
20	C2008	11-Mar-99	00:57	GS ^{a)}	1,48
20	C2009	11-Mar-99	02:53	GS ^{a)}	1,30
20	C2010	11-Mar-99	15:23	GS ^{a)}	2,77
20	C2011	12-Mar-99	00:06	GS ^{a)}	3,75
20	C2012	12-Mar-99	02:19	PC	3,22
20	C2013	12-Mar-99	13:59	GS ^{a)}	2,87
20	C2014	12-Mar-99	05:13	GS ^{a)}	2,63
20	C2015	12-Mar-99	06:41	PC	2,38
20	C2016	12-Mar-99	16:01	PC	3,43
22	C2201	29-Abr-99	01:29	PC	3,16
22	C2202	29-Abr-99	21:46	PC	1,75
22	C2203	30-Abr-99	04:26	PC	1,44
22	C2204	30-Abr-99	06:51	PC	1,34
22	C2205	30-Abr-99	08:45	PC	1,27
22	C2206	30-Abr-99	10:10	GS	2,55
23	C2301	26-Abr-99	23:46	PC	13,41

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
24	C2401	03-Mai-99	13:27	GS ^{a)}	1,88
24	C2402	05-Mai-99	10:05	GS ^{a)}	1,79
24	C2403	07-Mai-99	07:55	GS ^{a)}	0,95
25	C2501	17-Mai-99	21:47	GS ^{a)}	3,52
25	C2502	18-Mai-99	06:47	GS ^{a)}	2,31
25	C2503	18-Mai-99	14:35	GS ^{a)}	3,00
25	C2504	18-Mai-99	17:41	GS ^{a)}	2,58
25	C2505	19-Mai-99	12:32	GS ^{a)}	3,18
25	C2506	19-Mai-99	14:12	GS ^{a)}	2,95
25	C2507	19-Mai-99	18:20	GS ^{a)}	2,42
25	C2508	19-Mai-99	19:00	GS ^{a)}	2,34
25	C2509	19-Mai-99	23:25	GS ^{a)}	3,02
25	C2510	20-Mai-99	03:20	GS ^{a)}	2,50
26	C2601	18-Mai-99	16:57	PC	10,15
26	C2602	19-Mai-99	17:30	PC	10,03
26	C2603	21-Mai-99	01:20	PC	9,97
28	C2801	18-Jul-99	12:55	PC	1,65
28	C2802	18-Jul-99	19:56	PC	1,36
28	C2803	19-Jul-99	14:37	PC	1,58
28	C2804	19-Jul-99	15:27	PC	1,52
28	C2805	19-Jul-99	23:03	PC	1,71
29	C2901	19-Out-99	21:15	PC	3,79
29	C2902	19-Out-99	21:50	PC	3,94
29	C2903	21-Out-99	20:30	PC	5,42
31	C3101	09-Nov-99	07:43	GS ^{a)}	0,69
31	C3102	10-Nov-99	06:50	GS ^{a)}	0,74
31	C3103	10-Nov-99	16:38	PC	1,65
31	C3104	10-Nov-99	21:54	PC	1,86

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
31	C3105	11-Nov-99	19:50	GS ^{a)}	1,62
31	C3106	12-Nov-99	05:35	PC	0,86
31	C3107	12-Nov-99	10:33	GS ^{a)}	1,33
33	C3301	22-Nov-99	10:28	GS ^{a)}	13,97
33	C3302	22-Nov-99	13:15	GS ^{a)}	13,86
34	C3401	14-Dez-99	02:18	PC	1,37
34	C3402	14-Dez-99	16:00	PC	1,02
34	C3403	15-Dez-99	03:40	PC	1,27
36	C3601	11-Abr-00	16:43	PS	6,13
36	C3602	11-Abr-00	19:31	PC	5,86
36	C3603	12-Abr-00	18:35	PC	5,92
36	C3604	14-Abr-00	02:25	PC	6,38
36	C3605	14-Abr-00	02:41	PC	6,35
36	C3606	14-Abr-00	04:34	PC	6,13
36	C3607	14-Abr-00	06:46	PC	5,89
37	C3701	19-Mai-00	14:11	PC	5,59
37	C3702	20-Mai-00	03:16	PC	4,56
37	C3703	20-Mai-00	08:55	PC	4,18
37	C3704	21-Mai-00	09:08	PC	5,46
38	C3801	15-Jun-00	07:45	PC	7,90
39	C3901	12-Jun-00	14:10	PS	1,68
39	C3902	12-Jun-00	15:52	PS	1,64
44	C4401	03-Out-00	21:05	GS ^{a)}	4,69
46	C4601	16-Out-00	21:00	PC	3,96
46	C4602	16-Out-00	23:40	PC	3,96
48	C4801	15-Nov-00	18:35	PC	6,71
48	C4802	16-Nov-00	14:42	PC	5,36
48	C4803	17-Nov-00	9:27	PC	5,58

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
54	C5401	25-Jan-01	17:30	PC	2,27
54	C5402	26-Jan-01	16:13	PC	1,70
54	C5403	26-Jan-01	22:51	PC	1,56
54	C5404	27-Jan-01	06:29	PC	1,41
54	C5405	27-Jan-01	13:15	PC	1,29
54	C5406	27-Jan-01	18:08	PC	1,21
54	C5407	27-Jan-01	22:41	PC	1,14
54	C5408	28-Jan-01	13:19	PC	0,95
54	C5409	28-Jan-01	18:45	PC	0,88
54	C5410	29-Jan-01	16:30	PC	0,67
56	C5601	19-Fev-01	12:39	PC	14,11
56	C5602	21-Fev-01	14:25	PC	12,97
56	C5603	23-Fev-01	12:14	PC	5,74
56	C5604	23-Fev-01	13:55	PC	5,57
59	C5901	26-Mar-01	12:08	PC	6,41
59	C5902	30-Mar-01	04:50	PC	2,79
59	C5903	30-Mar-01	19:46	PC	1,90
61	C6101	24-Abr-01	11:31	PC	0,79
61	C6102	26-Abr-01	17:25	PC	0,67
61	C6103	26-Abr-01	21:48	PC	0,59
61	C6104	27-Abr-01	00:20	PC	0,55
61	C6105	27-Abr-01	05:40	PC	0,47
61	C6106	27-Abr-01	06:36	PC	0,46
61	C6107	27-Abr-01	10:58	PC	0,41
61	C6108	27-Abr-01	14:09	PC	0,37
61	C6109	27-Abr-01	15:11	PC	0,36
61	C6110	27-Abr-01	16:00	PC	0,35
61	C6111	27-Abr-01	17:00	PC	0,34

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
61	C6112	27-Abr-01	17:07	PC	0,34
61	C6113	27-Abr-01	17:49	PC	0,34
62	C6201	24-Abr-01	06:23	GS ^{a)}	6,86
62	C6202	25-Abr-01	03:45	GS ^{a)}	6,63
62	C6203	27-Abr-01	00:32	GS ^{a)}	3,54
62	C6204	27-Abr-01	02:17	GS ^{a)}	3,38
62	C6205	27-Abr-01	03:24	GS ^{a)}	3,28
62	C6206	27-Abr-01	07:10	GS ^{a)}	2,96
65	C6501	18-Jun-01	11:56	PC	0,85
65	C6502	18-Jun-01	14:03	PC	0,76
65	C6503	18-Jun-01	16:24	PC	0,67
65	C6504	19-Jun-01	07:42	PC	1,08
70	C7001	02-Out-01	16:58	PC	1,84
70	C7002	03-Out-01	16:58	PC	0,47
70	C7003	03-Out-01	20:00	PC	0,40
71	C7101	10-Out-01	07:21	PC	0,27
71	C7102	12-Out-01	04:29	PC	0,33
72	C7201	14-Nov-01	07:20	GS ^{a)}	5,51
72	C7202	17-Nov-01	04:42	GS ^{a)}	5,78
74	C7401	22-Jan-02	05:20	PC	1,22
75	C7501	19-Fev-02	00:45	PC	2,86
75	C7502	19-Fev-02	02:50	PC	2,35
75	C7503	19-Fev-02	04:55	PC	1,93
75	C7504	20-Fev-02	04:45	PC	2,23
76	C7601	19-Mar-02	01:09	GS ^{a)}	3,30
76	C7602	19-Mar-02	11:44	GS ^{a)}	2,81
77	C7701	06-Jun-02	16:34	PC	2,39

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
77	C7702	08-Jun-02	10:55	PC	1,38
77	C7703	09-Jun-02	10:03	PC	1,02
77	C7704	10-Jun-02	03:46	PC	0,81
78	C7801	25-Mai-02	07:32	GS ^{a)}	1,10
80	C8001	16-Mai-02	03:30	GS ^{a)}	1,77
81	C8101	09-Mai-02	16:35	PC	3,27
81	C8102	09-Mai-02	17:02	GS ^{a)}	3,20
88	C8801	26-Mar-03	01:02	PS	2,31
88	C8802	26-Mar-03	04:09	PS	2,05
88	C8803	26-Mar-03	16:51	PC	1,98
88	C8804	26-Mar-03	22:32	GS	2,11
88	C8805	27-Mar-03	01:48	PS	2,25
88	C8806	27-Mar-03	20:11	GS	1,74
88	C8807	27-Mar-03	22:37	PS	2,15
88	C8808	27-Mar-03	23:35	PS	2,36
88	C8809	28-Mar-03	02:48	PS	2,17
91	C9101	01-Abr-03	17:33	PC	1,20
91	C9102	03-Abr-03	14:44	PC	0,37
91	C9103	03-Abr-03	22:20	PC	0,29
91	C9104	04-Abr-03	06:41	PC	0,21
91	C9105	05-Mar-03	03:30	PC	0,10
91	C9106	05-Mar-03	07:50	PC	0,09
92	C9201	28-Abr-03	23:23	PS	1,83
92	C9202	01-Mai-03	15:52	PC	0,73
92	C9203	01-Mai-03	20:55	PC	1,69
95	C9501	10-Jun-03	23:50	PC	1,42
95	C9502	11-Jun-03	13:58	PC	1,34
95	C9503	12-Jun-03	6:12	PC	1,16

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
97	C9701	30-Jun-03	16:39	PC	0,33
99	C9901	22-Jul-03	14:28	PC	1,65
99	C9902	24-Jul-03	10:42	PC	0,69
99	C9903	25-Jul-03	14:44	PC	0,40
99	C9904	25-Jul-03	16:13	PC	0,39
99	C9905	26-Jul-03	05:20	PC	0,30
99	C9906	26-Jul-03	07:16	GS	0,29
102	C10201	07-Out-03	03:04	PC	3,29
102	C10202	07-Out-03	06:11	PC	2,56
102	C10203	08-Out-03	03:28	PC	3,32
102	C10204	08-Out-03	05:22	PC	2,85
102	C10205	09-Out-03	01:59	PC	3,68
102	C10206	09-Out-03	05:32	PC	2,77
102	C10207	09-Out-03	07:43	PC	2,32
102	C10208	10-Out-03	05:50	PC	2,70
104	C10401	28-Out-03	09:22	PS	2,18
104	C10402	29-Out-03	03:31	PS	3,87
104	C10403	29-Out-03	04:57	PC	3,42
104	C10404	29-Out-03	06:44	PC	2,94
104	C10405	29-Out-03	07:48	PC	2,69
104	C10406	29-Out-03	10:56	PC	6,28
104	C10407	30-Out-03	02:21	PS	4,27
106	C10601	11-Dez-03	16:06	PS	1,88
108	C10801	16-Dez-03	19:52	PC	0,41
108	C10802	18-Dez-03	07:44	PC	0,37
108	C10803	19-Dez-03	08:28	PC	0,34
110	C11001	05-Jan-04	22:40	PC	1,97
110	C11002	07-Jan-04	03:19	PC	1,60

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
110	C11003	08-Jan-04	03:19	PC	1,60
110	C11004	08-Jan-04	06:57	PC	1,35
110	C11005	08-Jan-04	20:38	PC	1,73
113	C11301	06-Fev-04	18:30	PC	0,02
113	C11302	07-Fev-04	00:06	PC	0,01
113	C11303	07-Fev-04	08:51	PC	0,00 ^{b)}
113	C11304	07-Fev-04	13:21	PC	0,00 ^{b)}
113	C11305	07-Fev-04	19:03	PS	0,00 ^{b)}
114	C11401	19-Fev-04	18:51	PC	9,83
115	C11501	18-Fev-04	00:43	PC	2,11
115	C11502	18-Fev-04	15:19	PC	2,05
116	C11601	19-Fev-04	07:35	GS	1,75
117	C11701	01-Mar-04	12:09	PS	7,77
117	C11702	01-Mar-04	12:25	PS	7,68
117	C11703	01-Mar-04	12:34	PS	7,62
117	C11704	01-Mar-04	12:42	PS	7,57
117	C11705	01-Mar-04	13:04	PS	7,44
117	C11706	01-Mar-04	13:13	PS	7,39
117	C11707	01-Mar-04	13:24	PS	7,32
117	C11708	01-Mar-04	13:33	PS	7,26
117	C11709	01-Mar-04	13:59	PS	7,11
117	C11710	01-Mar-04	14:11	PS	7,04
117	C11711	01-Mar-04	14:31	PS	6,93
117	C11712	01-Mar-04	15:06	PS	6,72
117	C11713	01-Mar-04	15:39	PS	6,54
119	C11901	17-Mar-04	16:14	GS	1,61
119	C11902	19-Mar-04	06:40	GS	0,83
119	C11903	19-Mar-04	16:25	GS	1,65

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
119	C11904	19-Mar-04	17:02	PC	1,49
119	C11905	19-Mar-04	18:28	PC	1,18
121	C12101	01-Abr-04	20:35	PC	1,91
121	C12102	02-Abr-04	14:33	PC	1,34
123	C12301	15-Abr-04	18:11	PC	1,02
123	C12302	16-Abr-04	06:09	PC	0,48
123	C12303	16-Abr-04	08:39	PC	0,41
123	C12304	16-Abr-04	11:05	PC	0,35
123	C12305	16-Abr-04	17:02	PC	0,24
123	C12306	16-Abr-04	19:31	PC	0,21
123	C12307	16-Abr-04	20:28	PC	0,93
125	C12501	08-Jun-04	01:49	GS	1,20
125	C12502	11-Jun-04	02:26	GS	0,85
125	C12503	11-Jun-04	22:27	GS	1,36
125	C12504	11-Jun-04	12:56	GS	1,27
127	C12701	17-Jun-04	19:36	GS	0,77
127	C12702	18-Jun-04	10:50	GS	0,78
131	C13101	03-Nov-04	20:38	PC	0,16
131	C13102	04-Nov-04	20:04	PC	0,03
131	C13103	04-Nov-04	22:31	PC	0,03
131	C13104	05-Nov-04	05:50	PC	0,02
131	C13105	05-Nov-04	17:53	PC	0,01
132	C13201	10-Nov-04	02:20	PC	4,21
132	C13202	11-Nov-04	00:09	PC	5,75
132	C13203	12-Nov-04	23:20	PC	6,43
133	C13301	11-Nov-04	20:30	PC	1,46
133	C13302	12-Nov-04	08:21	PC	1,11
133	C13303	12-Nov-04	11:22	PC	1,44

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
133	C13304	12-Abr-04	15:45	PS	1,28
133	C13305	14-Nov-04	06:43	PC	1,16
135	C13501	22-Nov-04	19:43	EG	2,76
135	C13502	22-Nov-04	20:57	EG	3,35
135	C13503	22-Nov-04	23:18	EG	3,46
135	C13504	23-Nov-04	16:33	GS	2,86
135	C13505	25-Nov-04	13:37	PC	2,95
135	C13506	25-Nov-04	14:00	EG	2,94
135	C13507	25-Nov-04	14:28	EG	2,93
135	C13508	25-Nov-04	14:30	EG	2,93
135	C13509	25-Nov-04	15:26	PC	2,90
135	C13510	25-Nov-04	15:31	EG	2,89
135	C13511	25-Nov-04	15:45	EG	2,88
135	C13512	25-Nov-04	18:04	GS	2,81
138	C13801	13-Jan-05	5:53	PC	1,44
138	C13802	14-Jan-05	14:43	GS	0,52
138	C13803	15-Jan-05	12:55	PC	0,04
139	C13901	20-Jan-05	14:01	PS	2,41
139	C13902	20-Jan-05	15:50	PS	1,96
139	C13903	20-Jan-05	21:21	PS	3,99
139	C13904	21-Jan-05	03:45	PS	2,19
139	C13905	22-Jan-05	16:39	PS	1,79
140	C14001	17-Fev-05	10:44	PC	0,00 ^{b)}
140	C14002	18-Fev-05	06:31	PC	0,00 ^{b)}
140	C14003	18-Fev-05	17:50	PC	0,00 ^{b)}
141	C14101	01-Abr-05	14:27	PC	0,00 ^{b)}
141	C14102	01-Abr-05	15:07	PC	0,00 ^{b)}
141	C14103	01-Abr-05	20:17	PC	0,00 ^{b)}

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.5. Caracterização das crises epiléticas e respectiva concentração de LTG estimada em 76 doentes - cont.

Código do doente	Código da crise	Data	Hora	Classificação	Conc. LTG estimada (mg/L)
142	C14201	09-Abr-05	08:20	GS	0,00 ^{b)}
143	C14301	12-Abr-05	14:20	PS	4,07
143	C14302	12-Abr-05	15:24	PC	3,58
146	C14601	15-Mai-05	18:24	GS	0,40
146	C14602	16-Mai-05	03:15	PC	0,33
147	C14701	08-Jun-05	08:45	PC	0,83
147	C14702	09-Jun-05	12:41	PC	0,06
148	C14801	23-Jun-05	14:51	GS	1,02

Conc.=Concentração; EG=Electrográfica; PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária.

^{a)}PC com evolução para GS; ^{b)}concentração estimada < 0,009 (mg/L).

A análise sumária das 315 crises manifestadas nos 76 doentes permite-nos concluir que as crises parciais complexas foram as mais frequentemente observadas (62%); 21% dos casos sofreram generalização secundária e apenas 2% foram classificadas como electrográficas (Figura 5.7).

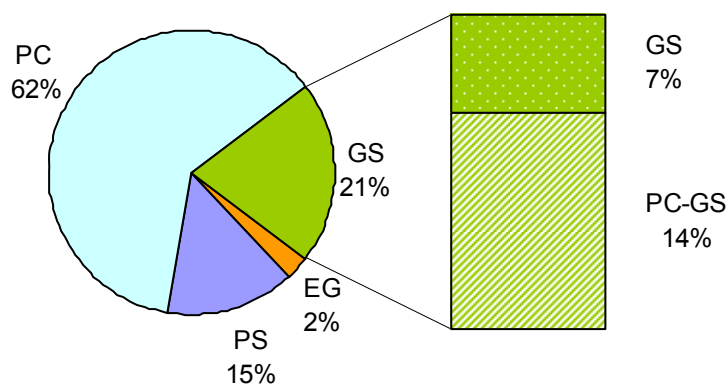


Figura 5.7. Avaliação dos 76 doentes quanto ao tipo de crise: Electrográfica [EG], Parcial Simples [PS], Parcial Complexa [PC], Generalização Secundária [GS] e Parcial Complexa com evolução para crise generalizada [PC-GS]; n=315.

Seguidamente, as crises foram analisadas segundo o grupo de tratamento onde se insere o doente que as apresenta, e também segundo o tipo de crise observado nessa ocorrência (Figura 5.8 e Tabela 5.6). Tendo em conta que os doentes foram já analisados sob esse ponto de vista no Capítulo 4 (medicação concomitante), foram aqui divididos igualmente em 4 grupos, em função do(s) fármaco(s) associado(s) à LTG.

A análise da Figura 5.8 permite-nos concluir que as crises parciais complexas são as mais frequentes, independentemente do tipo de fármaco associado à LTG. Não obstante esse facto, observaram-se crises secundariamente generalizadas em todos os grupos, principalmente nos dois grupos em que o fármaco associado à LTG foi a CBZ ou outro indutor (Grupos 1 e 3). Podemos também observar no mesmo gráfico que o Grupo 2 é aquele que apresenta a menor percentagem de crises generalizadas.

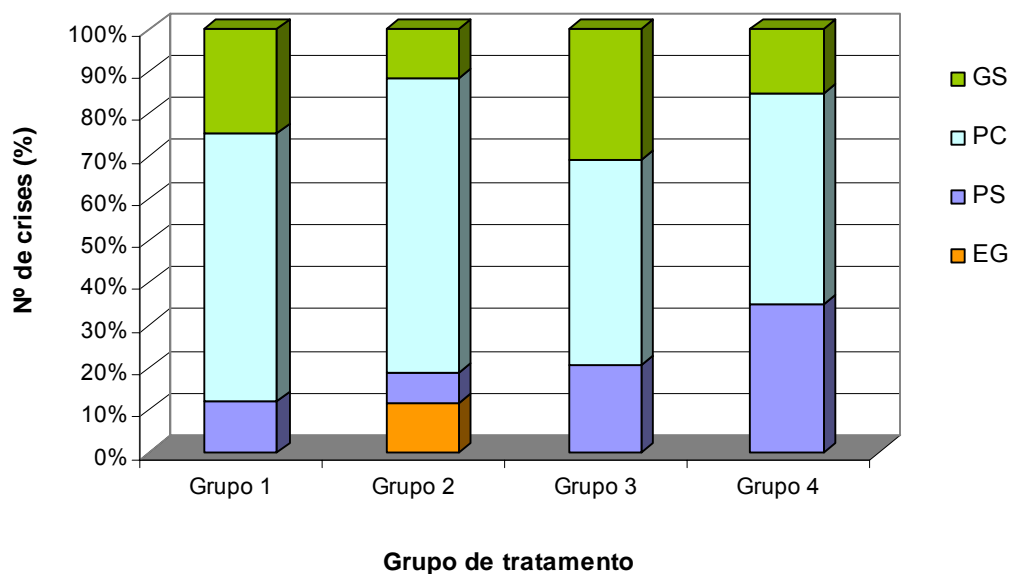


Figura 5.8. Percentagem de crises observadas nos doentes de acordo com os grupos tratamento e segundo o tipo de crise [EG=Electrográfica; PS=Parciais Simples; PC=Parciais Complexas; GS=Generalização Secundária; Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2=LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; LTG=Lamotrigina, IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valprílico; e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG à data do estudo].

O grupo caracterizado pela presença simultânea de indutores e inibidores apresenta um baixo número de indivíduos (8 doentes), o que constitui uma limitação ao seu estudo. O mesmo se passa em relação ao grupo de doentes que para além da LTG possuem outro AE sem capacidade de induzir ou inibir o seu metabolismo (6 doentes).

Verificámos que a percentagem de crises generalizadas é maior no Grupo 1 do que no Grupo 2 (24% vs. 11%). Pretende-se escarpelizar esta questão mais adiante.

Como pode ser observado através da Tabela 5.6, ainda no que diz respeito às crises generalizadas, mas agora tendo também em consideração a sua localização cerebral (temporal vs. extra-temporal), o Grupo 1 (temporal: 21%; extra-temporal: 29%) continua a sobrepor-se ao Grupo 2 (temporal: 9%; extra-temporal: 17%).

Tabela 5.6. Número de crises por grupo medicamentoso, tipo de crise e sua localização.

Localização cerebral	Grupo de tratamento	Nº de doentes	Nº de crises				Nº total
			Tipo de crise				
			EG	PS	PC	GS	
Temporal	Grupo 1	26	0	7	70	20	97
	Grupo 2	15	0	5	37	4	46
	Grupo 3	3	0	6	10	1	17
	Grupo 4	3	0	0	19	0	19
	Total	47	0	18	136	25	179
Extra-temporal	Grupo 1	16	0	14	42	23	79
	Grupo 2	5	8	0	12	4	24
	Grupo 3	4	0	0	4	4	8
	Grupo 4	3	0	14	1	6	21
	Total	28	8	28	59	37	132

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 valprílico, e ZERO=Presença de outros AEs que não estão associados a modificação no metabolismo da LTG à data do estudo. O doente nº 125 foi excluído (epilepsia temporal + extra-temporal).

Um aspecto que importa igualmente salientar é o de que os doentes com epilepsia extra-temporal apresentam mais crises generalizadas do que os doentes com epilepsia temporal. Esta constatação é suportada pelo número médio de crises generalizadas por doente (1,3 vs. 0,5) referido na Tabela 5.7, que faz uma apreciação global das crises, independentemente da associação medicamentosa.

Tabela 5.7. Número médio de crises de acordo com o tipo de crise epilética e sua localização.

Localização cerebral	Número de crises por doente				Total
	Média (min-max)				
	Tipo de crise				
	EG	PS	PC	GS	
Temporal (n=47)		0,4 (0-6)	2,9 (0-13)	0,5 (0-10)	3,8 (1-13)
Extra-temporal (n=28)	0,3 (0-8)	1,0 (0-13)	2,1 (0-9)	1,3 (0-7)	4,7 (1-16)
Total (n=75)	0,1 (0-8)	0,6 (0-13)	2,6 (0-13)	0,8 (0-10)	4,1 (1-16)

Média (mínimo-máximo); n=Número de doentes; EG=Electrográfica; PS=Parciais Simples; PC=Parciais Complexas; GS=Generalização Secundária. O doente nº 125 foi excluído (epilepsia temporal + extra-temporal).

5.3.2. Estudo das concentrações de lamotrigina estimadas no período ictal

Na sequência do cálculo das concentrações de LTG efectuado para cada uma das crises observadas em cada doente (Tabela 5.5), procedemos à análise comparativa dessas concentrações de acordo com o (1) tipo de localização cerebral, (2) tipo de crise e (3) tipo de medicação concomitante.

As crises observadas nos doentes que apresentam epilepsia extra-temporal, independentemente do seu tipo (EG/PS/PC/GS) ou do fármaco associado, parecem ocorrer na presença de concentrações de LTG mais elevadas do que as crises que se manifestam em doentes com epilepsia do lobo temporal (Figura 5.9).

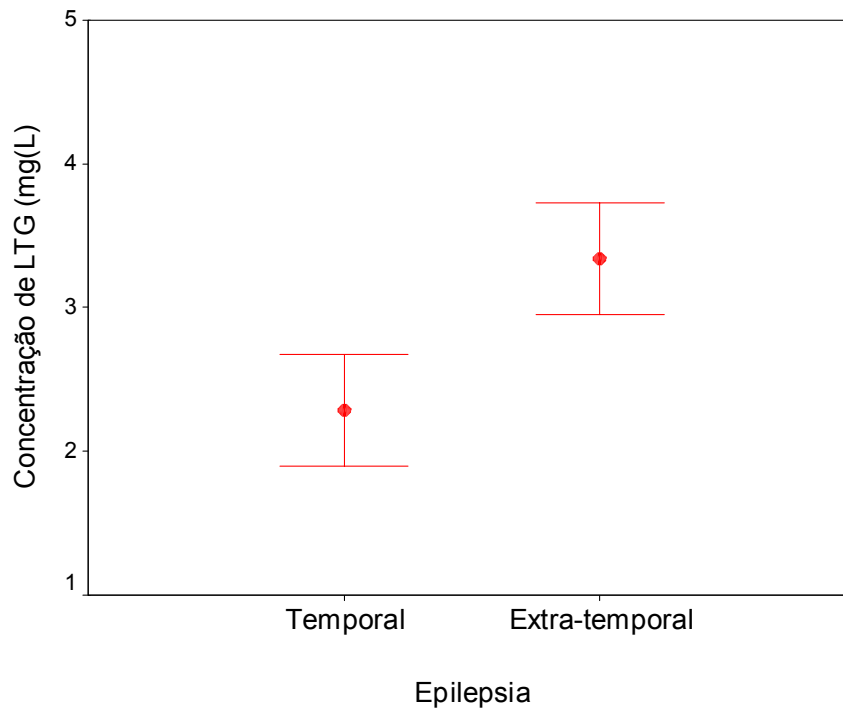


Figura 5.9. Concentrações de LTG estimadas à data/hora da ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=179) vs. extra-temporal (n=132). $p \leq 0,05$ para as diferenças encontradas entre os dois grupos. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.

As crises parciais complexas e as crises generalizadas parecem ocorrer com concentrações significativamente inferiores às concentrações observadas à data de ocorrência das crises parciais simples (Figura 5.10).

Para melhor esclarecer estas diferenças estudámos as duas variáveis (tipo de crise e localização do foco epiléptico) conjuntamente, podendo o seu resultado ser observado na Figura 5.11. Neste caso, ao contrário do que sucedeu anteriormente (Figura 5.9), não foi possível observar diferenças relacionadas com a localização do foco, possivelmente devido à elevada variabilidade apresentada pelo grupo de doentes com epilepsia temporal. No entanto, é notória a diferença (Figura 5.10) entre as concentrações observadas à data/hora de ocorrência de crises parciais simples e complexas ($p \leq 0,05$).

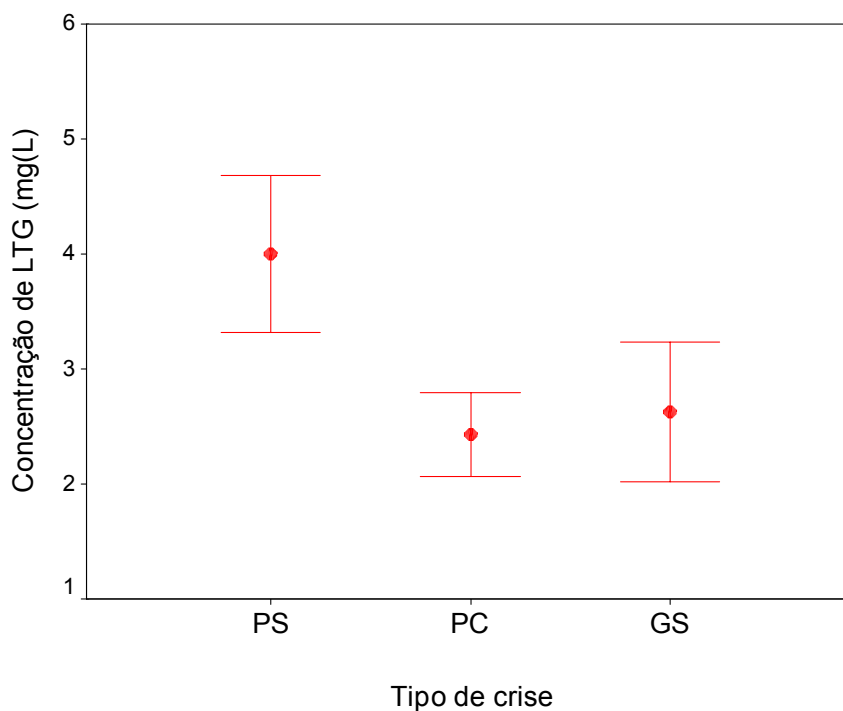


Figura 5.10. Concentrações de LTG em função do tipo de crise (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária) nos 76 doentes. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,05$ para as diferenças encontradas entre PS vs. PC/GS [Nº total de crises: PS=46; PC=195 e GS=66].

Nos doentes cujo foco epiléptico se localizou na região temporal, não foi igualmente possível evidenciar qualquer diferença nas concentrações de LTG em doentes com crises generalizadas face aos restantes tipos de crise. Já no grupo de doentes com epilepsia extra-temporal foi possível observar diferenças estatísticas entre as crises parciais simples e as crises parciais complexas ou generalizadas ($p \leq 0,05$). Nestes doentes, tal como se verificou atrás (Figura 5.10), as crises generalizadas parecem ser experimentadas a valores de concentração significativamente mais baixos do que os observados nas crises parciais simples (Figura 5.11).

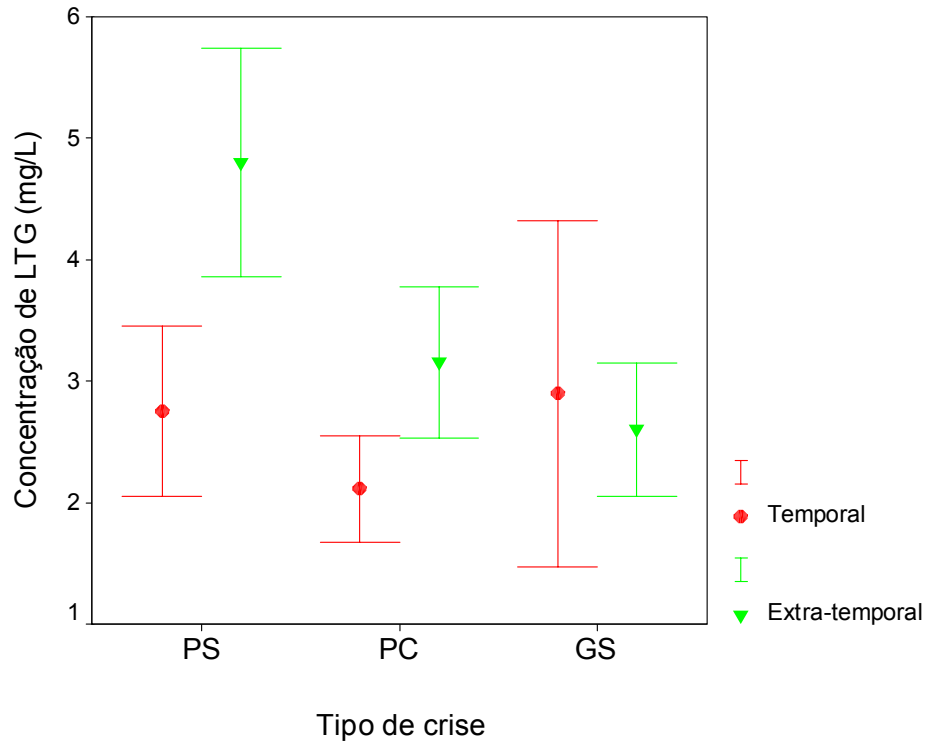


Figura 5.11. Concentrações de LTG de acordo com o tipo de crise (PS=Parcial Simples vs. PC=Parcial Complexa vs. GS=Generalização Secundária) e com o tipo de epilepsia (temporal vs. extra-temporal). Nº de crises verificadas na epilepsia temporal vs. extra-temporal: [PS=18 vs. 28; PC=136 vs. 59 e GS=25 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.

A tarefa seguinte passou por averiguar eventuais diferenças nas concentrações de LTG que possam ser atribuídas à associação medicamentosa em cada crise. Das 315 crises, 176 ocorrem em indivíduos com a LTG associada a um indutor, 70 são observadas em doentes com LTG e VPA, enquanto que, 29 e 40 das crises são atribuídas a doentes com os dois ou sem quaisquer indutores ou inibidores, respectivamente.

As crises observadas em doentes com LTG associada a indutores do metabolismo parecem ocorrer a concentrações de LTG significativamente mais baixas ($1,94 \pm 1,44$ mg/L) do que nos restantes grupos de tratamento (Figura 5.12).

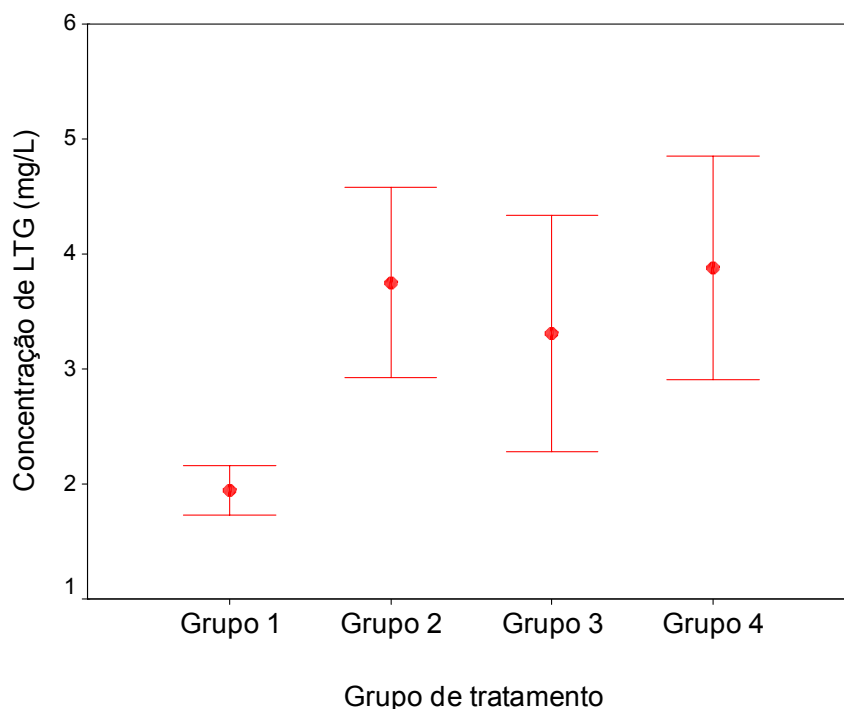


Figura 5.12. Concentrações de LTG estimadas à hora/data da ocorrência da crise em função do tipo de medicação concomitante [nº total de crises=315, Grupo 1=176, Grupo 2=70, Grupo 3=29, Grupo 4=40, sendo que, Grupo 1=LTG+IND, Grupo 2= LTG+VPA, Grupo 3=LTG+VPA+IND, Grupo 4=LTG+ZERO, LTG=Lamotrigina, IND=Indutores 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.

Seguidamente, em cada grupo de tratamento (Grupos 1-4) avaliamos a existência de possíveis diferenças atribuíveis à localização temporal ou extra-temporal do foco (teste *t*-Student). A análise das concentrações de LTG obtidas nos doentes com epilepsia temporal vs. extra-temporal para os diferentes grupos de medicação pode ser observada na Figura 5.13. Esta diferença é particularmente evidente nos Grupos 1 e 4 ($p \leq 0,001$), embora também se verifique no Grupo 3 ($p \leq 0,05$). Também aqui, foi possível observar que as concentrações de LTG estimadas à hora da crise nos doentes com epilepsia extra-temporal são superiores à média de resposta observada nos doentes com epilepsia temporal (Figura 5.13). No Grupo 2 não foi

possível observar diferenças entre os dois grupos. Recordamos que este grupo se caracteriza pela presença de VPA associado à LTG.

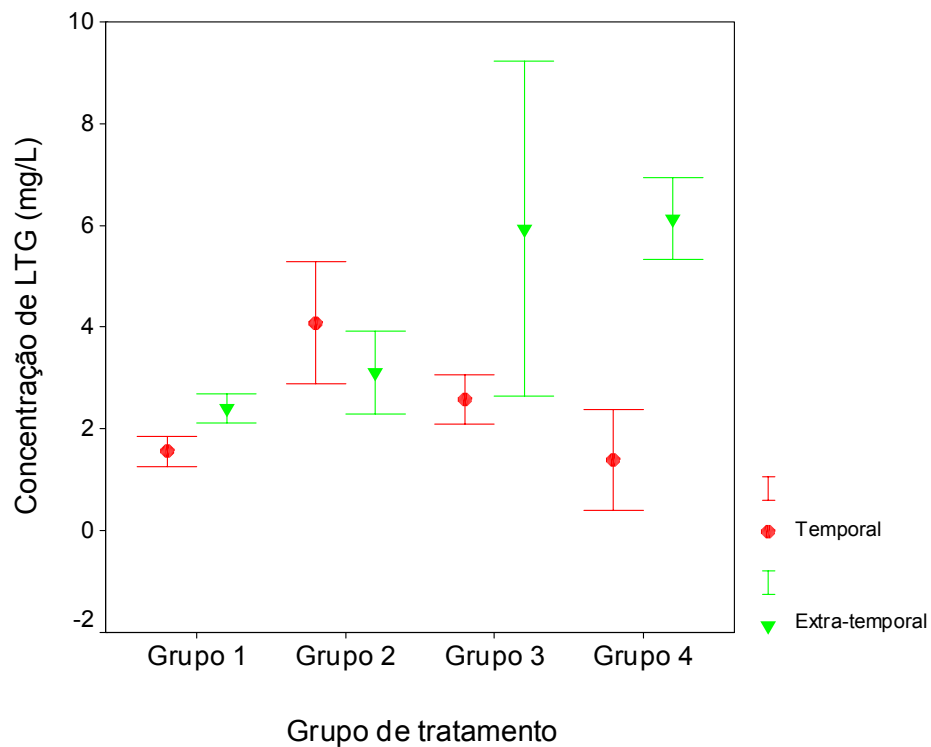


Figura 5.13. Concentrações de LTG estimadas à hora/data da ocorrência da crise em função do tipo de medicação concomitante e localização do foco epiléptico [Grupo 1=LTG+IND; Grupo 2= LTG+VPA; Grupo 3=LTG+VPA+IND; Grupo 4=LTG+ZERO; LTG=Lamotrigina, IND=Indutores do metabolismo; VPA=Ácido valpróico; e 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.

5.3.3. Influência da descontinuação de CBZ na ocorrência de crises

5.3.3.1. Estudo das concentrações de CBZ estimadas no período ictal

As concentrações de CBZ estimadas no momento da crise podem ser encontradas na Tabela 5.8.

Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35 doentes).

Código do doente	Código da crise	Concentração de CBZ (mg/L)
7	C0701	0,90
7	C0702	0,48
11	C1101	0,09
17	C1701	3,83
17	C1702	3,21
17	C1703	2,91
17	C1704	1,01
17	C1705	0,74
17	C1706	0,70
17	C1707	0,70
17	C1708	0,69
17	C1709	0,65
20	C2001	11,06
20	C2002	6,76
20	C2003	5,57
20	C2004	5,03
20	C2005	4,34
20	C2006	5,92
20	C2007	4,52
20	C2008	5,86
20	C2009	5,29
20	C2010	2,23
20	C2011	1,13
20	C2012	0,95
20	C2013	0,83

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina.

Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35)-cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de CBZ (mg/L)
20	C2014	0,75
20	C2015	0,67
20	C2016	7,66
24	C2401	4,45
24	C2402	1,72
24	C2403	1,87
25	C2501	4,64
25	C2502	2,76
25	C2503	1,75
25	C2504	1,46
25	C2505	0,48
25	C2506	0,44
25	C2507	0,35
25	C2508	0,63
25	C2509	2,67
25	C2510	3,07
29	C2901	0,36
29	C2902	0,35
29	C2903	0,01
31	C3101	0,75
31	C3102	0,09
31	C3103	0,04
31	C3104	0,02
31	C3105	0,00 ^{a)}
31	C3106	0,00 ^{a)}
31	C3107	0,00 ^{a)}
34	C3401	2,46
34	C3402	1,12
34	C3403	0,58
46	C4601	2,10
46	C4602	1,75
59	C5901	8,59
59	C5902	0,14
59	C5903	0,07

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina. ^{a)}Concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35)-cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de CBZ (mg/L)
65	C6501	8,34
65	C6502	8,59
65	C6503	6,81
65	C6504	3,20
74	C7401	4,91
75	C7501	5,87
75	C7502	5,39
75	C7503	4,95
75	C7504	1,85
76	C7601	5,54
76	C7602	3,38
80	C8001	1,73
81	C8101	2,09
81	C8102	2,05
88	C8801	2,23
88	C8802	1,89
88	C8803	1,18
88	C8804	0,95
88	C8805	0,84
88	C8806	0,42
88	C8807	0,39
88	C8808	0,37
88	C8809	0,33
91	C9101	4,60
91	C9102	1,32
91	C9103	1,07
91	C9104	0,85
91	C9105	0,48
91	C9106	0,42
92	C9201	4,46
92	C9202	0,15
92	C9203	0,12
95	C9501	2,64
95	C9502	1,54

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina.

Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35)-cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de CBZ (mg/L)
95	C9503	0,83
104	C10401	5,73
104	C10402	3,48
104	C10403	3,34
104	C10404	3,18
104	C10405	3,09
104	C10406	2,84
104	C10407	6,46
108	C10801	2,56
108	C10802	0,65
108	C10803	0,25
110	C11001	6,55
110	C11002	1,97
110	C11003	0,72
110	C11004	0,62
110	C11005	0,35
113	C11301	0,01
113	C11302	0,00 ^{a)}
113	C11303	0,00 ^{a)}
113	C11304	0,00 ^{a)}
113	C11305	0,00 ^{a)}
116	C11601	0,21
119	C11901	0,44
119	C11902	0,04
119	C11903	0,02
119	C11904	0,02
119	C11905	0,02
123	C12301	0,51
123	C12302	0,31
123	C12303	0,28
123	C12304	0,26
123	C12305	1,60
123	C12306	2,43
123	C12307	3,31

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina. ^{a)}Concentração estimada < 0,009 (mg/L).

Tabela 5.8. Concentrações de CBZ estimadas nos doentes com LTG+CBZ (n=35)-cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de CBZ (mg/L)
127	C12701	0,81
127	C12702	0,50
132	C13201	7,30
132	C13202	3,59
132	C13203	4,63
133	C13301	1,10
133	C13302	0,57
133	C13303	0,49
133	C13304	0,38
133	C13305	0,05
138	C13801	0,10
138	C13802	0,01
138	C13803	0,00 ^{a)}
139	C13901	2,12
139	C13902	1,93
139	C13903	1,45
139	C13904	1,04
139	C13905	0,53
141	C14101	0,29
141	C14102	0,28
141	C14103	0,23
142	C14201	0,23

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina. ^{a)}Concentração estimada < 0,009 (mg/L).

À semelhança dos resultados observados em relação às concentrações séricas de LTG, as concentrações de CBZ também se revelaram significativamente diferentes nos indivíduos com epilepsia temporal vs. extra-temporal, verificando-se que as crises nos doentes com epilepsia extra-temporal ocorrem a concentrações mais elevadas (Figura 5.14).

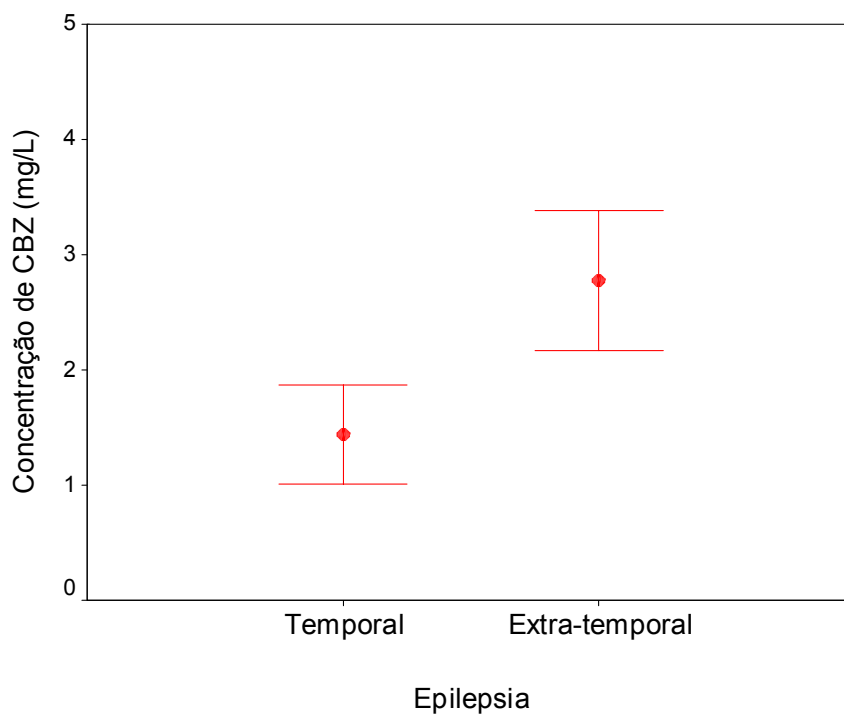


Figura 5.14. Concentrações de CBZ estimadas à data/hora da ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=85 crises; 22 doentes) vs. extra-temporal (n=64 crises; 13 doentes). $p \leq 0,05$ para as diferenças encontradas entre os dois grupos. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.

Em relação ao tipo de crise, não foi possível assinalar diferenças significativas nas concentrações de CBZ observadas nas crises parciais com ou sem generalização secundária (Figura 5.15).

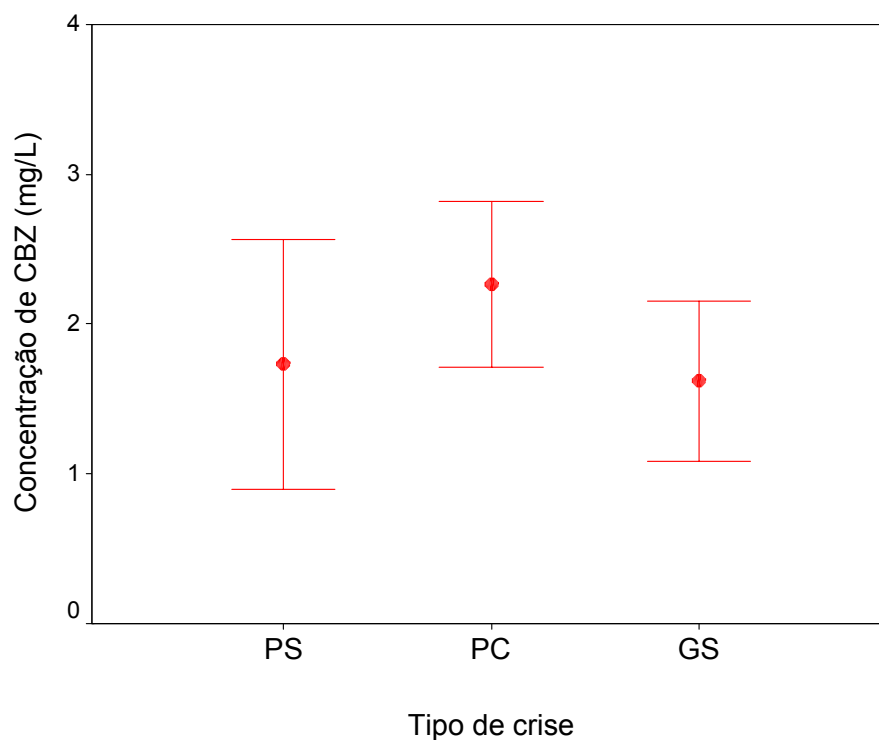


Figura 5.15. Concentrações de CBZ estimadas à data/hora da ocorrência das crises (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração; [Nº total de crises: PS=21; PC=87 e GS=41].

A tarefa seguinte teve como objectivo avaliar o perfil das concentrações de CBZ e de LTG conjuntamente. Para tal, foi realizada a comparação das concentrações séricas de CBZ e LTG em dois momentos: (1) no momento basal, que diz respeito a concentrações observadas antes de iniciar o protocolo de descontinuação da terapêutica, e (2) no momento da primeira crise, que reflecte as concentrações estimadas durante o primeiro evento do doente (Figura 5.16).

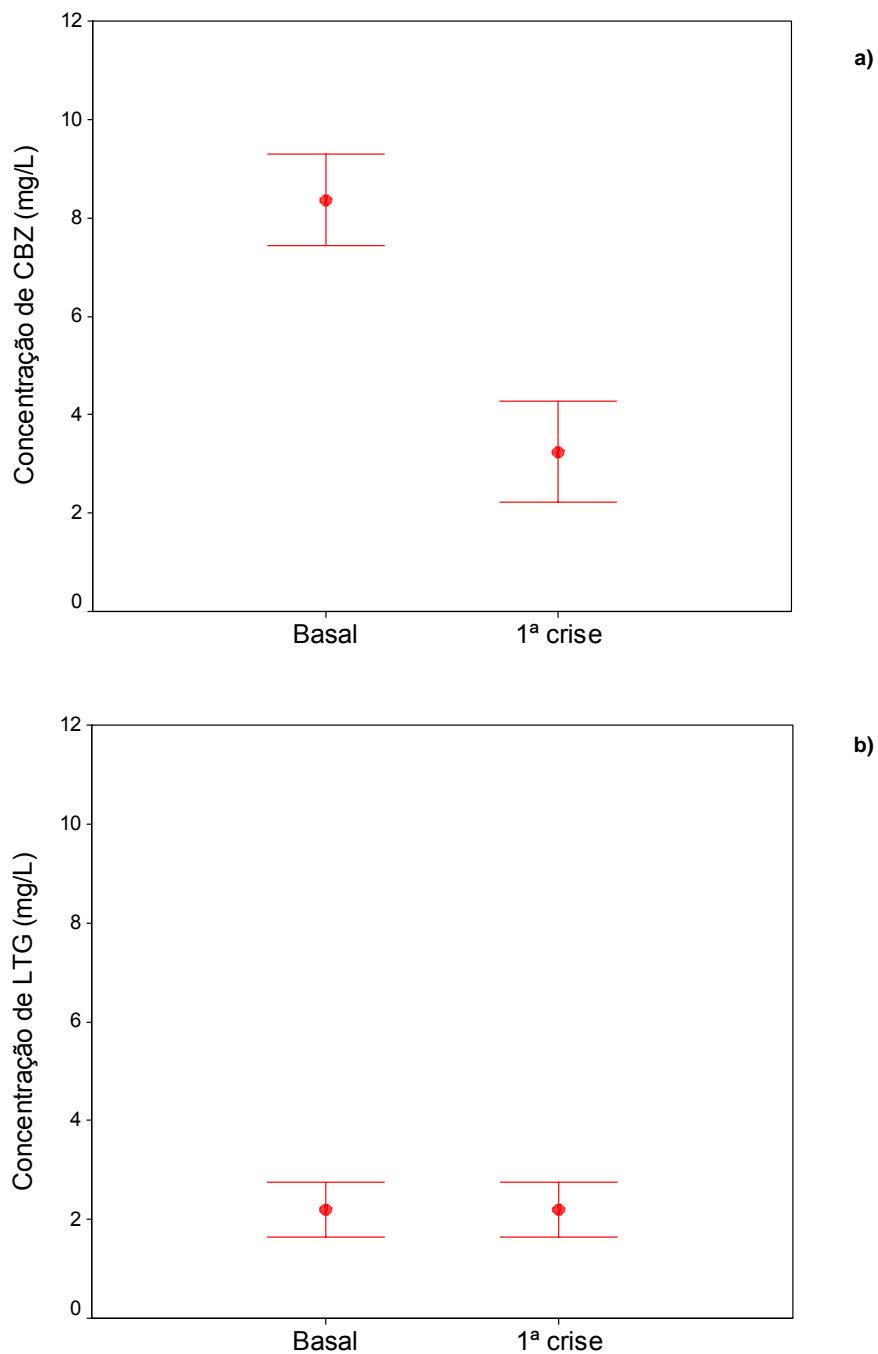


Figura 5.16. Concentrações de CBZ^{a)} e LTG^{b)} observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise (parcial ou generalizada). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.

A análise estatística apontou para diferenças significativas (teste *t*-Student emparelhado) entre as concentrações de CBZ basais e as obtidas durante a primeira crise ($p \leq 0,001$); já no caso da LTG não existe diferença significativa entre as concentrações estudadas nestes dois grupos.

A Figura 5.17 representa o mesmo tipo de análise, mas desta vez examinando concretamente o tipo de crise observado nesta primeira ocorrência. Nesta figura, apresentamos igualmente as concentrações de CBZ e LTG observadas no ponto basal (antes de ser iniciado o protocolo de descontinuação), e as concentrações estimadas através do PKS no momento (data e hora) em que ocorre a primeira crise parcial complexa (PC), ou a primeira crise generalizada (GS).

Tal como já acontecia relativamente à análise anterior onde as concentrações séricas de CBZ e LTG foram avaliadas em dois momentos distintos (momento basal vs. primeira crise), também quando se comparam as concentrações de CBZ e LTG no momento basal, mas agora procedendo a uma discriminação relativamente ao tipo de crise, os resultados obtidos acabam por ser semelhantes. Efectivamente, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas (teste *t*-Student emparelhado) entre as concentrações de CBZ basais e as obtidas durante a primeira crise, quer ela tenha sido parcial ou generalizada ($p \leq 0,001$), o mesmo não acontecendo no caso da LTG para idênticas condições.

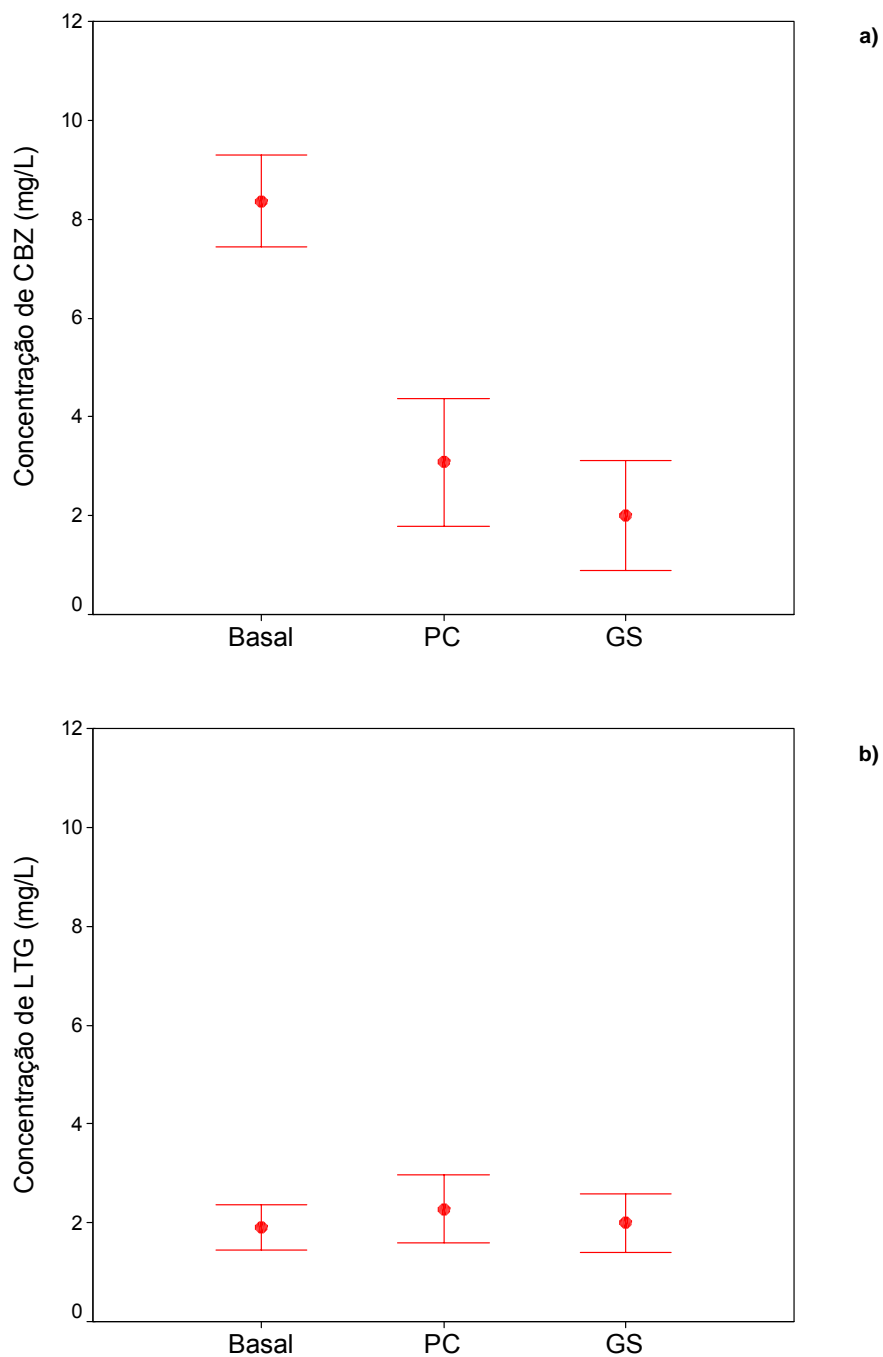


Figura 5.17. Concentrações de CBZ^{a)} e LTG^{b)} observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e da primeira crise parcial generalizada (GS). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média 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.

5.3.3.2. Caracterização das crises nos doentes com LTG+CBZ

5.3.3.2.1. Ocorrência da primeira crise

Na Tabela 5.9 encontra-se reunida a informação farmacocinética e farmacodinâmica relativa aos doentes incluídos no grupo LTG+CBZ.

Tabela 5.9. Caracterização da primeira crise e respectivos dados cinéticos da CBZ nos doentes sujeitos à associação LTG+CBZ (n=34 doentes).

Código do doente	CBZ				1ª Crise	
	Dose basal (D) (mg/dia/kg)	Nível sérico basal (N) (mg/L)	Razão N/D basal	t _{1/2} (h)	Ocorrência da 1ª crise após retirar CBZ (h)	LTG foi descontinuado?
7	1200	-	-	8,6	37,4	NÃO
11	600	3,2	0,3	10,1	66,0	NÃO
17	1400	7,1	0,4	13,4	32,5	NÃO
20	1800	9,2	0,3	8,6	19,7	NÃO
24	800	5,1	0,4	12,4	18,5	NÃO
25	1400	8,2	0,4	11,8	25,8	NÃO
29	800	4,5	0,4	9,8	49,3	NÃO
31	1500	3,8	0,2	7,6	35,6	NÃO
34	800	6,1	0,4	12,0	30,3	NÃO
46	800	4,4	0,4	9,8	25,0	NÃO
59	1200	9,0	0,4	15,0	16,0	NÃO
65	1600	9,2	0,5	13,6	15,9	NÃO
74	1200	10,6	0,7	17,7	33,3	NÃO
75	1200	10,8	0,6	16,8	28,8	NÃO
76	1200	10,9	0,5	14,7	29,2	NÃO
80	800	7,8	0,8	26,8	55,5	SIM
81	800	8,5	0,6	17,2	92,6	NÃO
88	1200	9,8	0,8	18,5	53,0	NÃO
91	1200	9,8	0,9	25,1	45,6	NÃO
92	1000	5,4	0,3	13,2	27,4	NÃO
95	1200	9,4	0,6	18,2	51,8	NÃO
104	800	10,2	0,9	25,1	37,4	NÃO

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina; N/D=Nível-dose.

Tabela 5.9. Caracterização da primeira crise e respectivos dados cinéticos da CBZ nos doentes sujeitos à associação LTG+CBZ (n=34 doentes) - cont.

Código do doente	CBZ				1ª Crise	
	Dose basal (D) (mg/dia/kg)	Nível sérico basal (N) (mg/L)	Razão N/D basal	t _{1/2} (h)	Ocorrência da 1ª crise após retirar CBZ (horas)	LTG foi descontinuado?
108	1400	8,7	0,7	18,0	47,9	NÃO
110	1200	13,9	0,6	16,5	26,7	NÃO
113	1200	7,6	0,3	9,8	118,5	SIM
116	1200	8,9	0,5	12,7	83,6	NÃO
119	1600	9,7	0,4	11,6	68,2	NÃO
123	1000	10,7	0,6	17,2	61,4	SIM
127	1200	8,9	0,7	22,0	95,6	NÃO
132	1600	-	-	21,2	30,3	NÃO
133	1200	6,4	0,4	12,6	48,5	NÃO
138	1600	8,9	0,3	9,3	81,9	NÃO
139	1000	7,7	0,5	13,0	42,0	NÃO
141	1800	12,4	0,4	17,8	114,0	SIM

CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina; N/D=Nível-dose. O doente 139 apresenta apenas crises parciais simples.

Verificámos que apenas 4 doentes se encontravam a descontinuar a LTG no momento em que ocorreu a primeira crise, o que significa que em cerca de 90% dos doentes a primeira crise é desencadeada sem que a dose de LTG tenha sofrido qualquer alteração. Nestes quatro casos em que a primeira crise se verificou apenas após descontinuação de LTG, as crises ocorreram 56, 118, 61 e 114 horas após suspensão da CBZ, respectivamente, nos doentes 80, 113, 123 e 141. Independentemente do tempo decorrido, nenhum dos restantes doentes apresentou descontinuação de LTG (Tabela 5.9).

Neste grupo de doentes, as crises ocorreram no período compreendido entre as 16-119 horas ($48,6 \pm 27,8$ horas; média \pm desvio-padrão) após interrupção do regime de CBZ (Figura 5.18).

Durante o primeiro dia (ou seja, nas primeiras 24 horas), observaram-se crises apenas em 4 doentes (12%); em 46% dos doentes (n=15) a crise foi desencadeada no segundo dia (entre as

25 e 48 horas); em 8 doentes (24%) a crise foi desencadeada no período compreendido entre as 49 e as 72 horas; 4 doentes (12%) experimentam as crises 73 horas depois da descontinuação; e por fim, verificámos que apenas 2 doentes (6%) apresentaram crises 97 horas após a descontinuação da CBZ.

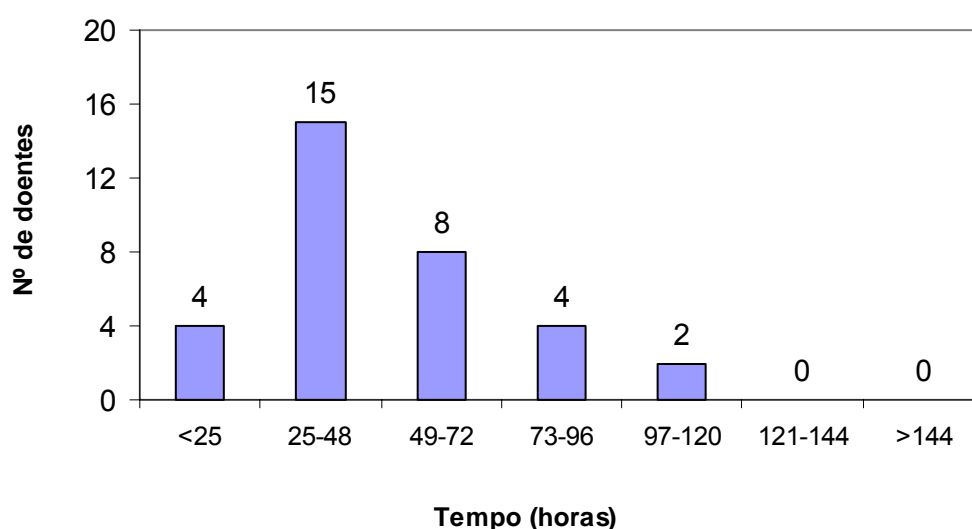


Figura 5.18. Ocorrência da primeira crise (PS, PC ou GS) após descontinuação da CBZ (n=33); o doente 139 foi excluído por apresentar apenas crises parciais simples [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária].

5.3.3.2.2. Ocorrência de crises generalizadas

Na Figura 5.19 podemos observar a caracterização dos doentes tendo como base a ocorrência de crises com generalização secundária (GS). Verifica-se assim que em 58% dos doentes a ocorrência de generalização secundária não teve lugar, enquanto que dos restantes 42% que apresentaram crises generalizadas (1 a 10 por doente), é possível discriminar o comportamento da nossa população relativamente ao número de crises generalizadas ocorridas (valores percentuais). Efectivamente, num conjunto de 33 doentes, 14 sofreram crises com generalização secundária; destes 14 doentes, verificámos que 7 não apresentam outro tipo de crise para além das crises generalizadas.

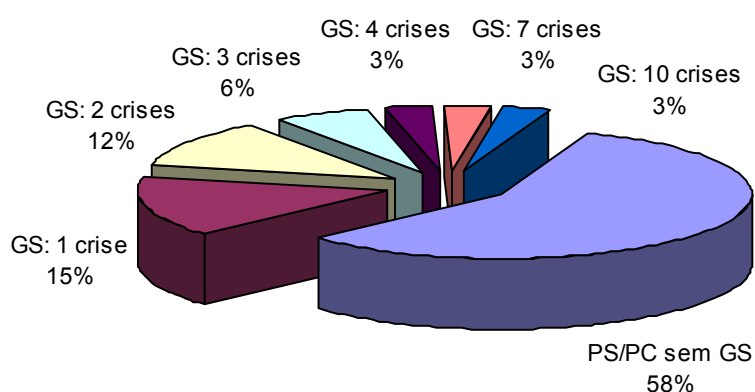


Figura 5.19. Percentagem de doentes em que foram observadas crises generalizadas (GS) e sua caracterização relativamente ao número observado por doente (n=33 doentes; total de 40 GS) [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária].

5.3.3.2.3. Avaliação dos níveis séricos de CBZ (inferiores a 4 mg/L)

Com o intuito de se poder estudar a correlação existente entre baixas concentrações séricas de CBZ e o desenvolvimento de crises, procedemos à avaliação da percentagem de níveis séricos que se apresentavam abaixo de 4 mg/L, valor considerado como sendo o limite inferior da janela terapêutica da CBZ. Os resultados estão expostos na Figura 5.20.

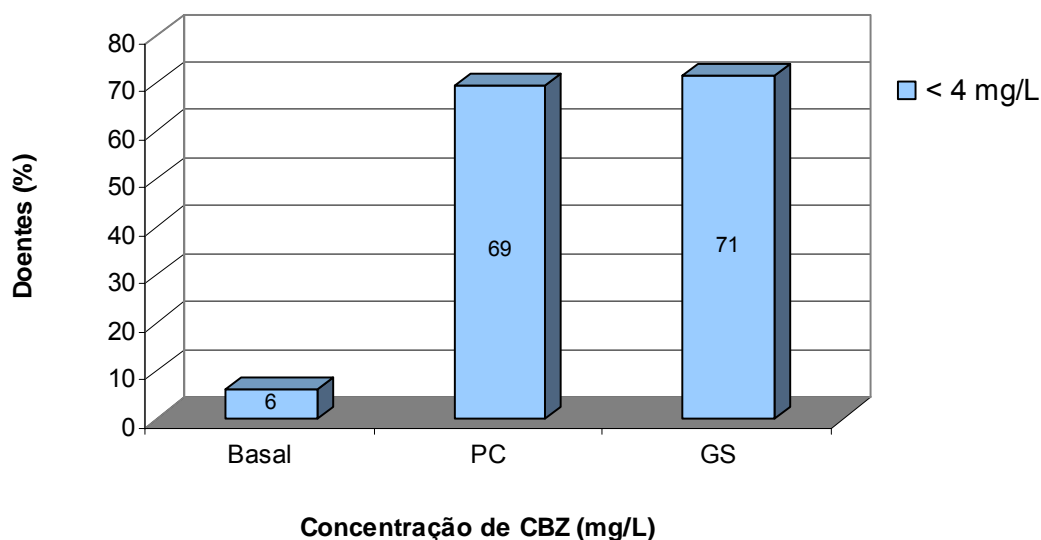


Figura 5.20. Percentagem de doentes cujas concentrações séricas de CBZ se apresentam inferiores a 4 mg/L, no ponto basal ou no momento da ocorrência da crise [parcial complexa (PC) ou crise com generalização secundária (GS)] (n=33 doentes).

5.3.3.2.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral

A caracterização das crises observadas nos doentes com LTG+CBZ, não demonstrou diferenças significativas entre as variáveis estudadas, no que respeita a localização cerebral do foco (Tabela 5.10). Foi possível observar uma ligeira tendência (sem significância estatística) para a que a primeira crise seja desencadeada mais precocemente nos doentes com epilepsia extra-temporal do que nos doentes com epilepsia temporal ($38,6 \pm 19,7$ vs. $54,3 \pm 30,6$ horas, respectivamente).

A percentagem de doentes que apresentaram crises generalizadas foi mais baixa nos doentes com epilepsia temporal (33%) do que no grupo de doentes com epilepsia extra-temporal (58%). O grupo de doentes com epilepsia extra-temporal aparece, pois, associado a uma maior percentagem de doentes com crises secundariamente generalizadas (Tabela 5.10).

Tabela 5.10. Caracterização das crises observadas nos doentes submetidos a LTG+CBZ.

Parâmetro	Epilepsia		Total
	Temporal	Extra-temporal	
Dose diária de CBZ (mg/dia) (D)	1181±316	1225±319	1197±313
Nível sérico basal de CBZ (mg/L) (N)	8,2±2,6	8,8±2,4 ^{a)}	8,4±2,5
N/D CBZ	0,48±0,17	0,57±0,22	0,51±0,19
Nível sérico basal de LTG (mg/L) (N)	2,0±1,4	1,8±1,2	1,9±1,3
Tempo decorrido entre a última administração de CBZ e a ocorrência da primeira crise (h)	54,3±30,6 (15,9 - 118,5)	38,6±19,7 (18,5 - 92,6)	48,6±27,8 (15,9 - 118,5)
Tempo de semi-vida da CBZ (h)	14,7±5,0 (9,3 - 26,8)	15,5±5,4 (7,6 - 25,1)	15,0±5,1 (7,6 - 26,8)
% doentes com crises generalizadas	33%	58%	42%
Nº total de doentes	21	12	33

^{a)}n=10; Média±Desvio-Padrão (mínimo-máximo). CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina; N/D=Nível-dose.

A caracterização dos doentes relativamente ao número de crises generalizadas de acordo com a localização temporal ou extra-temporal do foco epiléptico encontra-se representada na Figura 5.21.

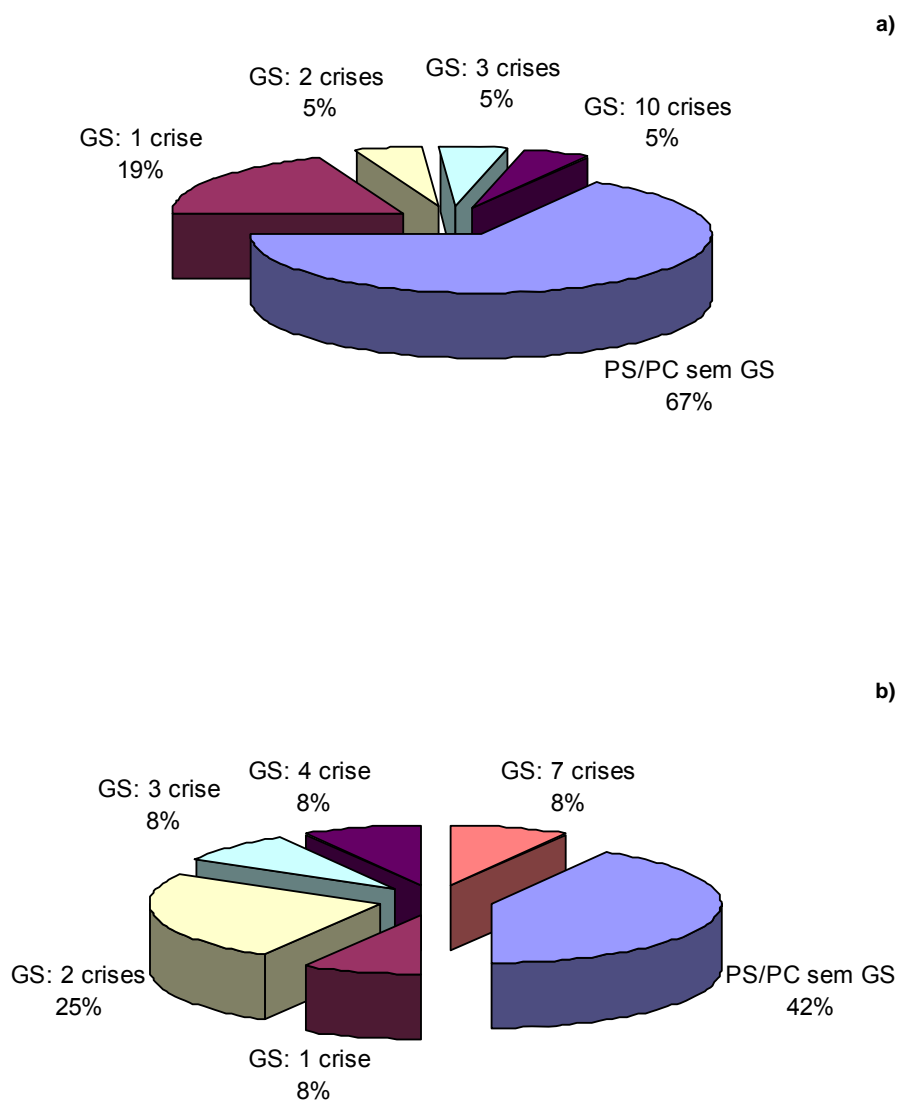


Figura 5.21. Percentagem de doentes com epilepsia temporal^{a)} (n=21 doentes; total de 19 GS) e extra-temporal^{b)} (n=12 doentes; total de 21 GS) em que foram observadas crises com generalização secundária (GS) e sua caracterização relativamente ao número de crises observadas por doente [PS=Parcial simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização secundária].

Na Figura 5.22 podemos visualizar a localização do foco epiléptico no grupo de doentes com epilepsia temporal. Curiosamente, o foco foi maioritariamente localizado no hemisfério direito (62%).

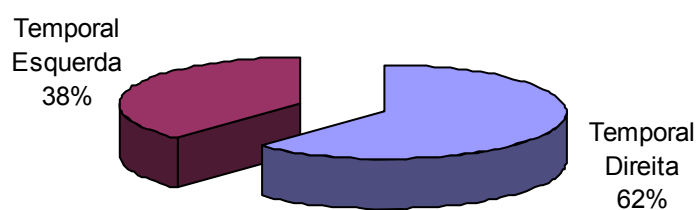


Figura 5.22. Localização das crises nos doentes com epilepsia temporal (n= 21 doentes).

Na Figura 5.23 podemos visualizar a distribuição da percentagem de doentes que apresentaram níveis de CBZ inferiores a 4 mg/L. Foi possível observar um incremento acentuado na percentagem de doentes com níveis inferiores a 4 mg/L durante as crises, quer parciais complexas (PC) quer generalizadas (GS), comparativamente aos níveis séricos de CBZ observados antes da descontinuação (nível basal), seja nos doentes com foco epiléptico localizado na região temporal ou nos doentes com foco extra-temporal.

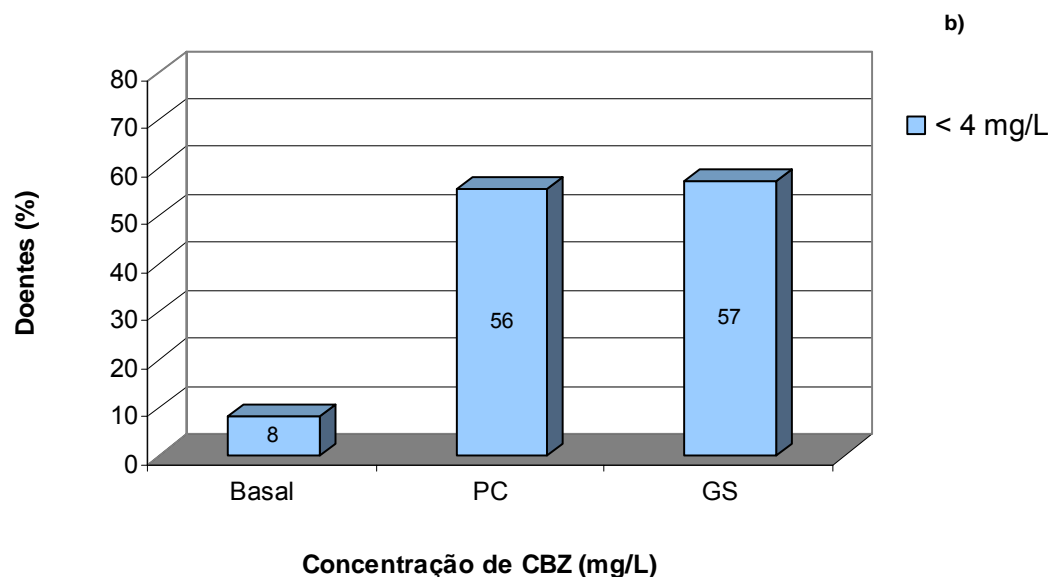
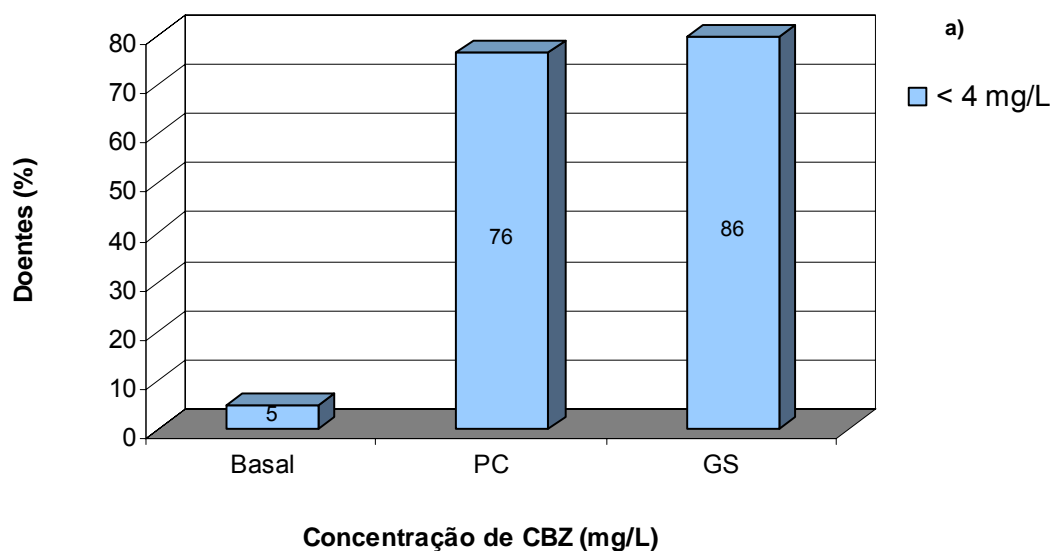


Figura 5.23. Percentagem de doentes com epilepsia temporal^{a)} (n=21 doentes) e extra-temporal^{b)} (n=12 doentes) cujas concentrações séricas de CBZ, observadas no ponto basal ou estimadas no momento da ocorrência da crise parcial complexa (PC) ou da crise com generalização secundária (GS), são inferiores a 4 mg/L.

Anteriormente procedemos a uma análise comparativa conjunta das concentrações de CBZ e LTG basais e estimadas durante as crises para o total de doentes (Figuras 5.16 e 5.17). No sentido de investigar possíveis influências atribuíveis à localização do foco, o mesmo tipo de análise foi realizada separadamente para os doentes com epilepsia temporal (Figura 5.24) e extra-temporal (Figura 5.25).

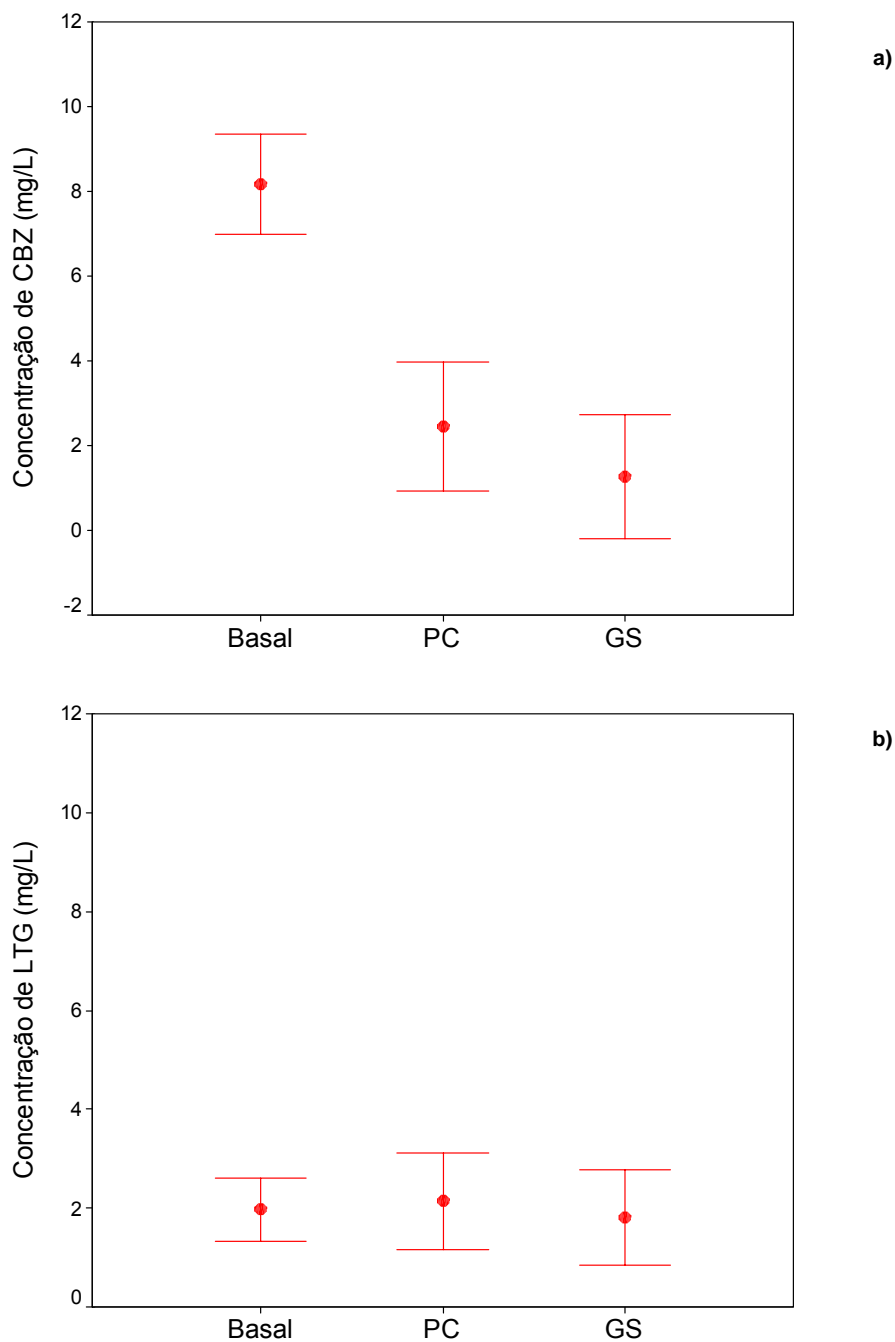


Figura 5.24. Concentrações de CBZ^{a)} e LTG^{b)} observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e primeira crise generalizada (GS), nos doentes com epilepsia temporal (n=21 doentes). As barras representam 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).

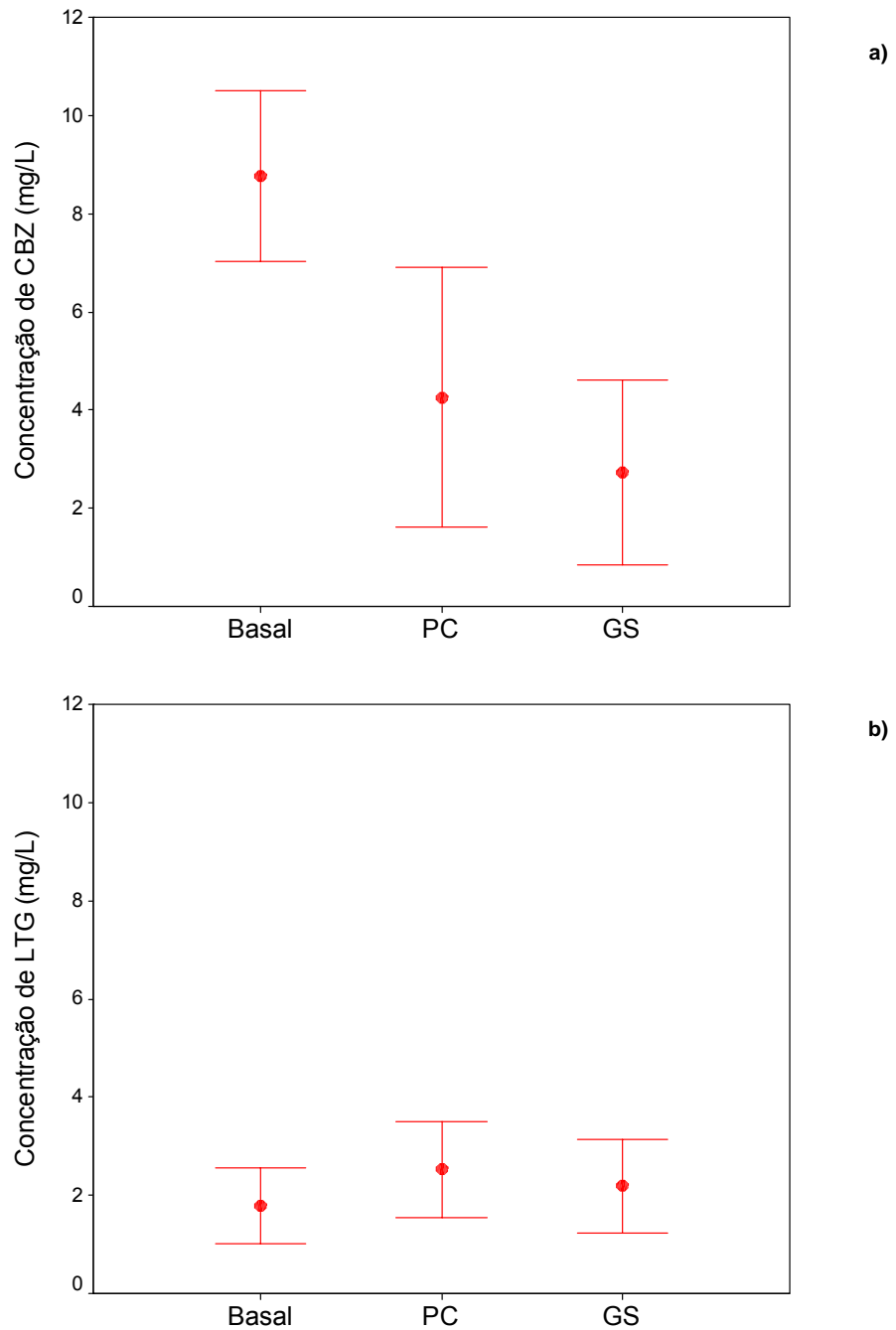


Figura 5.25. Concentrações de CBZ^{a)} e LTG^{b)} observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) e primeira crise generalizada (GS) nos doentes com epilepsia extra-temporal (n=12 doentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p < 0,001$ 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).

Os doentes submetidos a LTG+CBZ que apresentaram crises generalizadas encontram-se discriminados na Tabela 5.11. A evolução dos seus níveis séricos de CBZ antes e após descontinuação pode ser observada na Figura 5.26.

Tabela 5.11. Caracterização dos doentes submetidos a LTG+CBZ que apresentaram crises generalizadas (GS).

Código do doente - Localização do foco	Nível sérico CBZ (mg/L)			1ª GS		Nº total de GS
	Basal	1ª CP	1ª GS	Ocorrência após retirar CBZ (horas)	LTG foi descontinuado?	
17 - T	7,1	3,83	1,01	58,4	NÃO	1
25 - T	8,2	-	4,64	25,8	NÃO	10
80 - T	7,8	-	1,73	55,5	SIM	1
116 - T	8,9	-	0,21	83,6	NÃO	1
119 - T	9,7	0,02	0,44	68,2	NÃO	3
127 - T	8,9	-	0,81	95,6	NÃO	2
138 - T	8,9	0,10	0,01	114,7	SIM	1
7 - E	-	-	0,90	37,4	NÃO	2
20 - E	9,2	11,06	4,52	57,5	NÃO	7
24 - E	5,1	-	4,45	18,5	NÃO	3
31 - E	3,8	0,04	0,75	35,6	NÃO	4
76 - E	10,9	-	5,54	29,2	NÃO	2
81 - E	8,5	2,09	2,05	93,0	NÃO	1
88 - E	9,8	1,18	0,95	74,5	NÃO	2

T/E=temporal/ extra-temporal; CBZ=Carbamazepina; LTG=Lamotrigina; CP=Crise parcial; GS=Generalização secundária.

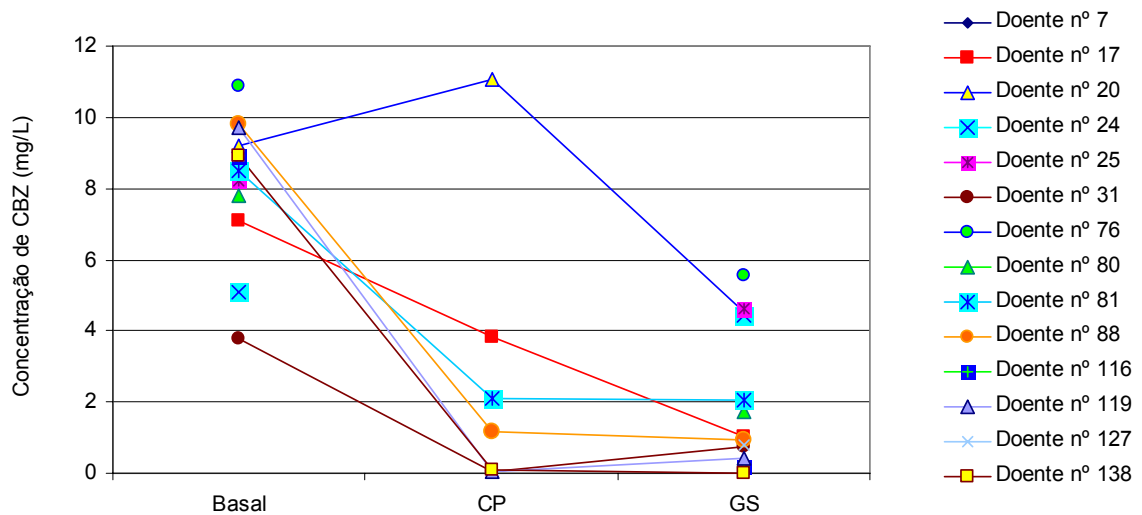


Figura 5.26. Perfil de concentrações séricas de CBZ observado nos doentes com LTG+CBZ: concentração sérica observada antes da interrupção da CBZ (basal) e concentração estimada no momento da primeira crise parcial (CP) ou generalizada secundariamente (GS).

A Figura 5.27 representa as concentrações séricas de CBZ e LTG observadas no momento (data/hora) da primeira GS em função do tipo de evolução da crise, já que algumas crises generalizadas começam como crises parciais e evoluem posteriormente para generalizadas. Verificámos que as crises inicialmente registadas como parciais que evoluem posteriormente para generalizadas se encontram associadas a níveis séricos de CBZ e LTG mais elevados ($p \leq 0,001$).

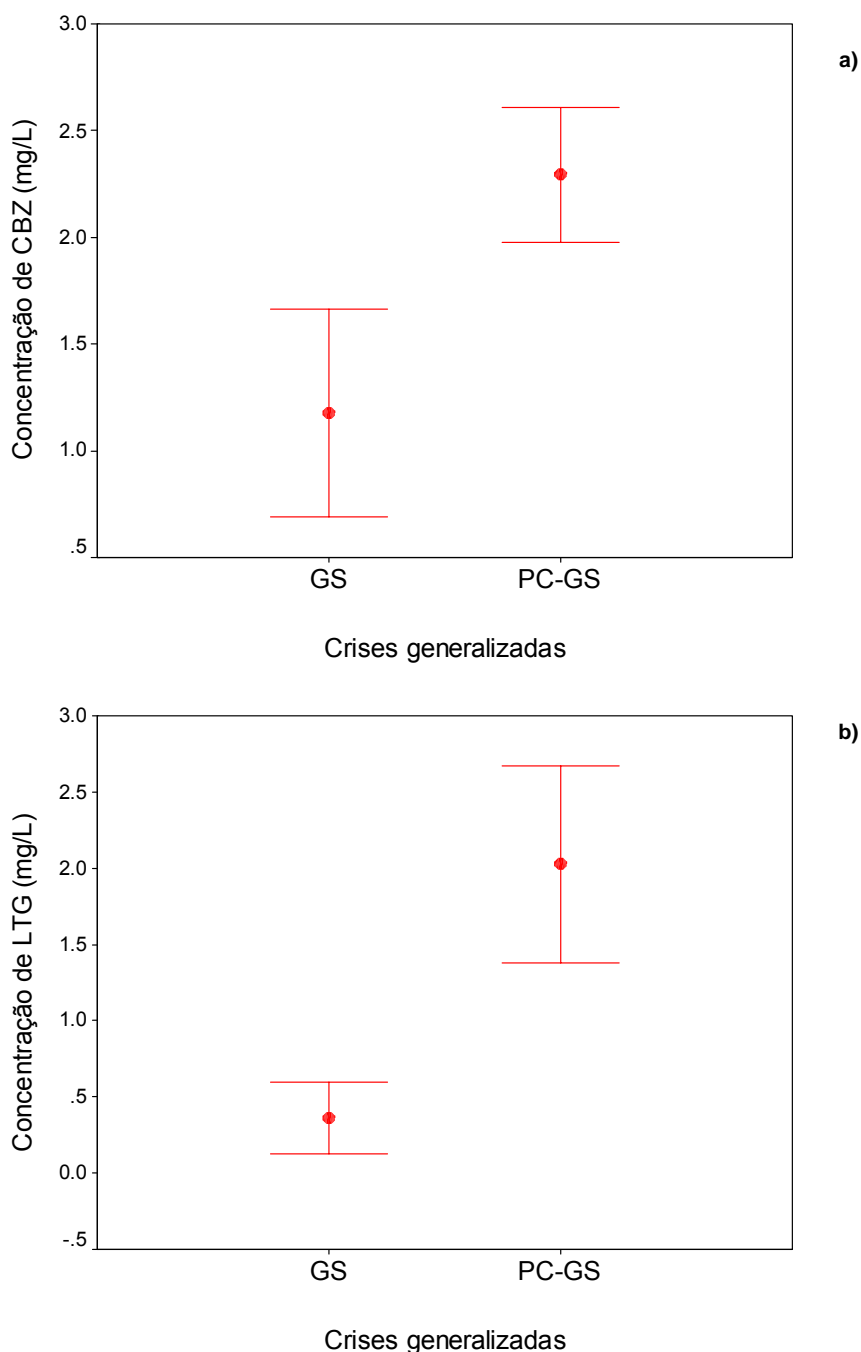


Figura 5.27. Concentrações de CBZ^{a)} e LTG^{b)} observadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira GS, sendo que nas crises PC-GS há registo inicial de crise parcial que evolui posteriormente para generalizada. As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração. $p \leq 0,001$ para as diferenças encontradas entre os níveis de CBZ e LTG, com e sem evolução de parcial para generalizada.

5.3.4. Influência da descontinuação de VPA na ocorrência de crises

5.3.4.1. Estudo das concentrações de VPA estimadas no período ictal

O estudo da influência da descontinuação de VPA na ocorrência de crise foi realizado em 19 doentes. As concentrações de VPA estimadas no momento da crise podem ser visualizadas na Tabela 5.12.

Tabela 5.12. Concentrações de VPA estimadas nos doentes com LTG+VPA (n=19 doentes).

Código do doente	Código da crise	Concentração de VPA (mg/L)
2	C0201	0,33
2	C0202	0,25
2	C0203	22,33
12	C1201	0,46
15	C1501	12,85
15	C1502	1,39
15	C1503	0,39
15	C1504	0,36
15	C1505	0,34
23	C2301	36,24
28	C2801	38,25
28	C2802	26,38
28	C2803	2,76
28	C2804	2,36
28	C2805	1,76
33	C3301	100,20
33	C3302	93,74
36	C3601	27,11
36	C3602	24,37
36	C3603	10,09
36	C3604	2,99
36	C3605	2,96
36	C3606	2,75

VPA=Ácido valpróico; LTG=Lamotrigina.

Tabela 5.12. Concentrações de VPA estimadas nos doentes com LTG+VPA (n=19) - cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de VPA (mg/L)
36	C3607	2,53
37	C3701	0,91
37	C3702	0,51
37	C3703	0,39
37	C3704	57,50
38	C3801	0,82
39	C3901	30,72
39	C3902	27,49
54	C5401	5,40
54	C5402	2,07
54	C5403	1,61
54	C5404	1,14
54	C5405	0,86
54	C5406	0,70
54	C5407	0,58
54	C5408	0,31
54	C5409	0,25
54	C5410	19,89
56	C5601	81,40
56	C5602	4,43
56	C5603	0,30
56	C5604	0,27
77	C7701	0,58
77	C7702	0,06
77	C7703	0,02
77	C7704	0,01
106	C10601	4,80
114	C11401	0,83
121	C12101	0,02
121	C12102	0,01
135	C13501	50,68
135	C13502	48,90

VPA=Ácido valpróico; LTG=Lamotrigina.

Tabela 5.12. Concentrações de VPA estimadas nos doentes com LTG+VPA (n=19) - cont.

Código do doente	Código da crise	Concentração de VPA (mg/L)
135	C13503	45,69
135	C13504	27,74
135	C13505	7,54
135	C13506	7,45
135	C13507	7,35
135	C13508	7,35
135	C13509	7,15
135	C13510	7,13
135	C13511	7,08
135	C13512	6,63
147	C14701	14,24
147	C14702	6,56
148	C14801	7,98

VPA=Ácido valpróico; LTG=Lamotrigina.

Contrariamente ao observado em relação às concentrações de LTG e CBZ, o estudo das concentrações de VPA não revelou a existência de diferenças estatisticamente significativas relativamente à localização cerebral do foco epilético (Figura 5.28).

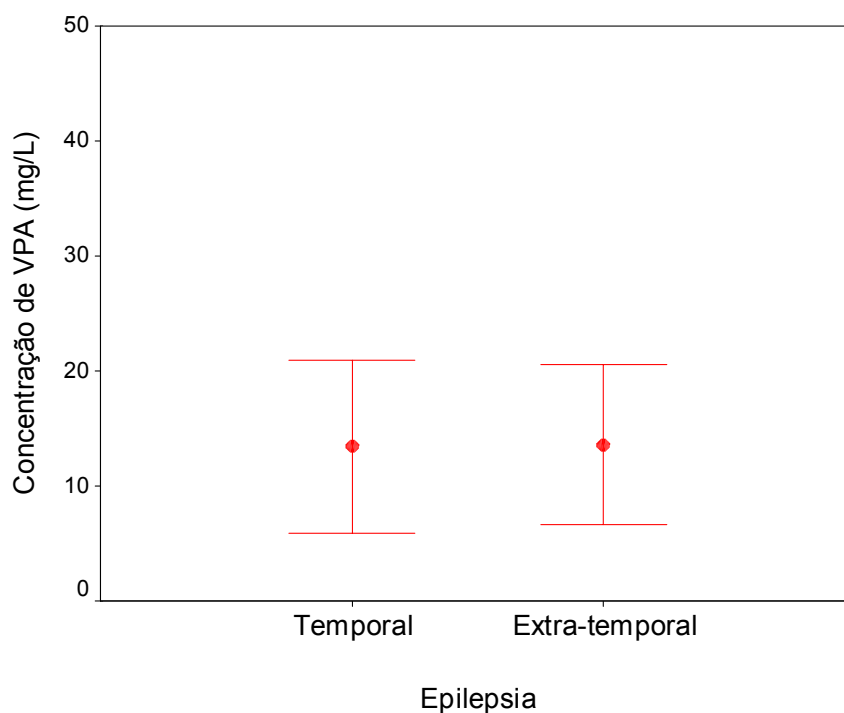


Figura 5.28. Concentrações de VPA estimadas à data/hora de ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal (n=44 crises; 14 doentes) vs. extra-temporal (n=24 crises; 5 doentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração.

Em relação ao tipo de crise, não foi possível assinalar diferenças com significância estatística entre as concentrações de VPA observadas nas crises parciais simples e nas crises complexas (Figura 5.29). Já no que diz respeito à generalização das crises parciais, não obstante a significância estatística encontrada entre crises parciais complexas e crises generalizadas ($p \leq 0,05$), qualquer inferência deve ter subjacente o facto das concentrações séricas de VPA calculadas no momento da generalização apresentarem elevada variabilidade (5 doentes).

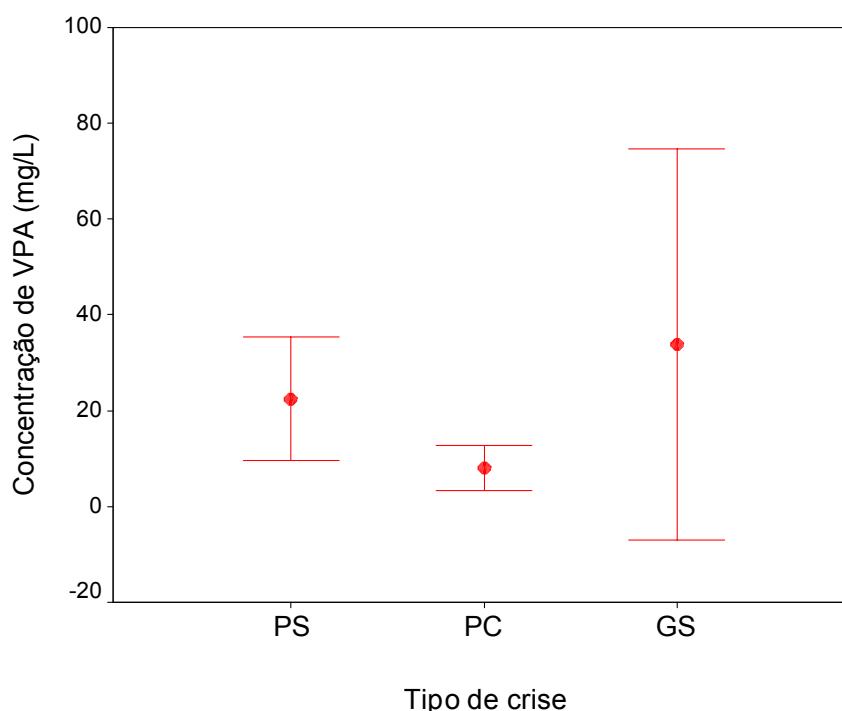


Figura 5.29. Concentrações de VPA estimadas à data/hora de ocorrência das crises (PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores de concentração [Nº total de crises: PS=5; PC=48 e GS=7].

Seguidamente, procedemos a uma avaliação conjunta do perfil das concentrações de VPA e de LTG, tendo para o efeito sido realizada a comparação das concentrações séricas de VPA e LTG no momento basal (antes de iniciar o protocolo de descontinuação da terapêutica) e no momento da primeira crise. Esta representação das concentrações de VPA e LTG estimadas na primeira crise parcial e sua comparação com as concentrações observadas no período basal pode ser visualizada na Figura 5.30. Verificámos que existe uma diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de VPA observadas no período basal e as que foram estimadas durante a crise parcial (gráfico (a) da Figura 5.30).

À semelhança do que foi observado anteriormente relativamente ao grupo LTG+CBZ (gráfico (b) da Figura 5.16), as concentrações de LTG também não revelaram diferenças significativas entre o período basal e as que foram estimadas durante a crise parcial (gráfico (b) da Figura 5.30) neste grupo de doentes.

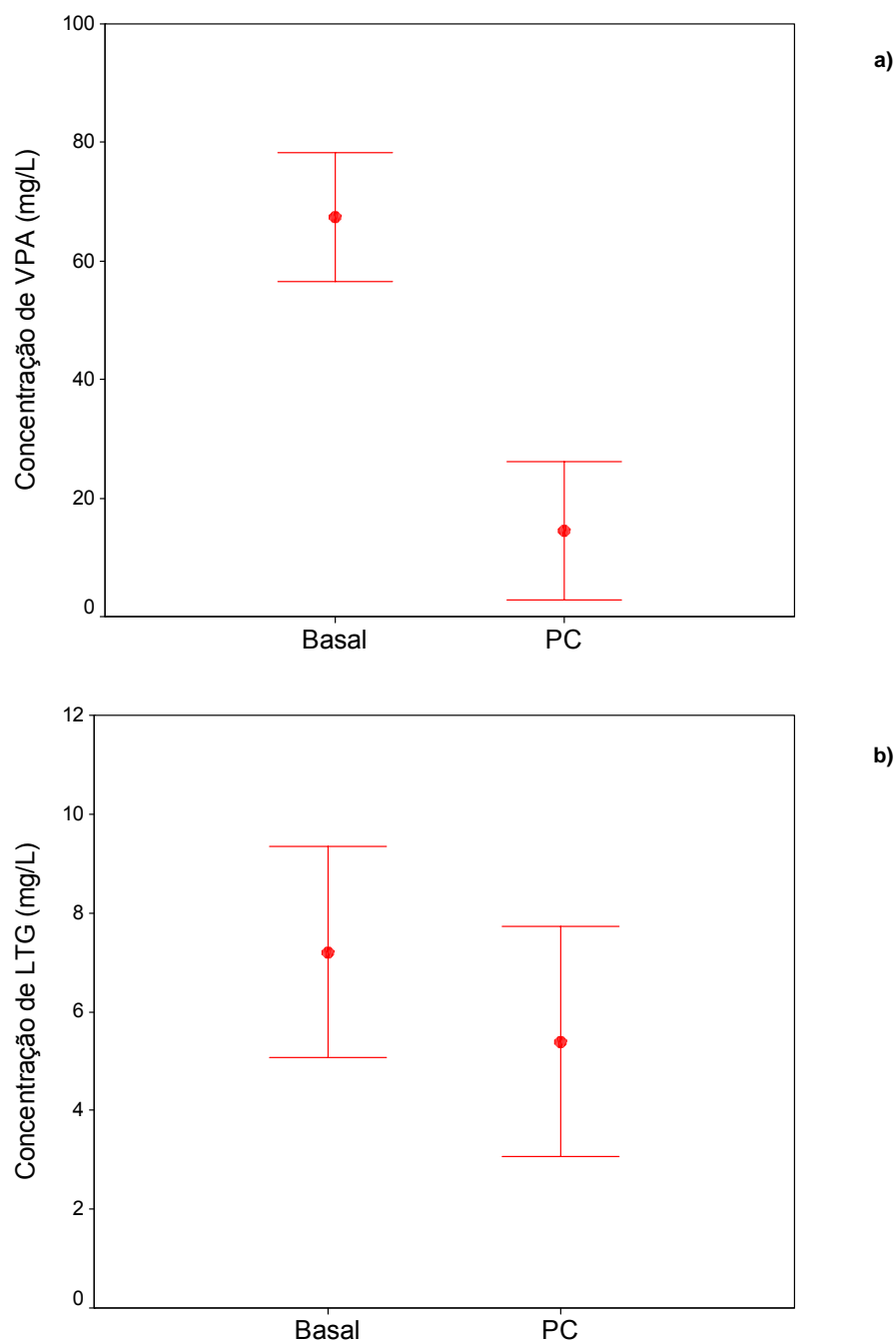


Figura 5.30. Concentrações de VPA^{a)} e LTG^{b)} observadas no ponto basal (antes de iniciar protocolo) e estimadas no momento (data/hora) da ocorrência da primeira crise parcial complexa (PC) [n=18 doentes; o doente nº 39 foi excluído por apresentar apenas crises parciais simples]. As barras representam 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).

5.3.4.2. Caracterização das crises nos doentes com LTG+VPA

5.3.4.2.1. Ocorrência da primeira crise

A Tabela 5.13 apresenta informação farmacocinética e farmacodinâmica relativa aos doentes do grupo LTG+VPA, nomeadamente, a concentração sérica basal (N) e respectiva dose diária basal (D), o tempo de semi-vida de eliminação do VPA, bem como a caracterização da primeira crise em termos de tempo ocorrido após início da suspensão do VPA, e ainda dados relativos à existência de descontinuação da LTG.

Tabela 5.13. Caracterização da primeira crise e respectivos dados cinéticos/dinâmicos do VPA nos doentes sujeitos à associação LTG+VPA (n=18 doentes).

Código do doente	VPA				1ª Crise	
	Dose basal (D) (mg/dia/kg)	Nível basal (N) (mg/L)	Razão N/D basal	t _{1/2} (horas)	Ocorrência da 1ª crise após retirar VPA (horas)	LTG foi descontinuado?
2	1500	66,0	2,42	22,7	205,2	SIM
12	2500	74,0	1,96	11,1	91,1	SIM
15	2300	72,0	2,74	13,7	42,8	NÃO
23	1000	87,0	4,83	19,1	27,8	NÃO
28	1500	52,0	2,22	13,1	16,9	NÃO
33	2000	118,0	4,13	28,9	25,5	NÃO
36	1500	90,0	3,03	18,1	44,7	NÃO
37	1800	81,0	2,61	15,5	111,2	SIM
38	2000	71,0	1,95	11,3	83,8	NÃO
54	2000	43,0	1,51	16,5	93,5	SIM
56	2000	83,0	1,70	11,8	13,7	NÃO
77	2000	54,3	2,55	12,8	92,6	SIM
106	1500	65,0	2,89	23,9	140,1	SIM
114	2000	56,6	2,60	13,9	94,9	NÃO
121	1000	53,8	3,23	10,3	120,6	SIM
135	1500	-	-	24,0	44,6	NÃO
147	600	28,0	3,36	25,0	47,3	SIM
148	1500	51,2	2,98	22,5	78,9	SIM

LTG=Lamotrigina; VPA=Ácido valpróico; N/D=Nível-dose.

O doente 39 foi excluído dos cálculos por apresentar unicamente crises parciais simples. Dos 18 doentes, apenas 5 doentes apresentam crises generalizadas. Destes, 2 doentes apresentaram somente crises generalizadas.

Neste grupo verificámos que existe um maior número de doentes (50%) que no momento da ocorrência da primeira crise se encontram já submetidos a descontinuação da LTG. Apesar disso, como vimos anteriormente, a diferença entre concentrações de LTG basais e as estimadas no momento da primeira crise não é estatisticamente significativa (gráfico (b) da Figura 5.30).

Na Figura 5.31 é possível visualizar a distribuição das crises utilizando o mesmo intervalo de frequências aplicado na Figura 5.18. Neste grupo de doentes, as crises ocorreram no período compreendido entre as 14-205 horas ($76,4 \pm 49,3$ horas; média \pm desvio-padrão) após descontinuação do VPA. No primeiro dia (primeiras 24 horas) apenas 2 doentes apresentaram crises; cerca de 33% dos doentes apresentaram as crises no segundo dia e outros 33% no quarto dia (correspondente a 73-96 horas após a descontinuação do VPA).

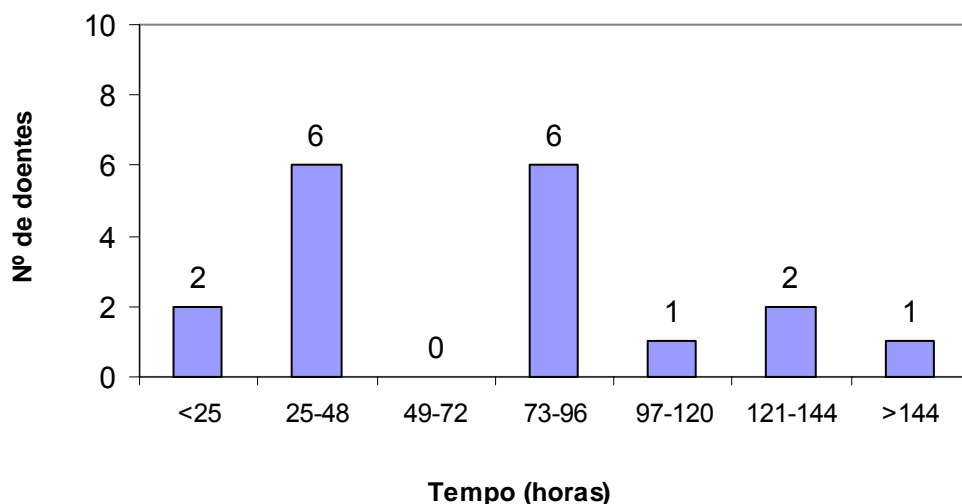


Figura 5.31. Ocorrência da primeira crise (PS, PC ou GS) após descontinuação do VPA (n=18); o doente 39 foi excluído porque apresenta apenas crises parciais simples [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa e GS=Generalização Secundária].

5.3.4.2.2. Ocorrência de crises generalizadas

Na Figura 5.32 podemos observar a distribuição das crises nos doentes submetidos a LTG+VPA. Destacamos o facto de 72% dos doentes não sofrerem crises generalizadas.

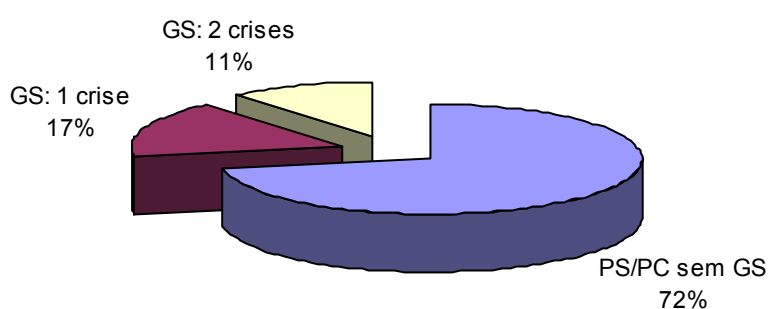


Figura 5.32. Percentagem de doentes com crises generalizadas (GS) e com crises parciais simples (PS) ou parciais complexas (PC) sem generalização (n=18 doentes; total de 7 GS).

5.3.4.2.3. Avaliação dos níveis séricos de VPA (inferiores a 50 mg/L)

Na Figura 5.33 podemos observar a percentagem de níveis séricos que se apresentavam abaixo de 50 mg/L, valor considerado como sendo o limite inferior da janela terapêutica do VPA.

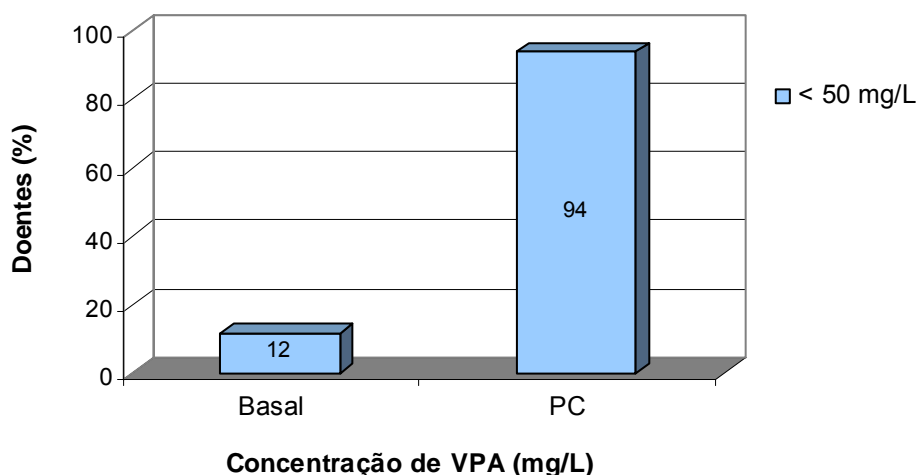


Figura 5.33. Percentagem de doentes cujas concentrações séricas de VPA, observadas no ponto basal ou no momento da crise parcial complexa (PC), se apresentam inferiores a 50 mg/L [n=18 doentes].

5.3.4.2.4. Avaliação das crises segundo a sua localização cerebral

A caracterização das crises observadas nos doentes com LTG+VPA não demonstrou existirem diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis estudadas, no que respeita a localização cerebral do foco (Tabela 5.14). Foi possível observar uma ligeira tendência (sem significância estatística) para que a primeira crise seja desencadeada mais precocemente nos doentes com epilepsia extra-temporal do que nos doentes com epilepsia temporal ($55,6 \pm 31,1$ vs. $84,4 \pm 53,7$ horas, respectivamente).

A percentagem de doentes que apresentaram crises generalizadas foi mais baixa nos doentes com epilepsia temporal (16%) do que no grupo de doentes com epilepsia extra-temporal (60%). O grupo de doentes com epilepsia extra-temporal aparece, pois, associado a uma maior percentagem de doentes com crises secundariamente generalizadas (Tabela 5.14). Estes resultados são semelhantes aos observados no grupo LTG+CBZ, em que foi registada uma percentagem de 58% de doentes com crises generalizadas no grupo de doentes com epilepsia extra-temporal (Tabela 5.10).

Tabela 5.14. Caracterização das crises observadas nos doentes submetidos a LTG+VPA.

Parâmetro	Epilepsia		Total
	Temporal	Extra-temporal	
Dose diária de VPA (mg/dia) (D)	1646±530	1760±371	1678±483
Nível sérico basal de VPA (mg/L) (N)	70,3±49,3	58,0±9,7	67,4±21,0
N/D VPA	2,8±1,0	2,6±0,3	2,7±0,8
Nível sérico basal de LTG (mg/L) (N)	8,3±4,03	5,6±3,8	7,6±4,0
Tempo decorrido entre a última administração de VPA e a ocorrência da primeira crise (h)	84,4±53,7 (13,7 - 205,2)	55,6±31,1 (16,9 - 94,9)	76,4±49,3 (13,6 - 205,2)
Tempo de semi-vida do VPA (h)	17,5±6,1 (10,3 - 28,9)	17,4±5,3 (13,1 - 24,0)	17,5±5,7 (10,3 - 28,9)
% doentes com crises generalizadas	16	60	28
Nº total de doentes	13	5	18

Média±Desvio-Padrão (mínimo-máximo). LTG=Lamotrigina; VPA=Ácido valpróico; N/D=Nível-dose.

Tal como já tinha acontecido no estudo do grupo LTG+CBZ, o grupo de doentes com epilepsia extra-temporal aparece, pois, associado a uma maior percentagem de doentes com crises secundariamente generalizadas.

Na Figura 5.34 podemos visualizar a distribuição da percentagem de doentes que apresentaram níveis de VPA inferiores a 50 mg/L. Foi possível observar um incremento acentuado na percentagem de doentes com níveis inferiores a 50 mg/L durante as crises parciais complexas (PC), comparativamente aos níveis séricos observados antes da descontinuação (nível basal), seja nos doentes com foco epiléptico localizado na região temporal ou nos doentes com foco extra-temporal (Figura 5.34 a) e b), respectivamente).

A caracterização dos doentes relativamente ao número de crises generalizadas de acordo com a localização temporal ou extra-temporal do foco epiléptico encontra-se representada na Figura 5.35.

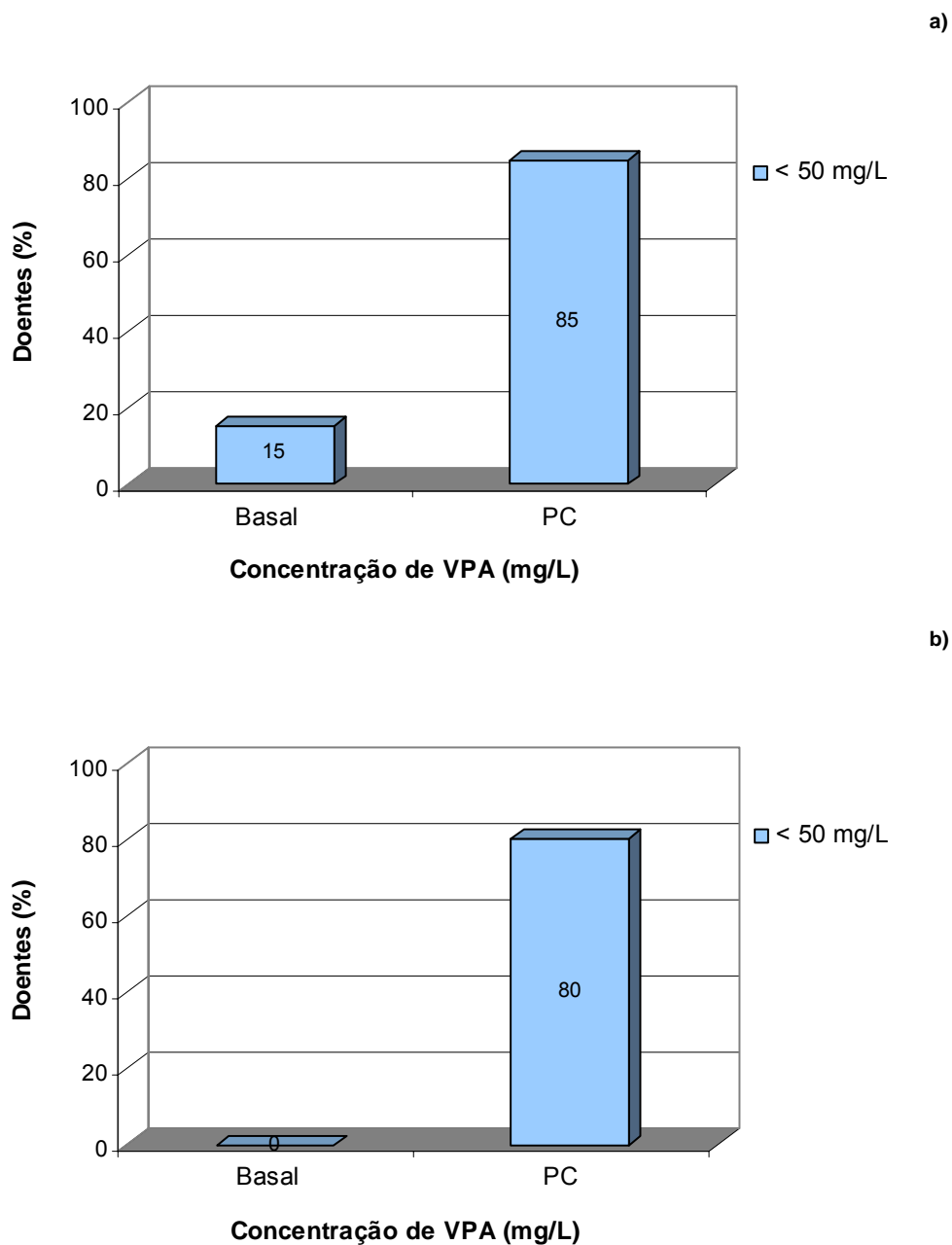
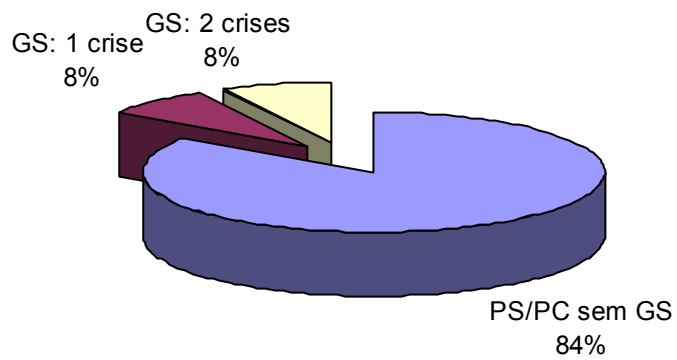


Figura 5.34. Percentagem de doentes com epilepsia temporal^{a)} (n=13 doentes) e extra-temporal^{b)} (n=5 doentes) cujas concentrações séricas de VPA, observadas no ponto basal ou estimadas no momento da ocorrência da crise parcial complexa (PC), são inferiores a 50 mg/L.

a)



b)

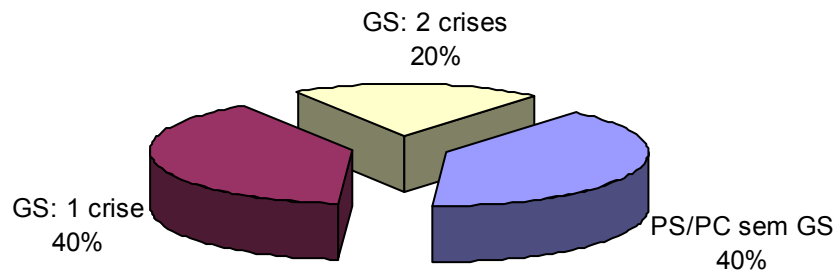


Figura 5.35. Percentagem de doentes com epilepsia temporal^{a)} (n=13 doentes) e extra-temporal^{b)} (n=5 doentes) em que foram observadas crises com generalização secundária (GS) e sua caracterização relativamente ao número de crises observadas por doente [PS=Parcial Simples; PC=Parcial Complexa; GS=Generalização Secundária].

Na Figura 5.36 assinalamos a localização do foco epiléptico nos doentes com epilepsia do lobo temporal. O foco foi localizado no hemisfério direito em 54% dos doentes.

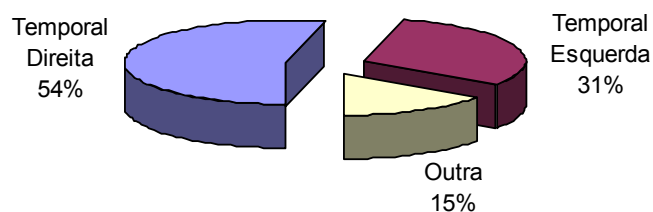


Figura 5.36. Localização das crises nos doentes com epilepsia temporal pertencentes ao grupo LTG+VPA (n=13 doentes).

5.3.5. Comparação da descontinuação nos grupos LTG+CBZ e LTG+VPA

Por último, decidimos proceder à avaliação conjunta dos grupos cuja análise mereceu da nossa parte um tratamento individualizado (LTG+CBZ vs LTG+VPA), nomeadamente no que diz respeito ao tempo necessário para que se observe o desencadear a primeira crise (Figura 5.37).

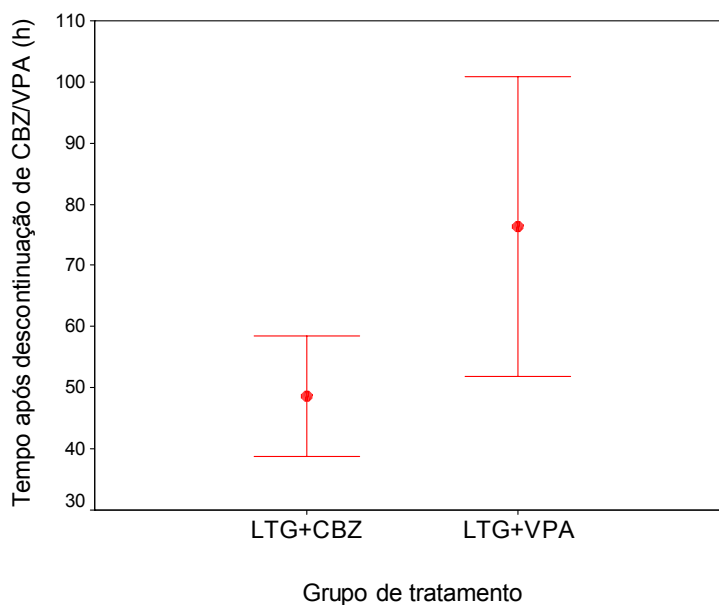


Figura 5.37. Tempo (horas) decorrido entre a interrupção do fármaco associado à LTG (CBZ/VPA) e a ocorrência da primeira crise parcial ou generalizada (todos os doentes: 33 vs. 18 doentes, respectivamente); $p \leq 0,05$ [LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina; VPA=Ácido valpróico].

Foi possível detectar diferenças no tempo decorrido entre a descontinuação do fármaco e a ocorrência da primeira crise nos dois grupos considerados (LTG+CBZ vs. LTG+VPA), sendo que na associação LTG+VPA o tempo observado é superior.

Com o intuito de atenuar o eventual ruído de fundo provocado pela presença simultânea de outros antiepilépticos (vigabatrina, topiramato, tiagabina e fenitoína), procedeu-se à exclusão dos doentes que se encontravam nessas condições, sendo possível observar os resultados desta sub-análise na Figura 5.38. As diferenças encontradas demonstraram ser estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$).

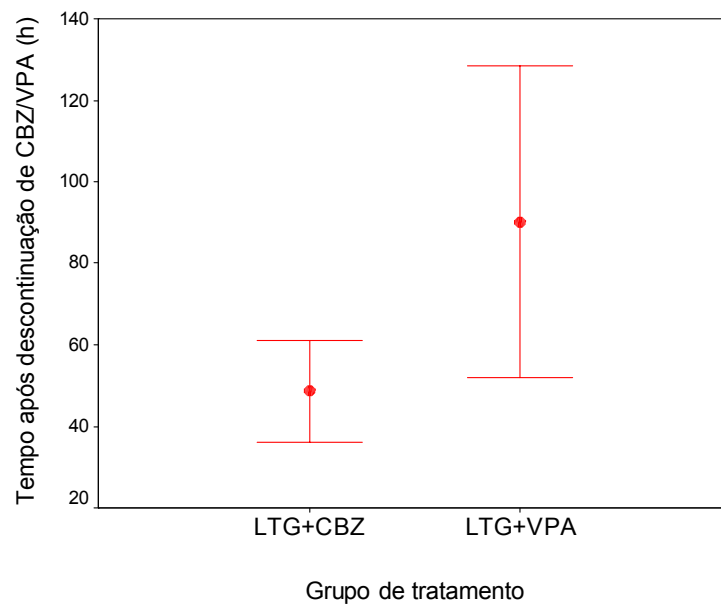


Figura 5.38. Tempo (horas) decorrido entre a interrupção do fármaco associado à LTG (CBZ/VPA) e a ocorrência da primeira crise parcial ou generalizada (21 vs. 11 doentes, respectivamente); $p \leq 0,05$. Foram excluídos os doentes com as seguintes associações: VGB, TPM, TGB, FT [LTG=Lamotrigina; CBZ=Carbamazepina; VPA=Ácido valproico; VGB=Vigabatrina; TPM=Topiramato; TGB=Tiagabina; FT=Fenitoína].

5.4. DISCUSSÃO

Em primeiro lugar torna-se necessária uma breve análise sobre o contexto e metodologia utilizada neste estudo. Todos os doentes estudados apresentaram um diagnóstico de epilepsia não recente, por norma foram submetidos a vários AEs por longos períodos de tempo e, por apresentarem epilepsia refractária ao tratamento, ou para melhor caracterizar o tipo de epilepsia, foram considerados para abordagem pré-cirúrgica (monitorização VEEG), sendo, por isso, referenciados para esta unidade de epilepsia (UMES). Algumas epilepsias, nomeadamente epilepsias sintomáticas associadas a alterações estruturais subjacentes, onde se inclui, por exemplo, a esclerose mesial, são mais associadas a resistência farmacológica (ver Capítulo 1, ponto 1.1.6 e 1.4.2.3). É sabido que mais do que 30% dos doentes continuam a experimentar crises epilépticas apesar de uma abordagem farmacológica adequada (Kwan e Brodie, 2000).

Por este motivo, metodologicamente o estudo é difícil na medida em que existe uma grande variedade de medicação AE (sendo necessário estabelecer vários subgrupos), acrescido do facto de se ter dado sempre, obviamente, prioridade às necessidades clínicas, durante o decurso do próprio estudo. Esta dificuldade é uma realidade reflectida também em trabalhos descritos por outros autores. A título de exemplo, o estudo efectuado por Neufeld *et al.* (1999) apresenta um baixo número de doentes (seis doentes), acrescido de várias combinações de AEs.

Apesar de mais de uma década de utilização, e depois dos muitos estudos e ensaios clínicos sobre a LTG, a verdade é que o conhecimento sobre a sua relação farmacocinética-farmacodinâmica continua a ser questionado relativamente a aspectos para os quais não existe, actualmente, qualquer tipo de resposta. Não obstante o conhecimento adquirido, e de toda a inovação tecnológica, esse conhecimento continua limitado pelas questões éticas associadas à própria natureza da epilepsia. Num estudo experimental foi sugerida uma dependência entre dose-efeito para a LTG (Della Paschoa *et al.*, 2000), contudo, este é um assunto controverso (ver Capítulo 1, ponto 1.3.1).

No Capítulo 4 da presente dissertação foi possível obter algumas respostas relacionadas com o comportamento cinético da LTG, nomeadamente no que respeita à elevada variabilidade inter-individual, gerada em grande medida pelas várias associações administradas a estes doentes, refractários por natureza. Comprovou-se que os parâmetros cinéticos apresentados pelos vários grupos são diferentes e, 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. Este último aspecto é

particularmente relevante na medida em que alguns estudos recentes, relacionados com a avaliação das crises durante a descontinuação de CBZ e LTG, apontaram para esta justificação de carácter eminentemente cinético a interpretação e discussão dos seus resultados (Wang-Tilz *et al.*, 2005).

No estudo levado a cabo por Marks *et al.* foram estabelecidas 3 fases de estudo: a) Fase 1, definida como o período em que os níveis séricos se mantêm constantes e dentro da respectiva janela terapêutica, b) Fase 2, definida como o período de redução ou queda dos níveis terapêuticos e, por fim, c) Fase 3, uma fase caracterizada por níveis de AEs subterapêuticos ou ausentes (Marks *et al.*, 1991). No nosso estudo foram definidos dois momentos, mais precisamente, antes e após início do protocolo de descontinuação. A fase basal corresponde ao período anterior ao internamento e por isso nesta não existem registos de vídeo ou electroencefalográficos.

A nossa amostra de doentes é constituída maioritariamente por doentes com epilepsia parcial (69%), dos quais cerca de metade (54%) apresentam epilepsia do lobo temporal (Figura 5.2). Pela descrição efectuada é evidente um certo enviesamento produzido pelo tipo de doentes referenciados para tratamento cirúrgico. Relativamente à utilidade clínica da monitorização VEEG na localização do foco epiléptico, é sabido que cerca de 57-61% das crises parciais complexas do lobo temporal são localizadas com precisão através de eléctrodos superficiais, com resultados semelhantes nas crises do lobo occipital, por contraposição às crises do lobo frontal e parietal (Lee *et al.*, 2000), cujo processo de caracterização do foco epileptogénico se apresenta mais complexo.

De uma forma geral, observámos que o número de crises (número médio por doente) é mais elevado (4,7 vs. 3,8) nos doentes com epilepsia extra-temporal do que nos doentes com epilepsia temporal (Tabela 5.7).

Um estudo realizado em 1996 concluiu que os doentes com crises extra-temporais, contrariamente aos doentes com epilepsia do lobo temporal, necessitariam de uma menor redução de dose para o desencadear das crises, ocorrendo conseqüentemente mais cedo, num período mínimo de tempo (Swick *et al.*, 1996). No nosso estudo, os dados obtidos através da análise das concentrações estimadas no momento ictal em função da localização cerebral do foco epiléptico corroboram estes resultados. As concentrações estimadas no momento da crise, seja de LTG (Figura 5.9), ou de CBZ (Figura 5.14), são mais elevadas nos doentes com epilepsia extra-temporal do que nos doentes com epilepsia do lobo temporal. Nos doentes com epilepsia extra-temporal, as concentrações séricas de LTG são igualmente mais elevadas nas crises

parciais, simples ou complexas, em relação aos doentes com epilepsia do lobo temporal (Figura 5.11).

Para além disso, são particularmente evidentes as diferenças apresentadas pelo Grupo 1 e pelo Grupo 4 (Figura 5.12). Nestes dois grupos (representados pela associação da LTG a um indutor ou a um fármaco não relacionado com alterações no seu metabolismo, respectivamente) foi possível observar concentrações mais elevadas nos doentes com epilepsia extra-temporal (Figura 5.13). Este aspecto pode estar relacionado com o tipo de distribuição cerebral dos AEs ou, por outro lado, pode estar simplesmente relacionado com a fisiopatogenia das descargas associadas às zonas extra-temporais. A este propósito talvez seja pertinente recordar que existem evidências de estudos experimentais que indicam que o acesso da LTG ao cérebro é feito por transporte através da glicoproteína P (Potschka *et al.*, 2002). Por outro lado, especula-se que a resistência ao tratamento farmacológico possa ser devida a excessiva expressão destas proteínas transportadoras, responsáveis pela presença de concentrações inadequadas de AE no foco epiléptico (Deckers *et al.*, 2003). Relativamente à hipótese de uma distribuição diferencial dos AEs, um estudo experimental realizado em ratos não evidenciou diferenças na neurofarmacocinética da LTG entre hipocampo e córtex frontal (Walker *et al.*, 2000), contrariamente ao que se verificou no caso da fenitoína, onde foram encontradas concentrações mais elevadas no hipocampo do que no córtex frontal (Walker *et al.*, 1996), ou relativamente à vigabatrina, onde foram detectadas concentrações mais elevadas no córtex frontal do que no hipocampo (Patsalos *et al.*, 1999). Porém, o levetiracetam (Tong e Patsalos, 2001) e a tiagabina (Wang *et al.*, 2004) parecem caracterizar-se por uma distribuição cerebral não específica (estudos experimentais). A distribuição da fenitoína, fenobarbital e carbamazepina foi igualmente analisada em amostras *post mortem* de doentes epilépticos, não tendo sido detectadas diferenças entre regiões cerebrais (Rambeck *et al.*, 1992; Rambeck *et al.*, 1993). Contudo estes estudos podem não descartar a possibilidade de alterações funcionais na ligação dos AEs aos alvos nos tecidos epileptogénicos (Rambeck *et al.*, 2006).

Não foi possível obter diferenças entre as concentrações de LTG de indivíduos com epilepsia temporal vs. extra-temporal no Grupo 2 caracterizado pela associação da LTG com VPA (Figura 5.13). Nos doentes do grupo LTG+VPA (ponto 5.3.4.1) também não foi possível evidenciar diferenças entre as concentrações de VPA estimadas nos doentes com epilepsia temporal ou extra-temporal (Figura 5.28). Este aspecto está provavelmente relacionado com o próprio mecanismo de acção do VPA.

Foi possível observar uma ligeira diminuição do período de tempo decorrido entre a última administração de fármaco e a ocorrência da primeira crise, nos doentes com foco extra-temporal. O tempo médio para que se precipitasse a primeira crise no grupo LTG+CBZ, após a suspensão

de CBZ, foi de $54,3 \pm 30,6$ e $38,6 \pm 19,7$ horas, nos doentes com epilepsia temporal e extra-temporal, respectivamente (Tabela 5.10). Contudo, esta diferença não demonstrou ser estatisticamente significativa. No grupo LTG+VPA (Tabela 5.14), os períodos de tempo encontrados nos doentes com epilepsia temporal e extra-temporal são igualmente diferentes ($84,4 \pm 53,7$ e $55,6 \pm 31,1$ horas, respectivamente), embora, também neste caso, não tenha sido possível encontrar diferenças estatisticamente significativas. Este facto está provavelmente relacionado com o número reduzido de casos estudados.

Estes factos podem levar a supor que nos doentes com epilepsia extra-temporal as crises sucedem num momento mais precoce do internamento. Este aspecto é relevante na medida em que pode condicionar o tempo de internamento necessário para levar a cabo a monitorização VEEG nestes doentes. Contudo, pode igualmente significar um risco acrescido, já que as crises parecem ser mais "facilmente" desencadeadas.

Num estudo recente que avaliou a relação entre as concentrações de LTG e o seu efeito inibitório através do limiar de excitabilidade do córtex motor (RMT – "*Resting motor threshold*"), foi referida uma falta de linearidade, a qual foi atribuída a vários factores, entre os quais se destacam, para além da (1) ligação às proteínas plasmáticas, (2) os mecanismos de transporte através da barreira hemato-encefálica (ex. glicoproteína P) ou, eventualmente, uma (3) diferente distribuição da LTG nas diferentes áreas do cérebro e, portanto, no local de acção (Tergau *et al.*, 2003). A relação da concentração de LTG no cérebro/soro apresenta elevada variabilidade (0,8-10,2) (Meyer *et al.*, 1999), o que pode também justificar a elevada variabilidade da resposta farmacodinâmica, ou sustentar a hipótese relacionada com os mecanismos de farmacoresistência (Tergau *et al.*, 2003) já referida.

Relativamente ao tipo de crise, foi também possível evidenciar diferenças significativas entre as concentrações de LTG associadas às crises parciais simples em relação às parciais complexas ou generalizadas nos 76 doentes. Parece então que as crises parciais simples se desencadeiam mais cedo, e conseqüentemente com níveis de LTG mais elevados do que as que se verificam nas restantes crises parciais complexas e generalizadas, ou seja, estas últimas ocorrem a níveis séricos de LTG mais baixos (Figura 5.10). Já relativamente às concentrações de CBZ não foi possível evidenciar tal tendência para a ocorrência de crises parciais complexas ou generalizadas a níveis séricos mais baixos (Figura 5.15). No que diz respeito ao VPA, devido à escassez de informação, torna-se difícil retirar ilações de carácter definitivo com a segurança que se exige num trabalho conduzido pelo rigor (Figura 5.29).

No que respeita à influência da medicação concomitante, destacam-se os resultados apresentados pelos doentes do Grupo 1 (Figura 5.12). As crises exibidas por estes doentes, que

apresentam um indutor enzimático associado à LTG, ocorrem quando as suas concentrações médias atingem valores de cerca de $1,94 \pm 1,44$ mg/L. No momento ictal, as concentrações observadas neste grupo são significativamente mais baixas do que as observadas nos restantes grupos.

A generalização secundária (GS) das crises parciais em nada contribui para a localização do foco e só aumenta o risco de vida do doente (Scott *et al.*, 2000). Por este motivo, foi também objecto de avaliação. Esta foi uma das questões (2ª) por nós colocada que mereceu já a atenção de vários autores.

Através da análise da Tabela 5.7 parece evidente que o número de crises generalizadas por doente é maior nas situações de epilepsia extra-temporal por comparação com a epilepsia do lobo temporal (média por doente de 1,3 vs. 0,5, respectivamente).

Analisando o número de crises observadas nos vários grupos de tratamento, foi igualmente possível constatar que o Grupo 2 é o que apresenta a menor percentagem de crises generalizadas (Figura 5.8). A presença de indutores na terapêutica parece estar associada a uma percentagem mais elevada de crises generalizadas, passível de ser encontrada quer no Grupo 1 quer no Grupo 3 (Figura 5.8). Comparando os Grupo 1 e 2, os quais apresentam um número mais significativo de doentes, parece claro que a percentagem de generalizações secundárias é maior no Grupo 1 do que no Grupo 2 (24% vs. 11%). O maior número de crises generalizadas associadas à descontinuação de CBZ, FT e PR, por contraposição ao VPA, foi já constatado por Marciani *et al.* (1985).

Relativamente às concentrações séricas de LTG, infelizmente não foi possível associar as crises generalizadas a uma gama de concentrações significativamente mais baixas do que as que se verificam nas restantes crises parciais simples ou complexas. Não obstante, parece claro que as concentrações de LTG, observadas no momento das crises generalizadas, são significativamente inferiores às observadas nas crises parciais simples (Figura 5.10). Este resultado está de acordo com a complexidade desta matéria, mas também eventualmente com as limitações da nossa amostra. Esse tipo de correlação teria desde logo permitido limitar a ocorrência de generalização, por exemplo por limitação temporal da suspensão do fármaco, ou seja, por re-introdução da terapêutica com o objectivo de evitar a sua diminuição a valores associados a um maior risco. Este aspecto poderia ser previsto com alguma facilidade, já que neste momento dispomos da informação relativamente ao comportamento cinético dos vários fármacos (LTG, VPA e CBZ) para a nossa população, nomeadamente o seu tempo de semi-vida de eliminação. Por outro lado, a ocorrência de crises generalizadas pode estar relacionada com

a história de generalização e não com a presença de níveis subterapêuticos, ou localização cerebral (Swick *et al.*, 1996).

A percentagem de doentes que não apresentaram crises generalizadas no grupo LTG+VPA é de 72% (Figura 5.32), valor que se apresenta superior ao obtido no grupo LTG+CBZ que revelou uma percentagem de 58% (Figura 5.19). Verificámos algumas diferenças também no que respeita ao número de crises em cada um dos grupos. No grupo LTG+CBZ observamos várias crises por doente, de 1 a 10 generalizações secundárias (GS) nos doentes com epilepsia do lobo temporal e 1 a 7 generalizações secundárias na epilepsia extra-temporal. No grupo LTG+VPA verificámos que apenas se registaram 7 GS, em que 17% dos doentes apresentaram uma única GS e 11% exibiram duas GS (Figura 5.32). Nos 13 doentes com epilepsia do lobo temporal, apenas houve registo de 3 GS, ou seja, cerca 84% dos doentes não apresentaram crises generalizadas, neste grupo.

No grupo LTG+VPA, os valores de concentração calculados no momento da crise generalizada quer para a LTG quer para o VPA apresentam grande variabilidade. Contudo, o baixo número de doentes (5 doentes) impede-nos de tirar qualquer conclusão sobre este aspecto.

Um estudo relativamente recente, referiu a análise de vários parâmetros da crise (duração, intensidade, frequência) após descontinuação de CBZ e VPA, em 20 e 13 doentes, respectivamente, ambos em regimes de monoterapia (Zhou *et al.*, 2002a). Neste trabalho os autores concluem que a descontinuação de CBZ aparece associada a alterações mais significativas, nomeadamente a um aumento da frequência, duração e intensidade das crises na fase de descontinuação e fase seguinte (ausência de fármaco) em relação à fase basal. Contrariamente, no grupo de doentes com VPA, não houve evidência de alteração nessas variáveis nos 3 dias de estudo (Zhou *et al.*, 2002a). Relativamente à ocorrência de crises generalizadas, também neste caso se verificou maior ocorrência de crises no grupo de doentes com CBZ (Zhou *et al.*, 2002a).

A diferença entre o efeito desencadeado pela descontinuação da CBZ e do VPA pode ser atribuída aos diferentes mecanismos de acção destes fármacos. A CBZ actua principalmente por bloqueio dos canais de sódio, dependentes de voltagem. Em relação ao VPA são-lhe atribuídos múltiplos mecanismos de acção, estando o principal deles relacionado com a inibição mediada pela acção do ácido γ -aminobutírico (GABA), através do aumento dos níveis deste neurotransmissor inibitório (Davis *et al.*, 1994). A este fármaco é também atribuído um efeito “*carry-over*”, o que significa que apesar de descontinuado pode efectivamente continuar a exercer algum efeito. Importa também salientar que o potencial efeito sinérgico da combinação

de LTG e VPA foi já anteriormente referido por alguns autores (Panayiotopoulos *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1993; Pisani *et al.*, 1999).

No presente trabalho temos uma associação entre LTG e CBZ ou VPA. Assim sendo, será esta tendência um prenúncio de maior protecção conferida pela associação LTG+VPA relativamente à associação LTG+CBZ? Curiosamente, estes resultados parecem estar em acordo com o estudo experimental realizado por Luszczki *et al.* (2003). Neste estudo, foi realizada uma análise isobolográfica que revelou a existência de uma interacção sinérgica na associação LTG+VPA, ao contrário do que foi observado para a administração conjunta da LTG+CBZ, à qual foi associada uma acção antagónica, nas combinações de 1:1 e 1:3 destes fármacos. Resta acrescentar que, a análise isobolográfica é tida como a metodologia mais adequada para detectar interacções farmacodinâmicas em modelos experimentais de epilepsia (Deckers *et al.*, 2000). Curiosamente, um estudo igualmente recente atribuiu um “efeito negativo” à associação de CBZ e LTG em relação às crises que os doentes apresentaram durante o tratamento (Wong *et al.*, 2001).

A avaliação da influência da terapêutica concomitante é uma necessidade que não se pode desprezar, já que é uma característica indubitavelmente associada à nossa amostra, consequência da rotina desta unidade e que traduz certamente a realidade de outras unidades de epilepsia, constituindo por isso o nosso último desafio (3ª questão). Para uma maior consistência dos resultados do estudo, dado o número muito baixo de doentes incluídos nos restantes grupos, o estudo foi conduzido apenas nos doentes com CBZ e VPA como fármaco associado à LTG.

Em relação ao grupo LTG+CBZ (35 doentes) pretendeu-se estudar as concentrações de CBZ e LTG antes e depois do início do protocolo de descontinuação. Para tal, estudámos as concentrações séricas basais de LTG e CBZ e fizemos a sua comparação com as estimadas na primeira crise (parcial ou generalizada) (Figura 5.16 e 5.17). Evidenciaram-se diferenças entre as concentrações de CBZ observadas no período basal (antes da descontinuação) e as estimadas no momento da primeira crise ($p \leq 0,001$). Esta diferença verificou-se também para a comparação entre as concentrações basais e as crises parciais e generalizadas ($p \leq 0,001$) (Figura 5.17a). Não obstante, e curiosamente, o estudo das concentrações de LTG não revelou diferenças antes e depois da aplicação do protocolo de descontinuação, tal como se pode visualizar no gráfico (b) das Figuras 5.16 e 5.17. Este tipo de perfil manteve-se semelhante nos doentes com epilepsia temporal e extra-temporal (Figuras 5.24 e 5.25).

Vimos atrás, na primeira abordagem do perfil das concentrações de LTG estimadas no momento da crise em função dos vários grupos de tratamento (Figura 5.12) que estas são mais

baixas ($1,94 \pm 1,44$ mg/L, n=176 crises) no Grupo 1 do que nos outros grupos de tratamento. Este resultado poderia sugerir uma associação entre a ocorrência das crises e as baixas concentrações de LTG observadas, pelo que procedemos à comparação destas antes e depois do início do protocolo. Porém, como já mencionámos, não se verificaram diferenças entre as médias observadas quando comparámos as concentrações de LTG estimadas no momento da 1ª crise e as concentrações séricas basais, observadas antes do início do protocolo de descontinuação (Figura 5.16). Estes resultados podem ser explicados pelo facto de a maioria (88%) dos doentes que apresenta a associação LTG+CBZ não ter sido sujeita a descontinuação da LTG (somente a CBZ havia sido descontinuada no momento de avaliação correspondente ao período ictal) (Tabela 5.9). Significa então, que esta primeira crise foi desencadeada, apesar da protecção conferida pela LTG, partindo do princípio que estas concentrações basais são as concentrações que caracterizam estes doentes no momento de admissão ao hospital, conferindo a protecção suficiente, e que essa protecção não sofreu alteração antes e durante o internamento (dado que os níveis séricos de LTG basais não são significativamente diferentes dos observados no período ictal).

Assim sendo, a 1ª crise, parece estar associada à interrupção da terapêutica da CBZ e a consequente diminuição dos seus níveis séricos, e não com qualquer alteração dos níveis de LTG.

Este aspecto é curioso na medida em que se verifica que neste grupo de doentes não foi necessária a interrupção dos níveis de LTG para que a crise fosse desencadeada. A primeira crise ocorreu em média às 49 h após descontinuação da CBZ (Figura 5.18). O trabalho de Bardi (1992) mostrou justamente um intervalo de tempo semelhante (40 h; 8-92 h) correspondente ao tempo entre o início da redução e a ocorrência da primeira crise em 11 doentes com CBZ e outros AEs associados. O protocolo utilizado no estudo de Bardi (1992) corresponde a uma redução parcial da dose, sendo que as concentrações de CBZ no momento da primeira crise, em geral, correspondem a níveis terapêuticos ou seja dentro da respectiva janela terapêutica (Bardi, 1992). Fomos então avaliar a percentagem de doentes que no momento da primeira crise, apresentavam níveis séricos de CBZ inferiores a 4 mg/L, ou seja, níveis subterapêuticos, considerando que a margem terapêutica definida para a CBZ é de 4-12 mg/L. Caracterizámos também os doentes sob este ponto de vista antes da descontinuação, ou seja, através da avaliação das concentrações observadas no ponto basal. Verificámos que antes da descontinuação apenas 6% dos doentes apresentavam valores de CBZ inferiores a 4 mg/L. A percentagem de doentes com níveis subterapêuticos no momento da ocorrência de crises parciais e generalizadas aumentou para 69% e 71%, respectivamente (Figura 5.20).

Contrariamente ao estudo de Bardi (1992), concluímos, pois que a maioria dos doentes pertencentes ao grupo LTG+CBZ apresentou níveis de CBZ subterapêuticos no momento da primeira crise. No caso dos doentes com epilepsia do lobo temporal, 86% dos doentes que sofrem generalização secundária apresentam concentrações de CBZ inferiores a 4 mg/L (Figura 5.23a). Assim sendo, neste grupo, a generalização secundária aparece claramente associada a níveis baixos de CBZ. Um estudo que envolveu 15 doentes com CBZ em monoterapia, refere que 13,3% dos doentes apresentam níveis de CBZ subterapêuticos (embora superiores a 0,5 mg/L) no momento de admissão ao hospital, percentagem essa que aumenta para 46,7% depois da primeira crise parcial complexa (Yen *et al.*, 2001). Neste estudo a primeira crise aparece associada a níveis abaixo da janela terapêutica, ou seja, demonstra uma tendência para a ocorrência de crises após diminuição dos níveis de CBZ. Esta primeira crise parcial complexa ocorre no período compreendido entre as 14-91 horas desde o início da monitorização (média de 48,8 horas), sendo que a descontinuação terapêutica é iniciada no segundo dia de internamento (Yen *et al.*, 2001). Estes valores assemelham-se aos obtidos no presente estudo para o grupo de doentes com LTG+CBZ (média de 48,6 horas). Nos doentes com epilepsia do lobo temporal, a primeira crise foi desencadeada 54,3 horas após o início da descontinuação da CBZ (Tabela 5.10).

Os níveis séricos de CBZ observados no ponto basal são $8,2 \pm 2,6$ e $8,8 \pm 2,4$ mg/L (média \pm desvio-padrão), para os casos de epilepsia temporal e extra-temporal, respectivamente (Tabela 5.10). Estes valores basais são semelhantes aos apresentados pelos 20 doentes estudados por Zhou *et al.* (2002), na admissão ao hospital ($8,4 \pm 1,3$ mg/L), no seu estudo sobre a influência da descontinuação de CBZ nas crises.

Relativamente ao grupo LTG+VPA, tal como já tínhamos detectado atrás na Figura 5.12, a média de concentrações de LTG estimadas no momento da crise é mais elevada do que as obtidas no grupo LTG+CBZ. Relativamente às concentrações basais de LTG (antes do início do protocolo) as diferenças foram igualmente observadas ($7,6 \pm 4,0$ mg/L vs. $1,9 \pm 1,3$ mg/L para o grupo LTG+VPA e LTG+CBZ, respectivamente).

Os doentes com LTG+VPA apresentaram um período de tempo significativamente mais alargado (76,4 horas) por comparação com doentes a tomar LTG+CBZ (48,6 horas), desde a descontinuação terapêutica até à ocorrência da primeira crise (Figura 5.38). Porém, é igualmente interessante o facto de os tempos de semi-vida de eliminação obtidos para a CBZ e para o VPA ($15,0 \pm 5,1$ horas, $n=33$ e $17,5 \pm 5,7$ horas, $n=18$, respectivamente) não se apresentarem estatisticamente diferentes entre si. Significa isto que, se o tempo de semi-vida de eliminação é semelhante, os tempos de depleção são também idênticos, ao contrário do que poderia fazer

supor a ocorrência mais tardia de crise nos doentes com LTG+VPA. Portanto, a questão da precipitação de crises parecer não estar relacionada meramente com a cinética do VPA/CBZ. Estará relacionado com a cinética de LTG? De facto as concentrações de LTG não sofreram alteração no caso dos doentes com LTG+CBZ, contudo foram desencadeadas crises nestes doentes mais prematuramente e em maior número no que respeita às generalizações secundárias. Mas é também pertinente referir o facto de que nestes doentes as concentrações de LTG se encontrarem abaixo dos níveis considerados terapêuticos. Já no caso dos doentes com LTG+VPA, os níveis de LTG estão dentro dos supostos níveis terapêuticos (3-14 mg/L).

Por outro lado, o tempo de semi-vida da CBZ ($15,0 \pm 5,1$ horas) demonstrou ser relativamente semelhante ao da LTG ($10,5 \pm 4,5$ horas) observado neste grupo de doentes (Capítulo 4). Assim parece que ao serem descontinuados simultaneamente, o declínio das concentrações, quer de CBZ quer de LTG, será também simultâneo, sendo portanto pouco provável que a maior ou menor ocorrência de crises esteja relacionada meramente com este aspecto, tal com é discutido por Wang-Tilz *et al.* (2005). A presença da LTG caracterizada por múltiplos mecanismos de acção pode explicar a menor ocorrência de efeito na sua descontinuação, porém esta influência é exercida de igual forma porque ambos os grupos estão sujeitos à LTG.

Curiosamente, no estudo de Wang-Tilz *et al.* (2005), a descontinuação simultânea de LTG+CBZ parece ter produzido um número inferior de crises em relação ao grupo caracterizado apenas por CBZ. Este efeito protector foi atribuído pelos autores a um possível efeito compensatório, decorrente da interrupção do efeito indutor da CBZ. Na avaliação do comportamento cinético da LTG (Capítulo 4) tivemos já oportunidade de constatar que parece não haver alteração significativa nas suas concentrações na sequência da suspensão quer da CBZ quer do VPA. Portanto, este efeito não parece ser atribuível ao mencionado “efeito cinético compensatório” (Wang-Tilz *et al.*, 2005). Para além disso, neste capítulo ficou claro que as concentrações de LTG no momento da crise, não evidenciaram alterações significativas relativamente às basais. O facto de os efeitos da descontinuação de LTG+CBZ (67 crises) não serem tão evidentes, como acontece no grupo com CBZ (117 crises), na ausência de fármaco, pode estar relacionado com possível sinergismo farmacodinâmico. Na verdade esta observação sugere que durante a monitorização VEEG a associação LTG+CBZ parece ser mais vantajosa por comparação com a utilização isolada de CBZ, para além de que os nossos resultados em nada indiciam a existência de uma interacção farmacocinética de carácter relevante.

De forma semelhante, o efeito verificado nos doentes com a associação LTG+VPA, nomeadamente no que respeita à generalização das crises, pode estar também relacionado com

os níveis de LTG mais elevados, os quais não diminuíram significativamente após descontinuação. A esta associação tem sido também atribuída uma acção sinérgica em termos farmacodinâmicos. Quanto ao efeito da descontinuação de VPA foi já atribuída uma menor ocorrência de generalizações secundárias comparativamente aos casos de CBZ (Marciani *et al.*, 1985).

Finalmente, resultados recentemente obtidos em doentes através de técnicas de microdiálise, vieram demonstrar a excelente correlação que se obtém entre as concentrações de LTG no soro vs. tecidos cerebrais ($r=0,98$) e entre o fluido cerebrospinal vs. tecidos cerebrais ($r=0,98$) (Rambeck *et al.*, 2006), reforçando a ideia já existente relativamente à qual a utilização dos níveis séricos devem ser encarados como bons indicadores da presença da LTG no cérebro, observação igualmente suportada por outros autores através de estudos realizados em animais de laboratório (Castel-Branco *et al.*, 2005).

Uma vez analisados os resultados obtidos, pensamos estar então em condições de responder de forma sucinta às questões relacionadas com a LTG que estiveram na génese da avaliação farmacodinâmica que pretendemos levar a cabo:

1) Em relação à ocorrência de crises: “Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG”? [qual é a influência do tipo de crise, do(s) fármaco(s) associado(s) à LTG, e da localização cerebral do foco epiléptico”?].

Os nossos resultados indicam que os níveis de LTG estimados no momento ictal variam em função do (a) tipo de crise, do (b) tipo de medicação, e do (c) tipo de localização do cerebral do foco epiléptico. (a) Foram detectadas diferenças significativas entre as crises parciais simples e as crises parciais complexas com ou sem generalização. As crises parciais simples parecem ocorrer a concentrações significativamente superiores às concentrações observadas à data de ocorrência das crises parciais complexas com ou sem generalização. (b) As concentrações de LTG estimadas à hora/data da ocorrência da crise variam com o tipo de fármaco associado à LTG, sendo que no Grupo 1, caracterizado pela presença de um indutor associado à LTG, foram detectadas concentrações de LTG mais baixas do que nos restantes grupos. (c) Foram detectadas diferenças significativas nas concentrações de LTG estimadas à data/hora de ocorrência das crises nos doentes com epilepsia temporal vs. extra-temporal. As crises observadas nos doentes com epilepsia extra-temporal parecem ocorrer a concentrações mais elevadas do que as que ocorrem nos doentes com epilepsia temporal.

2) Em relação à generalização secundária das crises parciais: “Existe alguma relação entre a ocorrência de generalização secundária das crises e os níveis séricos de LTG”? [qual é a influência da co-medicação ou da localização cerebral do foco”?].

Não tendo sido possível observar uma relação clara entre a ocorrência de generalização secundária das crises e os níveis séricos de LTG, é no entanto importante realçar o facto de que foi possível detectar diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de LTG associadas às crises parciais simples (concentrações de LTG mais elevadas) por comparação com as crises complexas ou generalizadas (concentrações de LTG mais baixas). Para além disso, é igualmente evidente que existe um maior número de crises generalizadas associadas ao grupos de doentes caracterizados pela presença da CBZ e aos doentes com epilepsia extra-temporal. Na realidade, os resultados obtidos indicam que o número médio de crises generalizadas por doente foi mais elevado nos doentes com epilepsia extra-temporal e que a maior percentagem de crises generalizadas ocorreu nos Grupos 1 e 3, caracterizados pela presença de indutor/CBZ.

3) Em relação aos doentes com a associação LTG+CBZ/VPA: “Existe alguma relação entre a ocorrência de crises e os níveis séricos de LTG e/ou CBZ/VPA”? [qual é a influência da localização cerebral do foco”? e “existirá alguma relação entre a ocorrência de crises o tempo decorrido após descontinuação de LTG e/ou do fármaco associado (VPA ou CBZ)”?].

Através da comparação dos níveis de séricos dos fármacos (LTG, CBZ e VPA), no ponto basal e no momento da primeira crise do doente, foi possível constatar que se observa uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis séricos de CBZ e de VPA à data/hora da crise, nos grupos LTG+CBZ e LTG+VPA, respectivamente. No entanto, por questões que se prendem com o próprio protocolo de trabalho, no que diz respeito à LTG, não se observou nenhuma alteração com significado estatístico quando se compararam as concentrações de LTG antes e após o início do protocolo de descontinuação (LTG+CBZ e LTG+VPA).

Focando a atenção na LTG, não foi possível demonstrar a existência de diferenças estatisticamente significativas relativamente à influência da localização cerebral do foco (temporal vs. extra-temporal). Já no que diz respeito à existência de uma relação entre a ocorrência de crise e o tempo decorrido após descontinuação do fármaco associado à LTG, parece claro que as crises no grupo LTG+VPA ocorrem consideravelmente mais tarde comparativamente ao grupo LTG+CBZ, sugerindo que a associação LTG+VPA poderá ser

considerada como uma interacção farmacodinâmica mais favorável do que a LTG+CBZ, a fazer fé nos resultados obtidos no conjunto dos doentes estudados.