

Maria Sigríde Thomé de Souza

Coadministração lamotrigina e valproato de sódio em crianças e adolescentes com  
epilepsia refratária: estudo clínico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientadora: Profa. Dra. Kette Dualibi Ramos  
Valente

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Thomé-Souza, Maria Sigríde

Coadministração lamotrigina e valproato de sódio em crianças e adolescentes com epilepsia refratária : estudo clínico / Maria Sigríde Thomé de Souza. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Psiquiatria.

Orientadora: Kette Dualibi Ramos Valentes.

Descritores: 1.Lamotrigina 2.Ácido valpróico 3.Divalproex 4.Epilepsia 5.Criança  
6.Adolescente 7.Seguintos

USP/FM/DBD-060/12

Dedicatória \_\_\_\_\_

*In memoriam* a meus pais, Madalena e José Antônio

Agradeço particularmente a todos os pacientes (e familiares), sem cuja integral colaboração (apesar de todas as dificuldades...) não seria possível concretizar este trabalho. Meu respeito e gratidão pelo muito que me ensinaram.

Agradeço a todos os que, de maneira direta ou indireta, ajudaram nesse trabalho.

A meus familiares, pelo suporte incondicional.

A Profa. Dra. Kette Dualibi Ramos Valente, por sua orientação, presença e disponibilidade, além de seu interesse constante no meu crescimento acadêmico.

A todos os colegas que disponibilizaram seu precioso tempo na seleção e encaminhamento de pacientes para meu estudo: Dra. Silvia de Vincentiis, Dra. Lia Fiore, Dra. Adriana Espíndola, Dra. Dilza Zoega e Dra. Rosa Valério.

A Dra. Lia Arno Fiore e Dra. Evelyn Kuczynski, por todo auxílio e companheirismo.

A Equipe de Enfermagem do Laboratório de Neurofisiologia do IPq-HC-FMUSP, sempre disponíveis e colaborativos.

À secretária do Laboratório de Neurofisiologia do IPq-HC-FMUSP, Célia Regina, pela amizade e disponibilidade.

As secretárias do Setor de Pós-graduação do IPq-HC-FMUSP, Sra. Eliza e Sra. Isabel, por toda a disponibilidade e auxílio prestados.

## Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas, figuras e quadros

Resumo

Summary

I.	Introdução.....	01
II.	Justificativa.....	38
III.	Objetivos.....	41
IV.	Métodos.....	43
V.	Resultados.....	57
VI.	Discussão.....	68
VII.	Conclusões.....	80
VIII.	Referências.....	82
IX.	Anexos.....	93

## Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

$\beta$  - Beta

$\omega$  - Ômega

**BZD** - Benzodiazepínicos

**CZP** - Clonazepam

**CLB** - Clobazam

**DAE** - Droga antiepiléptica

**DVPA** - Divalproato de sódio

**EEG** - Eletrencefalograma

**LTG** - Lamotrigina

**NTZ** - Nitrazepam

**VPA** - Ácido valpróico

**RM** - Ressonância Magnética de Encéfalo

**v-EEG** - vídeo-eletroencefalograma



## **Lista de tabelas, figuras, quadros e anexos**

### I. Tabelas

Tabela 1 –Características clínicas dos pacientes

Tabela 2 – Eficácia precoce e tardia

Tabela 3 – Características clínicas dos pacientes com *drop attacks*

### II. Figuras

Figura 1 – Revisão Terminológica Proposta pela Organização de Crises e Epilepsia da ILAE

Figura 2 – Evolução das crises epiléticas

Figura 3 - Evolução histórica das drogas antiepiléticas

Figura 4 – Canal de sódio

Figura 5 – Canal de cálcio

Figura 6 – Canal/Receptor GABA<sub>A</sub>

Figura 7 - Receptor glutamato

Figura 8 – Interação farmacológica

Figura 9- Composto químico do valproato

Figura 10 - Composto químico da lamotrigina

Figura 11 - Eficácia precoce e tardia dos pacientes em uso de VPA-LTG

Figura 12 - Percentagem de *drop attacks*

### III. Quadros

Quadro 1 – Drogas antiepilépticas e seus respectivos mecanismos de ação

Quadro 2 – Eficácia das drogas antiepilépticas nos tipos comuns de crise epiléptica

Quadro 3 – Novas drogas antiepilépticas

Quadro 4 – Critérios de introdução e escalonamento para crianças acima de 12 anos e adultos

Quadro 5 – Critérios de introdução e escalonamento para crianças abaixo de 12 anos

Quadro 6 – Dose de introdução e escalonamento modificado

Quadro 7 - Critérios para a classificação do *rash* cutâneo

### IV. Anexos

Anexo 1 – Artigo

Anexo 2 - Eficácia no controle dos *drop attacks*

Thome-Souza MS. **Coadministração lamotrigina e valproato de sódio em crianças e adolescentes com epilepsia refratária: estudo clínico.** Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.

A associação de ácido valpróico/ divalproato de sódio e lamotrigina tem se mostrado eficaz no tratamento das epilepsias refratárias, tendo como limitador ao seu uso os efeitos adversos, principalmente numa população de crianças e adolescentes, onde esses efeitos são maximizados. Este estudo clínico tem como objetivo avaliar as propriedades farmacológicas da associação valproato/divalproato de sódio e lamotrigina em uma população pediátrica refratária ao tratamento medicamentoso usando método de introdução e escalonamento mais lento do que o preconizado, com seguimento prolongado. Para tal, foi estudado um grupo de 51 crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle, com idades de 4 a 16 anos (mediana de 8 anos), sendo 27 (52,9%) meninas. Dezesesseis (31,4%) crianças apresentavam epilepsia generalizada; 35 (68,6%), epilepsia parcial. A associação valproato/divalproato de sódio e lamotrigina foi eficaz no primeiro ano de acompanhamento para 39 (76,5 %) pacientes. No segundo ano de tratamento, esta associação foi eficaz para 36 (70,6%) pacientes. Houve melhora dos *drop attacks* em 22 pacientes (88,5%), mas não houve especificidade em relação à síndrome ou crise epiléptica. Efeitos adversos observados foram *rash*, em quatro (7,8%) pacientes, com descontinuidade do tratamento, e tremores sutis em seis (11,7%), resolvidos com a diminuição da dose da lamotrigina. A descontinuidade ocorreu em 12 (23,5%) pacientes, sendo que a maior razão foi o *rash* cutâneo, seguido pela perda da eficácia ao tratamento, em oito (15,7%) pacientes. Concluímos que, com a proposta de introdução mais lenta da lamotrigina, os efeitos adversos são minimizados (principalmente os referentes ao sistema nervoso central), assim como há melhora das crises debilitantes, que comprometem a qualidade de vida desses pacientes, tendo como resultado uma maior adesão ao esquema terapêutico. Além disso, pontuamos que a eficácia terapêutica se mantém com doses mais baixas de lamotrigina, mesmo após o primeiro ano de tratamento.

Descritores: lamotrigina, ácido valpróico, divalproex, epilepsia, criança, adolescente, seguimentos.

Thome-Souza MS. **Lamotrigine and sodium valproate coadministration in children and adolescents with refractory epilepsy: clinical study.** Thesis (doctorate). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.

The association lamotrigine and sodium valproate/divalproex sodium has been shown to be effective in the treatment of refractory epilepsy, having as a limiting factor for its use, adverse effects, especially in a population of children and adolescents where these effects are maximized. This clinical study aims to evaluate the pharmacological properties of this association in a pediatric population refractory to medical treatment using a method of introduction and titration slower than the usually recommended, with extended follow-up. For this purpose, we studied a group of 51 children and adolescents, with refractory epilepsy, ranging from 4 to 16 years old (median 8 years), with 27 (52.9%) girls. Sixteen (31.4%) children presented generalized and 35 (69.6%) focal epilepsy. The association sodium valproate/ divalproex sodium and lamotrigine was effective in the first year of follow-up in 39 (76.5%) patients. In the second year of treatment this combination was effective in 36 (70.6%) patients. An improvement of drop attacks was observed in 22 (88.5%) patients, but there was no specificity as to the epileptic syndrome or seizure type. Adverse effects were rash, leading to discontinuation in four (7.8%), and subtle tremors, that resolved with reduction of the dose of lamotrigine in six (11.7%) patients. In twelve (23.5%) patients treatment was withdrawn, because of rash (7.8%) and loss of efficacy, in eight (15.7%) patients. We concluded that with the proposed slower introduction of lamotrigine, adverse effects are minimized, especially in the central nervous system, as well as better obtained control of debilitating seizures, affecting quality of life, and resulting in better adherence to the therapeutic scheme. Furthermore, we point out that the therapeutic efficacy is maintained with lower doses of lamotrigine, even after the first year of treatment.

Descriptors: Lamotrigine, sodium valproate, divalproex, epilepsy, child, adolescent, follow-up studies.

## I. INTRODUÇÃO

---

## I.1 EPILEPSIA

A ILAE (*International League Against Epilepsy*) e o IBE (*International Bureau for Epilepsy*) definem epilepsia como uma condição neurológica que se caracteriza por predisposição contínua a gerar crises epiléticas com consequências neurobiológica, cognitiva, psicossocial e social. A definição de epilepsia requer a recorrência de pelo menos uma crise epilética ou a possibilidade de recorrência. Desta forma, não se trata de uma condição patológica única, mas de uma variedade de síndromes que refletem disfunção cerebral de base resultante de diferentes causas (Fisher et al., 2005). A crise epilética, *per se*, é definida como a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal anormal síncrona e excessiva (Fisher et al., 2005).

Dentro deste contexto, há elementos que são importantes para a definição da epilepsia, sendo eles: a) modo de início e término das crises; b) manifestações clínicas e; c) intensificação da sincronização anormal. Existem também elementos primordiais da definição, que são: a) história de pelo menos uma crise; b) alterações persistentes no cérebro que aumentam a probabilidade de futuras crises e; c) associação de transtornos neurobiológicos, cognitivos, sociais e psicossociais.

Muito mais do que definir a epilepsia como a possibilidade de recorrência ou potencial recorrência de crises, para muitos pacientes a epilepsia se trata de uma condição que envolve transtornos de comportamento e problemas cognitivos interictais e pós-ictais. Essas pessoas podem sofrer estigma,

exclusão, restrição, superproteção e isolamento, como parte da condição. A possibilidade de recorrência e a imprevisibilidade das crises podem ter impacto psicológico nos familiares e pacientes (Fisher et al., 2005).

Existem muitas teorias para explicar os mecanismos que facilitam o aumento excessivo das descargas nos neurônios. As primeiras teorias, mais simplistas, destacam um desbalanço entre a excitação e inibição, gerando crises epiléticas. Outra teoria sugere que redes corticais gerariam oscilações, onde os neurônios inibitórios, comunicação neuronal (por exemplo, nas transmissões sinápticas) e propriedades neuronais intrínsecas (por exemplo, na habilidade do neurônio em manter o disparo) seriam dependentes e cruciais para a gênese das crises epiléticas. Assim, a ocorrência de atividade epileptiforme poderia ser uma propriedade emergente de tal oscilação da rede (Jefferys, 2003).

## **I.2. Aspectos clínicos**

### **I.2.1 Classificação da epilepsia**

As epilepsias podem ser parciais (focais) ou generalizadas, e se subdividem em idiopáticas (genéticas), criptogênicas (provavelmente sintomáticas) e sintomáticas (estruturais/ metabólicas) (ILAE 1989; Berg et al. 2010).

### I.2.1.1 Epilepsia generalizada

As epilepsias generalizadas idiopáticas são em geral geneticamente determinadas, como por exemplo, na mutação no canal de potássio, canal de sódio ou de canais de cloro, assim como dos canais ligantes de acetilcolina e receptores GABA<sub>A</sub> (ácido gaba amino butírico, subunidade A). Defeitos nos canais de íons também foram identificados na minoria de famílias e em casos esporádicos. A clínica das síndromes muitas vezes tem múltiplas possibilidades genéticas, assim como mutação em um gene levando a várias síndromes epiléticas (Duncan et al., 2006).

Nas epilepsias secundárias ou generalizadas sintomáticas, podem ocorrer lesões macro ou microscópicas, com distribuição difusa entre os hemisférios cerebrais, e a atividade epilética apresenta padrão síncrono e distinto que, via corpo caloso, envolve estruturas córtico-subcorticais, além de regiões corticais e diversos núcleos do tronco cerebral (Chabolla, 2002).

### I.2.1.2 Epilepsia focal

Nas epilepsias focais, as crises epiléticas se originam em uma determinada região cortical, determinando assim o foco epilético ou zona epileptogênica, com provável alteração estrutural macro ou microscópica, com etiologias variadas. Esta alteração estrutural interfere com o controle da atividade elétrica cerebral e induz os grupos neuronais envolvidos a gerarem

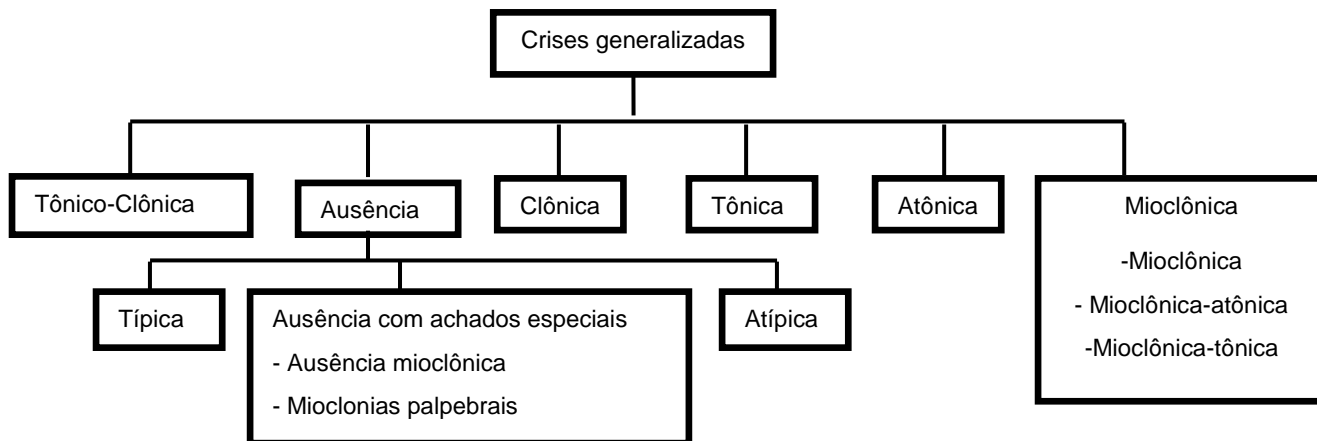


atividade elétrica de intensidade excessiva, de forma sincrônica e mantida no tempo, provocando, assim, crises epiléticas (Fernandes & Sander, 1998). As crises se iniciam de forma localizada e podem se espalhar recrutando outras áreas cerebrais, sendo a clínica determinada de acordo com a área de início da crise epilética (Chang & Lowenstein 2003).

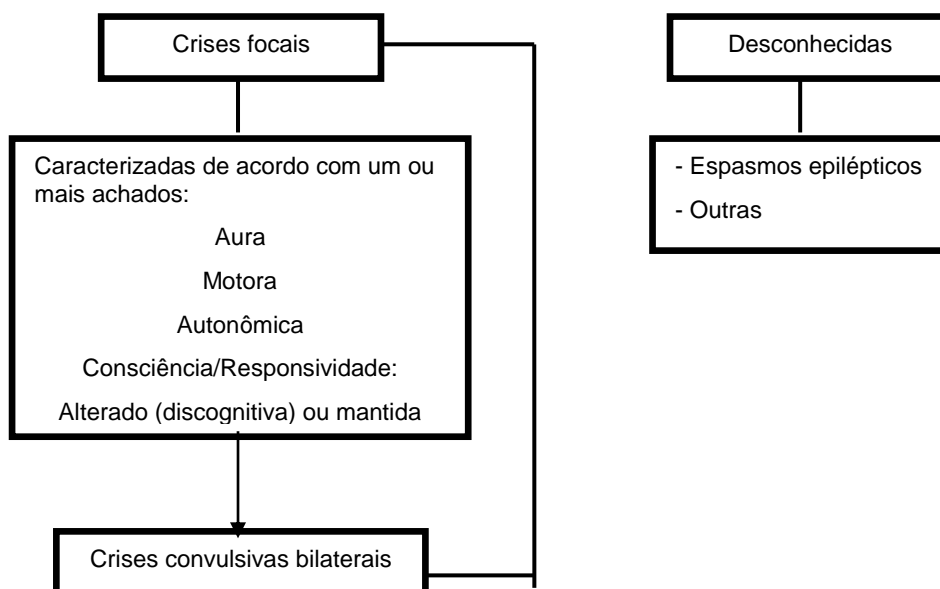
Nas epilepsias focais, observa-se alteração funcional devido a alterações patológicas focais (por exemplo, tumor) ou mais raramente em virtude de mutação genética (por exemplo, epilepsia autossômica dominante do lobo frontal). Em adultos com epilepsia focal refratária, a esclerose hipocampal, é o achado patológico mais comum. (Elger & Schmidt, 2008).

## I.2.2 Classificação das crises epilépticas (Figura 1)

As crises epilépticas assim como a epilepsia também se classificam em crises epilépticas focais e generalizadas. A Revisão Terminológica Proposta pela Comissão de Crises e Epilepsia da *ILAE* encontra-se esquematizada na **figura 1**. (Berg et al, 2010; Berg & Cross, 2010)



Pode evoluir para



**Figura 1. Revisão Terminológica Proposta pela Comissão de Crises e Epilepsia da *ILAE* 2011**

### **I.2.3 Drop attack**

O termo *drop attacks* (crises de queda) é utilizado nas crises em que ocorre perda da postura devido a crises tônicas, atônicas, mioclônicas ou mesmo crises de início focal. (Farrel, 2001).

Os *drop attacks* são mais frequentes nas crianças, mas também ocorrem nos adultos. As crises levam a lesões, muito mais do que em outros tipos de crises, caracterizando-se como crises debilitantes. Os *drop attacks* são mais observadas na epilepsia generalizada sintomática, mas também podem ser documentados em algumas formas de epilepsias generalizadas primárias. (Farrel, 2001).

Algumas síndromes classicamente cursam com crises de drop attack, tais como Síndrome de Dravet, Síndrome de Doose, Síndrome de Lennox-Gastaut etc.(Farrel, 2001).

Portanto, o termo conhecido como *drop attack* não diz respeito a um tipo de crise ou define uma síndrome específica, sendo um termo amplo utilizado para toda a crise que leve a queda.

## **I.3. Aspectos Epidemiológicos**

### **Prevalência / Incidência**

A epilepsia é uma séria condição neurológica que está entre as mais comuns no mundo. Aproximadamente 4 milhões de pessoas na Europa e nos Estados Unidos têm essa condição. A incidência estimada de epilepsia é um caso por 2000 por ano na população ocidental, mas quando se considera a

prevalência de epilepsia ativa com crises recentes essa taxa varia ao redor 5-10 casos por 1000 (Kwan & Sander, 2004).

Na população em geral, 3% das pessoas serão portadoras de epilepsia em algum momento de suas vidas (Elger & Schmidt, 2008). No estudo de Rochester - Minnesota (EUA), de 1935 a 1984 foi observada incidência de 44 casos por 100.000 ao ano, com maior incidência entre homens. Nesse estudo, foram observados dois picos distintos, no primeiro ano de vida e, um segundo ainda maiores, nas pessoas com idade igual ou superior a 75 anos. Hauser et al. (1993) também identificaram uma incidência acumulativa de crises de 4,1% até a idade de 74 anos. Sendo assim, a incidência de crises epiléticas é maior na infância e na adolescência quando comparada com aquela que ocorre na vida adulta.

A predisposição à expressão clínica da epilepsia difere com a idade. Assim sendo, as crianças e adolescentes, principalmente no primeiro ano de vida, são mais vulneráveis, com decréscimo na vida adulta e incremento na terceira idade.

A prevalência estimada varia de 0,9 a 57 casos/ 1000 habitantes, e a incidência, entre 26 e 190 casos/ 100.000 habitantes (Kwan & Sander, 2004), mas existe uma ampla variação, decorrente de métodos distintos e das populações selecionadas. A incidência de epilepsia na população varia de 0,5 a 1,5%, sendo superior nos países em desenvolvimento. Existe uma taxa anual de incidência variável, sendo de 11/100000 na Noruega e de 230/100000 no Equador. Em estudos consistentes, as maiores taxas de epilepsia são oriundas de países em desenvolvimento, quando se compara aos países desenvolvidos, cuja variação é de 40 a 70/100000 (Sander & Shorvon, 1996).

Em estudo realizado no Brasil (Noronha et al., 2007), nas cidades de Campinas e São José do Rio Preto, observou-se prevalência de epilepsia ao longo da vida de 9,2/1000 e de epilepsia ativa em 5,4/1000 indivíduos. Na população economicamente produtiva (20 a 58 anos), mais que um terço dos portadores de epilepsia ativa, não tinha tratamento adequado e quando se extrapola tais dados à população brasileira (170 milhões) sugere-se que em um milhão de pessoas portadoras de epilepsia, aproximadamente 380.000 estão desprovidos de tratamento adequado. Outra observação importante foi com relação ao intervalo entre o início da epilepsia e o tratamento, onde não se observou diferença entre classes sócio-econômicas, mas quando se comparou a epilepsia ativa e inativa, houve diferença, sendo que a taxa de epilepsia ativa é mais alta nas classes econômicas mais baixas.

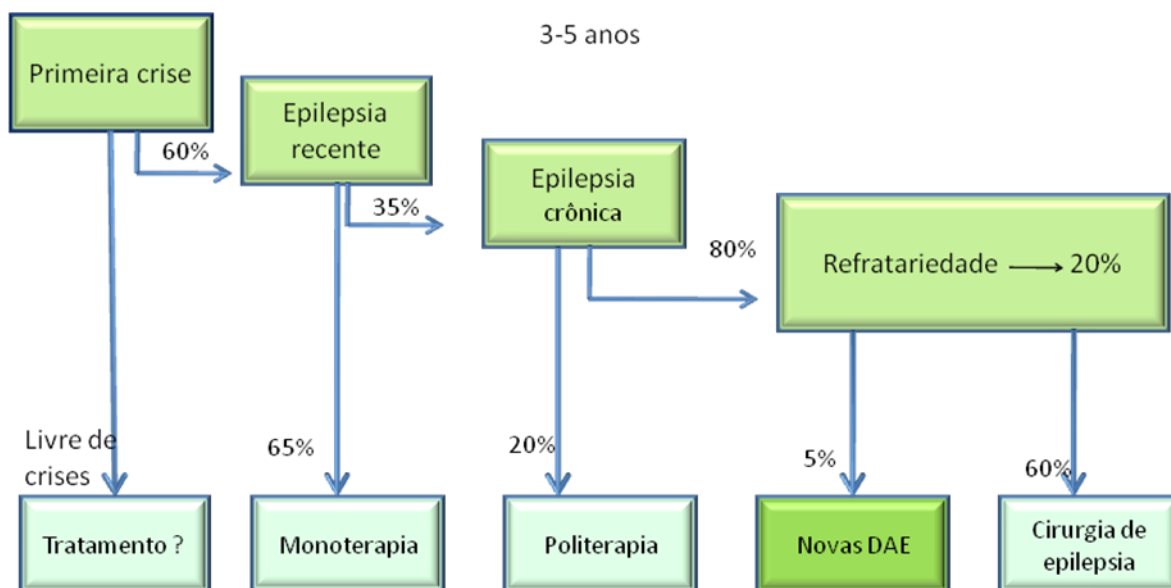
Em estudo anterior (Borges et al., 2004) também realizado no Brasil, no município de São José do Rio Preto, observou-se prevalência de 18,6/1000 habitantes, sendo 8,2/1000 para epilepsia ativa, distribuídos de acordo com a faixa etária, sendo maior em pessoas acima de 65 anos (32,8), de 15 a 64 anos (20,3), 5 a 14 anos (11,7) e abaixo de 4 anos (4,9).

#### **I.4. Refratariedade**

Vinte a 30% dos pacientes com epilepsia não terão suas crises adequadamente controladas por drogas antiepilépticas (DAE), caracterizando as epilepsias refratárias. Define-se refratariedade como uso de pelo menos dois tipos de DAEs em doses ótimas ou até a dose máxima tolerada e sem resposta satisfatória. A grande maioria dos pacientes com epilepsia refratária

tem lesões estruturais extensas. Nestes pacientes, as crises epilépticas refratárias ao tratamento são um entre vários fatores a contribuir para sua incapacitação global.

Os primeiros 5 anos no tratamento das crises epilépticas são fundamentais, pois aproximadamente 65% dos pacientes com epilepsia de início recente apresentam uma boa resposta, as crises ocorrem em 5% desses indivíduos e 35% evoluem com controle ineficaz das crises epilépticas. **(Figura 2)**



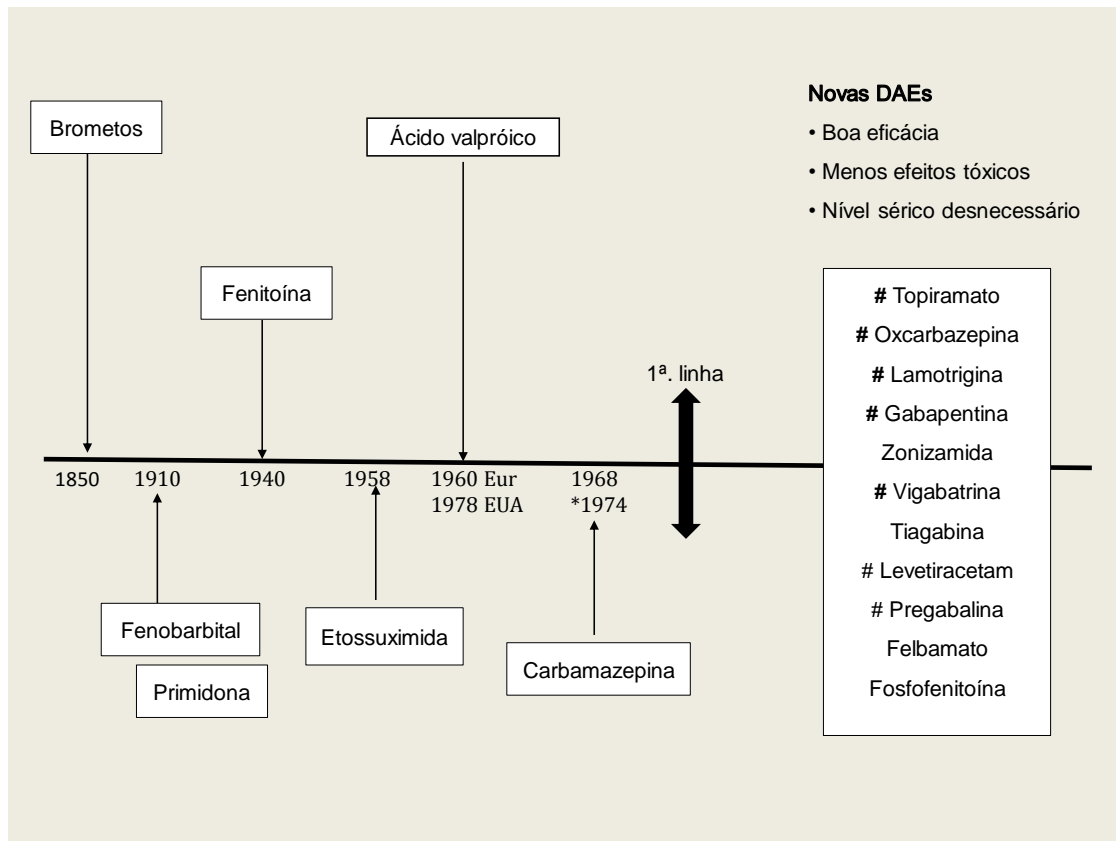
**Figura 2. Evolução das crises epilépticas (Fonte: Elger & Schmidt, 2008)**

### I.5. Tratamento Farmacológico da Epilepsia

O tratamento farmacológico das crises epilépticas teve seu início em 1850 com o aparecimento dos brometos, seguido pelo aparecimento de

fenobarbital em 1910, que se tornou uma droga de escolha até o ano de 1940.

Desde então segue a busca por novas DAEs (**Figura 3**)



**Figura 3. Evolução histórica das drogas antiepiléticas**

\* Liberada em 1974 para uso na epilepsia parcial (anteriormente somente para neuralgia trigeminal)

# DAEs disponíveis no Brasil

Como diferentes processos e estruturas estão envolvidos no desenvolvimento das crises epiléticas, que incluem neurônios, canais de íons, receptores, glia, além de sinapses inibitórias e excitatórias, muitas medicações foram desenvolvidas para modificação desses processos, com a inibição sobre a excitação, no intuito de abortar as crises epiléticas, ou seja, o balanço entre

os fatores que influenciam o potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) e aqueles que influenciam o potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) (Shih & Ochoa, 2009).

As DAEs são classificadas de acordo com seu mecanismo de ação principal ou combinação de mecanismos e outras ainda não têm seu mecanismo de ação muito bem esclarecido (**Quadro 1**). Os principais grupos incluem:

a) Canal de sódio - estabilizam o canal na forma inativa, diminuindo a frequência de disparos neuronais. As DAEs com esse mecanismo incluem carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, ácido valpróico e zonisamida. (**Figura 4**)

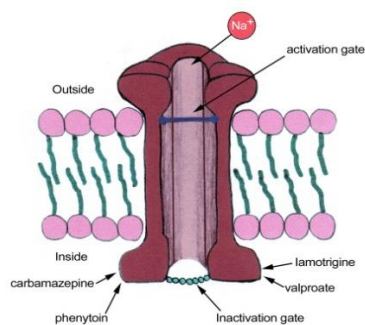


Figura 4 . Canal de sódio

Fonte: Shih & Ochoa 2009

b) Canal de cálcio – esses canais são inibidos por algumas DAE, impedindo a despolarização e, conseqüentemente, a capacidade de gerar descargas epiléticas. Os canais de cálcio de baixa voltagem ( $Ca^{2+}$ ) e correntes tipos T são responsáveis pelo ritmo tálamo-cortical (padrão espícula-onda) da epilepsia ausência. As medicações com essa propriedade são o ácido valpróico e a etossuximida. (**Figura 5**)



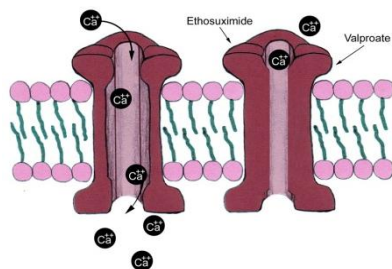


Figura 5 . Canal de cálcio

Fonte: Shih & Ochoa 2009

c) Canal/Receptor GABA<sub>A</sub> – o receptor GABA<sub>A</sub> medeia o influxo de cloro, levando à hiperpolarização da célula e conseqüentemente à inibição. As medicações podem ter ação GABA<sub>A</sub> agonista (barbitúrico, benzodiazepínico e progesterona), bloqueio da recaptção (tiagabina), inibição do GABA-T (vigabatrina), modulador do GAD (ácido glutâmico descarboxilase) - gabapentina e ácido valpróico- e como pró-droga (progabide). (Figura 6)

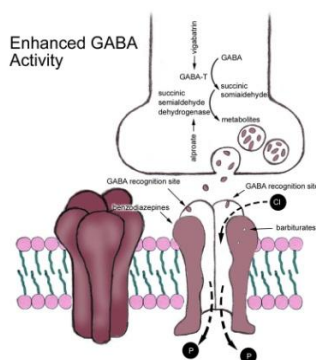


Figura 6 – Canal/Receptor GABA<sub>A</sub>

Fonte: Shih & Ochoa 2009

d) Receptor glutamato - facilitam a entrada de sódio e cálcio e a saída de potássio, levando a excitação. Possuem cinco potenciais sítios ligantes (AMPA, kainato, NMDA, glicina e metabotrópico), que causam respostas diferentes dependendo do estímulo ou mesmo do bloqueio do sítio; assim as DAEs que modificam esses receptores levam a uma resposta antagonista ao glutamato, e incluem o felbamato, levetiracetam e topiramato. O efeito metabotrópico ainda segue em pesquisa. (Figura 7)

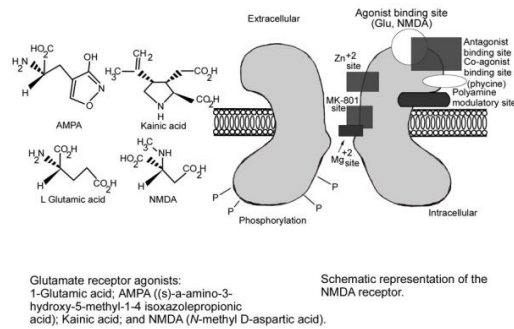


Figura 7. Receptor glutamato

**Fonte:** Shih & Ochoa 2009

e) Outros mecanismos estão relacionados com a progesterona (antiepiléptico), estrógeno (pró-epiléptico), como inibidor da anidrase carbônica e da vesícula sináptica ligada à proteína 2A.

As utilizações dessas DAEs nos diferentes tipos de crises epilépticas estão simplificadas no **Quadro 2**.

Entretanto, apesar de todo o arsenal medicamentoso disponível, ainda existe uma busca da DAE ideal que apresente as seguintes propriedades:

- a) Ausência de reações de sensibilidade;
- b) Problemas de alteração de apetite e de peso em menor frequência;
- c) Menos interação entre drogas que causam toxicidade no sistema nervoso central;
- d) Não tenha necessidade de monitorização laboratorial e segurança com relação a órgãos vitais;
- e) Menor indução enzimática como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital;

- f) Menos inibidoras que o ácido valpróico;
- g) Não influenciem no sistema hepático como um todo, e;
- h) Pouco comprometimento metabólico e hormonal a longo prazo

**Quadro 1. Drogas antiepilépticas: seus respectivos mecanismos de ação**

<b>DAE</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>
Fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, rufinamida, acetato de eslicarbazepina	Ação no canal de sódio Bloqueio por estabilização do canal de inativação rápida
Lacosamida	Bloqueio por estabilização do canal de inativação lenta
Gabapentina, pregabalina	Ação no canal de cálcio Bloqueio do canal ativado de alta voltagem (tipo P/Q)
Etossuximida	Bloqueio do canal de ativação voltagem lenta (tipo T)
Fenobarbital, benzodiazepínicos	Ação GABA relacionado Ativação do receptor GABA <sub>A</sub>
Tiagabina	Bloqueio do transportador do GABA (Transportador do GABA 1a seletivo)
Vigabatrina	Inibição da GABA transaminase
Levetiracetam	Ação na vesícula sináptica ligada à proteína 2A Ações múltiplas
Ácido valpróico, felbamato, topiramato, zonisamida	Várias ações em múltiplos alvos

**Fonte: Brodie et al. (2011)**

**Quadro 2. Eficácia das drogas antiepilépticas nos tipos comuns de crise epiléptica**

DAE	Parcial	Tônico-clônica	Ausência	Mioclonia	Atônica/tônica
Fenobarbital	+	+	0	?+	?
Fenitoína	+	+	-	-	0
Carbamazepina	+	+	-	-	0
Ácido valpróico	+	+	+	+	+
Etossuximida	0	0	+	0	0
Benzodiazepínicos	+	+	?	+	+
Gabapentina	+	+	-	-	0
Lamotrigina	+	+	+	+	+
Oxcarbazepina	+	+	0	0	0
Topiramato	+	+	?	+	+
Tiagabina	+	+	-	-	0
Zonizamida	+	+	?+	+	?+
Levetiracetam	+	+	+	+	?
Felbamato	+	+	?+	?+	+
Vigabatrina	+	+	-	-	?

+: eficaz; ?+: provavelmente eficaz; 0: ineficaz; -: piora das crises; ?: desconhecido

**Fonte: Brodie (2005)**

Na busca por melhor abordagem terapêutica para a epilepsia refratária, novas DAEs têm surgido, algumas já liberadas e outras em fases I (segurança e perfil farmacológico), II (eficácia do medicamento) e III (potencialidade e segurança do medicamento) de desenvolvimento, conforme tabela abaixo – **Quadro 3** (Prunetti & Perucca, 2011).

As DAEs de nova geração, como anteriormente citadas, são um grupo de fármacos de modo geral, com melhor tolerabilidade, efeitos adversos menos graves, exceção ao felbamato (que pode levar à aplasia de medula) e à lamotrigina, (que pode causar Síndrome de Stevens-Johnson). Além destas vantagens, há pouca interação com as DAEs tradicionais. A maioria dessas medicações é liberada como terapia coadjuvante, com por exemplo, o felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, zonizamida, levetiracetam, oxcarbazepina e tiagabina, sendo que seu uso em monoterapia também tem sido considerado (Hung & Shin, 2011).

Na meta-análise realizada por Marson et.al. (2001) com algumas DAEs da nova geração (levetiracetam, oxcarbazepina, remacemida e zonizamida), em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, foi observada resposta terapêutica de 50% com grande redução da frequência das crises. Comparativamente, observou-se que quando se leva em conta o controle de crises e tolerabilidade, o levetiracetam foi mais eficaz, seguido pela zonizamida, oxcarbazepina e por último, a remacemida.

Desde 2007, quatro novas DAEs foram aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), o acetato de eslicarbazepina, lacosamida, rufinamida e estiripentol. Duas destas foram desenvolvidas como drogas órfãs (medicações síndrome-específica). O estiripentol é indicado para a Síndrome de Dravet (Europa) e a rufinamida para a Síndrome de Lennox-Gastaut (Europa e EUA). As outras DAEs, a eslicarbazepina e lacosamida foram liberadas para uso nas epilepsias parciais refratárias.

I. O acetato de eslicarbazepina é um derivado da oxcarbazepina aprovado na Europa em 2009 para uso como terapia de adição nas epilepsias parciais

refratárias em adultos, seu efeito farmacológico é através do bloqueio do canal de sódio. A eslicarbazepina também é o metabólito primário da oxcarbazepina, sendo que a principal diferença entre as duas é que após a ingestão da eslicarbazepina há uma exposição reduzida da própria OXC e para a L-licarbazepina.

II. O estiripentol foi registrado como droga órfã na Europa em 2007 para o uso em epilepsia tônico-clônica generalizada e na Síndrome de Dravet. Em terapia de adição ao ácido valpróico e clobazam, tem demonstrado resultados satisfatórios na Síndrome de Dravet (Chiron, 2011), síndrome epiléptica fármaco resistente, com opções terapêuticas disponíveis pouco satisfatórias no controle das crises, tendo ainda como melhor opção a associação VPA e benzodiazepínico. Algumas DAEs como carbamazepina, lamotrigina e vigabatrina são evitadas pelo risco de aumento de crises. Outras DAEs como levetiracetam, brometos e dieta cetogênica são utilizadas como drogas adjuvantes e com algum resultado.

III. A lacosamida foi liberada como terapia de adição na epilepsia parcial refratária em indivíduos com idade acima de 17 anos. O mecanismo de ação descrito é a melhora seletiva da inativação dos canais lentos de sódio voltagem dependentes. Esse mecanismo pode ser facilitado pela proteína 2 mediadora de resposta a colapsina, é parcialmente eliminada na urina na forma inalterada e parcialmente metabolizada no metabólito inativo O-desmetil. Não foi observada interação farmacocinética importante com outras DAEs (Kellinghaus 2009; Cawello et al. 2010).

A tolerabilidade da lacosamida é semelhante à observada com outros bloqueadores de canais de sódio, tendo como efeitos adversos dose-

dependentes, tonturas, náuseas, vômitos e transtornos visuais, que melhoram com redução da dose (Wehner et al. 2009).

IV. A rufinamida foi aprovada como terapia de adição na Europa e Estados Unidos, uma DAE órfã no tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut (Glauser et al.,2008).

Alguns estudos observacionais sugerem que a rufinamida possa ser eficaz nas epilepsias focais e em outras encefalopatias epilépticas que não a Síndrome de Lennox-Gastaut (Kluger et al.2010; Coppola et al.2010; Vendrame et al.2010). Na descrição retrospectiva de três casos de epilepsia com ausências mioclônicas foram observados resultados promissores no uso da rufinamida como adjuvante, com respostas excelentes como controle completo das crises em dois desses pacientes e um com eficácia de 50% (Hausler et al.2011)

Estudos *in vitro* sugerem que o modo de ação da rufinamida é através da modulação da atividade dos canais de sódio, prolongando o estado de inativação do canal (Arroyo 2007). Os autores postulam que, assim como observado em modelos de ratos com epilepsia mioclônica grave da infância em que se observou perda dramática da corrente de sódio nos interneurônios GABAérgicos hipocampais, tais achados poderiam apontar para as possíveis causas da Síndrome de Dravet. Os bloqueadores de canais de sódio, como a fenitoina, carbamazepina e lamotrigina poderiam agravar as crises em especial as epilepsias ausências e as mioclônicas, e a ação da rufinamida nesses canais poderia explicar a baixa eficácia e a piora de crises nesses pacientes.



### Quadro 3. Novas drogas antiepilépticas

Composto	Fase de desenvolvimento	Comentários
BGG492	II	Sem divulgação da estrutura ou do perfil farmacológico
Brivaracetam	III	Derivado do levetiracetam que se liga as vesículas 2A., também com ação no bloqueio da atividade dos canais de sódio
Carisbamato	III	Investigada para dor neuropática, seus resultados na epilepsia demonstraram eficácia insuficiente
2-Deoxy-D-glucose	I	Inibidor glicolítico aprovado para estudos em câncer, está sendo considerado para avaliação em epilepsia
Granaxolone	III	Atuação não esteróide, assim como modulador alostérico positivo dos receptores GABA <sub>A</sub>
Huperzina A	I	Inibidor da acetilcolinesterase reversível usado na China para Doença de Alzheimer e nos EUA como suplemento dietético
ICA-105665	II	Facilitador ( <i>opener</i> ) seletivo neuronal de segunda geração do canal de potássio KCNQ (Kv7)
Perampanel	III	Ativo por via oral. É antagonista não competitivo do receptor AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole)
Retigabina	III	Facilitador ( <i>opener</i> ) neuronal do canal de potássio KCNQ (Kv7)
T-2007	I	Sal sódico do ácido 5,5-difenilbarbitúrico. Barbitúrico potencialmente não sedativo
Valroцемida	III	Análogo do valproato, com perfil de segurança potencialmente melhor
YPP3089	II	Novo composto estruturalmente ativo em modelos animais de epilepsia. Também usado na ansiedade e dor neuropática

Fonte: Prunetti & Perucca (2011)

## I.6.

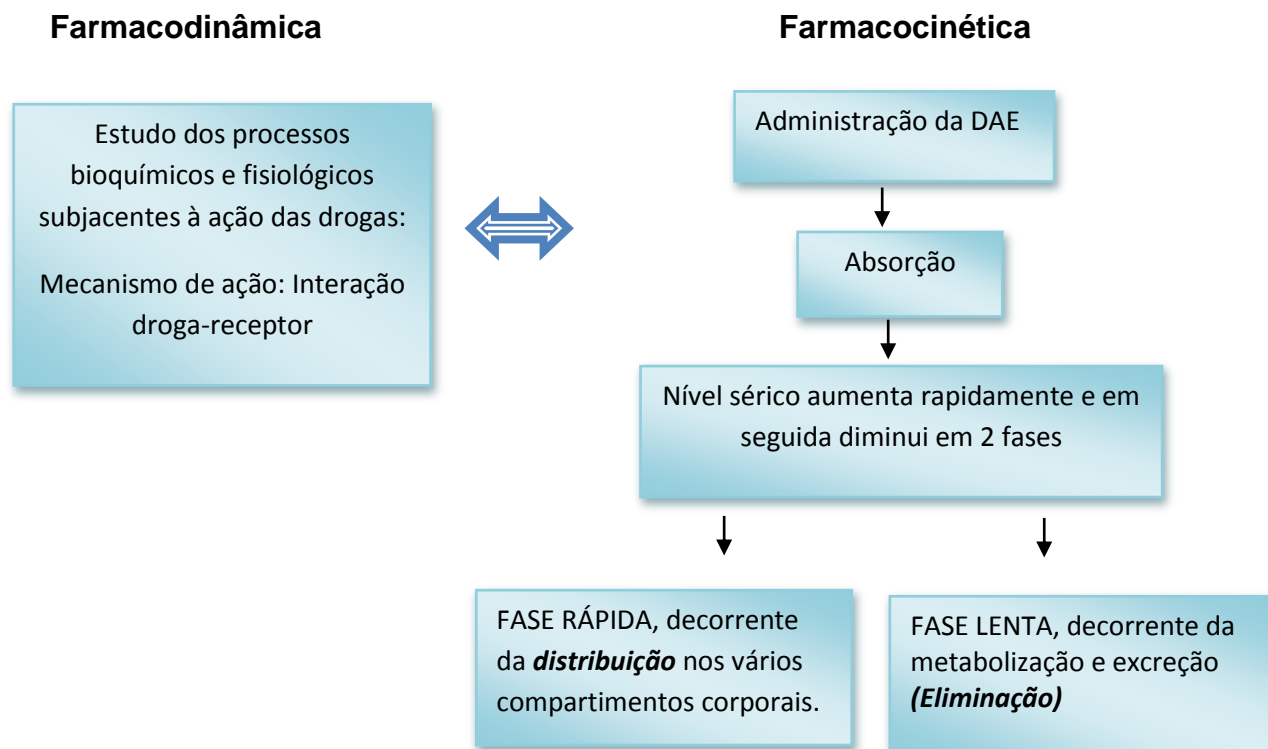
### INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA

A interação entre medicamentos ocorre sempre que duas drogas são administradas simultaneamente e uma modifica a atividade da outra, aumentando ou reduzindo seu efeito farmacológico. O resultado pode ser benéfico se o potencial terapêutico é realçado, ou prejudicial se esta interação causa piora dos efeitos adversos da droga ou redução de sua eficácia.

Existem dois tipos básicos de interação de drogas (**Figura 8**)

a) Interação farmacocinética que ocorre quando uma droga interfere com a disposição da outra, alterando sua concentração no sítio de ação (essas interações são associadas com a mudança na concentração plasmática da droga, seus metabólitos ou ambas), e;

b) Interação farmacodinâmica entre drogas com um mecanismo similar ou de ação farmacocinética oposta. Essas interações agem em lugares específicos da célula e não estão associadas com qualquer mudança na concentração plasmática das drogas (Patsalos et al. 2002).



**Figura 8. Interação farmacológica**

## I.6.ÁCIDO VALPRÓICO DE SÓDIO E LAMOTRIGINA

### I.6.1.ÁCIDO VALPRÓICO OU VALPROATO

O ácido valpróico (VPA) é uma DAE usada no controle das crises epilépticas há mais de 40 anos. É constituída por um ácido graxo de cadeia ramificada curta, com baixa solubilidade em água. Outras formas de VPA são valproato de sódio, divalproato de sódio (composto de partes iguais de ácido valpróico e valproato de sódio) e valproato de magnésio (sal do divalproato). O valproato de sódio é altamente solúvel em água, higroscópico, branco e de aspecto cristalino. O divalproato é um complexo composto por partes iguais de valproato e valproato de sódio. O valproato de Mg é um sal divalproato. O VPA

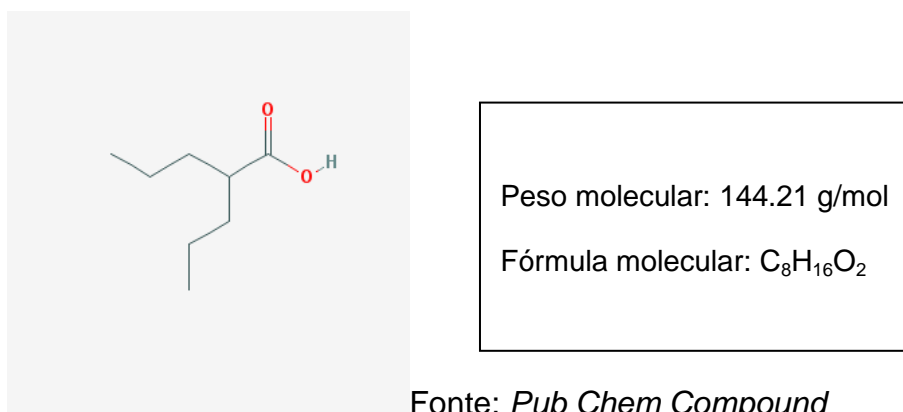
é rapidamente absorvido por via oral, o pico ocorre aproximadamente em 1 a 4 horas.

O valproato de sódio é o sal sódico do ácido valpróico designado como 2-propil pentateanato, capaz de reduzir a taxa do metabolismo de uma droga co-administrada, geralmente via enzima citocromo P450, sendo, portanto uma droga inibidora. A inibição da enzima ocorre geralmente pela competição pelo mesmo sítio da enzima.

O VPA está disponível para uso oral e parenteral e em qualquer forma de administração, a molécula circulante ativa é o íon valproato. Na formulação de liberação prolongada, a flutuação sérica da droga é minimizada durante o intervalo das doses, podendo ser administrada de uma a duas vezes ao dia. O VPA é metabolizado pela valpromida, que é comparável a pró-droga do mesmo. Na formulação oral é quase completamente biodisponível. Apresenta ligação protéica de 80-94%, que tende a diminuir com o aumento da concentração da droga. A eliminação por glicuronidação só se torna completamente eficaz na idade de 3 a 4 anos. Em crianças de 2 a 10 anos o *clearance* do plasma é maior que 50%, quando comparados aos adultos. Somente acima dos 10 anos de idade os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis aos dos adultos. Apresenta amplo espectro de eficácia em vários tipos de epilepsias e síndromes epiléticas, é indicada em epilepsias recém-diagnosticadas (focais e generalizadas), epilepsia generalizada idiopática, nas epilepsias com mioclonias proeminentes, múltiplos tipos de crises e com fotossensibilidade.

O VPA intravenoso pode ser eficaz no tratamento de estado de mal epilético convulsivo e não-convulsivo refratário à medicação tradicional. Deve

ser usado com cautela em crianças pela potencial ação hepatotóxica. Além da intolerância gastro-intestinal que é muito freqüente, existem também efeitos adversos dose-relacionados, assim como ganho de peso e tremores que são mais observados em crianças maiores e adolescentes. Outros efeitos graves são sintomas de encefalopatia associada à hiperamonemia, alteração plaquetária, pancreatite, toxicidade hepática com incidência total de 1 para 20000, mas a maior freqüência é de 1 em 600. Em grupos de alto risco, como em crianças menores de 2 anos em esquema de politerapia a freqüência é de 1 em 800. A teratogenicidade é de 1 a 3%, levando em consideração os defeitos do tubo neural. Existem, ainda, manifestações endócrinas e do sistema reprodutivo, incluindo ovários policísticos, mais comuns em mulheres em uso de VPA que outras DAEs (Perucca 2002; Guerrini 2006; Bentué-Ferrer D et al. 2010).



**Figura 9. Composto químico do ácido valpróico**

Evidências experimentais demonstram que o VPA aumenta o *turnover* do ácido gama-aminobutírico (GABA) através do aumento da atividade descarboxilase do ácido glutâmico, potencializa a ação gabaérgica em algumas áreas específicas do cérebro, tem inibição baixa da GABA transaminase e inibição potente da succinil semialdeído desidrogenase. O efeito do VPA na

excitação neuronal é mediado pelo N-metil-D-aspartato (NMDA), subtipo do receptor glutamato, que pode ser importante para seu efeito antiepiléptico, age no balanço excitação e inibição através de múltiplos mecanismos. Essa multiplicidade de mecanismos permite ao VPA seu amplo espectro. O VPA parece limitar a despolarização da membrana induzida pelo fluxo de  $\text{Na}^+$  ou por ativação da condutância de canais de  $\text{K}^+$  dependentes de  $\text{Ca}^{++}$  (Bourgeois, 2001; Löscher, 2002).

Não há um mecanismo de ação único do VPA que possa explicar os numerosos efeitos da droga no tecido neuronal, nem sua ampla aplicabilidade clínica em epilepsia e em outras patologias do SNC. Em virtude dos diversos eventos celulares e moleculares envolvidos nos vários tipos de epilepsia e os inúmeros mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, uma única molécula da droga não poderia explicar a ampla ação antiepiléptica do VPA. O VPA antagoniza a atividade epiléptica em diferentes níveis de organização, agindo assim em diversos sítios que podem estar envolvidos na geração e propagação das crises (Löscher, 2002).

Os efeitos farmacológicos envolvem uma variedade de mecanismos, incluindo a aumento da transmissão gabaérgica, redução da liberação de aminoácidos excitatórios, bloqueio do canal de sódio voltagem dependente e modulação da ação dopaminérgica e serotoninérgica. É amplamente metabolizado e conjugado por glicuronidação microsomal, oxidação  $\beta$ -mitocondrial citocromo P450 dependente  $\omega$ , e oxidação ( $\omega$ -1) e ( $\omega$ -2). A meia vida é 9 a 18 horas, mas valores menores de 5 a 12 horas são observados em pacientes em uso concomitante com DAE enzima-indutora como fenitoína, carbamazepina e barbitúricos. O VPA por si próprio é destituído de propriedade

enzimática indutora, mas com potencial inibitório, por esse motivo pode aumentar a concentração no plasma de certas drogas co-administradas que incluem fenobarbital, lamotrigina e zidovudina (Perucca, 2002).

### **I.6.2. LAMOTRIGINA**

A lamotrigina (LTG) é uma nova DAE, bem tolerada por crianças e adultos (Guberman et al., 1999) e que tem demonstrado eficácia, predominantemente nas epilepsias generalizadas, como terapia de adição ou em monoterapia (Matsuo, 1999; Messenheimer et al. 2000).

A LTG é uma DAE da classe das feniltriazinas (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazine). Sua fórmula molecular é  $C_9H_7Cl_2N_5$  e seu peso molecular é 256,09. A LTG é um pó branco e que tem um Pka de 5,7, sendo levemente solúvel em água ou álcool (0,17 mg/ml a 25°C) e levemente solúvel em 0,1 M HCl (4,1 mg/ml a 25°C). Seu mecanismo celular primário de ação é bloqueio neuronal do canal de sódio que é voltagem e uso-dependente (maior bloqueio durante ativação repetitiva). A LTG bloqueia o canal de sódio ativado a partir da potencial de membrana despolarizado, ocorrendo em concentrações inferiores necessárias para provocar o bloqueio da membrana hiperpolarizada e ocorre em concentrações clinicamente viáveis (Gilliam & Gidal, 2011)

A LTG aparece estabilizada no estado inativo do canal de sódio. Produz inibição dependente da dose de alta voltagem ativada da corrente de cálcio, possivelmente através da corrente pré-sináptica N- e tipo P/Q do canal de cálcio. Em modelos animais também sugerem que a LTG inibe a isquemia

induzida por liberação de aminoácidos excitatórios, além da inibição da liberação de óxido nítrico e recaptação de serotonina. (Gilliam & Gidal,2011).

A LTG não é um receptor antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA), nem desloca outros ligantes para esse complexo receptor (CNQX< CGS< TCHP). Além disso, LTG não parece alterar as concentrações no plasma e no cérebro humano do GABA, mais provavelmente, a ação anti-epiléptica e o espectro clínico da LTG podem ser especialmente explicadas pela combinação da inibição do canal de sódio e de cálcio (N,P/Q) (Gilliam & Gidal,2011).

A LTG tem biodisponibilidade perto de 100% após ingestão oral e tem ligação proteica de aproximadamente 50%. Seu *clearance* e meia vida terminal são afetados pela presença ou ausência de indução, ou também inibição concomitante da enzima uridina-difosfato-glicuronil transferase (UGT). Com a inibição da UGT pelo ácido valpróico, a meia vida aumenta de 24 horas para mais de 60 horas. Por outro lado, a associação de DAEs indutoras (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) à LTG, reduz sua meia-vida para aproximadamente 15 horas. A LTG tem metabolização hepática pela UGT para a forma de N-2 (80%), N-5-glucoronida (10%) e outros metabólitos menores, N-óxido (10%), sendo que 70% destes metabólitos são recuperados na urina. A LTG é rapidamente absorvida, com pico de concentração aproximada de  $2,8 \pm 1,3$  horas após dose única ou várias doses. A biodisponibilidade da formulação oral é de  $0,98 \pm 0,05$  e seu volume de distribuição é de aproximadamente  $1,2 \pm 0,12$  L/kg. O grau de ligação protéica é de aproximadamente 56%, não sendo afetado pelas concentrações terapêuticas da fenitoína, fenobarbital e VPA (Theodor et al.,1996).



Apresenta cinética linear de primeira ordem após uma única dose e com administração a longo prazo. A média das meias-vidas da LTG em monoterapia varia de 22,8 a 37,4 horas (Rambeck & Wolf, 1993).

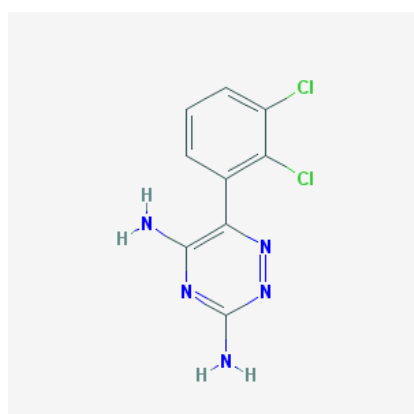
Os distribuidores da LTG recomendam dose de manutenção de 200-400 mg/dia em crianças acima de 12 anos e adultos, quando em associação com DAE indutora enzimática; se associada ao VPA, a dose deve ser de 100 a 200 mg. Como existe a possibilidade de *rash* cutâneo e outros efeitos adversos, orienta-se introdução de maneira lenta. No caso da LTG associada ao VPA, deve-se iniciar com 12,5 mg/dia nas duas primeiras semanas e 25mg/dia nas duas semanas seguintes, mas se estiver associada a uma DAE indutora enzimática a dose de introdução será de 50mg/dia nas duas primeiras semanas e 100mg/dia nas duas semanas seguintes (Glaxo-Wellcome, 1997).

Não existe um consenso a respeito do nível sérico terapêutico ideal da LTG. Existem tentativas para estimar esse valor, com valores que variam de 1 a 4 µg/ml propostos em alguns estudos (Binnie et al. 1986; Cohen et al. 1985; Jawad et al. 1986). Por outro lado existem pacientes que toleram valores mais altos, como 10 µg/ml, sem apresentar sinais de intoxicação (Brodie 1992; Schlumberger et al. 1994).

Theodor et al. (1996) realizaram estudo com LTG analisando a correlação das concentrações séricas, dose, peso corporal, sexo, idade e sua concentração matinal. Seus dados mostraram correlação quase linear entre a dose de LTG e sua concentração mínima, com relação dose linear tanto na área sobre a curva como a concentração máxima estendida para 450 mg em voluntários e para 700 mg no *steady state* dos pacientes. Não foi observada auto-indução, com atenção nas primeiras duas semanas onde a dose de LTG é

baixa, mas também não foi observada correlação significativa com a razão do nível dose da LTG ( $r=0.052$ ,  $p>0.1$ ) e/ou influência da concentração sérica de LTG na regressão analítica. O peso corporal teve correlação negativa com a concentração sérica, sempre considerando a variação de peso do paciente (extremos de peso – baixo e alto peso) na dose de LTG. Assim sendo, a relação dose/peso corporal de LTG poderia ser superestimada pelo peso do paciente. O efeito com relação ao sexo, foi de menor importância, assim como a idade, ressaltando que nesse estudo foram avaliados pacientes com até 60 anos de idade.

A LTG apresenta amplo espectro, com boa resposta nas crises primárias tônico-clônicas generalizadas, crises parciais (sem ou com generalização secundária), na síndrome de Lennox-Gastaut, crises de ausência e *drop attacks*, sendo ainda incerto se é efetivo nas crises mioclônicas e espasmos infantis. Essa terapêutica levou a uma redução do total de crises de 17 a 59% quando comparada ao placebo, assim como a redução de  $\geq 50\%$  na frequência de crises em 13 a 67% dos pacientes (Goa et al., 1993).



Peso molecular: 256.09138 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

Fonte: *PubChem Compound*

**Figura 10. Composto químico da Lamotrigina**

### I.4.3. INTERAÇÃO ÁCIDO VALPRÓICO E LAMOTRIGINA

A associação entre as DAEs de 2ª com as de 1ª geração não demonstrou os resultados esperados, exceto pela associação VPA e LTG (Panayiotopoulos et al. 1993; Pisani et al. 1992; Pisani et al. 1993), alcançando índices de eficácia de mais de 60% em adultos. Além disso, a associação VPA-LTG tem demonstrado um amplo espectro de ação, podendo ser usada tanto nas epilepsias parciais (Pisani et. 1999; Ramaratam et al. 2000; McCabe et al. 2000) quanto generalizadas (Ferrie et al. 1995).

Em estudo comparativo, Brodie et al. (1997) demonstraram que a interação VPA-LTG é superior à da LTG com outras DAE, como carbamazepina e fenitoína, postulando desta forma que haja um sinergismo entre elas.

Este efeito sinérgico se observa também em relação aos seus efeitos colaterais, havendo potencialização dos mesmos. O efeito colateral mais frequente é o tremor, podendo apresentar características debilitantes (Kanner & Frey 2000; McCabe et al. 1998). Dentre os efeitos adversos, a principal preocupação é o *rash* cutâneo. Sabe-se que as crianças em uso de LTG, em monoterapia, têm aproximadamente três vezes mais chances de desenvolver *rash* cutâneo grave do que os adultos (Guberman et al. 1999).

Embora o mecanismo de ação destas drogas não seja completamente compreendido, acredita-se que haja interação farmacocinética e farmacodinâmica (Kanner & Frey, 2000; Morris et al. 2000). Estudos realizados em adultos sugerem que o efeito farmacocinético do VPA sobre a LTG seria a inibição da glicuronidação da LTG no fígado, com a conseqüente redução de seu *clearance* e um aumento dos níveis séricos, do *steady-state* e da meia vida

(Yuen et al. 1992). Esta interação farmacocinética causa uma diminuição do *clearance* da LTG para aproximadamente 50%, mas esta explicação não elucida por completo o seu mecanismo de interação. No estudo de Kanner & Frey (2000), demonstrou-se que não houve correlação entre o *clearance* da LTG, a dose e *steady state* do VPA. Pisani et al. (1999) relatam, ainda, que o controle das crises não esteve relacionado ao nível sérico da LTG, visto que em alguns pacientes livres de crises, este se manteve estável ou mesmo diminuído, indicando que a eficácia superior desta combinação deve estar envolvida em algum tipo de interação farmacodinâmica.

A hipótese que tem sido postulada é a do efeito supra aditivo, que resultaria de mecanismos de ação complementares. Como os mecanismos de ação das DAEs não estão completamente compreendidos, esta explicação até o momento permanece teórica. Embora o mecanismo de ação esteja longe de ser completamente compreendido, esta combinação pode vir a significar uma opção de “politerapia racional”, um conceito terapêutico amplamente investigado e esperado, que consiste em combinar várias DAEs com diferentes mecanismos de ação, para tentar reduzir os efeitos colaterais, a fim de se obter maior eficácia terapêutica e diminuir a interação com outras drogas.

Em estudo realizado comparando LTG, levetiracetam e topiramato, em relação aos efeitos adversos a longo prazo (2 anos), foi observado que a taxa de pacientes que permaneceram livres de crises foi maior com o uso de levetiracetam de que com a LTG. Os efeitos adversos do SNC e de humor foram mais comuns em uso de levetiracetam e LTG. Os efeitos cognitivos foram mais prevalentes com uso de topiramato; por outro lado a melhora cognitiva foi observada com uso de LTG. Concluiu-se que o que determinou a

maior adesão dos pacientes à droga foi a menor taxa de efeitos adversos, pois mesmo as DAEs com melhor eficácia tiveram sua continuidade comprometida pela presença dos efeitos adversos em contraste com aquelas de menor eficácia e menos efeitos adversos. Assim, houve melhor adesão ao uso de LTG, seguido pelo levetiracetam e topiramato (Boostsma et al., 2009).

## **I.7. ESTUDOS CLÍNICOS**

### **I.7.1 Eficácia**

A coadministração de VPA-LTG tem sido demonstrada como uma terapia efetiva em um amplo espectro das epilepsias, com altas taxas de eficácia nas epilepsias refratárias generalizadas e parciais de adultos e crianças (Guberman et al., 1999; Faught et al., 1999; Frank et al, 1999).

Em estudo com 28 pacientes com epilepsia refratária e idade de 4 a 16 anos (mediana de 8,5 anos), observamos excelente resposta à associação VPA-LTG, mesmo em pacientes que já haviam utilizado o VPA e a LTG em monoterapia ou outras associações. Esses indivíduos foram acompanhados por uma média de 20 meses. O tratamento foi considerado efetivo (redução > 50%) em 18 pacientes (64,3%), sendo que 10 pacientes (35,7%) alcançaram controle  $\geq 75\%$  na redução da frequência das crises. Com relação aos efeitos colaterais, foi observado tremor em 7 pacientes (25%), e um (3,6%) desses apresentou ataxia e incontinência urinária, com completa remissão após redução da dose de LTG. O *rash* cutâneo foi registrado em 2 pacientes (7,1%),

com idade de 5 e 14 anos. Cinco destes pacientes apresentavam história pregressa de hipersensibilidade a outras DAEs (Thome-Souza et al., 2003).

No estudo realizado por Machado et al.(2011), foi avaliado um grupo de 32 pacientes composto por crianças e adultos, de 5 a 44 anos (média 16,5 anos) com epilepsias generalizadas multifocais, sintomáticas e provavelmente sintomáticas. O principal objetivo neste estudo foi a determinação da eficácia desta associação em um tipo específico de crise – os *drop attacks* refratários. A dose de VPA variou de 30 a 80 mg/kg/dia e 3 g/dia em pacientes adultos. A dose de LTG variou de 4 a 12 mg/kg/dia e ao esquema era acrescentado um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam). Nesse grupo, três pacientes foram excluídos porque apresentaram *rash* cutâneo, sendo que um evoluiu com Síndrome de Stevens Johnson. Outros efeitos colaterais relatados foram intolerância gástrica, tremor, sedação e perda de cabelo. O grupo apresentou eficácia de 96% na redução dos *drop attacks*, sendo que 15 pacientes (47%) apresentaram controle completo dos *drop attacks*, sete (21%) com 75% de controle e cinco (15%), com redução entre 50 a 74% das crises de queda. Em um estudo aberto, os autores fornecem evidência classe IV, de uma especificidade droga-tipo de crise a ser confirmada.

### **I.7.2 Efeitos Adversos**

Embora efetivo, o sinergismo destas drogas também se reflete por sua alta toxicidade e pelo fato dessa associação ser mais susceptível a efeitos adversos, sendo que alguns podem ser fatais, como na Síndrome de Stevens

Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica, quando se compara a associação de LTG a outras DAEs (Pisani et al., 1993 e 1999; Brodie et al., 1997).

O rash cutâneo pode ser benigno ou ser acompanhado de outras manifestações sistêmicas (Aikeen and Orr, 2010). O rash cutâneo pode evoluir para SSJ, uma forma grave, às vezes fatal de eritema multiforme ou polimorfo, que acomete o tegumento ou as mucosas oral, genital, e ocular ou pode evoluir para Necrólise Epidérmica Tóxica, em que a camada superficial da pele se solta em lâminas e que é capaz de por em perigo a vida do paciente.

A LTG induzindo ao *rash* (Brodie et al., 1995 e 1999; Steiner et al., 1999; Calabrese et al., 2002; Hirsch et al., 2003; P-Codrea et al., 2005) pode variar de 3,9% (Hirsch et al., 2004) a 16,5% (Besag et al., 1995). O *rash* cutâneo é um efeito adverso grave, que pode evoluir para SSJ e Necrólise Epidérmica Tóxica, com relatos de incidência dessa condição de 0,1% em indivíduos adultos e 0,5% na população pediátrica (Messenheimer, 1998).

A idade representa um fator de risco adicional para efeitos adversos graves, como a SSJ (Guberman et al., 1999). Outros fatores de risco estão relacionados ao uso concomitante de VPA, além de história prévia de hipersensibilidade (Hirsch et al., 2006).

Devido ao risco de *rash* e SSJ induzidos pela LTG, quando esta DAE é introduzida, especialmente nas crianças e nos pacientes em uso de VPA/divalproato de sódio (DVPA), critérios de introdução e escalonamento rígidos foram estabelecidos (Glaxo-Wellcome 1997; Messenheimer & Guberman 2000) **Quadros 4 e 5.**

É de conhecimento que a introdução e titulação lentas estão associadas ao baixo risco de efeitos adversos. Desde que a introdução gradual foi instituída em 1994, o risco de *rash* cutâneo com a LTG diminuiu de 1 para 0,1 a 0,01% (Aiken & Orr, 2010).

Existem alguns estudos em adultos (P-Codrea et al., 2005; Tavernor et al., 1995; Shwan et al., 2003) com epilepsia que descrevem o sucesso da reintrodução da LTG após *rash* inicial. Em séries de adultos com epilepsia (P-Codrea et al., 2005; Hirsch et

al., 2004; Burgos et al., 2003), o sucesso da reintrodução da LTG em pacientes com tratamento concomitante (VPA), sugerem que a combinação VPA-LTG não representa necessariamente um fator de risco para ocorrência de *rash*, quando a titulação lenta for utilizada.

#### **Quadro 4. Critérios de introdução e escalonamento de LTG para crianças acima de 12 anos e adultos**

<b>Adultos e crianças acima de 12 anos de idade</b>	<b>Dose sem uso concomitante de VPA</b>	<b>Dose com uso concomitante de VPA</b>
<b>1<sup>a</sup>. e 2<sup>a</sup>. Semanas</b>	50 mg uma vez ao dia	25 mg em dias alternados
<b>3<sup>a</sup>. e 4<sup>a</sup>. Semanas</b>	100 mg em duas tomadas	25 mg uma vez ao dia
<b>Manutenção</b>	200-400 mg/dia em duas tomadas	100-200 mg/dia uma ou duas vezes ao dia



**Quadro 5. Critérios de introdução e escalonamento da LTG para crianças abaixo de 12 anos**

<b>Crianças com idade de 2 a 12 anos</b>	<b>Dose sem uso concomitante de VPA</b>	<b>Dose com uso concomitante de VPA</b>
<b>1ª. e 2ª. Semanas</b>	0,6 mg/kg/dia – 2 vezes/dia, arredondando para baixo quanto mais próximo de 5 mg	0,15 mg/kg – 1 ou 2 vezes/dia, arredondando para baixo quanto mais próximo de 5 mg
<b>3ª. e 4ª. semanas</b>	1,2 mg/kg – 2 vezes/dia, arredondando para baixo quanto mais próximo de 5 mg	0,3 mg/kg – 1 ou 2 vezes/dia, arredondando para baixo quanto mais próximo de 5 mg
<b>Manutenção</b>	5-15 mg/kg/dia - 2 vezes/dia (máximo 400mg/dia – 2 vezes/dia)	1-5 mg/kg – 1 ou 2 vezes/dia (máximo 200 mg/dia – 1 ou 2 vezes/dia)

## II. JUSTIFICATIVA

---

Existe uma escassez de estudos prospectivos sobre a coadministração VPA e LTG na população pediátrica. O primeiro, e um dos poucos estudos, foi realizado por em nosso meio por Thome-Souza et al. em 2003, mostrando ser esta uma associação eficaz na infância. Entretanto, este estudo apresenta como limitações o fato de ser retrospectivo, com um grupo pequeno de crianças e adolescentes, por um período de seguimento relativamente curto de somente de seis meses. Devido a estas características, algumas questões não puderam ser respondidas.

A primeira questão a ser respondida prospectivamente é se a eficácia seria mantida a longo prazo, ou seja, após um primeiro ano de acompanhamento de uma população pediátrica com epilepsia refrataria em uso da coadministração VPA e LTG.

Outra questão relevante nesta série pediátrica, considerada uma população de risco para efeitos adversos, é se poderíamos minimizar os efeitos colaterais com critérios de introdução e escalonamento mais lentos, visto que os efeitos colaterais estão diretamente relacionados à introdução e escalonamento.

Como observado em nosso primeiro estudo (Thome et al, 2003) e, posteriormente, por Machado et al. (2011), a coadministração VPA e LTG pode auxiliar no controle dos *drop attacks*. O estudo de Machado et al. (2011) indica uma especificidade droga e tipo de crise em uma população heterogênea, com média de idade de 16,5 anos e com um tempo de seguimento de um ano. Portanto, neste trabalho o seguimento foi até o primeiro ano, não sendo possível observar se a eficácia no controle destas crises se manteria por um tempo maior, o que é relevante pela maior morbidade e pior qualidade de vida decorrente destas crises debilitantes.

Desta forma, as questões a serem respondidas com o presente estudo são:

1. A eficácia em uma população pediátrica é similar à observada em adultos com uma amostra significativa de crianças com epilepsia refratária?
2. A eficácia é mantida a longo prazo, ou seja, após o primeiro ano da coadministração VPA e LTG?
3. Este esquema terapêutico pode ser eficaz para o tratamento dos *drop attacks* na infância?
4. Os critérios de introdução e escalonamento mais lentos levam a redução dos efeitos adversos e, conseqüentemente, diminuição da taxa de descontinuidade, sem perda da eficácia?

**III. OBJETIVO** \_\_\_\_\_

Este estudo clínico prospectivo tem como objetivo avaliar as propriedades farmacológicas da associação valproato/divalproato de sódio e lamotrigina em uma população pediátrica refratária ao tratamento medicamentoso usando método de introdução e escalonamento mais lento do que o preconizado, com seguimento prolongado (2 anos)

### **III.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar, através da introdução de LTG (com um escalonamento mais lento) em crianças em uso de valproato/divalproato de sódio, com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, a:

1. Eficácia da associação VPA-LTG precoce (até 12 meses de seguimento) e tardia (após 12 meses de seguimento);
2. Eficácia relacionada ao tipo de crise, a fim de determinar a relação de especificidade desta combinação, em especial nos *drop attacks*;
3. Ocorrência e gravidade de efeitos adversos precoces e tardios;
4. Frequência e as razões para descontinuidade ao tratamento precoce e tardio.

#### IV. MÉTODOS ---

#### **IV.1. DESENHO DO ESTUDO**

Esse é um estudo prospectivo, longitudinal, aberto, não controlado, com a coadministração valproato/divalproato de sódio e LTG, realizado em uma população de crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle. Os pacientes foram acompanhados em um centro terciário (Ambulatório de Epilepsia do Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas – FMUSP) por um período de 2 anos.

#### **IV.2. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO ESTUDADO**

Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: (i) idade entre 4 a 18 anos; (ii) diagnóstico confirmado de epilepsia segundo os critérios da ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia); e (iii) refratariedade documentada pelo menos a duas DAEs tidas como ideais em doses ótimas.

Os critérios de exclusão foram: (i) presença de lesão estrutural que propiciasse intervenção cirúrgica; (ii) presença ou suspeita de doença metabólica ou degenerativa; (iii) presença de alteração às provas laboratoriais pré-tratamento (ex. alteração de enzimas hepáticas, alteração comprovada do coagulograma, etc.); (iv) impossibilidade de retirada de DAE em uso pela piora das crises ou pacientes com controle satisfatório com os fármacos utilizados; (v) histórico de não-adesão ao tratamento medicamentoso; (vi) privação econômica que impedisse a adesão ao tratamento (por exemplo, vinda às consultas); e (vi) privação cultural que impedisse a compreensão do protocolo medicamentoso.

As crianças com idade abaixo de 4 anos não foram incluídas devido ao risco de hepatotoxicidade elevada, pois a eliminação por glicuronidação só se



torna completamente eficaz na idade de 3 a 4 anos. (Perucca 2002; Guerrini 2006; Bentué-Ferrer D et al. 2010).

Frente a estes critérios de inclusão e exclusão foram considerados para o estudo após a primeira consulta 57 crianças e adolescentes com epilepsia refratária não cirúrgica. Após a 1ª entrevista, foram excluídos cinco pacientes pela privação econômica que impediu a mobilização do paciente às primeiras consultas (três) e a compreensão do protocolo com administração errônea da medicação (dois). Um paciente foi excluído após três meses por não adesão à medicação.

Neste estudo, será utilizada a terminologia proposta pela ILAE 1989, exceto pela mudança do termo Criptogênico por Provavelmente Sintomática. A Terminologia da ILAE 1989 será adotada devido as controvérsias (Panayotopoulos 2011, 2012) sobre a Revisão Terminológica Proposta pela Comissão de Crises e Epilepsia da *ILAE* 2011 (Berg & Cross, 2010; Berg et al. 2010).

No total, foram incluídos no estudo 51 crianças e adolescentes, sendo 27 meninas (52,9%) e 24 meninos (47,1%), com idade média de 8,2 anos e mediana de 8 anos. Dezesesseis (31,4%) crianças apresentavam epilepsia generalizada, sendo 11 (21,6%) pacientes com epilepsia sintomática e cinco (9,8%), idiopáticos. Trinta e cinco pacientes (68,6%) apresentavam epilepsia parcial, sendo 24 (47%) sintomáticas e 11 (21,6%) provavelmente sintomáticas (**Tabela 1**). Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor grave foi observado em 21 pacientes (41,2%). Trinta pacientes (58,8%) tinham história prévia de

uso de VPA em coadministração com outras DAE. Cinco pacientes (9,8%) tinham usado previamente LTG em associação com outras DAE.

As características demográficas, assim como as características da epilepsia, destes pacientes encontram-se na **Tabela 1**. Os resultados dos exames laboratoriais pré-introdução foram normais e por esta razão não estão expostos descritivamente.

**Tabela 1. Características clínicas dos pacientes**

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico sindrômico	Diagnóstico Etiológico	Drop attacks	Drogas antiepilépticas anteriores
1	M	8 a	EGS – SLG	Asfixia Neonatal	P	PB;PHT;CZP
2	M	4 a	EGS – Sd West	Asfixia Neonatal	P	VPA;VGB;CLB
3	M	13 a	EGS	DDC difuso	P	VPA;PB;CBZ;TPM;CZP
4	M	7 a	EGS – SLG	Asfixia Neonatal	P	VPA;PB;CBZ
5	M	5 a	EGS	Asfixia Neonatal		VPA;DZP;LTG
6	F	5 a	EGS	Asfixia Neonatal		VPA;PB
7	F	12 a	EGS	Sd de Angelman		VPA;PB;CBZ
8	M	5 a	EGS - Sd West	Asfixia neonatal		VPA;PHT;CLB;CBZ
9	M	5 a	EGS	Asfixia neonatal	P	VPA;PHT;CBZ;PB;Dieta cetogênica
10	F	12 a	EGS	DDC - Lisencefalia		VPA;CBZ;PB
11	F	4 a	EGS	Asfixia Neonatal		VPA; CBZ
12	F	8 a	EGS	Sd Wanderburg tipo II		VPA;PB;CBZ;PMD;TPM
13	F	4 a	EGS	Hamartoma hipotalâmico	P	VPA;PB;CBZ;CLB;NZP
14	M	12 a	EPS	DDC difuso	P	VPA;PB
15	M	9 a	EPS	Gliose occipital		VPA;PB;PHT;CLB;OXC
16	F	15 a	EPS	Encefalite pós- vacinal		VPA;PHT;CBZ;NZP
17	F	10	EPS	Esclerose tuberosa	P	VPA;PB;PHT;CBZ;VGB
18	F	5	EPS	Asfixia Neonatal		VPA;PB;CBZ
19	F	8	EPS	DDC		VPA;CBZ;NZP
20	M	15 a	EPS	DDC – Displasia frontal	P	VPA;PB;CBZ;VGB;CLB;NZP;TPM;LTG

**ACTH:** corticotrófico; **CLB:** Clobazam; **CBZ:** carbamazepina; **CZP:** clonazepam; **DC:** dieta cetogênica; **DI:** Deficiência intelectual; **DDC:** Distúrbio de desenvolvimento cortical; **DZP:** diazepam; **EGS:** Epilepsia generalizada sintomática; **EPS:** Epilepsia parcial sintomática; **EGI:** Epilepsia generalizada idiopática; **EPS:** Epilepsia provavelmente sintomática; **ETX:** etossuxima; **GESF+:** Generalised epilepsy with febrile seizure plus; **F:** feminino; **NZP:** nitrazepam; **LTG:** lamotrigine; **M:** masculino; **OXC:** oxcarbazepina; **PB:** fenobarbital; **PHT:** fenitoína; **P:** Presente; **Sd:** Síndrome; **SLG:** Síndrome de Lennox-Gastaut; **TPM:** topiramato; **VPA:** ácido valpróico.

**VPA em negrito – Pacientes que usaram VPA em mono ou politerapia sem eficácia no controle das crises epiléticas.**

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes - continuação

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico sindrômico	Diagnóstico Etiológico	Drop attacks	Drogas antiepilépticas anteriores
21	F	9 a	EPS	Asfixia Neonatal	P	<b>VPA</b> ;CBZ;OXC
22	F	4 a	EPS	Esclerose tuberosa	P	<b>VPA</b> ;PB;CZP
23	F	16 a	EPS	Asfixia Neonatal	P	PB;CBZ;TPM;CLB
24	F	7 a	EPS	DDC – Polmicrogiria	P	<b>VPA</b> ;ETX;OXC;CLB; <b>LTG</b> ;TPM
25	F	9 a	EPS	Gliose occipital	P	<b>VPA</b> ;PB;PHT;CZP;CLB;ACTH
26	M	8 a	EPS	DDC	P	<b>VPA</b> ;CBZ;NZP
27	F	8 a	EPS	Sd de Rett	P	<b>VPA</b> ;PB;CBZ;NZP
28	F	8 a	EPS	Asfixia Neonatal		<b>VPA</b> ;PHT;PB;CBZ
29	F	7 a	EPS	Asfixia Neonatal	P	<b>VPA</b> ;PB;PHT;CBZ;CZP
30	F	11 a	EPS	DDC - paquigiria	P	<b>VPA</b> ;PB;PHT;CZP
31	F	14 a	EPS	Gliose		<b>VPA</b> ;CBZ;NZP
32	M	4 a	EPS	Asfixia Neonatal	P	<b>VPA</b> ;PB;PHT;VGB
33	F	8 a	EPS	Asfixia Neonatal	P	<b>VPA</b> ;PB;CLB
34	M	11 a	EPS	Gliose		<b>VPA</b> ;PB;CBZ;CLB
35	M	14 a	EPS	Sd do 4p-		<b>VPA</b> ;PB;NZP
36	M	4 a	EGI	Sd de Doose	P	<b>VPA</b> ;PB
37	M	9 a	EGI	Ausência Infância		<b>VPA</b>
38	M	14 a	EGI	Ausência Juvenil		<b>VPA</b> ;CBZ;OXC; <b>LTG</b> ;TPM
39	M	6 a	EGI	Ausência Infância		<b>VPA</b> ;CBZ;ETX;CZP;NZP
40	M	4 a	EGI	GESF +		PB;CLB;OXC;DZP;CBZ

**ACTH**: corticotrófico; **CLB**: Clobazam; **CBZ**: carbamazepina; **CZP**: clonazepam; **DC**: dieta cetogênica; **DI**: Deficiência intelectual; **DDC**: Distúrbio de desenvolvimento cortical; **DZP**: diazepam; **EGS**: Epilepsia generalizada sintomática; **EPS**: Epilepsia parcial sintomática; **EGI**: Epilepsia generalizada idiopática; **EPS**: Epilepsia provavelmente sintomática; **ETX**: etossuxima; **GESF+**: Generalised epilepsy with febrile seizure plus; **F**: feminino; **NZP**: nitrazepam; **LTG**: lamotrigine; **M**: masculino; **OXC**: oxcarbazepina; **PB**: fenobarbital; **PHT**: fenitoína; **P**: Presente; **Sd**: Síndrome; **SLG**: Síndrome de Lennox-Gastaut; **TPM**: topiramato; **VPA**: ácido valpróico.

**VPA em negrito** – Pacientes que usaram VPA em mono ou politerapia sem eficácia no controle das crises epiléticas.

**Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes - continuação**

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico Sindrômico	Diagnóstico Etiológico	Drop attacks	Drogas antiepilépticas anteriores
41	M	7 a	EPPS	Desconhecido		<b>VPA</b> ;CBZ
42	F	5 a	EPPS	Desconhecido		PHT;PB;CZP;NZP;CBZ
43	F	7 a	EPPS	Desconhecido	P	<b>VPA</b> ;CBZ;CZP;NZP
44	M	6 a	EPPS	Desconhecido	P	<b>VPA</b> ;CLB;OXC;PHT
45	F	6 a	EPPS	Desconhecido		<b>VPA</b> ;CBZ;CLB
46	F	4 a	EPPS	Desconhecido		<b>VPA</b> ;PB;PHT;NTZ
47	M	7 a	EPPS	Desconhecido	P	PB;CBZ
48	M	7 a	EPPS	Desconhecido		<b>VPA</b> ;PB;CBZ;CLB;NZP
49	F	8 a	EPPS	Desconhecido	P	<b>VPA</b> ;PB;CBZ;NZP
50	M	13 a	EPPS	Desconhecido	P	<b>VPA</b> ;PB;PHT;CBZ;CZP;TPM; <b>LTG</b> ;CLB;CZP
51	M	12 a	EPPS	Desconhecido	P	PB;PHT; <b>VPA</b> ;CZP

**ACTH:** corticotrófico; **CLB:** Clobazam; **CBZ:** carbamazepina; **CZP:** clonazepam; **DC:** dieta cetogênica; **DI:** Deficiência intelectual; **DDC:** Distúrbio de desenvolvimento cortical; **DZP:** diazepam; **EGS:** Epilepsia generalizada sintomática; **EPS:** Epilepsia parcial sintomática; **EGI:** Epilepsia generalizada idiopática; **EPPS:** Epilepsia provavelmente sintomática; **ETX:** etossuxima; **GESF+:** Generalised epilepsy with febrile seizure plus; **F:** feminino; **NZP:** nitrazepam; **LTG:** lamotrigine; **M:** masculino; **OXC:** oxcarbazepina; **PB:** fenobarbital; **PHT:** fenitoína; **P:** Presente; **Sd:** Síndrome; **SLG:** Síndrome de Lennox-Gastaut; **TPM:** topiramato; **VPA:** ácido valpróico.

**VPA em negrito – Pacientes que usaram VPA em mono ou politerapia sem eficácia no controle das crises epiléticas.**

### **IV.3. CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES ESTUDADOS**

#### **IV.3.1. PREPARO DE PACIENTES**

##### **ENTREVISTA**

Os pacientes foram entrevistados para a determinação do tipo de epilepsia e da existência de refratariedade, desta forma foram excluídos os pacientes com baixa adesão.

Antes da introdução, pacientes e familiares receberam descrição detalhada dos possíveis efeitos colaterais relatados nesta associação, havendo orientação para retorno ou contato imediato se qualquer sinal ou sintoma fosse observado.

Para a melhor caracterização sindrômica e etiológica do tipo de epilepsia, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Neurofisiologia do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP para a realização de EEG e (se necessário) Vídeo-EEG. Pacientes que não tivessem realizado exames de RM em condições técnicas adequadas e todos os casos previamente diagnosticados como provavelmente sintomáticos foram encaminhados ao Instituto de Radiologia do HCFMUSP para a realização de RM dirigida segundo as informações clínicas e neurofisiológicas previamente obtidas.

##### **RETIRADA DE DAES**

Para a introdução da LTG, os pacientes deveriam estar em uso de VPA em monoterapia ou associado a um benzodiazepínico. Para tal, foi explicado aos pais e responsáveis da necessidade de retirada de outras drogas que

estivessem em associação com o VPA. A retirada foi feita de forma lenta e com ajustes que levaram em consideração a frequência das crises dos pacientes. Nenhum dos pacientes apresentou piora significativa das suas crises, visto que todos estavam sem controle efetivo ou com controle parcial e não satisfatório.

#### **ORIENTAÇÃO E CHECAGEM QUANTO AO MAPA DE CRISES**

Três meses antes da introdução da associação VPA-LTG, o paciente foi instruído a preencher um registro de crises no qual consta frequência, tipo e intensidade das crises em curso. Este “calendário de crises” teve que ser apresentado em todas as consultas para que uma estimativa média de crises fosse obtida.

A continuidade deste calendário foi mandatória para que a análise do controle clínico fosse realizada.

#### **EXAMES PRÉ- INTRODUÇÃO**

Antes da introdução do VPA-LTG os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial com realização de HMG, coagulograma, provas de função hepática, renal, pancreática e tireoidiana. As meninas em idade fértil realizaram teste de gravidez.

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Todos os pacientes obrigatoriamente preencheram um termo de consentimento informado e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMUSP (2003/07724-2).

### IV.3.2. INTRODUÇÃO E ESCALONAMENTO DO VPA

Dos 51 pacientes, 21 (41,17%) não estavam em uso de VPA. Nestes, o VPA foi introduzido na dose de 15 mg/Kg/dia. O escalonamento da dose foi realizado com aumentos de 5-10 mg/Kg/dia em intervalos semanais até 60 mg/kg/dia, quando então houve a introdução lenta da LTG, que foi introduzida como terapia de adição.

Para os pacientes em uso de outras DAEs, assim que atingimos o valor de 60mg/kg/dia de VPA, houve a retirada lenta e concomitante das outras DAEs, com exceção dos BZD.

Os 30 (58,82%) pacientes em uso prévio de VPA tiveram seus níveis ajustados (dose máxima), para posterior introdução da LTG. Antes da introdução da LTG, a coleta de sangue periférico para determinação do nível sérico de VPA foi realizada. A LTG foi introduzida e escalonada mais lentamente do que o proposto pelos *guidelines* da Glaxo-Wellcome.

### IV.3.3. DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE NOVOS *GUIDELINES* PARA INTRODUÇÃO, ESCALONAMENTO E MANUTENÇÃO DA LTG

No presente estudo, optamos pela alteração dos critérios de Glaxo-Wellcome (1997) com uma dose de introdução menor e escalonamento mais lento. Além disso, a dose de manutenção foi tida como a dose ideal para o controle satisfatório das crises epiléticas (**Quadro 6**).



### Quadro 6. Dose de introdução da LTG e escalonamento modificado

Período	Dose
1 <sup>a</sup> . e 2 <sup>a</sup> . Semanas	0,1 – 0,15 uma vez ao dia
3 <sup>a</sup> . e 4 <sup>a</sup> . semanas	Acrescentar 0,1 mg/kg uma a duas vezes ao dia
Escalonamento	Reajuste quinzenal da dose (0,2 mg/Kg/dia).

O período de introdução e escalonamento consistiu de 10-12 semanas. Após este período, as doses de VPA foram reduzidas em 50%, como recomendado por Guberman et al. (1999) e Duchowny et al. (1999).

A dose média de LTG no período de manutenção foi 1,2 mg/kg/dia [dose mínima de 0,4mg/kg/dia e dose máxima de 3mg/kg/dia]. As doses de manutenção máxima e mínima estiveram relacionadas à resposta ao tratamento, visto que a maior parte dos pacientes obteve uma boa resposta terapêutica com estas doses. Em caso de não resposta ao tratamento medicamentoso, reajustes de 0,1 mg/Kg/dia foram realizados quinzenalmente.

Na introdução de LTG, os pacientes receberam descrição detalhada a respeito de possíveis efeitos adversos conhecidos com essa coadministração. Durante os dois primeiros meses, os pacientes foram orientados ao retorno quinzenal ou semanal, se necessário, até completar a investigação clínica e neurológica inicial. Os pais também foram orientados a retornar imediatamente se algum sinal ou sintoma (efeitos adversos) fosse observado.

#### **IV.3.4. SEGUIMENTO AMBULATORIAL APÓS INTRODUÇÃO DE VALPROATO/ÁCIDO VALPRÓICO E LAMOTRIGINA**

Os retornos foram realizados semanalmente para avaliação clínica no primeiro mês para detecção de possíveis efeitos adversos não notados pelos pais ou responsáveis.

A cada 2 semanas após a introdução da LTG, o paciente foi reavaliado quanto a:

- (1) cálculo da média de crises epiléticas através do calendário de crises
- (2) avaliação de efeitos colaterais e adversos
- (3) ajuste das DAEs segundo os critérios acima mencionados
- (4) coleta de sangue periférico para nível sérico.

Esta rotina foi mantida por 10 a 12 semanas (cinco consultas protocolares para ajuste da DAE). Os pacientes retornaram na 12<sup>a</sup> semana, ou seja, após o 2<sup>o</sup> mês o paciente retornou mensalmente até o 6<sup>o</sup> mês. Os pacientes mantiveram um acompanhamento que variou de 2 a 4 anos.

#### **IV.3.5. MENSURAÇÃO DOS RESULTADOS**

##### **IV.3.5.1. EFICÁCIA**

Com relação a eficácia, os pacientes foram divididos em 3 grupos:

- a) Eficácia inferior ou igual a 50% (considerado como ineficaz);
- b) Eficácia superior a 50 e inferior a 74%, e;
- c) Eficácia superior ou igual a 75%.

O período de tempo, para mensuração de eficácia ocorreu em dois momentos distintos, numa fase considerada precoce, quando observada nos primeiros doze meses de introdução da associação VPA e LTG e num momento tardio, ou seja, após 12 meses de introdução da medicação.

#### IV.3.5.2. EFEITOS ADVERSOS – MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

Em relação às reações cutâneas seguimos as recomendações do Grupo de Estudo de Reações Cutâneas Adversas Graves (Aiken & Orr, 2010). Os pacientes foram acompanhados nas duas primeiras semanas após o início do tratamento através de consultas semanais e retorno imediato ou contato telefônico imediato caso algum efeito adverso fosse observado, em especial referente a pele e mucosas. Para a classificação do *rash*, cutâneo foi utilizada a escala de Aiken & Orr, (2010) no qual o *rash* foi classificado de acordo com sua gravidade em uma escala de oito pontos. (**Quadro 7**)

**Quadro 7. Critérios para a classificação do *rash* cutâneo**

Quadro clínico	Presente	Ausente
Esfoliação ou eritema	3	0
Púrpura, bolha ou aumento da sensibilidade local	1	0
Envolvimento da membrana mucosa ou facial	1	0
Linfoadenopatias	1	0
Anormalidades hematológicas (ex. eosinofilia), ou elevação das enzimas hepáticas	1	0
Sintomas constitucionais (febre, mal-estar, artralgia, meningismo, faringite e tosse)	1	0

Fonte: Aiken & Orr ( 2010)

Outros efeitos adversos que podem ser observados nessa associação como ganho de peso, sedação, tremores, intolerância gástrica, incontinência urinária, náuseas, vômitos, queda de cabelo, tiques, distúrbios do movimento e ataxia foram questionados e investigados através do exame físico e neurológico.

#### **IV.3.5.3. Análise Estatística**

Na análise dos dados foi utilizado o teste exato de Fisher para comparação da eficácia entre o grupo com epilepsia generalizada e parcial, assim como entre o grupo com epilepsia sintomática e os outros (idiopática e provavelmente sintomática).

O teste de proporção foi aplicado na análise da eficácia (>50%) da associação VPA-LTG com o n proposto.

## V. RESULTADOS

---

Antes da introdução da coadministração VPA-LTG, todos os pacientes (exceto um indivíduo) estavam em politerapia. Quarenta e seis pacientes do grupo já tinham utilizado previamente VPA, e cinco, LTG. A revisão dos prontuários e as entrevistas demonstraram que estes pacientes não tiveram benefícios com estas medicações em monoterapia ou em combinação com outras drogas.

Outras drogas (não-VPA e não-LTG) foram retiradas em todos os pacientes na pré-introdução da LTG. Benzodiazepínicos foram retirados ou diminuídos em todos, exceto em 12 pacientes.

## **V.1. Eficácia**

### **V.1.1. Precoce (até 1 ano) – Tabela 2**

Com relação à eficácia no primeiro ano de acompanhamento, foi observado que oito (15,7%) pacientes apresentaram controle menor ou igual a 50%, cinco (9,8%) entre 51-74% e trinta e quatro (66,7%) maior ou igual ( $\geq 75\%$ ), levando em consideração que quatro (7,8%) desses indivíduos tiveram o tratamento interrompido por conta de *rash* cutâneo precoce.

### **V.1.2. Tardia (depois de 1 ano) – Tabela 2**

Após o primeiro ano de acompanhamento, o nosso grupo foi composto por 39 pacientes. Portanto, em relação ao primeiro ano, houve um *drop out* de 12 (23.52%) pacientes.

No grupo em tratamento no segundo ano, demonstrou-se uma eficácia > 50% em três (7,7%) pacientes, de 51-74% em dois (5,1%) e  $\geq 75\%$  em trinta e quatro (87,2%) dos indivíduos. **Figura 8**

Quando aplicado o poder do teste de proporção, na observação da eficácia, observamos que observado 92,4% dos pacientes apresenta melhora acima de 50% no controle das crises epilépticas.

**Figura 11. Percentagem da eficácia precoce e tardia dos pacientes em uso de VPA-LTG**

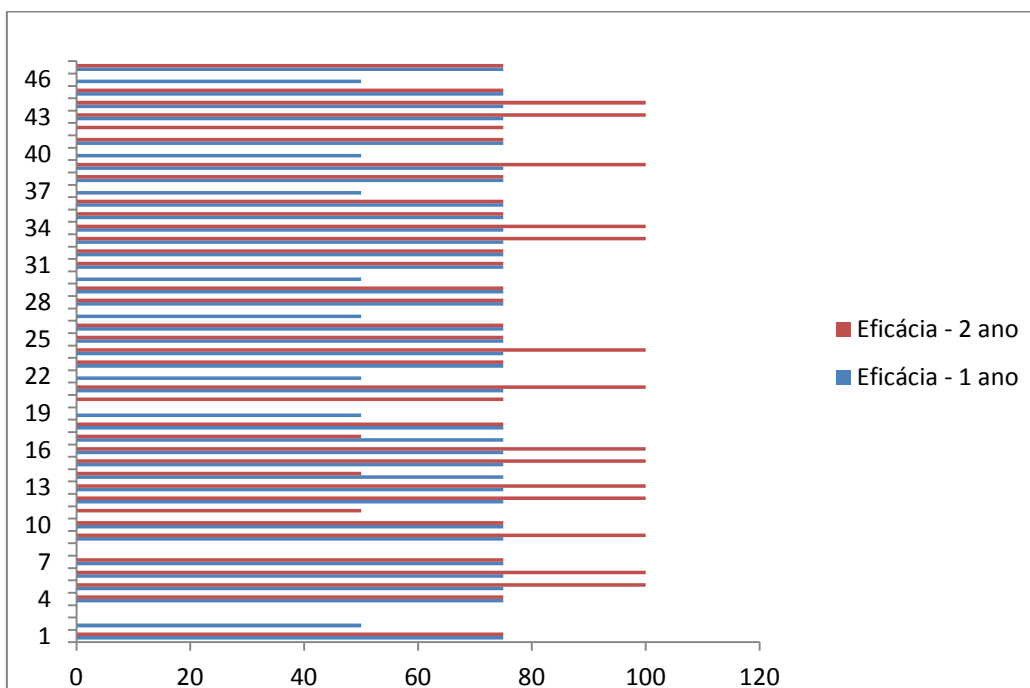


Tabela 2. Eficácia precoce e tardia

Paciente	Reação de hipersensibilidade	Eficácia 1°. ano	Efeitos adversos precoces	Eficácia 2°. ano	Efeitos adversos tardios
1		≥ 75%		≥ 75%	
2		≤ 50%		-	
3		51-75%		51-75%	
4		≥ 75%		≥ 75%	
5		≥ 75%		100%	
6	Rash cutâneo	Interrupção do tratamento		-	
7		≥ 75%		100%	
8		≥ 75%		≥ 75%	
9		51-75%		51-75%	
10		≥ 75%		100%	
11		≥ 75%		≥ 75%	
12		51-75%	Tremores	≤ 50%	
13	Rash cutâneo	Interrupção do tratamento		-	
14		≥ 75%		100%	
15		≥ 75%		100%	
16		≥ 75%	Tremores	≤ 50%	
17		≥ 75%		100%	
18		≥ 75%		100%	
19		≥ 75%		≤ 50%	
20		≥ 75%		≥ 75%	
21		≤ 50%		-	
22		51-75%		≥ 75%	
23		≥ 75%		100%	
24		≤ 50%		-	
25		≥ 75%		≥ 75%	
26		≥ 75%		100%	
27		≥ 75%		≥ 75%	



Tabela 2. Eficácia precoce e tardia (continuação)

Paciente	Reação de hipersensibilidade	Eficácia - 1°. ano	Efeitos adversos precoces	Eficácia - 2°. ano	Efeitos adversos tardios
28		≥ 75%		≥ 75%	
29		≤ 50%		-	
30		≥ 75%		≥ 75%	
31		≥ 75%		≥ 75%	
32		≤ 50%		-	
33		≥ 75%		≥ 75%	
34		≥ 75%		≥ 75%	
35		≥ 75%		100%	
36		≥ 75%		100%	
37		≥ 75%		≥ 75%	
38		≥ 75%		≥ 75%	
39		≤ 50%		-	
40	Rash cutâneo	Interrupção do tratamento		-	
41		≥ 75%		> 75%	
42		≥ 75%		100%	
43		≤ 50%	Tremores	-	
44		≥ 75%		≥ 75%	
45	Rash cutâneo e edema	Interrupção do tratamento		-	
46		51-75%		≥ 75%	
47		≥ 75%		100%	
48		≥ 75%	Tremores	100%	
49		≥ 75%		≥ 75%	
50		≤ 50%		-	
51		≥ 75%	Tremores	≥ 75%	

### V.1.3. Eficácia relacionada à Síndrome ou ao Tipo de Crise

O teste exato de Fisher foi utilizado na comparação de eficácia entre os grupos. Quando comparado à eficácia, entre o grupo de epilepsia generalizada e epilepsia parcial não houve diferença significativa ( $p=1$ ). Também a comparação entre epilepsia sintomática e outros tipos de epilepsia (idiopática e provavelmente sintomática), não demonstrou diferença significativa ( $p=0,6795$ ).

### V.1.4. *Drop attacks*

Vinte seis crianças e adolescentes com *drop attacks* foram observados por um período de 2 anos. Esse grupo era composto por 15 meninos (57,7%), com idade entre 4 e 16 anos (média de 8,3 anos e mediana de 8 anos). Dezoito pacientes tinham epilepsia sintomática (72%), um com epilepsia idiopática (4%) e seis com epilepsia provavelmente sintomática (24%) (Tabela 4). A observação dos 12 primeiros meses demonstrou que o tratamento foi efetivo (> 50%) em 23 pacientes; 22 pacientes (88,5%) com controle  $\geq 75\%$  dos *drop attacks* (15 pacientes - 57,7% - com remissão completa) e um (3,8%) com controle de 51-74%. No segundo ano de acompanhamento, os pacientes com controle  $\geq 75\%$  permaneceram estáveis com relação à sua eficácia, com discretos acréscimos ao esquema terapêutico, quando necessário. Pacientes com < 75% de controle de crises de *drop attack* tiveram aumento nas crises ou permaneceram inalterados durante o seguimento. Além disso, após o primeiro ano o tratamento foi efetivo em 22 pacientes (88,5%, vide **Figura 9**).

Os dados detalhados dos pacientes podem ser apreciados na **Tabela 3** e **ANEXO 2**.

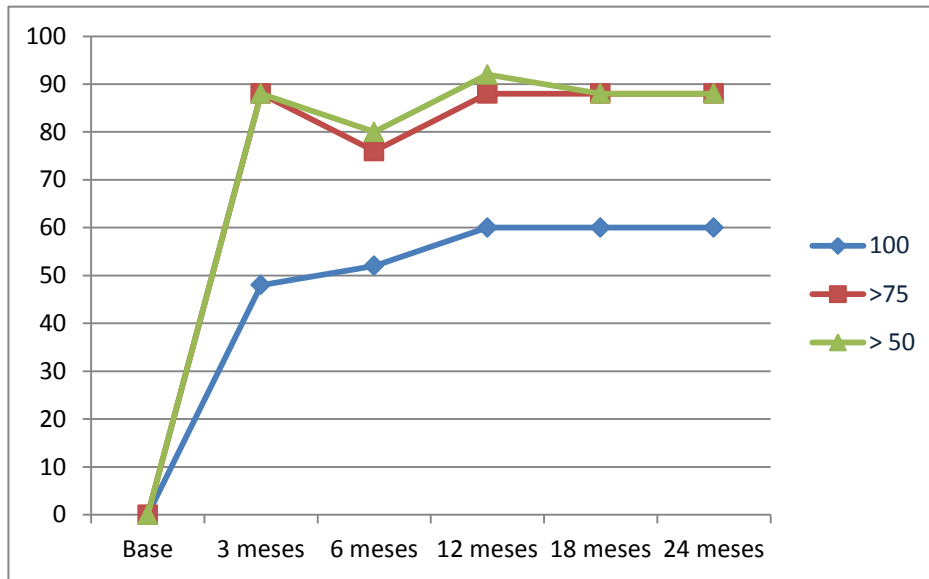
**Figura 12. Percentagem de *drop attacks***

Tabela 3 – Características clínicas dos pacientes com *drop attacks*

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico Sindrômico	Eficácia 1°. ano	Eficácia 2°. Ano	Em uso de BZD
1	M	8	EGS	≥ 75%	≥ 75%	S
2	M	4	EGS	< 50%	-	S
3	M	13	EGS	50-75%	50-75%	S
4	M	7	EGS	≥ 75%	≥ 75%	S
9	M	5	EGS	50-75%	50-75%	S
13	F	4	EPS	Interrupção do tratamento	-	
14	M	12	EPS	≥ 75%	100%	-
17	F	10	EPS	≥ 75%	100%	S
20	M	15	EPS	≥ 75%	≥ 75%	S
21	F	9	EPS	≤ 50%	-	S
22	F	4	EPS	51-75%	≥ 75%	S
23	F	16	EPS	≥ 75%	100%	-
24	F	7	EPS	≤ 50%	-	S
25	F	9	EPS	≥ 75%	≥ 75%	S
26	M	8	EPS	≥ 75%	100%	S
27	F	8	EPS	≥ 75%	≥ 75%	S
29	F	7	EPS	≤ 50%	-	S
30	F	11	EPS	≥ 75%	≥ 75%	S
32	M	4	EPS	≤ 50%	-	S
33	F	8	EPS	≥ 75%	≥ 75%	S
36	M	4	EGI	≥ 75%	100%	S
43	F	7	EPC	≤ 50%	-	S
44	M	6	EPC	≥ 75%	≥ 75%	S
47	M	7	EPC	≥ 75%	100%	-
49	F	8	EPC	≥ 75%	≥ 75%	S
50	M	13	EPC	≤ 50%	-	S
51	M	12	EPC	≥ 75%	≥ 75%	S

EGS: Epilepsia generalizada sintomática; EPS: Epilepsia parcial sintomática;

EPC: Epilepsia parcial criptogênica; M: masculino; F: feminino

## V.2. Efeitos Adversos

### V.2.1. Precoce

Não foi observada manifestação no SNC. Os efeitos adversos mais consistentes observados foram o *rash* cutâneo em três pacientes (5,9%) com

idades de 4 anos, 5 anos e 6 anos. Um desses pacientes apresentava edema generalizado, com outros sinais e/ou sintomas, sendo este classificado como benigno.

Doze pacientes (22,5%) apresentavam história prévia de hipersensibilidade a outras DAE, sendo dois (16,6%) desses pacientes com histórico de *rash*.

Todos os pacientes que apresentaram *rash* descontinuaram o tratamento na fase precoce de introdução da medicação. Com a retirada da medicação houve remissão completa dos sintomas.

Dos pacientes que tiveram história prévia bem documentada de hipersensibilidade à DAE, o *rash* foi uma manifestação precoce, ou seja, nas primeiras 3-4 semanas de escalonamento, enquanto os outros efeitos ocorreram tardiamente. Seis pacientes (11,8%) apresentaram tremores sutis, que foram facilmente revertidos com discreta diminuição da LTG, sem comprometimento do controle das crises epiléticas.

Tonturas, náuseas e vômitos não foram relatados, também não havia relato desses sinais e/ou sintomas associados ao uso de outras drogas antiepiléticas.

Sinais e sintomas do trato genito-urinário também não foram observados nesse grupo.

### V.2.2. Efeitos Tardios

Não houve efeitos após o período de 12 meses de seguimento.

## V.3. Causas para a descontinuidade do tratamento

### V.3.1. Precoce

Dez (19,6%) pacientes descontinuaram o tratamento. Quatro (7,8%) destes pacientes abandonaram o tratamento precocemente por *rash* cutâneo. Nenhum outro efeito adverso levou à descontinuidade do tratamento.

Sete pacientes descontinuaram o tratamento por razões distintas. Um paciente apresentou *status epilepticus* durante um processo infeccioso (pneumonia), e a LTG foi retirada durante a hospitalização. Em uma criança, a eficácia foi perdida após um período livre de crises com duração de três meses desta coadministração. Cinco pacientes deixaram o tratamento pela sua ineficácia após um período médio de 1 mês.

No grupo dos pacientes com epilepsia generalizada, observamos que dois (12,5%) pacientes interromperam o tratamento em virtude de *rash* cutâneo. Dos que continuaram, dois (12,5%) apresentaram eficácia  $\leq$  que 50%, dois (12,5%) com 51-74% e dez (62,5%),  $\geq$  75%. Equivalência em eficácia foi observada no grupo de pacientes com epilepsia parcial, onde também dois (5,7%) pacientes interromperam o tratamento devido a *rash* cutâneo, mas dos que continuaram, nove (25,7%) com eficácia  $\leq$  50% e 24 (68,5%)  $\geq$  75%.

### V.3.2. Tardio

No segundo ano de seguimento, três pacientes (5,9%) descontinuaram o tratamento por perda da eficácia. Estes pacientes apresentavam uma eficácia inferior a 50%, mas continuaram no primeiro ano a despeito da baixa eficácia pelo controle das crises debilitantes (*drop attacks*), com descontinuidade no segundo ano.

Medicações prévias, efeitos adversos e eficácia estão na **Tabela 1**.

## VI. DISCUSSÃO ---



Este é o primeiro estudo prospectivo sobre a coadministração VPA-LTG em crianças e adolescentes com epilepsia refratária com período de seguimento longo. Trata-se de um estudo classe IV não controlado, realizado com uma série de pacientes, sem grupo controle, no qual se demonstra a experiência e posição dos pesquisadores, ratificando que a associação dessas medicações antiepilépticas é eficaz no controle de crises refratárias.

## **VI.1. EFICÁCIA**

O estudo de Brodie et al. (1996) relatou que a administração VPA-LTG pode representar uma boa alternativa terapêutica nas epilepsias refratárias, uma impressão corroborada pelos nossos achados. Nossos resultados mostraram a coadministração VPA-LTG como um tratamento eficaz no controle das crises na infância, similar ao previamente relatado por Pisani et al. (1999) e McCabe et al (2000). Em anuência aos achados de Ferrie et al. (1995) e Machado et al. (2011), também observamos que houve uma melhora dos *drop attacks* e das crises tônico-clônicas generalizadas (TCG), consideradas debilitantes e incapacitantes (Thome-Souza & Valente, 2011, vide Anexo 1). Este fato levou alguns familiares a optarem pela continuidade do tratamento a despeito de um controle de crises tido como não eficaz baseado nos critérios adotados (redução da frequência de crises <50%). Em estudo anterior (Thome-Souza et al., 2003), observamos que por vezes é difícil obter esta informação dos pais, baseado no fato de que a intensidade das crises é frequentemente confundida com frequência. Na tentativa de eliminar ou minimizar esta possível limitação, os investigadores realizaram a contagem das crises prévias à introdução da medicação (*baseline*) junto aos pais, através de consultas semanais realizadas na fase pré-introdução do esquema terapêutico. Foi

também realizado um esclarecimento sobre a diferença entre tipos de crises com a apresentação de vídeos. Quando observada dificuldade na compreensão desta informação, os pacientes foram admitidos para um vídeo-eletrencefalograma (v-EEG) dia, com apresentação das crises epiléticas aos familiares do paciente, para apropriada discriminação. Desta forma, acreditamos ter minimizado esta possível limitação com a possibilidade de dados mais objetivos, embora o preenchimento do calendário de crises seja ainda, em grande parte, subjetivo.

A eficácia considerada neste estudo (controle > 50%) está concordância com os estudos internacionais sobre DAEs (Marson et al., 2001), embora possa ser questionado que o controle de 50% não é satisfatório em bases individuais. Por esta razão, foram relatados separadamente os pacientes que apresentaram controle  $\geq 75\%$  e que perfazem 76,5% dos nossos pacientes, o que é bastante representativo da eficácia desta associação nesta população.

Nesta série, os nossos índices de eficácia foram similares aos obtidos em adultos (Pisani et al., 1999; McCabe et al., 2000), além de corroborarem o nosso estudo prévio com crianças, com uma série menor (Thome-Souza et al. 2003).

Consideramos relevante ressaltar que 46 (90,2%) destas crianças já haviam recebido VPA, isoladamente ou em outras combinações, e algumas delas LTG, sem relato objetivo de melhora. Brodie et al. (1997) demonstraram uma melhor interação entre o VPA-LTG quando comparado à interação entre a LTG e outras DAEs, como a carbamazepina e a fenitoína.

## **VI.2. Eficácia Tardia**

Existem poucos estudos com seguimento prolongado (Faught et al., 1999), assim como a falta de melhor abordagem da eficácia tardia dessa coadministração. Em geral, os estudos apresentam um período de seguimento médio de seis meses a um ano (Ferrie et al., 1995; McCabe et al., 1998 e 2001; Aldenkamp et al., 2002; Wong et al., 2001; Biton et al., 2001).

Há poucos estudos com seguimento prolongado (superior a 12 meses) em pacientes com epilepsia refratária. Podemos citar alguns conduzidos com pacientes adultos, como o estudo retrospectivo realizado por Cho et al., 2009, em adultos com epilepsia refratária utilizando o topiramato com droga adjuvante, ao final de 5 anos foi observada uma taxa média na redução de crises epiléticas de 69%. Outro estudo com seguimento prolongado (15 a 18 meses) foi conduzido por Cocito et al. (1994), com uso de lamotrigina como droga de associação, onde observaram que 38% dos indivíduos apresentaram redução superior a 50% das crises epiléticas após o primeiro ano, mas com declínio ao longo do seguimento, além da descontinuidade de 19% dos pacientes após 2 anos e 13% após 3 anos de acompanhamento, a descontinuidade no primeiro ano ocorreu em razão dos efeitos adversos da lamotrigina.

Assim sendo, através de nossos dados observamos que a eficácia da associação VPA-LTG é mantida após o primeiro ano de acompanhamento, que também garante melhor adesão desses pacientes, por vezes com necessidade de ajustes sutis das medicações, sem perda de sua eficácia com resultados superiores aos dos estudos anteriores.

### VI.3. Eficácia relacionada ao tipo de crise

Em relação ao tipo de epilepsia, a associação VPA-LTG tem se mostrado eficaz em epilepsias idiopáticas generalizadas (Ferrie et al. 1995) assim como em epilepsias focais (Pisani et al., 1999; McCabe et al., 1998). Neste estudo foram incluídos pacientes com diferentes tipos de crises e síndromes epiléticas (**Tabela 1**). Não houve diferença significativa em nosso estudo, assim como em outros (Pisani et al., 1999; Ferrie et al., 1995), sugerindo que a administração VPA-LTG tem amplo espectro de ação, especialmente considerando-se a população estudada – pacientes com epilepsia refratária. No estudo de McCabe et al. (1998), realizado com um grupo homogêneo - pacientes com epilepsia de lobo frontal – o controle de crises foi inferior ao observado em nosso estudo ou no de Ferrie et al. (1995), com pacientes com epilepsia generalizada. Entretanto, apesar destes resultados, McCabe et al. (1998) ressaltaram que esta coadministração persiste como uma abordagem terapêutica extremamente válida, considerando-se que pacientes com epilepsia de lobo frontal representam uma subclasse de pacientes com difícil manejo, mesmo considerando-se a conduta cirúrgica, devido à proximidade das lesões com córtex eloqüente.

Nossos dados (Thome-Souza & Valente, 2011, vide Anexo 1) são corroborados por dados mais recentes (Machado et al., 2011) da excelente resposta no controle de *drop attacks* em pacientes com epilepsia refratária. No estudo de Machado et al.(2011) foi observada uma eficácia de 96% no controle de *drop attacks* quando se comparou da linha de base até o quarto trimestre de

acompanhamento. Nesse grupo, quinze pacientes (45%) apresentaram remissão completa, sete (21%) com 75% e cinco (15%) com redução de 50-74% dos *drop attacks*.

Existe constante preocupação entre profissionais que acompanham pacientes com epilepsia associada a *drop attacks*, dado o impacto que essas crises causam na vida dessas pessoas. Em estudos recentes controlados randomizados realizados por Glauser et al. (2008), foi avaliada a eficácia da associação de rufinamida em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, e observado redução de 42,5% na frequência dos *drop attacks* no período de 16 semanas de acompanhamento.

Em estudo clínico realizado com felbamato em pacientes com *drop attack* e Síndrome de Lennox-Gastaut, observou-se que dois terços dos pacientes com crises astáticas apresentaram melhora superior a 50% em 12 meses de acompanhamento (Dodson, 1993).

Quando se utilizou topiramato com terapia adjuvante no controle de crises de *drop attacks* em pacientes com SLG, observou-se uma taxa de eficácia de 33% em curto prazo (11 meses) (Sachdeo et al., 1999), e de 55%, em 6 meses de acompanhamento (Glauser et al., 2000).

O papel da lamotrigina nas crises de queda tem sido estudada por vários autores, como Motte et al. (1997), que demonstraram redução de pelo menos 50% na frequência de *drop attacks* em 34% de 75 pacientes com SLG, quando associado à LTG. Faught (1999) observou que quatro pacientes controlaram suas crises usando LTG, e Bisulli et al. (2001) associaram LTG a outras DAE

em pacientes com *drop attacks* e epilepsia parcial, onde foi observada redução superior a 50% na frequência das crises de queda.

Em nenhum desses estudos a LTG foi especificamente associada ao VPA e BZD. Nota-se, ainda, que o tempo de seguimento dos trabalhos com a LTG, assim como com outras DAE, é curto, não havendo informação sobre períodos prolongados.

A eficácia sobre os *drop attacks* em nosso estudo foi similar a observada em outros tipos de crises apresentadas por estes pacientes. Baseado neste dado, embora acreditemos que esta seja uma opção eficaz mesmo após o primeiro ano de seguimento, questionamos a especificidade droga-tipo de crise desta associação. Postulamos que haja uma diminuição do número de crises total e também uma diminuição da intensidade das crises apresentadas, o que levaria a diminuição das quedas. É difícil considerar a hipótese de crise-especificidade não que se refere aos *drop attacks*, visto que o termo *drop attack* não é *per se* específico, e sim um termo abrangente que engloba diferentes tipos de crises. Como observado em nosso grupo e no estudo de Machado et al. (2011), os pacientes com *drop attacks* possuíam tanto epilepsia generalizada quanto focal. Fica difícil, portanto, comparar esta eficácia associada ao *drop attacks* com a observada nas drogas órfãs que são ditas síndrome específicas.

Entretanto, quer seja por um mecanismo crise-específico ainda não elucidado ou simplesmente pela eficácia na redução das crises refratárias, a diminuição dos *drop attacks* é extremamente relevante. Quando abordamos somente os *drop attacks*, os resultados são bastante promissores nesse tipo de

crise epiléptica, principalmente pelo grau de debilidade que ocasiona a esses pacientes, fato que causa grande preocupação aos profissionais que acompanham esses indivíduos. Com os resultados observados em nosso estudo, assim como observado por Machado et al (2011), seria importante considerarmos a escolha desse esquema terapêutico quando frente a esse quadro, pois o controle dos *drop attacks* melhora consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares, principalmente pela diminuição de acidentes graves, que muitas vezes levam esses pacientes a unidades de emergência.

#### **VI.4. EFEITOS ADVERSOS**

##### **VI.4.1. Precoce**

O tremor foi o efeito adverso mais frequente, sendo observado em 12,5% (6/48), inferior ao relatado por outros (Kanner & Frey, 2000; Ramaratnam et al., 2000), e pelo nosso grupo (21,4%), anteriormente com crianças e adolescentes (Thome-Souza et al., 2003), porém com doses de introdução, escalonamento e manutenção maiores do que as utilizadas neste estudo. No estudo atual, o tremor se manifestou de forma insidiosa, relacionado ao escalonamento da droga em apenas seis pacientes e, assim como relatado anteriormente, houve melhora com discreta diminuição da dose (Pisani et al., 1999; Thome-Souza et al., 2003).

Outro sintoma comum em crianças (a ataxia) não foi relatado (Messenheimer et al., 2000). Em nosso estudo pregresso, a ataxia foi queixa de um paciente (Thome-Souza et al. 2003) e, em estudo posterior (Thome-

Souza S, Moreira B, Valente K., 2011, submetido), observou-se ataxia como um efeito tardio não relacionado ao aumento da dose, mas observado com doses de manutenção elevadas. A principal hipótese para a minimização dos efeitos adversos de SNC observados na série atual é a forma mais lenta de introdução e escalonamento, assim como doses menores de manutenção.

Ganho de peso e efeitos adversos psiquiátricos também não foram documentados, embora relatados por vários autores (Besag et al., 1998; Gidal et al., 2000). Sinais e sintomas do trato genito-urinário também não foram observados nesse grupo, embora seja um efeito adverso observado em crianças com uso de LTG, em monoterapia ou em terapia de adição (Messenheimer et al., 2000).

De acordo com Guberman et al.(1999), as crianças têm um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolver *rash* com LTG, um índice que aumenta quando se excede a dose de início ou quando a LTG é associada ao VPA. Nossa incidência de *rash* cutâneo foi baixa (5,9%), mesmo quando comparada aos 8% relatados em estudos com adultos (Brodie et al., 1997), e aos 7,2% de nosso estudo anterior, com crianças (Thome-Souza et al., 2003). Este fato pode ser atribuído ao modo de escalonamento.

Portanto, esta série prospectiva, ampla, com critérios mais rígidos de introdução e escalonamento da dose, corrobora nossas suposições prévias (Thome-Souza et al. 2003) de que esta coadministração é segura em crianças assim como em adultos, quando há cuidado com a introdução, escalonamento e dose de manutenção (Guberman et al.,1999; Duchowny et al., 1999; Messenheimer et al., 2000; Matsuo, 1999).



O sinergismo destas drogas parece refletir no aumento da sua toxicidade, visto que a coadministração VPA-LTG é vista como uma combinação perigosa, em especial em crianças. Não observamos maior incidência de *rash* do que o relatado para outras coadministrações, como anteriormente relatado por Kanner & Frey (2000).

#### **VI.4.2. Tardios**

Quatro dos pacientes de um estudo prévio (Thome-Souza et al., 2003) foram mantidos em acompanhamento, com a dose de manutenção sugerida por Guberman et al. (1999), e apresentaram tardiamente efeitos adversos de SNC, tais como ataxia e opsoclono, que foram descritos (Thome-Souza S, Moreira B, Valente KD. *Pediatric Neurology* 2011, submetido). No estudo atual, com a manutenção dos pacientes com doses baixas de LTG e incrementos muito sutis, somente quando necessário, ao longo de 24 meses de acompanhamento, não observamos efeitos adversos tardios, o que acreditamos esteja relacionado à dose.

#### **VI. 5. Descontinuidade**

A presença de má adesão prévia ao tratamento medicamentoso como critério de exclusão pode significar um viés quanto ao *drop out*, visto que há uma seleção quanto aos pacientes mais engajados. Entretanto, este estudo segue os critérios dos protocolos internacionais, que estão sujeitos ao mesmo

viés, fazendo com que nossos dados possam ser comparados com os de outros autores.

A maior causa para descontinuidade foi o *rash* que, embora observado em uma proporção inferior ao relatado com as doses habituais (Ferrie et al., 1995; Faught et al., 1999; Brodie et al., 1997; Guberman et al., 1999; Besag et al., 1995), ainda representa uma preocupação nestes pacientes.

A segunda causa para descontinuidade é a ineficácia, ainda que pequena comparada a outras estratégias terapêuticas utilizadas neste grupo de pacientes.

A descontinuidade do tratamento é uma preocupação constante, visto que determinadas estratégias terapêuticas eficazes, assim como a dieta cetogênica, não são toleradas pelos pacientes, levando à descontinuidade e, conseqüentemente, queda dos índices de eficácia (Perry et al., 2011). Em relação às novas DAEs, temos como exemplo o topiramato, que embora seja uma droga eficaz no tratamento das epilepsias refratárias, é frequentemente descontinuado pelos seus efeitos cognitivos e relacionado à perda de peso excessiva (Loring et al., 2011; Lee et al., 2006; Ben-Menachem et al., 2008).

A associação do VPA e LTG traz receio em relação à potencialização de muitos dos efeitos adversos do VPA que possam eventualmente levar à descontinuidade, tais como tremor, ganho de peso ou queda de cabelos. Em nosso grupo, um efeito adverso potencializado foi o tremor que, como descrito, pode ser debilitante (Reutens et al., 1993; Grisotto et al., 2008; Thome-Souza et al., 2003; McCabe et al., 2001). Devido às características desta população (comprometimento neurológico moderado a grave), o tremor não foi

incapacitante para as atividades exercidas por este grupo de pacientes. Portanto, este parece ser um grupo no qual os benefícios desta associação se sobrepõem aos efeitos adversos.

A descontinuidade tardia pela perda da eficácia ao tratamento após o primeiro ano, como seria esperado, não foi observada. Este achado é significativo, pois embora devamos considerar a evolução natural da doença, acreditamos que esta associação possa ser usada a longo prazo, com boa adesão.

## VII. CONCLUSÕES \_\_\_\_\_

1. A introdução de lamotrigina com escalonamento mais lento nas crianças em uso de valproato/divalproato e com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso apresentou bons índices de eficácia no primeiro ano, que se mantiveram estáveis ao longo do segundo ano de seguimento.

2. A coadministração valprato/divalporato e lamotrigina foi eficaz nas epilepsias refratárias, focais e generalizadas, determinadas por diferentes etiologias. A percentagem de crises debilitantes, neste caso os *drop attacks*, apresentou diminuição significativa com esta associação, persistindo por período superior a 12 meses.

3. Os efeitos adversos precoces foram minimizados, permitindo a maior adesão ao tratamento e, conseqüentemente, a taxa de descontinuidade foi inferior ao observado em estudos similares. Este fato pode ser atribuído ao escalonamento lento da lamotrigina e os efeitos tardios foram pouco frequentes, provavelmente devido à manutenção dos pacientes em doses menores.

4. O principal efeito adverso para a descontinuidade ao tratamento nesta série pediátrica foi o *rash*, principalmente pelo alto risco de morbidade e mortalidade.

## VIII. REFERÊNCIAS

---

Aiken CB, Orr C. Rechallenge with lamotrigine after a rash: A prospective case series and review of the literature. *Psychiatry* 2010;7(5):27-32.

Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Vocht J. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43(1):19-26.

Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007;4:155–62.

Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schäuble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther* 2008 30(7):1180-95.

Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89:278–285.

Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC; Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Therapeutic drug monitoring of valproate. *Thérapie*. 2010;65(3):233-40. .

Besag FMC, Wallace SJ, Dulac O et al. Lamotrigine for treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr* 1995;127:991-7.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676-85.

Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*. 2010;9:459-61.

Besag FMC. Lamotrigine in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 1998;42(Suppl 1):50-56.

Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG, de Korte RA, Meijer JW, Meinardi H, Miller AA, Overweg J, Peck AW, van Wieringen A, et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27(3):248-54.

Bisulli F, Baruzzi A, Rosati A, Riva R, Avoni P, Cerullo A, Tinuper P. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG. *Epileptic Disord.* 2001;3(3):151-6.

Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2001 23;56(2):172-7.

Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, Hulsman J, Lambrechts D, Majoie M, Schellekens A, Krom M, Aldenkamp AP. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure* 2009;18; 327–331.

Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, Borges AP, Zanetta DM. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2A):199-204.

Bourgeois BFD. Valproate. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: 843-851.

Brodie, M.J. Drug interactions and epilepsy. *Epilepsia* 1992;33(suppl 1), S13–22.

Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476–9.

Brodie MJ. Lamotrigine: an update. *Can J Neurol Sci* 1996;23(4):S6-S9

Brodie MJ, Yuen AWC, 105 Group Study. Lamotrigine substitution study: Evidence for synergism with sodium valproate. *Epilepsy Res* 1997;26:423-432.

Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, doubleblind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81–7.

Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL, Hounslow NJ, Bron NJ, Gibson GL, Bockbrader HN. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):1407-13.

Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, White HS. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):331-41.



Burgos J, Morris GL, Smith P. Rash frequency with lamotrigine use. *Abstr Epilepsia* 2003;44(Suppl. 9):S275.

Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1012-1019.

Cawello W, Nickel B, Eggert-Formella A. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:459-471.

Chang BS, Lowenstein DH. *Epilepsy*. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.

Chabolla DR. Characteristics of the epilepsies. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:981-90.

Cho YJ, Heo K, Kim WJ, Jang SH, Jung YH, Ye BS, Song DB, Lee BI. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia* 2009 ;50(8):1910-9.

Cocito L, Maffini M, Loeb C. Long-term observations on the clinical use of lamotrigine as add-on drug in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1994;19(2):123-7.

Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(6):619-29.

Coppola G, Grosso S, Franzoni E, et al. Rufinamide in refractory childhood epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome. *Eur J Neurol* 2010;18:246-251.

Coulter DA. Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: Where does lamotrigine fit in? *J Child Neurol* 1997;12(Suppl.1):S2-S9.

Dodson WE. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 7:S18-24.

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-100.

Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, et al. A placebo controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999;53:1724- 1731.

Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12:501-39.

Farrel K. Tonic and atonic seizures. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;25:405-413.

Faught E, Morris G, Jacobson M et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia* 1999;40:1135–40.

Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia da Epilepsia. In: Da Costa J, Palmini A, Yacubian EM, Cavalheiro EA, editors. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. São Paulo: Lemos, 1998. p. 5-30.

Ferrie CD, Robinson RO, Knott C, Panayiotopoulos CP. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995;91:200-202.

Fisher RS, van Emde BW, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.

Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40:973-979.

Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S86-90.

Glaxo-Wellcome, *Lamictal Advisory Board Briefing Document*, October 23, 1997.

Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, Shaw R, Lanning A. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2000;42:23-31.

Gilliam F, Gidal BE. Lamotrigine. In :Wyllie E. *Treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011;57:704-709.

Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950–1958.

Guerrini, Renzo Valproate as a Mainstay of Therapy for Pediatric Epilepsy *Pediatric Drugs*: 2006 - Volume 8 - Issue 2 - pp 113-129

Grisotto KP, Bruck I, Antoniuk SA, Santos LH. Association of lamotrigine and valproate in refractory epilepsies of children and adolescents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):477-81.

Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, et al. Lamotrigine associated rash: Risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40:985-991.

Häusler M, Kluger G, Nikanorova M. Epilepsy with myoclonic absences - favourable response to add-on rufinamide treatment in 3 cases. *Neuropediatrics*. 2011;42(1):28-9.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.

Hirsch LJ, Claassen JA, Spencer HT, Buchsbaum R, Adams DJ, Bazil CW, Resor SR Jr. Predicting rash from lamotrigine: results from review of 812 patients. *Epilepsia* 2003;44(suppl 9):277.

Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, Buchsbaum R, Spencer HT, Hager M, Straka T, Bazil CW, Adams DJ, Resor SR Jr, Morrell MJ. Correlation lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* 2004;63:1022-6.

Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006;47(2):318-22.

Hung OL, Shih RD. Antiepileptic Drugs: The Old and the New. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29; 141–150.

Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, Chaisewikul R, M. Privitera, Chadwick DW. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Research* 2001;46:259–270.

Jawad S, Oxley J, Yuen WC, Richens A. The effect of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(2):191-3

Jefferys JG. Models and mechanisms of experimental epilepsies. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl. 12):44-50.

Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: A study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588-591.

Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:757–766

Kluger G, Glauser T, Krauss G, et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202–208.

Kluger G, Haberlandt E, Kurlemann G, et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17:546–548.

KwanP, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-81.

Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006;8(4):736-41.

Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2011;76(2):131-7.

Löscher W: Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669–694.

Machado VH, Palmmini A, Bastos FA, Rotert R. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: A 'proof of concept,' open label study. *Epilepsia* 2011;52:1303-10.

Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 5):S30-S36.

McCabe PH, Michel NC, McNew CD. Clinical efficacy of combination therapy with valproic acid and lamotrigine in intractable epilepsy: high success rate with low incidence of rash. *Epilepsia* 1998;39(Suppl.6):49.

McCabe PH. New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1(4):633-74.

McCabe PH, McNew CD, Michel NC. Effect of divalproex-lamotrigine combination therapy in frontal lobe seizures. *Arch Neurol*. 2001;58(8):1264-8

McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:815-46.

Messenheimer J. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J NeurolSci* 1998;25:S14-8.

Messenheimer JA, Giorgi L, Risner ME. The tolerability of lamotrigine in children. *Drug Safety* 2000;22:303-312.

Messenheimer JA, Guberman AH. Rash with lamotrigine: dosing guidelines. *Epilepsia*. 2000;41(4):488.

Morris RG, Black B, Lam E, Westley IS. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage?. *Therapeutic drug Monitoring* 2000;22(6):656-660.

Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox–Gastaut Study Group*. *N Engl J Med* 1997;337:1807–12.

Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW, Li LM. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007;48(5):880-5.

Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993;341:445.

Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: Critical review and contribution. *Epilepsia*. 2012 (em publicação).

Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43(4):365-385.

P-Codrea Tigarán S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash - worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand* 2005;111(3):191-4.

Perry MS, Swint C, Hawley J, Kohler S, Blake S, Rask K, Sladky J, Krawiecki N. Caregiver measures for seizure control, efficacy, and tolerability of antiepileptic drugs

for childhood epilepsy: Results of a preference survey. *Epilepsy Behav.* 2011;28. [Epub ahead of print].

Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–714.

Pisani F, Di Perri R, Perucca E, Richens A. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993;341:1224 [Comment Letter].

Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: Evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141-1146.

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30(4):389-99.

Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(2):159-64.

Ramaratam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001909.

Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25(6):433-43.

Reutens DC, Duncan JS, Patsalos PN. Disabling tremor after lamotrigine with sodium valproate. *Lancet.* 1993;17:185-6.

Sake JK, Hebert D, Isojäärvä J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010; 24:1055–1068.

Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(5):433-43.

Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology.* 1999;52(9):1882-7.

Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(2):359-67.

Schwan LM, Ettinger A, Devinsky O. Incidence of rash after rapid reintroduction of lamotrigine. *Neurology* 2003;60 (Suppl. 1):A146.

Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist* 2009;15(3):122-31.

Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, Park DM, Abbott R. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601–7.

Tavernor SJ, Wong IC, Newton R, Brown SW. Rechallenge with lamotrigine after initial rash. *Seizure* 1995;4:67–71.

Theodor WM, Bernhard R, Uwe J. Serum Concentrations of Lamotrigine in Epileptic Patients: The Influence of Dose and Comedication. *Therapeutic Drug Monitoring* 1996;18(5):523-531.

Thomé-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. Lamotrigine and valproate: Efficacy of co-administration in a pediatric population. *Ped neurol* 2003;28:360-364.

Thome-Souza S, Valente KD. Valproate and lamotrigine in children and adolescents with drop attacks: Follow-up after the first year. *Epilepsia* 2011;52:2139.

Vendrame M, Loddenkemper T, Gooty VD, Takeoka M, Rotenberg A, Bergin AM, Eksioglu YZ, Poduri A, Duffy FH, Libenson M, Bourgeois BF, Kothare SV. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43:155–158.

Wehner T, Bauer S, Hamer HM, Hattemer K, Immisch I, Knake S, Nowak M, Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmaco resistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsy Behav* 2009; 16:423–425.

Wong IC, Mawer GE, Sander JW, Lhatoo SD. A pharmacoepidemiologic study of factors influencing the outcome of treatment with lamotrigine in chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1354-8

Yuen AWC, Land G, Wetherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:511-3.



**IX. ANEXOS**

---

# GRAY MATTERS



## LETTERS

### Valproate and lamotrigine in children and adolescents with drop attacks: Follow-up after the first year

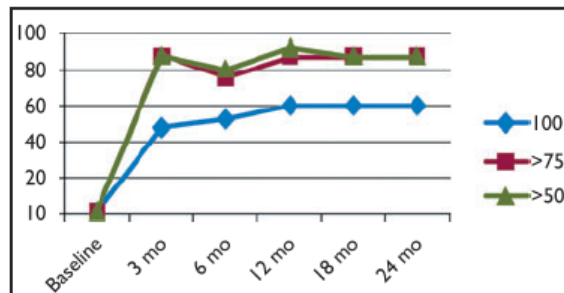
To the Editors:

We read with special interest the article by Machado et al., entitled, "Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine: A 'proof of concept,' open label study" (Machado et al., 2011). This study, performed with 28 patients (mean age of 16.5 years) during 12 months, showed a 96% decreased in the drop attacks (DAs) when comparing baseline and the fourth trimester. Fifteen patients (45%) had complete control, 7 (21%) had 75%, and 5 (15%) had a 50–74% reduction of DAs.

We corroborate these findings and provide additional evidence of the benefits of this coadministration with a longer follow-up (24 months). Fifty-one children with refractory epilepsy and daily seizures were consecutively admitted with a standard protocol for divalproate (VPA) and lamotrigine (LTG) coadministration. Twenty-six children and adolescents had frequent and disabling DAs and were followed for 2 years. The group was composed of 15 boys (57.7%). Eighteen patients had symptomatic epilepsy (72%), one had idiopathic epilepsy (4%), and six had cryptogenic epilepsy (24%). All patients had difficult-to-control epilepsy and underwent several drug trials.

The analyses of the first 12 months showed that treatment was considered effective (>50% control) in 23 patients; 22 patients (88.5%) with a >75% DA control [15 patients (57.7%) with complete remission], and one patient (3.8%) with >50–74% control. During the second year, we observed that patients with >75% control remained stable, with some slight dose increments when necessary. Patients with <74% DA control had an increase in seizure or remained unchanged during follow-up. Therefore, after the first year, treatment was effective in 22 patients (88.5%) (Fig. 1).

In conclusion, a more prolonged follow-up showed that patients who achieved satisfactory seizure-control in the first year remained stable for a longer period (2 years). These findings are of remarkable importance if we remember that our group was composed only of children and adolescents with severe and refractory epilepsy, a challenge for treatment in clinical practice.



**Figure 1.** Percentage of drop attacks during 2-year follow-up. *Epilepsia* © ILAE

#### DISCLOSURE

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Sigríde Thomé-Souza  
sigridethome@hotmail.com

Kette D. Valente  
kettevalente@msn.com

Laboratory of Clinical Neurophysiology  
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

#### REFERENCE

Machado VH, Palmieri A, Bastos FA, Rotert R. (2011) Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a 'proof of concept,' open label study. *Epilepsia* 52:1303–1310.

### Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: Reply to Costa et al.

To the Editors:

We read with interest the meta-analysis by Costa et al. (2011) of add-on placebo-controlled trials of new antiepileptic drugs (AEDs) in refractory partial epilepsy. Although we agree that the differences observed are of "relatively small magnitude to allow a definite conclusion about which new AED(s) has superior effective-

**Anexo 2 - Eficácia no controle dos *drop attacks***

<b>Paciente</b>	<b>15 dias</b>	<b>1 mês</b>	<b>1,5 meses</b>	<b>2 meses</b>	<b>3 meses</b>	<b>4 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>18 meses</b>	<b>48 meses</b>
1	10%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	<b>100%</b>	100%
2	20%	20%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
3	50%	20%	75%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%
4	75%	100%	100%	90%	90%	100%	90%	90%	90%	90%
9	75%	75%	75%	75%	50%	50%	0%	0%	0%	0%
14	75%	50%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
17	90%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95%
20	80%	90%	100%	90%	100%	100%	90%	100%	100%	100%
21	50%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	100%	100%	100%
22	50%	80%	90%	90%	90%	80%	0%	90%	90%	90%
23	50%	40%	30%	60%	75%	100%	75%	100%	100%	100%
24	60%	60%	70%	85%	95%	95%	70%	75%	75%	75%
25	50%	100%	80%	90%	90%	100%	80%	60%	100%	100%
26	50%	100%	50%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
27	100%	100%	100%	100%	75%	100%	100%	75%	80%	100%
29	50%	0%	0%	50%	50%	50%	0%	0%	0%	0%
30	75%	80%	80%	100%	100%	100%	75%	75%	75%	75%
32	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	100%	100%	100%
33	75%	75%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	90%	90%
36	80%	90%	100%	90%	95%	100%	100%	100%	100%	100%

