

LILIANA SOF IA MARTINS TEIXEIRA

**CONTRIBUIÇÃO DO TRATAMENTO COM FÁRMACOS
ANTIEPILÉTICOS PARA O DECLÍNIO COGNITIVO NA
EPILEPSIA**

ORIENTADORA MARISA HELENA FONSECA NICOLAI

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE**

**LISBOA
2015**

LILIANA SOFIA MARTINS TEIXEIRA

**CONTRIBUIÇÃO DO TRATAMENTO COM FÁRMACOS
ANTIEPILÉTICOS PARA O DECLÍNIO COGNITIVO NA
EPILEPSIA**

Dissertação apresentada para obtenção do
Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas
no curso de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas conferido pela Universidade
Lusófona Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Professora Doutora Marisa
Helena Fonseca Nicolai

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE**

**LISBOA
2015**

Resumo

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais graves e prevalentes que afeta todas as idades. É um distúrbio anormal da atividade elétrica do cérebro, caracterizado pela ocorrência de convulsões intermitentes, imprevisíveis de forma repetitiva. As suas crises epiléticas são classificadas de acordo com a classificação adotada pela Liga Internacional Contra Epilepsia (LICE). O tratamento ideal visa o controlo completo das crises sem ocorrência de efeitos secundários por parte dos antiepiléticos. Os fármacos antiepiléticos caracterizam-se por atuarem nos neurónios, em quatro locais específicos: nos neurónios que são, canais de sódio, cálcio, potássio e sobre os neurotransmissores do GABA (ácido gama-aminobutírico).

Ao longo deste trabalho é possível observar a evolução dos fármacos antiepiléticos usados no tratamento da epilepsia. Sendo um dos problemas do seu tratamento, o aparecimento de doentes resistentes à terapêutica, que desenvolvem as designadas crises refratárias, que comprometem o estilo de vida do doente, aumentando do risco de morte súbita.

A elaboração desta dissertação remete para um trabalho de revisão bibliográfica, que visa compreender a etiologia da epilepsia, bem como as medidas farmacológicas usadas no seu tratamento, abordando, deste modo, a importância do tratamento farmacológico, bem como alguns dos problemas associados ao aparecimento das crises refratárias.

Palavras-chave: Epilepsia, Fármacos Antiepiléticos, Crises epiléticas, Mecanismo de ação Antiepiléticos, Epilepsia Refratária.

Abstract

Epilepsy is one of the most serious and prevalent neurological disease that affects all ages. It is a disorder of anormal electrical activity of the brain, characterized by the occurrence of intermittent seizures, unpredictable repetitively. His seizures are classified according to the classification adopted by the International League Against Epilepsy. Your ideal treatment is aimed at the complete seizure control without occurrence of side effects from the antiepileptic. Antiepileptic drugs are characterized by acting in four specific sites on neurons: sodium channels, calcium, potassium and neurotransmitters on gamma-aminobutyric acid (GABA). Throughout this paper it is possible to observe the evolution of antiepileptic drugs used to treat epilepsy. As one of its treatment problems, the emergence of resistant patients to therapy, developing the so-called refractory seizures that compromise the patient's lifestyle and increase the risk of sudden death.

The preparation of this work refers to a work literature review. That aims to understand the etiology of epilepsy and the pharmacological mediated used in its treatment. Thereby addressing the importance of drug therapy as well as some of the problems associated with the development of refractory seizures.

Keywords: Epilepsy, antiepileptics drugs, epileptic seizures, antiepileptics Mechanism of Action, Epilepsy Refractory.

Abreviaturas, siglas e símbolos

$\alpha 2$ - δ – Alfa2-delta

AE – Antiepilético

CBZ – Carbamazepina

EEG – Electroencefalograma

ETH – Etossuximida

EMA – European Medicines Agency

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês *Food and Drug Administration*)

GABA – Ácido gama-aminobutírico (do inglês *Gamma-AminoButyric Acid*)

GBP – Gabapentina

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde
I.P

IV – Intravenoso

LICE – Liga Internacional Contra Epilepsia

LTG – Lamotrigina

LVT – Levetiracetam

OXC – Oxcarbazepina

PB – Fenobarbital

PGB – Pregabalina

PHT – Fenitoína

PRM – Primidona

RCM – Resumo das Características Medicamentosas

RFN – Rufinamida

SNC – Sistema Nervoso Central

sv2a – Proteína 2 a da vesícula sináptica

TPM – Topiramato

VPA – Ácido Valpróico

VGB – Vigabatrina

ZNS – Zonisamida

Índice

1. Introdução	7
2.Epidemiologia	8
3.Fisiopatologia	9
4.Crises epiléticas	15
4.1. Crises focais (parciais)	15
4.1.1.Crises com sinais motores	16
4.1.2.Crises com sinais somatossensorial ou sensoriais	16
4.1.3.Crises com sinais autonómicos	16
4.1.4.Crises com sinais psíquicos	16
4.2. Crises generalizadas	17
4.3 Crises desconhecidas (não classificadas)	18
5. Síndromes Epiléticos	19
6.Diagnóstico	20
7.Abordagem Terapêutica	23
8.Fármacos Antiepiléticos	24
9. Escolha dos Fármacos Antiepiléticos	46
10.Efeitos adversos dos Fármacos Antiepiléticos	47
11. Crises Epiléticas Refratárias	50
12. Descontinuação dos Fármacos Antiepiléticos	53
13. Conclusão	55
Bibliografia	56

Índice de figuras

Figura 1. Esquema representativo da abertura e fecho de um canal iónico dependentes da diferença de potencial elétrico. Representação dos quatro estados envolvidos na geração de um potencial de ação: (A) Repouso, (B) Despolarização, (C) Repolarização, (D) Hiperpolarização (Sirven, Noe, Hoerth & Dratzkowski, 2012, p.882).	10
Figura 2. Representação dos locais de ação dos fármacos antiepiléticos (Sirven et al., 2012, p.881).	25
Figura 3. Estrutura química do AE Primidona (Goodman & Gilman,2003, p.399).	27
Figura 4. Estrutura química do AE Fenitoína (Goodman & Gilman,2003, p.396).	29
Figura 5. Estrutura química do AE Carbamazepina (Goodman & Gilman,2003, p.396).	30
Figura 6. Estrutura química do AE Felbamato (Goodman & Gilman,2003, p.406).	31
Figura 7. Estrutura química do AE Lamotrigina (Goodman & Gilman, 2003, p.405).	31
Figura 8. Estrutura química do AE Rufinamida (Goodman & Gilman, 2003, p.403).	33
Figura 9. Estrutura química do AE Lacosamida (Goodman & Gilman, 2012, p.602).	34
Figura 10. Estrutura química do AE Etossumida (Goodman & Gilman,2003, p.401).	36
Figura 11. Estrutura química do AE Gabapentina (Goodman & Gilman,2003, p.403).	37
Figura 12. Estrutura química do AE Pregabalina (Goodman & Gilman, 2012, p.599).	38
Figura 13. Estrutura química do AE Tiagabina (Goodman & Gilman,2003, p.406.)	39
Figura 14. Estrutura química do AE Vigabatrina (Goodman & Gilman,2012, p.603).	40
Figura 15. Estrutura química do AE Ácido valpróico (Goodman & Gilman,2003, p.402).	41
Figura 16. Estrutura química do AE Topiramato (Goodman & Gilman,2003, p.407).	42
Figura 17. Estrutura química do AE Ácido valpróico (Goodman & Gilman,2003, p.407).	43
Figura 18. Estrutura química do AE Levetiracetam (Goodman & Gilman,2003, p.406).	45

1. Introdução

A definição de epilepsia foi sofrendo reformulações ao longo dos últimos séculos, durante os quais lhe foram atribuindo significados distintos. A sua evolução histórica, referenciada desde a antiguidade, remete-nos a dizer que se trata de uma doença, possivelmente tão antiga quanto a espécie humana (Alves, Luzeiro & Pimentel, 2007, p.11).

Foi o povo grego o criador do termo epilepsia, a que chamaram de “a doença sagrada” que resultaria da comunicação das sacerdotisas com os deuses, quando estas proferiam os seus oráculos no meio de convulsões. Os romanos caracterizaram-na como um sinal de mau agouro. Passando a ser vista, durante a idade média, como uma doença contagiosa, evoluindo para doença de causas “morais” na idade Moderna. No século XIX, passa a ser considerada como doença degenerativa hereditária, conceito que perseverou até início do século XX (Alves et al., 2007, p.11; Albuquerque, 1987, p.35).

Hoje em dia, a epilepsia, é definida como uma doença neurológica, que se caracteriza pela repetição espontânea, imprevisível de convulsões intermitentes, que são consequência clínica de uma descarga anormal e excessiva de um conjunto de neurónios, as células do sistema nervoso, que indica sinal de lesão do sistema nervoso central (Alves et. al., 2007, p.21; Albuquerque, 1987, p.36).

Com a elaboração desta dissertação, pretende compreender-se o motivo deste distúrbio neurológico, responsável muitas das vezes pelo desenvolvimento de incapacidades psicossociais, ferimentos resultantes de crises convulsivas, depressão e aumento da mortalidade. Pretende ainda perceber-se qual o contributo dos fármacos antiepiléticos (AE) no tratamento da epilepsia, assim como a forma de solucionar o tratamento de crises refratárias, que são crises difíceis de controlar. Pelo facto de se tratar de uma doença que afeta a qualidade de vida do doente, diminuído a esperança média de vida, torna-se incontestável o seu conhecimento profundo assim como a urgente necessidade de tratamento, que pressupõe o correto conhecimento dos fármacos antiepiléticos, de modo a tornar possível a avaliação do risco-benefício do seu tratamento. Assim sendo, esta dissertação assume um carácter de revisão bibliográfica.

De modo a tornar o desenvolvimento do tema proposto viável, esta dissertação irá ser dividida em treze capítulos, constituído a introdução o primeiro. O segundo capítulo integra a epidemiologia que procura abordar questões relacionadas

com a incidência da epilepsia a nível global e no nosso país. O terceiro capítulo destina-se à compreensão dos mecanismos orgânicos e fisiológicos que se encontram na base da sua etiologia. O quarto e o quinto são capítulos onde se pretende compreender a definição de epilepsia, assim como a sua classificação adotada pela Liga Internacional Contra Epilepsia (LICE). Os meios de diagnóstico, assim como os aspetos a ter em conta antes do início do tratamento são descritos respetivamente nos capítulos seis e sete. Sendo a descrição detalhada dos fármacos antiepiléticos, como a sua utilização, mecanismos de ação e perfil farmacocinético utilizados no tratamento da epilepsia encontram-se no capítulo oito. Numa tentativa de se perceber o motivo da escolha dos fármacos antiepiléticos foi criado o capítulo nove, seguindo-se o capítulo dez com um resumo das reações adversas mais preocupantes dos respetivos fármacos. O facto de nem todas as epilepsias serem de possível controlo necessitando de medidas alternativas, desenvolveu a criação do capítulo onze. O doze irá descrever a possível descontinuação dos fármacos AE. Sendo o último capítulo, treze, onde se encontra a conclusão deste trabalho.

2.Epidemiologia

A epilepsia representa uma importante questão de saúde a nível global. Numa estimativa realizada, mais de 70 milhões de pessoas no mundo sofrem de epilepsia, a maioria das quais permanecem sem tratamento. Para melhorar os serviços de cuidados da epilepsia, os países mais desenvolvidos adotaram *guidelines* nacionais. Estes parâmetros visam facilitar uma redução do tempo sem tratamento e melhorar a qualidade dos cuidados de epilepsia. No entanto, barreiras socioculturais e financeiras impedem, por vezes, a implementação destas *guidelines* em todos os serviços de saúde. Por outro lado, as próprias barreiras por parte do paciente ou do profissional de saúde condicionam a sua implementação. A sua implementação poderia resultar numa diminuição do impacto da epilepsia a nível mundial. Países pouco desenvolvidos, geralmente, não têm experiência neurológica suficiente ou advocacia para o desenvolvimento e implementação das *guidelines* de cuidados de epilepsia (Katchanov & Birbeck, 2012, p.1-5).

Os estudos epidemiológicos da epilepsia confrontam-se com várias limitações relacionadas com dificuldades de diagnóstico e falta de um marcador simples e eficaz para identificar a doença. Estes fatores aumentam a dificuldade no estabelecimento de valores de prevalência, incidência e mortalidade, no que diz respeito à epilepsia (Alves et al., 2007, p.21; Albuquerque, 1987, p.36).

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais grave e prevalente, que afeta todas as idades, mas com mais incidência nas crianças (primeiro ano de vida), adultos jovens (20-30 anos) e idosos (idade superior a 65 anos), sendo mais comum no sexo masculino e nos níveis socioeconómico mais desfavorável. Provavelmente fatores relativos a nutrição infantil, exposição a doenças infantis e cuidados perinatais tenham um papel determinante no aumento da prevalência assinalada (Albuquerque, 1987, p.36; Padilha et al., 2001, p.181).

No que diz respeito a incidência da epilepsia em Portugal, a única referência encontrada foi através de uma revisão bibliografia que referencia que “segundo a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, em Portugal existem 40 a 70 mil pessoas com epilepsia” (Padilha et al., 2001, p.82).

3.Fisiopatologia

A epilepsia manifesta-se sob a forma de crises intermitentes durante as quais a atividade do cérebro se encontra temporariamente comprometida. A atividade de certas redes neuronais sofre alterações paroxísticas, resultando num processo patofisiológico denominado de epileptogénese. As suas manifestações sintomatológicas dependem de áreas cerebrais aonde as redes neuronais estão situadas. Uma rede neuronal é um sistema complexo em que vários tipos de populações de células (neurónios) se encontram ligados por conexões sinápticas (Alves et al., 2007, p.27).

As crises podem ser definidas como breves mudanças comportamentais, causadas por simultâneas descargas rítmicas anormais das conexões neuronais no cérebro, que podem envolver um sistema específico do cérebro ou ter início numa área e evoluir para múltiplos circuitos corticais e subcorticais (Paredes, 2008, p.96).

O termo epilepsia refere-se a um distúrbio da função cerebral caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de convulsão, que refere uma breve alteração de comportamento causada pela ativação desordenada, sincrónica e rítmica de grupos de neurónios cerebrais (Goodman & Gilman, 2003, p.391).

As convulsões têm origem no córtex cerebral e não noutras estruturas do sistema nervoso central (SNC). A sua etiologia resulta, geralmente, de lesões no córtex, como um tumor, uma malformação de desenvolvimento, uma lesão por trauma ou acidente vascular, entre outras (Goodman & Gilman, 2003, p.391).

Desta forma, e de acordo com a bibliografia consultada, a epilepsia pode resultar de um conjunto de mudanças no cérebro, que afetam a liberação e transporte dos neurotransmissores, as propriedades dos canais iônicos e dos recetores, a regulação do gene de expressão, a reorganização sináptica e a atividade dos astrócitos (Paredes, 2008, p.96; Goodman & Gilman, 2003, p.391).

No organismo humano, existem dois tipos de canais iônicos que são responsáveis pela atividade inibitória e excitatória. Os inibitórios são dependentes da diferença de potencial elétrico, os de sódio e cálcio, a sua função é despolarizar a membrana da célula, através do potencial de ação, ver Figura 1. Os canais de potássio funcionam impedindo a despolarização da membrana. Os canais dependentes da diferença de potencial elétrico são ativados pela mudança de potencial da membrana, que consequentemente alteram a conformação da membrana, o que permite a passagem dos iões de forma seletiva pelos poros da membrana. (Paredes, 2008, p.96; White & Rho, 2010, p.29).

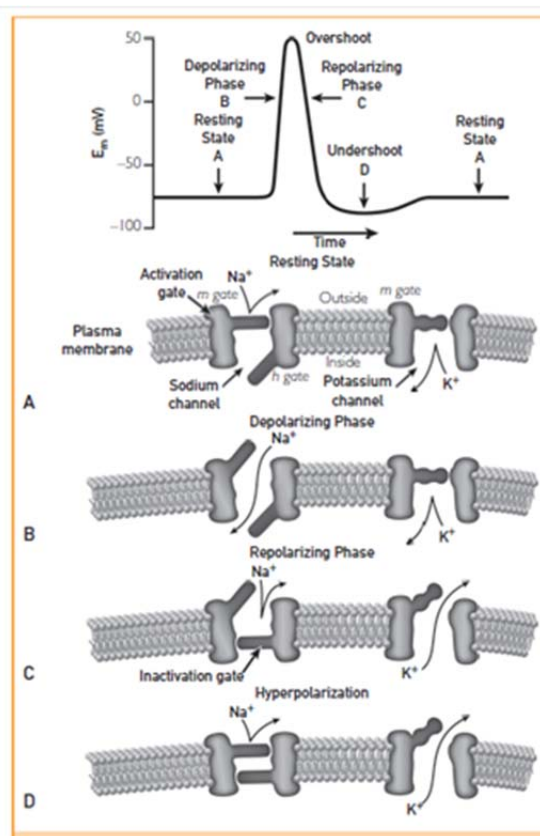


Figura 1. Esquema representativo da abertura e fecho de um canal iônico dependentes da diferença de potencial elétrico. Representação dos quatro estados envolvidos na geração de um potencial de ação: (A) Repouso, (B) Despolarização, (C) Repolarização, (D) Hiperpolarização (Sirven, Noe, Hoerth & Dratzowski, 2012, p.882).

Alterações na condutância dos iões de sódio, potássio e cálcio, através dos canais iónicos, têm sido referidos como mecanismo envolvidos na epileptogénese. Uma anormalidade na condutância do ião potássio ou um defeito nos canais de cálcio sensíveis a diferença de potencial elétrico podem resultar numa instabilidade da membrana neuronal e numa crise epilética. O aumento na concentração de iões sódio ou cálcio é responsável pela despolarização da membrana e uma consequente hiperexcitabilidade. Já uma redução na condutância do potássio provoca uma redução da repolarização com uma consequente hiperpolarização (Paredes, 2008, p.96; White & Rho, 2010, p.43, 85,109).

A abertura dos canais de sódio desencadeada por despolarização na membrana axónica de um neurónio é necessária para desencadear um potencial de ação. Após abertura, os canais fecham-se espontaneamente, processo denominado por inativação. Durante a inativação, ocorre um período refratário, durante o qual não é possível desencadear outro potencial de ação, permanecendo a célula no estado de repouso. Na recuperação da inativação, os canais de sódio são novamente ativados para participar noutro potencial de ação, desencadeado pela abertura dos seus canais. Alguns fármacos antiepiléticos atuam nos canais de sódio, prolongando a inativação, reduzindo assim a capacidade dos neurónios gerarem um novo potencial de ação, permanecendo durante mais tempo no estado inativo (Goodman & Gilman, 2003, p.394).

A atividade neuronal normal depende do funcionamento normal dos neurotransmissores excitatórios, como por exemplo, o glutamato, o aspartato, a acetilcolina, a histamina, as hormonas esteróides e inibitórias, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a dopamina, requerendo ainda um aporte adequado de glucose, oxigénio, sódio, potássio, cálcio, aminoácidos, de um pH normalizado e de uma função recetora normal (Wells, Dipiro, Schwinghammer & Hamilton, 2006, p. 535).

A maioria dos fármacos AE atuais é desenvolvida para modificar neurotransmissores excitatórios e inibitórios através dos efeitos sobre os canais iónicos dependentes da diferença de potencial elétrico, recetores GABA e neurotransmissores excitatórios (Paredes, 2008, p.96; White & Rho, 2010, p.131-132).

Investigações clínicas recentes têm-se concentrado no estudo de uma larga variedade de proteínas intracelular, que de alguma forma interagem com os canais iónicos e seus recetores. A maioria destas proteínas encontra-se na zona pós-sináptica e são exemplos as calcineurinas (CAN) e as proteínas quinases (ou cinases) (Paredes, 2008, p.96).

Vários dados sugerem que uma sequência de eventos podem estar envolvidos na resposta a longo prazo de um neurónio pós-sináptico, como o aumento da atividade excitatória nos neurónios pré-sináptica, o efeito de cálcio, a ativação da proteína fosfatase e cinase, fosforilação e desfosforilação dos recetores, canais iónicos e outras proteínas, alteração do citoesqueleto, mobilização de recetor e canais iónicos e, finalmente, as mudanças a longo prazo na excitabilidade pós-sináptica (Paredes, 2008, p.96).

Se isto reflete a principal sequência fisiológica, bioquímica e morfológicas envolvida na normal função da rede neuronal é possível que as alterações bioquímicas ou morfológicas em qualquer uma destas etapas possam originar consequências patológicas (Paredes, 2008, p.96).

Por exemplo, a mobilidade desregulada causada por alterações na composição da subunidade do recetor, proteínas quinases ou proteínas do citoesqueleto podem estar envolvidas na hiperexcitabilidade levando a crises epiléticas (Paredes, 2008, p.97).

A CAN, também conhecida como proteína fosfatase 2B, é uma fosfatase dependente de cálcio e da proteína fosfatase calmodulina, que existe em grandes quantidades no tecido neuronal. A desfosforilação mediada pelas CAN é um importante factor de modulação em muitos processos celulares, incluindo o desenvolvimento da aprendizagem e memória, regulação da plasticidade neuronal e indução da apoptose (Paredes, 2008, p.97).

A atividade enzimática da CAN tem sido relacionada com crises epiléticas em diversos modelos animais. O aumento do cálcio intracelular associado ao estado epilético pode ser responsável pela ativação da enzima CAN acima do seu nível fisiológico normal, porque o estado epilético induz uma perda de função da bomba Mg^{2+}/Ca^{2+} ATPase do retículo endoplasmático. Esta enzima capta os iões cálcio para os microssomas do retículo endoplasmático liso, proporcionando um mecanismo de elevada afinidade para a regulação intracelular da concentração destes iões. Após a crise epilética a absorção de cálcio mediada pelas ATPase nos microssomas torna-se menos eficiente, o que poderá resultar numa concentração de cálcio, em repouso, superior ao normal, afetando assim o aumento da fosforilação por CAN induzida pelo estado epilético (Paredes, 2008, p.97).

Um importante mecanismo mediado pela CAN é a modulação dos recetores GABA_A. Os recetores GABA_A são os recetores mais importantes responsáveis pela rápida resposta inibitória no tecido neuronal e desempenham um papel importante na prevenção da hiperexcitabilidade neuronal associada à epilepsia. Além disso, a CAN

pode desempenhar um papel na regulação das alterações a longo prazo que levam a epileptogénese (Paredes, 2008, p.97; White & Rho, 2010, p.59).

Os inibidores do CAN podem potenciar a transmissão GABAérgica, aumentando desta forma o limiar para a convulsão, sendo mais difícil esta acontecer. Mas, quando uma excessiva atividade excitatória induz um aumento da entrada de iões de cálcio, a CAN poderá também estar envolvida na ativação, a longo prazo, de mecanismos moleculares na célula que conduzem a uma sustentada atividade excitatória recorrente, o que pode induzir convulsões espontâneas (Paredes, 2008, p.97).

A distinção entre transmissão sináptica e extra-sináptica é uma propriedade geral de aminoácidos e outros sistemas de neurotransmissores no cérebro de mamíferos. Tem sido evidente, nos últimos anos, que os recetores do glutamato, GABA e glicina, têm uma localização na zona sináptica, bem como nas zonas extra sinápticas. A comunicação extra sináptica aparenta ser tão complexa como a transmissão sináptica, tendo já sido identificado uma variedade de recetores extra sináptico para aminoácidos (Paredes, 2008, p.97).

O estudo bioquímico das interações dos canais iónicos, das vias de transdução relacionadas e muitas outras proteínas pós-sinápticas aparentam ser uma importante forma de compreensão da neuropatologia e neurofarmacologia da epilepsia (Paredes, 2008, p.98).

É provável que alterações na atividade sináptica possam modificar o número, distribuição e composição da subunidade dos recetores aminoácidos extra sinápticos e vice-versa. Alterações na intercomunicação em transmissões sináptica e não-sináptica podem estar envolvidas em várias patologias, incluindo a epilepsia (Paredes, 2008, p.98).

Localização do recetor e enzimas aparenta ser um fator decisivo para a transmissão de mensagens neurais entre neurónios, e é provável que alterações na localização de recetores possam estar envolvidas na plasticidade neuronal associada à aprendizagem e em algumas doenças cerebrais, incluindo as epilepsias (Paredes, 2008, p.98).

A componente genética constitui outro possível factor para a etiologia da epilepsia, contribuindo para uma grande diversidade de epilepsias humanas. Os genes mutantes foram identificados em epilepsias humanas sintomáticas, nas quais a epilepsia parece resultar de uma doença neurodegenerativa profunda. Todavia, muitos desses doentes são neurologicamente normais. Foram identificados genes mutantes, em algumas formas de epilepsia humana, em que cada gene mutante codifica um

canal iónico controlado pela diferença de potencial elétrico ou por um neurotransmissor (Goodman & Gilman, 2003, p.395).

A maioria dos doentes epiléticos não tem antecedentes familiares, o que pressupõem que a maioria das epilepsias é geneticamente complexa. Consequentemente, os genes associados às epilepsias mais comuns são ainda pouco conhecidos, o que sugere a necessidade de novos estudos nesta vertente genética (Alves et al., 2007, p.81).

As epilepsias, do ponto de vista genético, podem ser reunidas em três grupos, de acordo com o seu padrão de transmissão, relacionado com a localização da mutação, no *locus* e o número de genes mutados responsáveis pela expressão fenotípica (Alves et al., 2007, p.81). Como exemplo de epilepsias de origem genética temos:

- A epilepsia generalizada com convulsões febris (GEFS+), que se deve a uma mutação pontual na subunidade β de um canal de sódio de diferença de potencial elétrico dependente, no qual o seu fenótipo parece possuir um defeito de inativação, é caracterizada por múltiplas crises febris em crianças, em combinação com crises não febris, que podem continuar para além dos 6 anos (Alves et al., 2007, p.87; Goodman & Gilman, 2003, p.395).
- Duas formas de convulsões neonatais familiares benignas são causadas por mutações em dois novos genes (KCNQ2 e o KCNQ3), ambos relacionados com os canais de potássio (Alves et al., 2007, p.8; Goodman & Gilman, 2003, p.395).
- A epilepsia noturna do lobo frontal, autossómica dominante, na qual foi identificada o gene mutante (CHRNA4) que codifica a subunidade $\alpha 4$ do recetor colinérgico muscarínico (Alves et al., 2007, p.88-89; Goodman & Gilman, 2003, p.395).
- A epilepsia mioclónica juvenil autossómica dominante, em que foi descrita uma mutação (A322D) num outro recetor GABA_A. Os indivíduos afetados manifestam crises mioclónicas e tónico-clónicas generalizadas traduzidas no eletroencefalograma (EEG) (Alves et al., 2007, p.89).

Estas alterações genéticas sugerem novos alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos AE, atuando através de novos mecanismos. Estes dados sugerem a possibilidade de serem identificados muitos outros genes de epilepsia nos próximos anos (Goodman & Gilman, 2003, p.395).

4. Crises epiléticas

Epilepsia é o nome dado a um distúrbio do cérebro, predominantemente caracterizado pela interrupção imprevisível e recorrente da função normal do cérebro, que origina as famosas crises epiléticas. Esta doença não se trata de uma entidade singular, mas de uma variedade de distúrbios que refletem uma disfunção cerebral que pode resultar de uma variedade de causas (Fisher et al., 2005, p.470). No artigo de revisão consultado é feita a distinção entre epilepsia e crises epiléticas do seguinte modo:

- Epilepsia – distúrbio do cérebro caracterizado por uma excessiva predisposição para criar crises epiléticas (Fisher et al., 2005, p.471).
- Crise epilética – ocorrência transitória de sinais/sintomas resultantes da excessiva atividade anormal do cérebro (Fisher et al., 2005, p.471).

Segundo Fisher e colegas a definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma convulsão/crise, a presença de uma alteração que seja duradora de modo aumentar a probabilidade de crises futuras e associação de distúrbios neurológicos, cognitivos, psicológicos e sociais (Fisher et al., 2005, p.471).

A epilepsia é constituída por crises epiléticas, como referido anteriormente, e o mesmo tipo de epilepsia pode ter várias crises epiléticas. As crises epiléticas podem ser designadas por crises “não epiléticas” quando ocorrem num cérebro normal, resultante de tratamentos como o eletrochoque, ou do uso de convulsivantes químicos, ou crises “epiléticas” quando ocorrem sem um estímulo evidente (Goodman & Gilman, 2003, p.391).

Desta forma, as crises epiléticas são classificadas, de acordo com as Classificações Internacionais (1981) adotados pela Liga Internacional contra Epilepsia em: crises focais (com sinais motores, sensoriais, autonómicos e psíquicos), generalizadas e desconhecidas.

4.1. Crises focais (parciais)

São crises que se caracterizam quando apenas um hemisfério se encontra comprometido, ou por outras palavras, a sintomatologia que o doente apresenta apenas atinge uma área restrita do córtex, podendo ser parcial simples, complexa ou generalizada. As crises parciais simples e complexas distinguem-se pela presença ou perturbação de um estado de completa consciência (Albuquerque, 1987, p.42; Padilha

et al., 2001, p.184; Pais, 2012,p.1). A maioria das crises parciais complexas tem origem no lobo temporal (Goodman & Gilman, 2003, p.391).

As crises focais podem apresentar-se de modo diferente, com sinais motores, somatosensitivos ou sensoriais, autonómicos ou psíquicos (Alves et al., 2007, p.112).

4.1.1.Crises com sinais motores

Neste tipo de crise o doente permanece consciente durante a ocorrência, tornando possível alertar os que o rodeiam, evitando acidentes posteriores. Estas crises podem ser acompanhadas de contrações e relaxamentos musculares rápidos, também designados por clónicos, de um membro ou da hemiface ou versivas da cabeça ou do tronco (Alves et al., 2007, p.112; Padilha et al., 2001, p.190).

4.1.2.Crises com sinais somatossensorial ou sensoriais

Estas crises surgem na área do córtex relacionada com a função sensitiva e são descritas pelos doentes como alterações visuais, fenómenos alucinatorios visuais, auditivas, olfativos, como odores desagradáveis, gustativas, que podem ser agradáveis ou de gosto detestável e vertiginosos, sensação de queda no espaço, flutuação. Podendo evoluir para outras crises (Alves et al., 2007, p.112; Padilha et al., 2001, p.190).

4.1.3.Crises com sinais autonómicos

Nestas crises, o doente refere sensação de vômito, palidez, rubor, sudação, proliferação, dilatação pupilar e incontinência (Alves et al., 2007, p.112; Padilha et al., 2001, p.190).

4.1.4.Crises com sinais psíquicos

Nestas crises o doente referencia sinais como o medo, raiva, estados crepusculares, sensações de “*déjà vu*” ou de “*déjà vécu*” (crises psíquicas), o que as torna difíceis de distinguir de fenómenos psiquiátricos. São crises em que ocorre o comprometimento da consciência (Alves et al., 2007, p.112; Padilha et al., 2001, p.190).

De uma forma geral podemos concluir que um doente com crises parciais pode apresentar um comportamento adequado ou desajustado da realidade, não percebendo o que se passa consigo nem ao seu redor não memorizando o momento. (Alves et al., 2007, p.112).

4.2. Crises generalizadas

São crises em que ambos os hemisférios se encontram comprometidos, afetando o normal funcionamento da consciência. Estas podem ser classificadas em, ausência (típicas, atípicas), tónico-clónicas, tónicas, clónicas, atónicas e mioclónicas (Albuquerque, 1987, p.45; Padilha et al., 2001, p.192; Pais, 2012, p.1).

A crise de ausência, também conhecida por pequeno mal, é uma crise não convulsiva, caracterizada por um início e final súbito, em que ocorre uma interrupção da atividade em curso, um olhar parado e, por vezes, ocorre uma pequena rotação dos olhos, para cima. Neste tipo de crise o doente interrompe a sua atividade e permanece estagnado. As crises duram poucos segundos e desaparecem tão rapidamente como começaram e, na maioria das vezes, são interrompidas quando se fala com o doente. São crises mais frequentes na infância e adolescência (Alves et al., 2007, p.113; Padilha et al., 2001, p.192).

A crise tónico-clónica, também conhecida por grande mal, são de todas as mais graves. O doente não pressente a crise, ocorrendo perda de consciência na maioria das vezes, caso o doente refira um aviso ou “aura” é provável que se trate de uma crise focal com generalização secundária (Alves et al., 2007, p.114).

A crise começa com perda de consciência, contração tónica dos músculos, de início súbito e queda brusca, podendo ser acompanhada por um grito, caso atinga os músculos respiratórios do doente. De seguida, o doente fica rígido com reversão do globo ocular, os membros são sacudidos e estendidos e a mandíbula contraída. Nesta fase pode haver paragem respiratória e o doente fica cianosado, podendo morder a língua e perder urina involuntariamente. Este estado tem uma duração de 10 a 30 segundos, sendo seguido do estado clónico, em que aparecem movimentos convulsivos dos membros superiores e inferiores, mandíbula e músculos faciais. A respiração é acompanhada de ruído e a saliva, que cai pela boca, pode vir acompanhada de sangue, caso o doente se tenha mordido. No final, a respiração profunda é retomada e todos os músculos relaxam, permanecendo o doente inconsciente, num período de tempo variável (Alves et al., 2007, p.114; Padilha et al., 2001, p.194).

A crise tónica caracteriza-se por uma contração muscular rápida e violenta, fixando os membros numa posição algo tensa, podendo envolver todo o corpo. A face fica desfigurada, a cor da pele torna-se pálida, depois ruborizada e termina cianosada, resultado da paragem dos movimentos respiratórios (Padilha et al., 2001, p.193).

A crise clónica caracteriza-se por movimentos de flexão e estiramento dos membros de forma repetida e rítmica os chamados estremecimentos clónicos (Alves et al., 2007, p.114; Padilha et al., 2001, p.193).

A crise atónicas surge em doentes com graves alterações neurológicas e pode ocorrer com uma diminuição súbita do tónus que pode ser fragmentária, conduzindo à queda da cabeça, com relaxamento da maxila, à queda de um membro ou à perda total do tónus muscular provocando a queda. A consciência quando atingida é por um período muito breve (Alves et al., 2007, p.114; Padilha et al., 2001, p.194).

As crises mioclónicas são crises súbitas, breves e idênticas às contrações provocadas por choque elétrico, podem ser generalizadas ou limitadas à face, ao tronco e a uma ou mais extremidades ou músculos. Ocorrem frequentemente por volta do acordar ou adormecer e podem ser agravadas por movimentos involuntários (Alves et al., 2007, p.113; Padilha et al., 2001, p.193).

As formas mais frequentes de crises generalizadas são as crises tónico-clónica e a de ausência (Albuquerque, 1987, p.45).

4.3 Crises desconhecidas (não classificadas)

Existem algumas crises que por falta de informação, dados clínicos ou eletroencefalográficos não se podem caracterizar como focais ou generalizadas ou ambas e habitualmente são visíveis nas crises de crianças que sofrem de lesões cerebrais (Albuquerque, 1987, p.48; Pais, 2012, p.1).

O EEG representa uma ferramenta complementar na classificação das crises, permite muitas vezes a sua diferenciação, uma vez, que as crises parciais têm descargas focais, enquanto as generalizadas apresentam apenas descargas generalizadas (Alves et al., 2007, p.111).

5. Síndromes Epiléticas

A LICE para além da adoção da classificação internacional das crises, também adotou a classificação de síndromes epiléticas (1989), que se referem a um conjunto de sintomas que frequentemente ocorrem em simultâneo e compreendem o tipo de convulsão, a etiologia, a idade do início dos sintomas e entre outros fatores. A classificação desta doença não representa tarefa fácil e a junção destas classificações visa simplificar a classificação e respetivo diagnóstico (Alves et al., 2007, p.114).

Em 2001, a LICE desenvolveu uma nova proposta de classificação das epilepsias e das síndromes epiléticas, na tentativa de melhorar o diagnóstico da situação patológica, visto que a anterior classificação representa de certa forma um sintoma inespecífico de várias doenças. Todavia, antes de descrever a nova proposta de classificação da LICE é de salientar que a classificação de 1989, atrás referida, ainda continua a ser usada, revelando-se por vezes insuficiente quando algumas síndromes não se enquadrem em nenhuma das classificações (Alves et al., 2007, p.114).

Na nova classificação pela LICE, a primeira distinção é baseada no tipo de síndrome, focal ou generalizada (Alves et al., 2007, p.115; Padilha et al., 2001, p.187).

A síndrome epilética focal é descrita como idiopática, em que não se prevê a sua origem, possivelmente genética ou sintomática. Os idiopáticos correspondem a um pequeno número de síndromes específicas que surgem entre os 3 e os 13 anos. As crises têm início focal simples, geralmente motor ou sensitivo com início numa hemiface. São frequentes ao adormecer e podem evoluir para crises tónico-clónicas generalizadas. As epilepsias sintomáticas são as mais frequentes nos adultos e têm na sua origem múltiplas causas identificadas como, vasculares, infecciosas, tumorais, degenerativas, traumáticas, entre outras. Estas, por sua vez, se não tratadas podem evoluir para crises tónico-clónicas (Alves et al., 2007, p.115-116).

A síndrome epilética generalizada, mais comuns na idade pediátrica, são classificados em idiopáticos, com início relacionado com a idade ou em sintomáticos e/ou idiopáticos. As idiopáticas relacionadas com a idade ocorrem em crianças com desenvolvimento normal, mais precisamente sem atraso mental, e são caracterizadas por convulsões benignas neonatais familiares, que constituem um síndrome raro caracterizado por crises generalizadas que ocorrem durante a primeira semana de vida. Nesta classificação ainda são incluídas as epilepsias mioclónica benigna da infância, epilepsia de ausência de infância (pequeno mal) e a epilepsia mioclónica juvenil. Os sintomáticos e/ou idiopáticos consistem numa diversidade de síndromes

clínicos, que têm em comum manifestações clínicas semelhantes. Este tipo de crises ocorre, na maioria das vezes, em crianças com atraso mental. Síndrome de *west* ou espasmos infantis, que pode iniciar-se entre os 4 e os 12 meses. Estas crianças apresentam um desenvolvimento psicomotor normal até ao início do espasmo, começando então a não progredir ou regredir. A síndrome de Lennox-Gastaut que é uma forma grave de epilepsia caracterizada pelo aparecimento na infância de perdas cognitivas e aparecimento de vários tipos de convulsões que são as mais incapacitantes (Alves et al., 2007, p.117; Albuquerque, 1987, p.56).

Nesta nova classificação ainda se encontram as epilepsias indeterminadas quanto à origem focal ou generalizada, que incluem várias síndromes pediátricas cuja natureza não se encontra bem esclarecida e compreende várias epilepsias mioclónicas acompanhadas por um atraso mental. As síndromes especiais correspondem a crises que não ocorrem espontaneamente, mas que são desencadeadas por estímulos específicos. O seu tratamento, ao contrário das anteriores, visa evitar o estímulo que a desencadeia. Neste grupo são incluídos todos os que têm crises isoladas e apresentam um baixo limiar epileptogénico, que não obrigam ao diagnóstico de epilepsia. (Alves et al., 2007, p.118).

6.Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia traduz-se inicialmente num diagnóstico clínico baseado na identificação da crise durante o ato médico ou simplesmente baseado na descrição das crises por parte dos familiares ou acompanhantes que as presenciaram. Esta avaliação clínica só por si apresenta limitações, uma vez, que se encontra dependente da visualização da crise, das manifestações clínicas esporádicas, podendo não ser observadas durante o ato médico, podendo não existir nenhum meio auxiliar de diagnóstico que consiga comprovar a presença de epilepsia ou das suas crises durante o período assintomático. O facto de o médico presenciar a crise, não o viabiliza a sua correta classificação, uma vez, que para determinar se é focal ou generalizada, idiopática ou secundária e a localizar o foco epilético é necessária a realização de exames complementares de diagnóstico nomeadamente laboratoriais, fisiológicos e de neuro-imagiologia (Alves et al., 2007, p.121; Oliveira & Rosando, 2004, p.466).

Por outro lado, é importante deixar claro que só se encontra na presença da epilepsia quando as suas crises têm como origem o SNC e não são resultantes de estados febris, fármacos ou distúrbios metabólicos. O reconhecimento das crises não

epiléticas é um ponto importante, visto possibilitarem a identificação de causas, tratamentos e riscos (Alves, 2006, p.121; Oliveira & Rosando, 2004,p.466).

O diagnóstico da epilepsia é constituído de forma sequencial pelas seguintes fases, que se encontram descritas pela LICE, em:

1.Anamnese - É a fase em que o médico procura perceber quais as circunstâncias que levam ao aparecimento da crise, assim como os possíveis fatores que a podem desencadear recorrendo a questões ao doente ou aos seus familiares, amigos ou meros circunstantes. Nesta fase procura ainda perceber a descrição da crise, nomeadamente se o seu início é súbito ou progressivo assim como a rapidez com que aparece, a sua duração e modo de terminação. A pormenorização de todos estes fatores revela dados importantes para a localização das regiões cerebrais afetadas (Alves et al., 2007, p.121-122).

2.História pregressa e familiar – fornece informação da presença da doença, manifestando-se por perda da consciência e/ou movimentos anormais ou revelar antecedentes familiares (Alves et al., 2007, p.122).

3.Exames gerais e neurológicos – confirmam ou revogam a presença de doenças sistémicas ou cerebrais (Alves et al., 2007, p.122).

4.Exames auxiliares de diagnóstico - como por exemplo o EEG (Alves et al., 2007, p.122).

O EEG é um método arcaico, com cerca de oitenta anos, não invasivo, económico e representa um importante exame complementar de diagnóstico muito utilizado na investigação da epilepsia. Esta utilização só faz sentido, de acordo com um artigo de revisão consultado, se considerarmos que a “epilepsia é um distúrbio de hiperexcitabilidade elétrica do córtex cerebral e o EEG um meio de registo desta hiperatividade” (Oliveira & Rosando, 2004, p.466). Desta forma, é possível concluir que no caso da ocorrência de uma crise epilética, esta deverá apresentar necessariamente tradução no EEG. A sensibilidade deste exame é afetada pela idade do doente, a síndrome epilética, a toma de fármacos, a frequência de crises e o intervalo entre a última crise e o registo. No artigo consultado, os autores procuraram estudar a sua aplicabilidade através do estudos de sensibilidade e especificidade, concluindo que o EEG apresenta uma sensibilidade de 50-55%, podendo chegar a 92% com a repetição dos exames, o recurso a registos do sono e técnicas de ativação (Oliveira & Rosando, 2004, p.466,468).

Os resultados observados num EEG são na maioria dos casos interictal, ou seja, não há registos de crises epiléticas. Segundo Oliveira & Rosando (2004), o que se observa na maioria das vezes, são vários tipos de padrões dos quais se destacam as descargas epileptiformes interictais (IED) que aparentam estar correlacionadas com epilepsia. Correspondem a atividades paroxísticas distintas da eletrogénese de base, apresentam um campo fisiológico, de morfologia abruta ou pontiaguda com polaridade negativa e seguidos de onda lenta.

Quando existem dúvidas se os episódios que o doente refere são ou não de natureza epilética, mesmo após a realização do EEG, visto não apresentar uma sensibilidade e especificidade de 100% e o facto de 8% dos doentes com epilepsia, comprovada clinicamente não apresentarem alterações no EEG, pode ser necessário fazer registos com vídeo-EEG. Estes registos possibilitam a visualização simultânea das crises e das alterações eletroencefalográficas (Oliveira & Rosando, 2004,p.466; Alves, 2006, p. 122).

Os estudos cardíacos são um outro meio auxiliar de diagnóstico, quando o diagnóstico permanece incerto (Alves, 2006, p. 104).

A imagiologia alcançou um papel importante no estudo da epilepsia nas últimas décadas. O estudo cerebral por tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM) permitem estabelecer um diagnóstico muito mais eficaz do substrato patológico de grande parte das síndromes epiléticas e proceder, em determinados casos, a uma intervenção cirúrgica. A TAC e a RM são meios de diagnósticos indispensáveis nas epilepsias não idiopáticas, enquanto nas refratárias a RM é fundamental. O principal objetivo da avaliação imagiológica é a identificação da anomalia subjacente à clinica, de modo a estabelecer o possível prognóstico, a possível necessidade de intervenção cirúrgica e o eventual aconselhamento genérico em alguns casos (Alves et al., 2007, p.147; Alves, 2006, p.104).

Para além da TAC, a imagem por ressonância magnética (IRM) fornece imagens instantâneas da anatomia encefálica. Existem técnicas de imagem metabólica e funcional, representadas pela SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), pela PET (Tomografia por Emissão de Positrões) e pela IRMf (Imagem por Ressonância Magnética funcional) que exploram a função cerebral durante um determinado intervalo de tempo (Alves et al., 2007, p.161; Alves, 2006, p. 104).

7. Abordagem Terapêutica

O primeiro aspeto a ter em conta no início do tratamento da epilepsia é o estabelecimento do correto diagnóstico, da epilepsia e da síndrome epilético ou da crise, seguindo-se a escolha dos fármacos AE. O tratamento da epilepsia é sintomático pelo facto dos fármacos atuarem nos mecanismos desencadeadores das crises, inibindo as convulsões, e não na etiopatogenia das epilepsias (Chang & Bazil, 2010, p.308).

Embora sejam frequentemente denominados por medicamentos AE, estes apenas promovem o tratamento sintomático das convulsões/crises, não sendo nenhum referido como modificador do estado epilético, o que explica o facto de serem classificados, na maioria das vezes, por anticonvulsivantes. O objetivo do tratamento da epilepsia, por meios médicos ou cirúrgicos, é indicado pelos centros de controlo e prevenção de doenças de modo a serem não convulsivo e ausente de efeitos colaterais. Ou seja, deve ser um fármaco que controle completamente as convulsões, e não provoque efeitos colaterais tais como cansaço constante. Para distúrbios convulsivos, mais graves, o princípio permanece o mesmo, assegurar que os efeitos secundários do uso diário dos AE não são piores do que os efeitos das convulsões intermitentes (Chang & Bazil, 2010, p.308).

Os fármacos AE são moléculas estruturalmente independentes, a sua farmacocinética e mecanismos de ação são variados, o que pode estar relacionado com a variedade de efeitos adversos, esquemas de dosagem, que são muito importantes na escolha do fármaco para um paciente em particular. O aumento dos fármacos disponíveis ao longo das últimas décadas, muitos deles com perfil de tolerabilidade melhores, contribui para crises livres de efeitos adversos, uma realidade pouco comum para a maioria dos pacientes (Chang & Bazil, 2010, p.308).

O tratamento tem como objetivo suprimir os ataques, sem comprometer a função mental ou motora, e no caso das crianças, evitar a ocorrência de distúrbios comportamentais que possam levar a dificuldades de aprendizagem (Grahame-Smith, Aronson, 2004, p.340). No fundo é possível afirmar que a decisão, bem como a escolha de AE, se resume ao que é melhor para cada paciente em particular (Chang & Bazil, 2010, p.308).

De modo a minimizar a ocorrência de efeitos secundários, a maioria dos autores defende o início do tratamento recorrendo ao uso de um único fármaco, monoterapia, sendo possível através da cuidada monitorização plasmática. Se as convulsões, não demonstrarem resposta fase ao fármaco escolhido nem forem

controladas em concentrações plasmáticas, a substituição por um segundo fármaco é preferível, segundo vários autores, à associação concomitante de outros fármacos. O tratamento com vários fármacos, politerapia, pode ser necessário com mais de uma forma epilética (Goodman & Gilman, 2003, p.407; Grahame-Smith & Aronson, 2004, p.340).

Pelo facto dos AE apresentarem índice terapêutica baixo, isto é, induzem o seu efeito com pequenas concentrações plasmáticas, a determinação das suas concentrações plasmáticas ou séricas é um fator importante. A determinação da dosagem dos fármacos através das concentrações plasmáticas possibilita a otimização dos AE, no que diz respeito, ao início do tratamento, após os ajustes das doses, no caso de falha terapêutica, controle dos efeitos tóxicos e no tratamento com vários fármacos (Grahame-Smith & Aronson, 2004, p.340; Goodman & Gilman, 2003, p.396). Esta determinação possibilita o ajuste da dose, de forma individualizada, com o objetivo de maximizar a eficácia e minimizar a ocorrência de efeitos adversos, cuja gravidade vai desde um comprometimento mínimo do SNC até a morte por anemia aplásica ou insuficiência hepática (Grahame-Smith & Aronson, 2004, p.339).

8.Fármacos Antiepiléticos

Os fármacos AE são utilizados no tratamento da epilepsia desde 1857, altura em que foi demonstrada a eficácia da utilização do sal brometo de potássio, atualmente fora de uso, por Charles Locock, em mulheres com epilepsia não classificada. Desde então, assistiu-se ao desenvolvimento de novos AE, com novos mecanismo de ação e cada vez mais seguros, em termos de efeitos secundários, contribuindo para uma franca melhoria na abordagem terapêutica desta alteração neurológica altamente incapacitante (Bortolini, Kulak, Borba, Silvado & Boguszewski, 2009, p.795; Guimarães, Moura & Silva, 2001, p.222).

Ao longo da pesquisa bibliográfica consultada foi possível constatar que apesar da evolução notória do tratamento da epilepsia, dado o crescente número de fármacos que surgiram desde 1857 até aos dias de hoje, existe de certa forma uma lacuna referente a sua classificação. Estes fármacos encontram-se agrupados numa única classe, não existindo diferenciação entre eles, com exceção de duas categorias, benzodiazepinas e barbitúricos, que não apresentam como classificação de base a designação de AE, mas que são utilizados no seu tratamento. De modo a facilitar a estruturação do trabalho e a melhor compreensão dos diferentes AE surgiu a ideia de

criar ao longo deste capítulo uma subclassificação para os AE que irá basear-se no seu agrupamento por subclasses de acordo com os mecanismos de ação.

A base de tratamento da epilepsia passa pela intervenção de fármacos em quatro pontos distintos do neurónio que são, os canais de sódio, cálcio, potássio e neurotransmissor GABA (Figura 2), e serão esses os pontos utilizados na criação das subclasses. Ao longo dessa classificação será possível observar que alguns fármacos poderão possuir mais do que um mecanismo de ação, nesses casos serão agrupados numa subclasse que engloba os diferentes locais de ação. Assim como a criação de uma nova subclasse para fármacos com novos mecanismos de ação. No total serão diferenciados em seis subclasses de AE que atuam:

- nos canais iónicos de sódio;
- nos canais iónicos de potássio;
- nos canais iónicos de cálcio;
- melhorando atividade do GABA;
- em mais do que um local de ação.

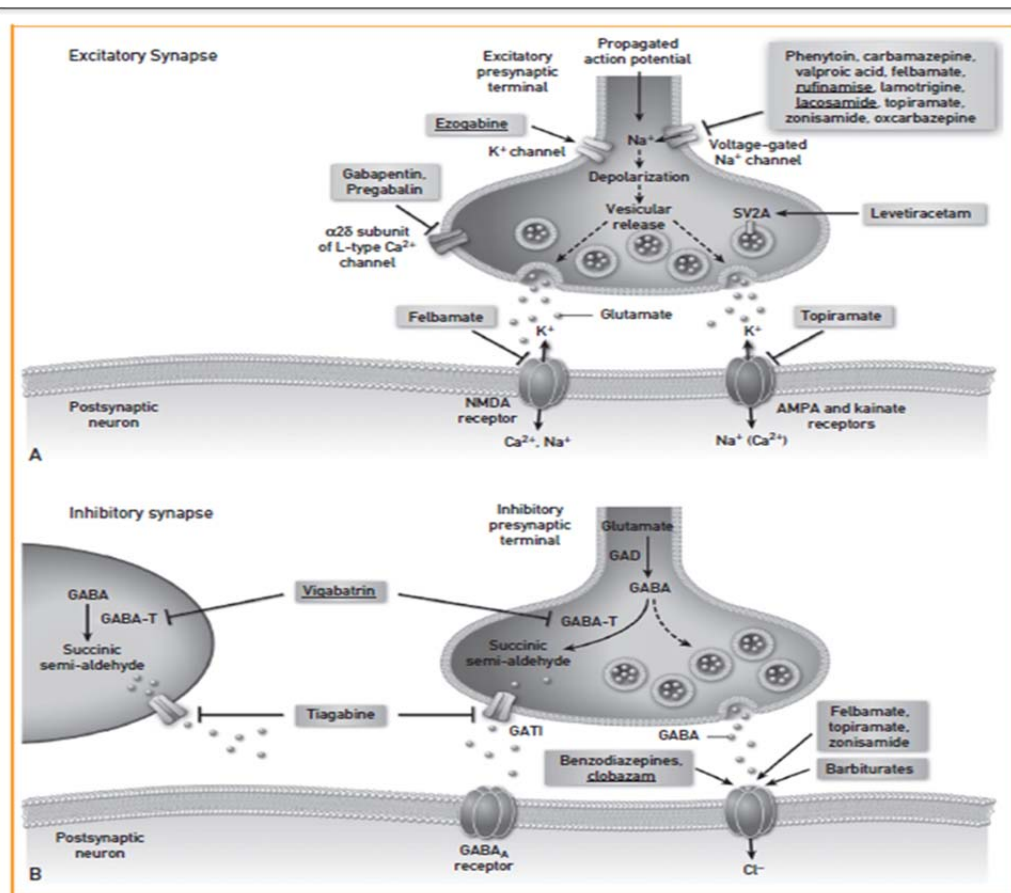


Figura 2. Representação dos locais de ação dos fármacos antiepiléticos (Sirven et al., 2012, p.881).

As benzodiazepinas representam um grupo de fármacos que possuem uma classe própria, são utilizadas frequentemente na prática clínica como fármacos sedativo-ansiolíticos, apresentam também propriedades anticonvulsivas. Deste grupo fazem parte fármacos, como o clonazepam, diazepam e o lorazepam, que se encontram muitas vezes na primeira linha do tratamento de urgências das crises epiléticas (Goodman & Gilman, 2003, p.403; Guimarães, Moura & Silva, 2001, p.230; Sirven et al., 2012, p.886). Estes são fármacos com largo espectro e baixa toxicidade comparativamente a outros AE. Porém o seu uso promove o desenvolvimento de intolerância ao fim de algumas semanas, o que limita a sua utilização no tratamento crónico, assim como o desenvolvimento de sedação (Guimarães, Moura & Silva, 2001, p.230; Sirven et al., 2012, p.886). De todas as benzodiazepinas, o clobazam é o único que contraria estes efeitos, uma vez, que possui uma baixa tendência para produzir sedação e uma menor tendência para desenvolvimento de intolerância, mais precisamente perda da função ao longo do tempo. Todas estas características o tornam adequado numa terapia a longo prazo, sendo de todos o mais utilizado como AE (Sirven et al., 2012, p.885).

O mecanismo de ação do clobazam, como das outras benzodiazepinas, e outros efeitos que ocorrem em doses não sedativas, resulta da sua capacidade de reforçar a inibição sináptica mediada pelo GABA, potenciando desta forma a neurotransmissão GABAérgica através da ligação ao recetor GABA_A (Goodman & Gilman, 2003, p.403; Sirven et al., 2012, p.885).

Os efeitos adversos mais referidos, nestes fármacos, foram o cansaço e sedação, que tendem a ser relacionados com a dose. Pelo facto de se tratar de uma benzodiazepina é necessário alertar o doente para evitar associação com outros fármacos, bebidas alcoólicas ou a sua interrupção abrupta. A interrupção do uso do clobazam ou de outras benzodiazepinas deve ser feita gradualmente, de modo a evitar a ocorrência dos sintomas de abstinência. Os efeitos adversos mais comuns que levaram à descontinuação da terapêutica com clobazam são, letargia, sonolência, ataxia, agressão, fadiga e insônia (Sirven et al., 2012, p.886).

Tal como acontece com outras benzodiazepinas, sedação e tolerância são importantes questões que devem ser tidas em conta no ato da prescrição, de modo a avaliar os benefícios no controle das crises (Sirven et al., 2012, p.886).

O Fenobarbital (PB) foi o primeiro fármaco a ser sintetizado e revelou possuir atividade anticonvulsivante. A sua eficácia na supressão das convulsões foi demonstrada devido

as suas propriedades sedativas (Goodman & Gilman, 2003, p.395). Este fármaco, como referido anteriormente, representa uma exceção na sua classificação, uma vez que pertence a uma classe própria denominada barbitúricos, que possuem capacidades anticonvulsivas e é a sua capacidade em exercer esta ação em doses abaixo das necessárias para a ocorrência de hipnose que determina a sua utilidade clínica como anticonvulsivante (Goodman & Gilman, 2003, p.398). O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição GABAérgica, ou seja, atua na zona pós-sináptica, possivelmente por intermédio dos mecanismos do GABA, envolvendo a potencialização da inibição sináptica através da sua ligação a uma zona específica do recetor GABA_A. É um medicamento de escolha para as convulsões neonatais, nas crises generalizadas tónico-clónicas, com ou sem generalização secundária. Todavia, a sua utilização é rara, devendo apenas ser escolhido como fármaco de segunda linha. Dada a suas características, é um potente indutor enzimático, provocando fadiga, sonolência, depressão e prejudicando o desempenho cognitivo (Alves et al., 2007, p.195; Goodman & Gilman, 2003, p.398; Wells et al., 2006, p. 542).

A primidona (PRM), (Figura 3), dado a sua semelhança com o fenobarbital e ao facto do seu mecanismo não se encontrar muito esclarecido, visto não ser definido quais os canais iónicos onde atua, não será agrupado em nenhuma das subclasses criadas.

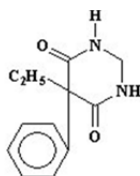


Figura 3. Estrutura química do AE Primidona (Goodman & Gilman, 2003, p.399).

PRM é um potente depressor do SNC, usada como AE, que foi aprovado pela primeira vez em 2001, no tratamento das convulsões tónico-clónicas e parciais, mais precisamente das crises psicomotora, sendo também muito eficaz no tratamento dos ataques focais e Jacksonianos, nos espasmos mioclónicos e nos ataques acinéticos. Este fármaco assemelha-se ao fenobarbital em muitos efeitos anticonvulsivantes experimentais, diferindo no facto de ser muito menos potente que o mesmo (Goodman & Gilman, 2003, p.399; Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]; 2014^a).

O mecanismo de ação de PRM, embora pouco conclusivo, é devido, de acordo com a bibliografia consultada, aos seus dois metabolitos ativos principais, o

fenobarbital e a feniletilmalonamida. Apesar da contribuição relativa de cada um destes compostos não se encontrar estabelecida, é referido que o seu mecanismo de ação deve-se a eventuais alterações nos fluxos iónicos (Goodman & Gilman, 2003, p.399; INFARMED; 2014^a).

Tanto a PRM como o seu principal metabolito, o fenobarbital, induzem a atividade enzimática hepática, principalmente o sistema enzimático citocromo 450 3A4. Tal facto pode provocar alterações na farmacocinética de fármacos aquando administrados simultaneamente. As principais reações adversas frequentemente relatadas são, sonolência, apatia, ataxia, perturbações da visão, nistagmo e náuseas (INFARMED; 2014^a).

Após administração oral é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, atingindo a sua concentração plasmática máxima cerca 3 horas após a ingestão (INFARMED; 2014^a).

A distribuição da PRM engloba todos os órgãos e tecidos, atravessando as barreiras hemato-encefálica e placentária e é excretada no leite materno. A sua farmacocinética é complexa devido à sua biotransformação nos dois metabolitos que possuem ação anticonvulsivante e propriedades farmacocinéticas complexas. A primidona possui um tempo de semivida plasmática de cerca de 10 horas, que é consideravelmente inferior à dos seus principais metabolitos. Tanto a primidona como a feniletilmalonamida possuem uma fraca ligação às proteínas plasmáticas, enquanto cerca de metade de fenobarbital se liga a proteínas. Aproximadamente 40% do fármaco é excretado na urina sem sofrer alterações. Deste modo, é prudente afirmar que a sua associação com o fenobarbital é incoerente (INFARMED; 2014^a).

De seguida serão descritos os restantes fármacos agrupados de acordo com o seu mecanismo de ação que se irá dividir em seis subclasses.

- AE que atuam ao nível dos canais iónicos de sódio

Fenitoína (PHT) (Figura 4) foi sintetizado pela primeira vez em 1908, na Universidade de Kiel, na Alemanha. As suas propriedades anticonvulsivas foram descritas pela primeira vez por Merritt e Putnam, em 1938, ano em que passaria a ser comercializada. Desde a sua introdução como anticonvulsivante, foi a medicação predominante para o tratamento da epilepsia por mais de sete décadas. Muito utilizada nas convulsões parciais e tónico-clónicas, sendo ineficaz nas de ausência. A introdução de uma formulação intravenosa (IV). Mais tarde, um IV pró-fármaco

(fosfenitoína) tornou-o num fármaco de primeira linha no tratamento do estado de mal epiléptico e convulsões repetitivas agudas. No entanto, com a introdução de novos fármacos AE, com menos efeitos adversos, melhor farmacocinética, melhor tolerabilidade e eficácia comprovada, o papel da PHT como fármaco de primeira linha na epilepsia tornou-se incerto (Das, Griesemer & Kothare, 2013, p.1).

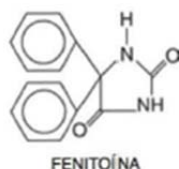


Figura 4. Estrutura química do AE Fenitoína (Goodman & Gilman, 2003, p.396).

O seu mecanismo de ação exerce múltiplos efeitos na função neuronal. Talvez o mais importante seja ação nos canais de sódio dependentes da diferença de potencial elétrico, inibindo a geração de potenciais de ação repetidos, através do bloqueio destes canais (Alves et al., 2007, p.196; Goodman & Gilman, 2003, p.396).

O número de efeitos secundários de PHT, a margem terapêutica estreita, a baixa tolerabilidade pelo paciente e a sua comparação com os fármacos mais recentes, como levetiracetam e lamotrigina, que têm muito menos efeitos secundários e um amplo índice terapêutico, contribui para que deixa-se de ser o fármaco de eleição, passando a ser reservado como fármaco de reserva para epilepsia refratária (Das et al., 2013, p.4). Como vantagem em relação ao fenobarbital é o facto de não ser sedativo em doses comuns, estabelecendo-se que os anticonvulsivantes não precisam de induzir sonolência nem induzir depressão (Goodman & Gilman, 2003, p.396).

PHT continua a ter um papel importante no tratamento do estado epiléptico, referido em recentes *guidelines*, a nível europeu, que recomendam o uso de PHT – intravenosa no tratamento de convulsões e não convulsões, no caso de não responder à terapêutica com benzodiazepinas. Esta recomendação foi apoiada, por evidência de elevada qualidade (Das et al., 2013, p.4).

Carbamazepina (CBZ) (Figura 5) foi aprovada, em 1974, nos Estados Unidos da América (EUA), como anticonvulsivante, para o tratamento de convulsões parciais e tónico-clónicas. Para além da sua utilização como AE, revela propriedades terapêuticas em paciente maníaco-depressivo, sendo um útil estabilizador de humor de certas formas de psicose e é de primeira escolha no tratamento da nevralgia do trigémio, devida a esclerose múltipla (Goodman & Gilman, 2003, p.399-400; Guimarães et al., 2001, p.225).



Figura 5. Estrutura química do AE Carbamazepina (Goodman & Gilman, 2003, p.396).

A CBZ estabiliza as membranas nervosas hiperexcitadas, por bloqueio dos canais de sódio dependestes da diferença de potencial elétrico, diminuindo a ativação repetida dos potenciais de ação resultantes de uma despolarização mantida. Desta forma inibe as descargas neuronais repetitivas e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Esta provoca também um efeito depressivo sobre o *turnover* da dopamina e noradrenalina, o que explica as suas propriedades antimaníacas (INFARMED, 2014^b; Kester, Karpa & Vrana, 2012, p.207).

A CBZ é absorvida de forma lenta e imprevisível, após administração oral (Kester et al., 2012, p. 207). Atinge a sua concentração máxima 4-8 horas após a ingestão oral, podendo ser retardada em 24 horas quando administrada numa dose alta. É rapidamente metabolizada pela enzima P450 hepática, mas também é um auto indutor, isto é, induz o seu próprio metabólito (Kester et al., 2012, p. 207). Os seus efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vômitos, reações cutâneas alérgicas, problemas sanguíneos como anemia, leucopenia e trombocitopenia, embora sejam mais raros. Podem ainda ocorrer outros efeitos, como perturbações da condução cardíaca, ataxia, sonolência, alucinações. Encontrando-se contra indicada em doentes com bloqueio auriculoventricular, porfíria e durante a gravidez (Goodman & Gilman, 2003, p.400), (Guimarães et al., 2001, p.225; INFARMED, 2014^b). Embora não existam estudos conclusivos sobre a sua utilização em monoterapia, em mulheres grávidas, foram notificadas perturbações do desenvolvimento e malformações, incluindo espinha bífida, bem como anomalias congénitas, por exemplo, defeitos craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas corporais o que a torna desaconselhada na gravidez (INFARMED, 2014^b).

Felbamato (Figura 6) caracteriza-se por exibir uma atividade de amplo espectro clínico, sendo a sua utilização aprovada em 1993 (White et al., 2010, p.125; Chong & Bazil, 2010, p.309). Este fármaco atua como antagonista do recetor da glicina e bloqueador dos canais de sódio dependentes da diferença de potencial elétrico (White et al., 2010, p.125). O seu uso encontra-se aprovado para o tratamento de convulsões parciais e atónicas em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (Wells

et al., 2006,p.548). Este fármaco possui graves efeitos secundários como aplasia medular e hepatite aguda, implicando obrigatoriedade de monitorização mensal da função hepática e do hemograma, o que contribui para que passa-se a ser recomendado em doentes refratários a outros AE (Wells et al., 2006, p. 548).

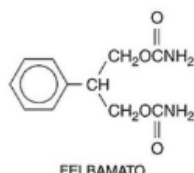


Figura 6. Estrutura química do AE Felbamato (Goodman & Gilman,2003, p.406).

Lamotrigina (LTG), representada na Figura 7, foi aprovada pela FDA (Agência Europeia do Medicamento, Food and Drug Administration), entre os anos de 1994 e 1995, ambos referenciados como anos de aprovação de acordo com a bibliografia consultada, como terapêutica complementar das crises parciais com ou sem generalização secundária e na síndrome de Lennox-Gastaut, tanto em crianças como em adultos (Goodman & Gilman, 2003, p.404; Chang & Bazil, 2010, p.316).



Figura 7. Estrutura química do AE Lamotrigina (Goodman & Gilman, 2003, p.405).

Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a LTG é um bloqueador dos canais de sódio sensíveis a diferença de potencial elétrico, com mecanismo semelhante aos da PHT e CBZ. Inibe as descargas repetitivas retidas nos neurónios e inibe a atividade dos neurotransmissores excitatórios, o glutamato, devido à sua discreta ação como antifolato (Guimarães et al., 2001, p.228; INFARMED, 2012^c; Kester et al., 2012.p. 207). O facto de a LTG intervir em diferentes locais no neurónio, resultante dos seus mecanismos de ação, poderá explicar o facto de possuir um espectro de ação mais amplo do que a PHT e a CBZ (INFARMED, 2012^c).

Este fármaco para além das suas propriedades com AE também pode ser usado no tratamento da doença bipolar, no entanto o mecanismo ainda não se encontra bem estabelecido (INFARMED, 2012^c).

A LTG é totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal e o tempo de semivida de uma única dose é de 24-35 horas. O tempo de semivida pode ser reduzido para 15 horas no caso de politerapia com PHT, CBZ, PB ou PRM. Sendo que o VPA aumenta bastante as suas concentrações plasmáticas, provavelmente pela inibição da glicuronidação, principal via de metabolização da LTG (Goodman & Gilman, 2003, p.404). As reações adversas frequentemente referenciadas pela sua toma são as erupções cutâneas (Stevens-Johnson), por vezes graves e que representam a sua maior desvantagem, as vertigens e as perturbações digestivas (Guimarães et al., 2001, p.228; Kester et al., 2012.p. 207).

Acetato de eslicarbazepina encontra-se aprovado, desde 2009, como terapêutica adjuvante em doentes adultos com crises parciais, com ou sem generalização secundária. Estruturalmente relacionado com a CBZ e a OXC é o pró-fármaco da eslicarbazepina, substância responsável pela ação terapêutica (Pais, 2012, p.2; European Medicines Agency (EMA^a)).

Estudos eletrofisiológicos, *in vitro*, revelaram que, quer o acetato de eslicarbazepina, quer os seus metabolitos, estabilizam os canais de sódio dependentes da diferença de potencial elétrico no seu estado inativo, inibindo o retorno ao estado ativo e impedindo assim a descarrega neuronal sustentado e repetitivo. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do seu metabolito ativo, a eslicarbazepina (EMA^a).

Após a administração oral, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina por hidrólise de primeira passagem. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e o OXC, também utilizada com AE, como referido anteriormente, que demonstraram ser ativos. Ao contrário da CBZ, o acetato de eslicarbazepina não é convertido em CBZ-10,11-épóxido (metabolito tóxico) e não afeta o seu próprio metabolismo (Pais, 2012, p.2) e (EMA^a).

A concentração plasmática máxima da eslicarbazepina é alcançada 2 a 3 horas, apresentando um tempo de semivida efetiva na ordem das 20-24 h, com baixa ligação as proteínas plasmáticas (<40%). Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal (Pais, 2012, p.2; EMA^a).

As reações adversas frequentemente relatadas nos estudos clínicos com doentes epiléticos adultos, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. O bloqueio auriculoventricular, de segundo ou terceiro grau, corresponde a uma contraindicação de utilização do fármaco, assim como o risco potencial de desencadear hiponatremia. O acetato de eslicarbazepina interage com muitos outros fármacos, incluindo AE. A sua administração concomitante com OXC não é recomendada. A sua dose pode requerer ajustamento, quando associado com outros fármacos como é o caso da PHT e da CBZ. A sua administração concomitante de contraceptivos diminui a eficácia dos mesmos como se verifica com a maioria dos AE (Pais, 2012, p.2; EMA^a).

Rufinamida (RFN) (Figura 8) é um derivado de triazol, que recebeu aprovação de medicamento órfão pela FDA, em janeiro de 2009, como terapêutica adjuvante para crises em pacientes com idade entre 4 anos e mais velhos com síndrome de Lennox-Gastaut. Esta síndrome é estritamente resistente e até o aparecimento da RFN, apenas três AE tinham a indicação nos EUA para a síndrome de Lennox-Gastaut (felbamato, TPM e LTG). O mecanismo pelo qual este fármaco exerce o seu efeito antiepilético não é totalmente conhecido. No entanto, estudos *in vitro* sugerem que a ação principal é a modulação dos canais de sódio, especificamente, o prolongamento do tempo no estado inativo do canal (Chang & Bazil, 2010, p.314; Sirven, Noe, Hoerth, Drazkowski, 2012, p.883).

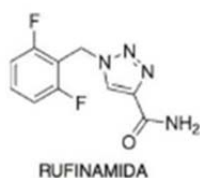


Figura 8. Estrutura química do AE Rufinamida (Goodman & Gilman, 2003, p.403).

RFN atinge a sua concentração máxima 4-6 h após administrado, atingindo uma biodisponibilidade $\geq 85\%$. A absorção é melhorada na presença de alimentos, sendo o tempo de semivida de 6-10 h. Hidrólise hepática por carboxilesterases para uma forma de metabolito inativa é o mecanismo principal, com menos de 4% excretado como o composto original. A ligação às proteínas é clinicamente insignificante. Há pouco ou nenhum efeito sobre o citocromo P450 (Chang & Bazil, 2010, p.315).

Pacientes femininos, em idade fértil, devem ser advertidos da potencial redução da eficácia da contraceção. Sonolência, vômitos, dores de cabeça, tonturas, fadiga, náuseas, diplopia e tremor são efeitos adversos comuns, semelhantes aos relatados por outros AE. No entanto, este fármaco apresenta um efeito característico é o potencial em provocar distúrbios na condução cardíacos, através do encurtamento do QT no eletrocardiograma. RFN deve ser evitado em pacientes com síndrome familiar curto QT. Toxicidade no desenvolvimento embrionário foi visto em estudos com animais; no entanto, o potencial para a teratogenicidade em seres humanos é desconhecido (Chang & Bazil, 2010,p.315).

Lacosamida (LCM) (Figura 9) é indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de crises focais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir dos 16 anos. É um aminoácido funcionalizado, que apresenta um novo mecanismo no canal de sódio, aumenta a inativação lenta dos canais de sódio dependentes da diferença de potencial elétrico, reduzindo a excitabilidade das membranas celulares. Ao contrário dos outros AE tais como a PHT, CBZ que atuam bloqueando os canais de sódio de forma rápida e inativa. Liga-se seletivamente a proteína mediadora da resposta à colapsina de tipo 2, uma fosfoproteína implicada na diferenciação neuronal, polarização e controlo do crescimento axonal, permanecendo desconhecido o seu impacto clínico no controlo das crises epiléticas (Pais, 2012, p.2; Chang & Bazil, 2010,p.315; Kester et al., 2012, p. 207).

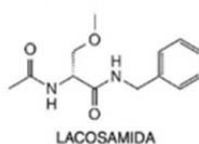


Figura 9. Estrutura química do AE Lacosamida (Goodman & Gilman, 2012, p.602).

LCM é rápida e completamente absorvido, atingindo a sua concentração plasmática 1-4 h após administração oral. O tempo de semivida é cerca de 13 h, principalmente através dos rins, a sua ligação às proteínas é menos do que 15%. Não há interações medicamentosas conhecidas com outros AE (Chang & Bazil, 2010, p.315).

Os efeitos adversos mais relatados foram, tonturas, dor de cabeça, diplopia, sonolência, fadiga, ataxia, tremor e náuseas. Um aumento relacionado com a dose no intervalo PR no Eletrocardiograma foi verificado sendo recomendada a sua utilização cuidada em pacientes com condução cardíaca com problemas conhecidos. Síncopa foi

relatada em estudos da LCM em doentes com neuropatia Diabética, uma indicação para o qual não foi aprovado (Chang & Bazil, 2010, p.315; Sirven et al., 2012, p.885).

A formulação intravenosa (IV) foi aprovado pela FDA para uso como uma substituição da forma oral, quando clinicamente necessário. A formulação IV é indicada quando a medicação oral não pode ser tomado ou não é bem absorvida, mas a sua disponibilidade presta-se para os cuidados intensivos, onde tem sido utilizado *off-label* para tratar estado de mal epilético refratário. Este artigo revela a investigação em curso do seu efeito sobre a dor crônica e ansiedade (Chang & Bazil, 2010, p.315).

A LCM representa uma nova medicação para adultos com crises parciais não controladas. Estudos futuros serão necessários para determinar se o mesmo oferece qualquer vantagem terapêutica sobre os AE mais antigos. A formulação IV amplia as opções para os doentes que necessitam de um AE e que são incapazes de receber por via oral (Sirven et al., 2012, p.885).

- AE que atuam nos canais iónicos de Potássio

Ezogabine apresenta-se como um dos fármacos AE mais recentes, aprovado novembro de 2011 como terapêutica adjuvante de crises parcial. O seu mecanismo de ação parece atuar ao nível dos canais iónicos de potássio, aumentando a sua condutância, reduzindo a excitabilidade neuronal. Desta forma, representa o primeiro fármaco AE no controlo das crises através da modulação dos canais de potássio. O artigo consultado ainda refere a possibilidade de também potenciar os recetores GABA_A (Sirven et al., 2012, p.886).

Os efeitos adversos mais preocupantes de ezogabine são a retenção urinária, sintomas neuropsiquiátricos (confusões e alucinações), tonturas, sonolência, e alongamento do intervalo QT. Desta forma os doentes apresentam um alto risco para desenvolvimento de problemas urinários mais precisamente retenção urinária o que implica uma cuidada avaliação. Facto que se torna mais preocupante nos indivíduos com hipertrofia benigna da próstata ou que tomem outros medicamentos que possam afetar a micção. Ezogabine é um fármaco com um elevado potencial para criar abuso e dependência, sendo classificada pela FDA como substância de controlo. Este fármaco quando administrado concomitantemente com a PHT e CBZ diminuído as suas concentrações séricas em cerca de 34% e 31% respetivamente. Deste modo, é preciso considerar um aumento da sua dose quando adição de PHT e CBZ. Pelo facto de se tratar de um fármaco relativamente recente a sua utilização ainda não se

encontra totalmente esclarecida quando comparada com outras opções para as diferentes crises (Sirven et al., 2012, p.886-887).

- AE que atuam nos canais iônicos de cálcio

Etossumida (ETH) (Figura 10) obteve a sua aprovação em 1960 para o tratamento de crises de ausência, como fármaco de primeira linha (Goodman & Gilman, 2003, p.401; Guimarães et al., 2001, p.226).

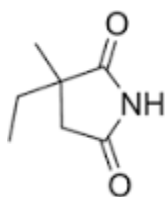


Figura 10. Estrutura química do AE Etossumida (Goodman & Gilman, 2003, p.401).

O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de cálcio, reduzido os seus níveis para valores abaixo do limiar (Goodman & Gilman, 2003, p.401).

A sua absorção oral parece ser completa atingindo as suas concentrações máximas 3 horas após a sua administração, não se ligando significativamente as proteínas. Este fármaco sofre metabolização hepática pelo citocromo P450, originando um derivado hidroxietil, que é um metabolito inativo. A sua eliminação é feita pela urina, apresentando um tempo de semivida de 40-50 horas (Goodman & Gilman, 2003, p.401).

As principais reações adversas referenciadas foram queixas digestivas (náuseas, vômitos, anorexia), efeitos no SNC (sonolência, letargia, euforia, vertigem, cefaleias e soluços) e sintomas do tipo parkinsoniano. Encontrando-se contra indicado durante a gravidez, devido os seus efeitos teratogénicos (Goodman & Gilman, 2003, p.401; Guimarães et al., 2001, p.226).

Gabapentina (GBP) (Figura 11) foi aprovada pelo FDA em 1993, para o tratamento das convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos e crianças com idade igual ou superior a seis anos (Goodman & Gilman, 2003, p.403; INFARMED, 2011^d). No entanto, não é considerada eficaz nas crises primárias generalizadas, tais como crises de ausência, podendo agravar estas crises em alguns

doentes. Deste modo, deve ser utilizada com precaução em doentes com crises mistas incluindo crises de ausência (INFARMED, 2011^d).

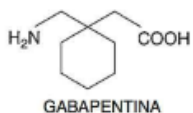


Figura 11. Estrutura química do AE Gabapentina (Goodman & Gilman, 2003, p.403).

Foi concebida para ser um agonista do GABA de atividade central, apresentando uma elevada lipossolubilidade o que facilita a sua passagem através da barreira hematoencefálica (Goodman & Gilman, 2003, p.404). Todavia, o seu mecanismo de ação não se encontra bem definido, como é possível constatar através da bibliografia consultada. Embora este fármaco se encontre estruturalmente relacionado com o neurotransmissor GABA, o seu mecanismo de ação é diferente de outras substâncias ativas que interagem com as sinapses GABA, não atuando diretamente como inibidor das transaminases do GABA, inibidores da recaptação do GABA, agonista do GABA ou como pró-fármaco do GABA.

Estudos *in vitro* realizados com GBP radioativamente marcada caracterizaram um novo local de ligação que foi identificado como a subunidade alfa2-delta ($\alpha 2-\delta$) pré-sináptica dos canais de cálcio dependentes da diferença de potencial elétrico, resultando na redução da libertação do neurotransmissor como o glutamato e que pode estar relacionado com a atividade anticonvulsivante e analgésica da GBP (INFARMED, 2011^d; Goodman & Gilman, 2003, p.404).

A GBP é absorvida após a administração oral e não sofre metabolização nos seres humanos, sendo eliminada inalterada pela urina. A sua semivida é de 5-9 horas quando utilizada em monoterapia. Apresenta como reações adversas mais comuns, ataxia, tonturas, sonolência, diplopia, nistagmo, tremor, astenia, rinite. A GBP pode ser administrada em associação com outros AE, sem preocupação de alteração das suas concentrações plasmáticas ou nas concentrações séricas de outros AE, não sendo necessária a sua monitorização plasmática. Este fármaco é muitas vezes utilizado também no tratamento da dor neuropática periférica (Goodman & Gilman, 2003, p.404; INFARMED, 2011^d).

Pregabalina (PGB), (Figura 12), obteve aprovação de utilização pela FDA em 1994, como terapêutica adjuvante de crises parciais com ou sem generalização em indivíduos adultos com mais de dezoito anos. Para além da sua utilização com AE é

referida como eficaz no tratamento da dor neuropática periférica e central e também no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada (Pais, 2012, p.1; EMA^b).

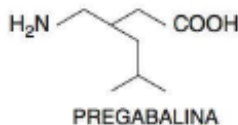


Figura 12. Estrutura química do AE Pregabalina (Goodman & Gilman, 2012, p.599).

A PGB, é um análogo do GABA e o seu mecanismo de ação baseia-se na sua ligação a uma subunidade pré-sináptica (proteína $\alpha 2-\delta$) dos canais de cálcio dependentes da diferença de potencial elétrico no sistema nervoso central, resultando na redução da libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, a noradrenalina, a serotonina, a dopamina. O fármaco é rapidamente absorvido, por via oral, possuindo uma biodisponibilidade $\geq 90\%$, atingindo a sua concentração máxima uma hora após administração (Pais, 2012, p.1; EMA^b).

A PGB é eliminada da circulação sistémica principalmente por excreção renal na forma inalterada, não se ligando às proteínas plasmáticas e não sofrendo metabolização hepática significativa, estes factos fazem com que sejam improváveis as interações fármaco-fármaco. A semivida média de eliminação da PGB é de 6,3 horas. As reações adversas, registadas com maior frequência, e referenciadas no seu resumo das características medicamentosas (RCM) baseiam-se em tonturas e sonolência (Pais, 2012, p.1; EMA^b).

- AE que atuam melhorando atividade do GABA

Tiagabina (Figura 13) foi aprovada como AE em 1997, como terapêutica adjuvante das crises parciais com ou sem generalização secundária, que não são controladas de modo satisfatório com outros medicamentos AE. Devendo apenas ser utilizada por adultos e adolescentes com mais de 12 anos (Goodman & Gilman, 2003, p.405; INFARMED, 2012^e).

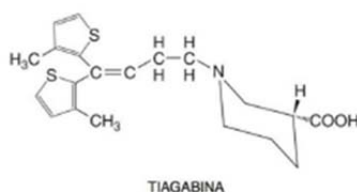


Figura 13. Estrutura química do AE Tiagabina (Goodman & Gilman, 2003, p.406.)

A tiagabina é um inibidor seletivo potente da recaptação do GABA nas células gliais e outros neurónios. O seu mecanismo de ação resulta num aumento dos níveis de GABA na zona pós sináptica, aumentando a duração das correntes sinápticas inibidoras. Não demonstrando afinidade significativa para outros recetores de neurotransmissores e/ou outros locais de recaptação (Goodman & Gilman, 2003, p.405; INFARMED, 2012^e).

Este fármaco é rapidamente absorvido após administração oral pelo aparelho gastrointestinal, com uma biodisponibilidade absoluta de 89%. A ligação às proteínas plasmáticas da tiagabina é de cerca de 96% (Goodman & Gilman, 2003, p.405; INFARMED, 2012^e).

A tiagabina é substancialmente metabolizada nos seres humanos, principalmente pelo sistema CYP3A hepático, não existindo evidencia que cause indução ou inibição do citocromo P450, o que acontece com muitos outros AE (PHT, CBZ, PB e Primidona) quando administrados concomitantemente. O seu tempo de semivida plasmático é de 7 a 9 horas, sendo reduzida para 2 a 3 horas em associação com estes fármacos. A sua administração com alimentos resulta numa diminuição do pico de concentração plasmática e num atraso do mesmo, mas sem alteração da quantidade total absorvida, sendo a sua toma aconselhada na presença dos mesmos. Os seus principais efeitos adversos são, humor depressivo, nervosismo, dificuldade de concentração, tonturas, tremores, sonolência e cansaço (Goodman & Gilman, 2003, p.405; INFARMED, 2012^e).

Vigabatrina (VGB) (Figura 14), embora se trate de um fármaco que se encontra disponível há mais de duas décadas, segundo o artigo consultado, apenas lhe foi concedido o estatuto de medicamento órfão em 2009, pela FDA, para o tratamento da epilepsia de espasmos infantis e como terapêutica adjuvante de crises parciais complexas refratárias em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente a outras alternativas de tratamento e para quem os potenciais

benefícios do fármaco superem os seus riscos, nomeadamente a perda de visão provocada por este fármaco (Chang & Bazil, 2010, p.315; Sirven et al., 2012, p.880).

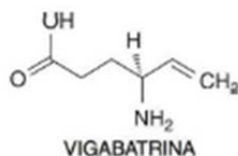


Figura 14. Estrutura química do AE Vigabatrina (Goodman & Gilman, 2012, p.603).

Espasmo Infantil, é uma síndrome de epilepsia que tem início nos primeiros dois anos de vida, e encontra-se associado a um mau prognóstico para o aparecimento e desenvolvimento da convulsão. As opções de tratamento são limitadas, VGB e corticotropina são referidas como a única terapia de primeira linha para esta condição.

VGB é um análogo do GABA, mas não um agonista, o seu mecanismo de ação não se encontra bem definido, no entanto pensa-se que inibe irreversivelmente a GABA transaminase, enzima responsável pelo metabolismo do neurotransmissor inibidor, GABA, resultando num aumentando os níveis de GABA no sistema nervoso central (Sirven et al., 2012, p.880-881).

A perda visual pode ser um resultado do seu transporte eficiente para a retina e uma vez detetado, a perda é permanente. VGB deve ser retirada o mais cedo possível se o benefício clínico substancial não for observado, sendo as orientações de 2 -4 semanas para espasmo infantil e 3 meses em pacientes adultos. Desta forma, o uso da VGB, encontra-se limitado apenas deverá ser indicado em casos de epilepsias graves, refratárias, devido aos seus efeitos adversos graves. A avaliação oftalmológica é necessária no início do estudo e a cada 3 meses durante a terapia. Os resultados dos testes de visão são rastreados pelo fabricante por ordem do FDA (Sirven et al., 2012, p.883).

Em suma a VGB oferece uma nova opção de tratamento para adultos com epilepsia parcial incapacitante que não respondem a outros AE disponíveis, representando para as crianças, com espasmo infantil, uma alternativa a corticotropina, aumentando as opções de tratamento para este problema devastador. (Sirven et al., 2012, p.883).

- AE que atuam em mais do que um local de ação

Ácido valpróico (VPA) (Figura 15), é um ácido carboxílico de cadeia ramificada, que teve o seu uso aprovado nos EUA em 1978. Vários estudos clínicos têm demonstrado a sua eficácia e segurança em crianças e adultos para o tratamento de convulsões generalizadas (ausência, tónico-clónicas, mioclónicas), crises parciais (simples e complexas) e convulsões mistas, incluindo as refratárias ao tratamento com outros AE, demonstrado ser um antiepilético de largo espectro (Goodman & Gilman, 2003, p.402; Davis, Peters & Mctavish, 1994, p.332).

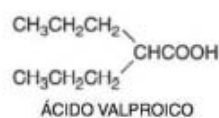


Figura 15. Estrutura química do AE Ácido valpróico (Goodman & Gilman, 2003, p.402).

O seu mecanismo de ação é confuso no sentido que apresenta múltiplos locais de ação. É relatado como um inibidor da GABA transaminase e que parece ser o seu principal mecanismo de ação. Esta capacidade para potenciar a ação inibitória do GABA no SNC, atribui-lhe um papel importante quer na atividade antiepilética, quer na atividade estabilizadora do humor. Existem evidências de que o VPA aumenta as concentrações de GABA no SNC, reduzindo atividade neuronal excessiva. Por outro lado atua no bloqueio dos canais de sódio e inibidor dos de cálcio (Goodman & Gilman, 2003, p.402; INFARMED, 2009^f; Kester et al., 2012.p. 207).

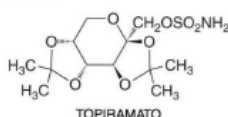
Monoterapia com VPA tem demonstrado eficácia equivalente à da CBZ, PHT, fenobarbital e no tratamento de convulsões generalizadas e parciais como de ausência no caso da ETH. Os efeitos adversos associados com o fármaco são principalmente de natureza gastrointestinal como náuseas, vômitos, dispepsia. A utilização recorrendo a formulações com revestimento entérico possibilita a redução da incidência de desconforto abdominal. O ganho de peso, tremores e perda de cabelo transitória são frequentemente referidos. É importante salientar que o VPA tem efeitos adversos mínimos a nível neurológicos (sedação, ataxia, comprometimento da função cognitiva), em comparação com outros AE, uma descoberta que pode ser de particular importância em muitos pacientes com epilepsia (Davis et al., 1994,p.332).

Este fármaco é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, alcançado a sua concentração máxima 1-2 horas após administração oral no caso de

se tratar de uma formulação convencional, visto se for de revestimento entérico essa concentração será alcançada mais tarde. A sua biodisponibilidade será completamente dependente da formulação utilizada, visto possuir uma elevada ligação às proteínas plasmáticas. A maior parte do fármaco sofre metabolismo hepático (95%), apenas 5% é eliminado de forma inalterada. O tempo de semivida é de 10-16 horas, no caso de se recorrer a politerapia o tempo de semivida será de 6-8 horas, devido à indução de enzimas do fígado (Goodman & Gilman, 2003, p.401; Gugler & Unruh, 1980, p.68).

O fármaco é excretado no leite materno e estudos sugerem que este também atravessa a placenta podendo haver risco teratogénico, pelo que deve ser contra indicado durante este período. Para lactentes com menos de 2 meses de idade a semivida do VPA pode ser de 60 horas, mas em crianças mais velhas o tempo de semivida parece ser idêntica ao do adulto (Gugler & Unruh, 1980, p.76).

Topiramato (TPM) (Figura 16), foi aprovado pelo FDA em 1996 para o tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas em monoterapia em doentes adultos, adolescentes e crianças de idade superior a 6 anos. Podendo ser utilizado como terapêutica adjuvante em crianças de idade igual ou superior a 2 anos, adolescentes e adultos para o tratamento de crises associadas a síndrome de Lennox-Gastault. Uma outra indicação do TPM é na profilaxia da enxaqueca, em adultos resistentes a terapêutica frequente (Goodman & Gilman, 2003, p.406; INFARMED, 2013⁹).



nervosismo. TPM ocasiona reduções da concentração plasmática de estradiol, sugerindo a necessidade de doses mais elevadas de contraceptivos orais, administrados em simultâneo (Goodman & Gliman, 2003, p.406; (INFARMED, 2013^g).

Oxcarbazepina (OXC) é um análogo da CBZ, que funciona como pró-fármaco nos seres humanos, cuja sua utilização foi aprovada pela FDA em 2000, para o tratamento de crises epiléticas parciais com ou sem crises tónico-clónicas generalizadas secundariamente (Goodman & Gliman, 2003, p.401; Wells et al., 2006, p. 549; INFARMED, 2012^h).

No organismo humano a OXC é convertida no seu principal metabólito ativo (DMH). A sua atividade farmacológica é semelhante a da CBZ, sendo exercida essencialmente pelo seu metabolito ativo. O seu mecanismo de ação baseia-se principalmente no bloqueio dos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial elétrico, resultando na estabilização das membranas nervosas hiperexcitadas, na inibição das descargas neuronais repetidas e diminuição da propagação dos impulsos sinápticos. Para além deste mecanismo é referido a sua intervenção na condutância do potássio e a modulação dos canais de cálcio ativados de alta diferença de potencial elétrico que podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes dos fármacos (Goodman & Gliman, 2003, p.401; INFARMED, 2012^h).

Após administração oral, a OXC é completamente absorvida e extensivamente metabolizada no seu metabolito, terapeuticamente ativo. A sua eliminação é feita na forma de metabolitos que são predominantemente excretados pelos rins, com um tempo de semivida entre 1,3 e 2,3 horas. Os seus efeitos adversos mais frequentemente relatados são náuseas, vômitos, tonturas, sonolência, acne, alopecia e diplopia. A sua utilização simultânea com contraceptivos hormonais pode torná-los ineficazes (INFARMED, 2012^h).

Zonisamida (ZNS) (Figura 17) foi aprovada a sua utilização pela FDA em 2000, no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, e em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia em caso de monoterapia e como terapêutica coadjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais (Pais, 2012, p.2; [EMA^c]).

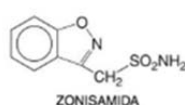


Figura 17. Estrutura química do AE Ácido valpróico (Goodman & Gilman, 2003, p.407).

Embora o seu mecanismo de ação não se encontre completamente esclarecido, segundo a bibliografia consultada, parece que atua sobre os canais de sódio e de cálcio dependentes da diferença de potencial elétrico, interrompendo, desta forma o disparo neuronal sincronizado reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epilética subsequente. A ZNS exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA (Pais, 2012, p.2; EMA^c).

É praticamente toda absorvida após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima entre 2 a 5 horas, apresentando uma biodisponibilidade de cerca de 100% (EMA^c).

A ZNS encontra-se ligada a proteínas plasmáticas humanas (40-50%), tendo estudos *in vitro* demonstrado que este valor permanece inalterado na presença de diversos medicamentos antiepiléticos, como é o caso da PHT, PB, CBZ e VPA (EMA^c).

Este fármaco é extensivamente metabolizado, pela enzima CYP3A4, sendo o tempo de semivida de cerca de 60 horas na ausência de indutores enzimáticos, tendo como principal via de excreção a urina. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram, diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. Apresentando como vantagem o facto de não interferir com a medicação contraceptiva oral ou outros AE e a possibilidade de ser administrada apenas numa toma diária, devido a possuir um tempo de semivida prolongada (Pais, 2012, p.2; EMA^c).

- AE com novo mecanismo de ação

Levetiracetam (LVT) (Figura 18) é um fármaco aprovado em monoterapia no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em doentes com mais de 16 anos. Como terapêutica adjuvante encontra-se indicado em três situações, no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia. No tratamento de crises mioclónicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia Mioclónica Juvenil, e no tratamento de crises tónico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada (Pais, 2012, p.1; EMA^d). Sua aprovação data do ano de 1999 sobre a forma de solução oral e iv, seguindo-se a aprovação pelo FDA no final de 2008 da formulação oral de libertação prolongada (Chang & Bazil, 2010, p.316).

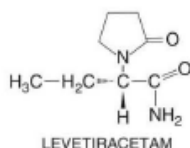


Figura 18. Estrutura química do AE Levetiracetam (Goodman & Gilman, 2003, p.406).

O LVT apresenta uma particularidade, quando comparado com os anteriores, que reside no seu mecanismo de ação, uma vez que atua sem interação direta com os mecanismos clássicos dos AE. Este fármaco possui um novo mecanismo de ação que o distingue de todos os outros AE e que resulta da sua ligação específica à proteína 2 A da vesícula sináptica (SV2A), demonstrada através de estudos *in vitro*, e que se pensa ser responsável pela fusão das vesículas e na exocitose dos neurotransmissores sendo a hipótese mais plausível para explicar o seu efeito AE. Estudos realizados através do modelo da epilepsia do rato audiogénico, demonstraram que a sua capacidade anticonvulsivante depende da ordem de gradeza de afinidade para a ligação com a proteína SV2A. Este resultado sugere que a interação entre o LVT e a SV2A parece contribuir para o mecanismo de ação antiepilética do medicamento. Estudos *in vitro* demonstraram, uma possível ação ao nível dos canais de cálcio dependentes da diferença de potencial elétrico, diminuindo os seus níveis em resultado da inibição das correntes de cálcio tipo N e da redução da libertação de cálcio das reservas intraneuronais, mecanismo que desempenha em menor atividade (Pais, 2012, p. 1; EMA^d; Walbert, 2005, p.63).

Foi demonstrado que o LVT, induz proteção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito pro-convulsivante. Apresentando um perfil farmacológico no homem de largo espectro, devido a possuir uma atividade em ambas as condições de parcial e generalizada (EMA^d).

O LVT é rapidamente absorvido após administração por via oral com uma biodisponibilidade próxima de 100%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 1-3 horas após a administração, sendo o tempo de semivida plasmático nos adultos de 6-8 horas, não se ligando o fármaco significativamente às proteínas (<10%). Este fármaco não é extensivamente metabolizado nos humanos, sendo a sua principal via metabólica uma hidrólise enzimática do grupo acetamida, estando ausente o metabolismo hepático. A principal via de excreção do LVT e do seu metabolito primário é a via urinária. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleias, fadiga e tonturas. A sua

administração com outros fármacos não demonstrou evidências significativas de interações (Pais, 2012, p.1; EMA^d).

O agrupamento dos AE por subclasses ao longo deste capítulo contribuiu para a constatação da complexidade destes fármacos. Por outro lado foi possível constatar que a evolução dos fármacos ao longo da subclasse a qual foi atribuída se relaciona com o aparecimento de fármacos cada vez mais complexos e com vários mecanismos de ação. Provavelmente é esta complexidade que se encontra no surgimento de fármacos cada vez mais eficientes com melhores perfis farmacocinéticos e menores efeitos adversos.

9. Escolha dos Fármacos Antiepiléticos

Inquéritos ocasionais têm procurado compreender a escolha dos anticonvulsivos por parte do clínico numa variedade de situações. Desse inquérito constatou-se, que o VPA seria o fármaco de primeira escolha para epilepsia generalizada no sexo masculino e a LTG para o sexo feminino. CBZ seria o fármaco de primeira escolha para o tratamento de epilepsia relacionado com a localização e benzodiazepina como o lorazepam para o estado epilético. Numa outra pesquisa com neurologistas diferentes foi referenciado que a PHT não seria um fármaco de primeira escolha para qualquer tipo de crises em adolescentes e adultos (Das et al., 2013, p.3).

Um inquérito francês descobriu que a PHT não se encontrava entre os três primeiros na escolha por parte dos clínicos para uma série de síndromes epiléticos. (Das et al., 2013, p.3)

O surgimento do VPA e da CBZ fez com que a PHT passa-se para segunda linha e que estes se tornassem os medicamentos de primeira linha no tratamento epilepsia de início parcial (CBZ) e na infância (VPA) (Das et al., 2013, p.3).

Fármacos como o OXC, LTG, LVT e o TPM tornaram-se escolhas muito importantes para os clínicos, no tratamento da epilepsia, em grande parte devido ao melhor perfil farmacocinética, menos efeitos adversos e melhor tolerabilidade para o paciente (Das et al., 2013, p.3).

10.Efeitos adversos dos Fármacos Antiepiléticos

A duração do tratamento da epilepsia, nunca inferior a dois ou três anos, associados muitas vezes a politerapia atribuem uma maior importância para o conhecimento dos potenciais efeitos adversos do uso crónico dos AE (Bortolini et al., 2009, p.795). Como referido anteriormente um dos objetivos do tratamento é assegurar que os efeitos adversos resultantes do uso dos AE não são mais graves do que as convulsões intermitentes (Chong & Bazil, 2010, p.312).

Os artigos consultados, revelam a existência de estudos que identificaram a ocorrência a longo prazo de problemas de saúde relacionados com o metabolismo ósseo, neuro-desenvolvimento embrionário, peso corporal, suicídio, erupções e síndrome de hipersensibilidade (Bortolini et al., 2009, p.796-798; Chong, D., Bazil, C., 2010, p.313).

- Metabolismo ósseo

A desregulação do metabolismo do cálcio e vitamina D em pacientes com terapia AE crônica é uma reação adversa muito referida (Espinosa, Perez, Abner& Ryan, 2011, p.548).

O uso de AE, pode afetar negativamente a densidade mineral óssea, através de mecanismos que aumentam a indução hepática do citocromo p450 com o aumento do catabolismo da vitamina D. Resultando na formação de produtos inativos, redução da biodisponibilidade que contribuem para uma redução dos níveis de cálcio absorvidos a nível intestinal (Espinosa et al., 2011, p.548; Bortolini et al., 2009, p.798).

Estudos demonstraram que a densidade mineral óssea diminuiu com a utilização de benzodiazepinas, CBZ, PHT, PB, PRM, VPA, GBP, OXC e ZNS. Não tendo sido relatado perda de densidade mineral óssea com a toma LTG, LVT e TPM (Chong & Bazil, 2010, p.313). Desta forma é possível constatar que as alterações do metabolismo ósseo são mais evidentes com AE indutores hepáticos. Vários autores acreditam que os fármacos AE mais recentes não indutores hepáticos interferem menos com o metabolismo ósseo, sendo necessário no entanto estudos comprovativos de tal afirmação (Bortolini et al., 2009, p.797).

Foi realizado um estudo recente com o objetivo de perceber se a toma suplementar de cálcio e vitamina D em doentes epiléticos a fazer AE diminuía o risco de uma eventual fratura óssea. Este estudo revelou ausência de benefício da toma destes suplementos na prevenção de fraturas ósseas. A idade avançada e ser do sexo

feminino, aumentam o risco de fratura em doentes com epilepsia (Espinosa et al., 2011, p.550).

- Efeito dos AE no neuro-desenvolvimento embrionário

Mal formações congênitas foram significativamente mais frequentes em mulheres grávidas com epilepsia do que em mulheres sem epilepsia. A maior incidência de malformações foi observada em politerapia com PHT, PB, ou VPA e monoterapia com VPA. As malformações mais observadas foram na orelha, pescoço, rosto, lábio leporino e espinha bífida. No caso de mulheres grávidas com epilepsia é recomendado evitar VPA em monoterapia ou politerapia, especificamente no primeiro trimestre, em comparação com CBZ e possivelmente PHT e LTG (Chong & Bazil, 2010, p.314).

O planeamento familiar é importante, mulheres que não sabem que estão grávidas até o primeiro mês de gravidez não é possível alterar a medicação a partir desse momento não podendo prevenir malformações. Apesar do conhecimento de que o VPA é claramente mais perigoso que os outros AE de primeira geração, não existem dados suficiente para o comparar com fármacos mais recentes (Chong & Bazil, 2010, p.314).

No que diz respeito a amamentação em mulheres com epilepsia, não existe nenhuma contra indicação. Fármacos como PHT, CBZ, PB, e VPA, não trespassam para o leite materno em quantidades significativas, provavelmente dada a sua elevada ligação com as proteínas (Chong & Bazil, 2010, p.314).

- Efeito dos AE sobre o peso corporal

O tratamento com AE pode levar à variação do peso corporal através do seu aumento ou diminuição. Fármacos como TPM, FELBAMATO, ZNS, encontram-se associados à perda de peso, enquanto o VPA, CBZ, GBP, PGB,VGB, diligenciam o ganho de peso que pode resultar em obesidade. Estas alterações de peso, mais precisamente as relacionadas com o ganho não podem ser negligenciadas, devido a maior probabilidade de falha terapêutica relacionada com a não aderência ao tratamento da epilepsia e pelo facto de provocar um aumento do risco de comorbidades, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, aterosclerose e síndrome metabólica. É importante referir que fármacos como PHT, OXC, LVT, LTG e a tiagabine não aparentam provocar qualquer efeito na variação do peso corporal, sendo uma boa alternativa para os utentes suscetíveis a estas reação adversa. A adoção de

medidas não farmacológicas como uma correta alimentação, prática de exercício físico juntamente com uma escolha adequada de AE pode minimizar o ganho de peso e as suas eventuais consequências psicológicas e metabólicas (Bortolini et al., 2009, p.797-798).

- Suicídio

A FDA emitiu um alerta, em 2008, a respeito de um possível aumento de risco relacionado com tendências suicidas em pessoas que tomam AE. Apesar de a epilepsia ser frequentemente associada com comorbidade psiquiátricas é impossível que este factor seja o único elemento responsável pelo aumento dos suicídios em doentes epiléticos (Mula, Bell & Sander, 2010, p.327).

No artigo consultado vários foram os estudos realizados, que procuravam demonstrar de que modo o uso de AE se encontra relacionado com a prática de suicídio. Desses estudos destacamos o pedido feito as indústrias farmacêuticas, para apresentarem dados referentes a ensaio controlo com fármacos AE e placebo independentemente da sua indicação em pelo menos 30 doentes. Foram fornecidos dados sobre a utilização de onze AE, utilizados com indicação epilética em 25% dos pacientes e indicações psiquiátricas em 27% dos pacientes e outras indicações em 48% dos pacientes. Foram identificados nesta análise quatro suicídios, todos em pessoas que tomam AE não se verificando qualquer ocorrência nos que tomam placebo, sendo que em dois dos pacientes estava indicado para o tratamento da epilepsia e nos outros dois para transtornos psiquiátricos. Estes resultados demonstram que a tendência suicida não é exclusiva de doentes com epilepsia. O risco parece estar aumentado quando para além de epilepsia o doente possui histórias de doença psiquiátrica (Mula et al., 2010, p.330).

Como um resultado desta e de outras análises, referenciadas no artigo consultado, a FDA passou a exigir que a rotulagem destes fármacos inclui-se um aviso dirigido aos pacientes, informando-os dos riscos de pensamentos ou ações suicidas. Contudo é importante sublinhar a importância da aderência à terapêutica uma vez que o benefício supera o risco. A advertência por parte da FDA não pressupõem que o doente irá desenvolver comportamentos suicidas, no entanto, os pacientes, as famílias e os profissionais devem estar atentos aos sinais de alerta (Mula et al., 2010, p.330).

Alguns AE têm demonstrado efeitos negativos sobre o humor em particular os barbitúricos, VGB, TPM e a tiagabina tendo sido associados a sintomas depressivos. Em contraste a CBZ, LTG e o VPA têm demonstrado características estabilizadoras do humor. Sendo que a CBZ e o VPA tem relevando um pequeno efeito de proteção para

o suicídio já a LTG e o TPM, são os que revelam um aumento significativo para a tendência suicida (Mula et al., 2010, p.329).

- Erupções e síndrome de hipersensibilidade

Neste efeito adverso surge a síndrome DRESS (Rashes and Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome). Trata-se de uma reação rara, com início tardio mas potencialmente fatal. Os seus sintomas são parecidos com os de uma doença infecciosa, com febre, erupções, disfunção hepática, anormalidades hematológicas, linfadenopatia e reativação do vírus herpes humano. Quando específico da toma de AE, pode adquirir a designação de síndrome hipersensibilidade anticonvulsivo nos quais a PHT, CBZ, PB, LTG, OXC e a PRM são responsáveis pelo seu aparecimento na população pediátrica. A descontinuação do fármaco não diminui a sua severidade antes pelo contrário pode agravar (Chong & Bazil, 2010, p.312).

11. Crises Epiléticas Refratárias

O tratamento base da epilepsia passa pela administração diária dos AE de modo a controlar a ocorrência das crises. Porém nem todos os doentes respondem da mesma maneira a terapêutica sendo muitas das vezes necessário mudar de AE no caso de monoterapia ou acrescentar AE passando a uma politerapia a qual muitas das vezes as suas crises continuam sem responder. Nestas situações encontramos-nos perante um doente com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico (Anderson, Noble, Mani, Lawler & Pollard, 2013, p.1).

As crises refratárias resultam de uma fármaco-resistência desenvolvida, por alguns doentes e para os quais não se encontram esclarecido o seu desenvolvimento. Esta designação “fármaco-resistência” surge muitas vezes na literatura como definição de crises refratárias (Alves et al., 2007, p.227; French, 2007, p.3).

O desenvolvimento da epilepsia refratária apresenta consequências negativas resultantes do desenvolvimento de crises prolongadas, lesões corporais resultantes dessas crises que podem requerer hospitalização, redução da esperança média de vida, resultante do aumento do risco de morte súbita e inesperada associada a convulsões não controladas (Alves et al., 2007, p.228; French, 2007, p.3).

A definição de epilepsia refratária não se deve basear única e exclusivamente na falta de resposta à terapêutica, resultando numa sequência de crises recorrentes. Mas deve incluir parâmetros como o número de fármacos AE que usou, dose

administrada, duração máxima de tratamento até ao momento que foi declarada de epilepsia refratária. O objetivo do tratamento em todos os doentes, passa pela manutenção de um estilo de vida normal, pelo controle completo das crises e sem ocorrência de efeitos secundários por parte dos AE (Kwan & Brodie, 2002, p.81).

É importante a criação de um plano estratégico para lidar com a epilepsia desde o seu início. A escolha do AE deve ter em consideração fatores como, idade, sexo, gravidez, estilo de vida e uso concomitante de outros fármacos, assim como aspetos relacionados com o perfil farmacocinético selecionado. A eficácia e a tolerabilidade devem ser consideradas na avaliação da eficácia de um AE. Se a escolha do primeiro fármaco não for bem tolerada ou o ocorrer o desenvolvimento de reações atípicas o fármaco deve ser substituído. Caso a crise seja controlada mas o fármaco não seja bem tolerada, a sua substituição passa a ser menos clara, passando pela substituição de um fármaco sinérgico. A decisão de substituir ou combinar AE, depende da resposta ao primeiro AE e a presença ou ausência de efeitos colaterais (Kwan & Brodie, 2002,p.81).

Os doentes que não respondam a dois AE e que continuem com crises não controladas, segundo a LICE, devem ser encaminhados para centros especializados em epilepsia para reavaliação de diagnóstico, incluindo medidas não farmacológicas como cirurgia, implantação de estimulador vagal e dieta cetogénea (Alves et al., 2007, p.233; Perucca & Tomson, 2011, p.451-453).

A cirurgia implica a remoção de uma pequena parte do tecido neuronal, mais precisamente a zona onde se iniciam as descargas elétricas anormais, sem tirar ou lesionar tecido em bom funcionamento, que possa afetar o funcionamento normal do doente. Embora o objetivo principal da cirurgia seja a obtenção da cura, não pode ser encarada como sinónimo de cura ou tratamento (Alves et al., 2007, p.215; Lima, 2005, p.114).

Trata-se de um procedimento muito complexo no qual implica a avaliação do candidato, que deverá corresponder aquele cuja taxa de sucesso é alta de modo aumentar a eficácia e a rapidez de ação e diminuir os riscos e insucessos. Por outro lado, é importante referir que o sucesso da cirurgia não significa a paragem da terapêutica farmacológica para alguns casos. Após a realização da cirurgia os doentes continuam a ser acompanhados ao longo de anos, realizando exames, continuado com a sua medicação que poderá ser removida de forma progressiva até dois anos, nos casos de sucesso atingindo a cura efetiva (Alves et al., 2007, p.215; Lima, 2005, p.114). Embora não exista nenhum intervalo de tempo estabelecido para a realização da cirurgia após o diagnóstico de um doente sem alternativas terapêuticas é referido

quanto menor for o intervalo, no máximo dois anos, melhor será o sucesso cirúrgico assim como os resultados cognitivos (Garzon, 2002, p.68).

É necessário sublinhar que de todas as terapêuticas, esta representa aquela que mais medo acarreta ao doente, dado se tratar de uma intervenção ao cérebro. Surgindo muita vezes, o medo da perda de memória, das suas capacidades cognitivas e até mesmo o medo de não acordar mais (Anderson, Noble, Mani, Lawler & Pollard, 2013, p. 1; Alves et al., 2007, p.213-214).

Fármaco-resistência não é sinónimo de intratabilidade e ensaios com AE são necessários em doentes que não são candidatos à cirurgia (Perucca & Tomson, 2011, p.453).

Como referidos anteriormente a dieta cetogénea e a implantação do estimulador vagal representam outras duas alternativas não farmacológicas para situações de epilepsia refratária. A dieta cetogénea tem sofrido várias controvérsias ao longo do tempo, continuando de certa forma pouco esclarecida. É uma dieta rica em certas gorduras, corpos cetónicos, cujo seu mecanismo não se encontra bem esclarecido. Tem demonstrado eficácia em crianças, pelo facto de apresentarem uma maior capacidade para extrair e oxidar os corpos cetónicos por parte do SNC. O seu uso tem sido descrito para crianças com grande número de crises e de difícil controlo, não existindo muitos conhecimentos do seu uso em adultos e adolescentes (Garzon, 2002, p.71).

A implantação do estimulador vagal, visa alcançar o controlo das descargas neuronais através da estimulação elétrica do nervo vago. O seu uso foi aprovado pela FDA em 1997, como tratamento coadjuvante de crises parciais em adultos e adolescentes com mais de doze anos. O seu uso demonstrou melhoras na qualidade de vida do paciente, melhorando a sua capacidade de concentração e humor (Garzon, 2002, p.78-79).

O dispositivo é semelhante a um *pacemaker* cardíaco e é implantado sob a clavícula esquerda com um procedimento semelhante usado na implantação do *pacemaker*. Dois elétrodo helicoidais bipolares são colocados em redor do nervo vago esquerdo, após ter sido exposto no pescoço para ramificação do nervo laríngeo. O elétrodo deve ser colocado no lado esquerdo do nervo vago e nunca no direito de modo a minimizar o risco de bradicardia ou arritmias. A recuperação pós cirúrgica é rápida podendo ser em ambulatório. Este dispositivo poderá permanecer no organismo sem necessidade de qualquer intervenção durante cerca de doze anos. O seu funcionamento apenas será ativado após operação por meio de um computador ou por meio de um comando programado (Menachen, 2002, p.478-479).

O seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. A implantação do estimulador no nervo vago, ativa redes neuronais no tálamo e outras estruturas límbicas. Além disso existe uma evidência que a norepinefrina pode mediar atividade do estimulador vagal como atividade anticonvulsivante. A estimulação causa aumentos do fluxo sanguíneo cerebral e pode alterar os padrões do eletroencefalograma (Menachen, 2002, p.478).

Estudos adicionais deveram ser realizados de modo a revelar o seu interesse futuro no tratamento da epilepsia, até a data o seu uso baseia-se em situações de fármaco-resistência na procura de melhor qualidade de vida para o doente (Menachen, 2002, p.481-482).

12. Descontinuação dos Fármacos Antiepiléticos

Após estabilizada a epilepsia através do controlo das crises epiléticas por intermédio da toma dos fármacos AE, surge a necessidade de compreender se um doente epilético tem de fazer a medicação para o resto da sua vida ou será que em algum momento do seu tratamento vai conseguir alcançar a desejada cura e suspensão da terapêutica.

O facto de estes fármacos não serem isentos de efeitos adversos, com agravante do tratamento ser durante vários anos reforça a importância de tal suspensão (Pinto, 1997, p.581).

A interrupção do tratamento com AE pode ser considerada após dois ou quatro anos sem registo de qualquer crise por parte do doente e só depois de uma cuidadosa conversa com o mesmo sobre riscos associados e potenciais benefícios. O doente deve ser esclarecido tanto no sentido da continuação da terapêutica, percebendo as vantagens da sua suspensão, como da consequência de uma eventual recaída (Perucca & Tomson, 2011, p.453).

As consequências psicossociais da recaída não podem ser colocadas de parte nomeadamente a perda de permissão para conduzir, algumas mudanças no estilo de vida, contudo o desconforto associado a toma de medicação a longo prazo não pode ser menosprezada. Uma consideração importante antes da interrupção dos AE é se no caso de uma recaída a reintrodução dos AE irá restaurar o controlo das crises. No artigo consultado é referido que alguns pacientes podem levar mais do que um ano a recuperar o controlo das crises e que alguns casos nunca irão controlar as crises como antes (Perucca & Tomson, 2011, p.453).

Os dados disponíveis sugerem que a decisão de retirar a medicação deve ser individualizada e que o risco de implicações adversas será maior nos adultos do que em crianças. Embora não se encontre estabelecido em termos científicos como suspender a terapêutica é referido que a sua retirada deve ser gradual durante cerca de dois a três meses, prolongando-se para seis meses no caso de se tratar da retirada de barbitúricos e benzodiazepinas (Perucca & Tomson, 2011, p.454; Pinto, 1997, p.581).

13. Conclusão

A epilepsia é uma doença neurológica muito complexa dada ao número de alterações envolvidas na sua etiologia, assim como a grande variabilidade de classificações das suas crises adotadas pela LICE.

Após diagnóstico de epilepsia, o início de tratamento deve ser o mais precoce possível de modo a melhorar a qualidade de vida do doente por meio do controlo das crises epiléticas. O fármaco antiepilético ideal será aquele que consiga controlar de forma eficaz as crises com o mínimo números de efeitos adversos. Ao longo do desenvolvimento deste trabalho foi possível constatar a existência de cerca de vinte diferentes fármacos antiepiléticos. A reorganização criada, onde se agrupou por subclasse, permitiu constatar que os fármacos mais recentes apresentam melhores propriedades farmacocinéticas, assim como menos efeitos adversos. Por outro lado, a sua evolução permitiu o aparecimento de fármacos com novos mecanismos de ação, como é o caso do LVX que o torna uma boa alternativa para a falta de resposta dos fármacos mais convencionais. Outro aspeto a ter em conta é o uso dos AE não só no tratamento epilético, como noutras desordens psiquiátricas, neurológicas, cefaleias e dores neuropáticas, explicadas dada a variabilidade dos mecanismos de ação.

Uma das complicações do tratamento da epilepsia resulta do desenvolvimento de crises refratárias que condicionam o quotidiano do doente e podendo aumentar a probabilidade de morte súbita. A falta de alternativas para o tratamento das crises refratárias demonstra a necessidade de desenvolvimento de novos estudos e fármacos na tentativa de contornar esta questão. O facto de não se tratar de uma crise generalizada e ser apenas desenvolvida por alguns doentes, sugere-se a intervenção de novas áreas tais como a farmacogenómica, no sentido de individualizar cada vez mais a atribuição do fármaco-doente, ou seja, a escolha do fármaco passaria ser condicionada pelo conhecimento do perfil genético do doente.

Bibliografia

- Albuquerque, T. (1987). *Como Diagnosticar em Neurologia*. Lisboa. Farmapress Edições.
- Alves, C. (2006). Epilepsia: epidemiologia e diagnóstico. *Revista Mundo Médico*. 46 (8).
- Alves, D., Luzeiro, I. & Pimentel, J. (2007). *Livro Básico Da Epilepsia*. (19^a ed) Associação Portuguesa de Familiares, Amigos e pessoas com Epilepsia. Liga Portuguesa Contra Epilepsia.
- Anderson, C., Noble, E., Mani, R., Lawler, K. & Pollard, J., (2013). *Epilepsy Surgery: Factors That Affect Patient Decision-Making* in Choosing or Deferring a Procedure. Hindawi.
- Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2014^a).
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5850&tipo_doc=rcm. Acedido a 9 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt
- Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2014^b).
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8339&tipo_doc=rcm. Acedido a 3 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt
- Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2012^c).
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43741&tipo_doc=rcm . Acedido a 8 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt
- Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2011^d).
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35009&tipo_doc=rcm. Acedido a 8 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt

Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2012^e).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3745&tipo_doc=rcm. Acedido a 10 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt

Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2009^f).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38030&tipo_doc=rcm. Acedido a 3 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt

Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2013^g).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43174&tipo_doc=rcm. Acedido a 8 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt

Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. [INFARMED]. (2009^h).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10974&tipo_doc=rcm. Acedido a 8 de Dezembro, 2014 de INFARMED em www.infarmed.pt

Bortolini, L., Kulak, C., Borba, V., Silvado, C., Boguszewski, C. (2009). Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepiléticas. Arq Bras Endocrinol Metab.53 (7).

Chong, D. & Bazil, C. (2010). Update on Anticonvulsant Drugs. Curr Neurol Neurosci Rep 10.

Das, R., Griesemer, D., Kothare, S. (2013). The Role of Phenytoin in the Treatment of Localization Related Epilepsy: An International Internet-Based Survey of Neurologists and Epileptologists. Hindawi.

Davis, R., Peters, DH. & McTavish, D.(1994), Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy.[versão electronica]. Acedido a 3 de Dezembro,2014 em, <http://europepmc.org/abstract/med/7512905>

- Espinosa, P., Perez, D., Abner, E. & Ryan, M., (2011). Association of antiepileptic drugs, vitamin D, and calcium supplementation with bone fracture occurrence in epilepsy patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*.
- European Medicines Agency [EMA^a]
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000988/WC500047225.pdf. Acedido a 11 de Dezembro, 2014 de EMA em www.ema.europa.eu
- European Medicines Agency [EMA^b].
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf. Acedido a 8 de Dezembro, 2014 de EMA em www.ema.europa.eu
- European Medicines Agency [Ema^c].
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000577/WC500052431.pdf. Acedido a 9 de Dezembro, 2014 de EMA em www.eme.europa.eu
- European Medicines Agency [EMA^d]
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002290/WC500116307.pdf. Acedido a 11 de Dezembro, 2014 de EMA em www.ema.europa.eu
- Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. (2005) *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. Blackwell Publishing. 46 (4).
- Fresnch, J., (2007). *Refractory Epilepsy: Clinical Overview*. Blackwell Publishing. 48.
- Garzon, E. (2002). *Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepiléticas e de outras Modalidades Terapêuticas*. Rev. Neurociências. 10(2).
- Goodman & Gilman. (2003). *As Bases Farmacológicas Da Terapêutica*. (10^a ed). Rio de Janeiro. Mc Graw Hill.
- Goodman & Gilman. (2012). *As Bases Farmacológicas Da Terapêutica*. (12^a ed). Rio de Janeiro. Mc Graw Hill
- Grahame-Smith. D., Aronson. J. (2004). *Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*. (3^aed). Rio de Janeiro. Guanabara/Koogan.
- Guimarães. S., Moura. D., & Silva. P., (2001). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas- Manual de Farmacologia e farmacoterapia*. (4^aed). Porto editora.

- Gugler, R., Unruh, G. (1980). *Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid*. Clinical Pharmacokinetics. 5.
- Katchanov, J. & Birbeck, G. (2012) Epilepsy care guidelines for low- and middleincome countries: From WHO mental health GAP to national programs. BMC Medicine. 10.
- Kester, M., Karpa, K. & Vrana, K. (2012). *Elsevier's Integrated Review Pharmacology*. (2ªed). Elsevier
- Kwan, P. & Brodie, M. (2002). *Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition?*. Idialibrary.11.
- Lima, J., (2005). *Cirurgia da epilepsia em Portugal*. Revista Mundo Médico. 40(7)
- Menachen, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of Epilepsy. The Lancet Neurology.v.1.
- Mula, M., Bell, G., Sander, J. (2010). Suicidality in Epilepsy and Possible Effects of Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 10.
- Oliveira, S., Rosando, P. (2004). ELECTROENCEFALOGRAMA INTERICTAL – Sensibilidade e Especificidade no Diagnóstico de epilepsia. Acta Med Port . 17.
- Padilha, J., Cruz, A., Pinto, V., Queirós, P., Henriques, F., Alves, M., et al., (2001). *Enfermagem em Neurologia*. (1ªed). Coimbra: FORMASAU.
- Paredes, G., (2008). *Recent Advances in the Neurochemistry of Epilepsy*. [versão electrónica]. Acedido em 12 de junho de 2014 em http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/paredes.pdf
- Pais, J. (2012). *Novos Fármacos Antiepiléticos e Anticonvulsivantes*. [versão eletrónica]. Boletim do CIM, ROF 101. Acedido em 12 de Junho de 2014 em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6286.pdf
- Perucca, E. & Tomson, T. (2011). *The pharmacological treatment of epilepsy in adult*. Lancet neurol. 10.
- Pinto, F. (1997). *Retirar Medicação Antiepilética*. Act. Med Port.10.
- Sirven, J., Noe, K., Hoerth, M., Dratzkowski, J., (2012). Antiepileptic Drugs 2012: recente Advances and Trends. MayoClinic. 87(9).
- Walbert, C. (2005). Fármaco inovador no contexto dos antiepiléticos. Revista Mundo Médico. 40 (7).

- Wells, B., Dipro, J., Schwinghammer, T., Hamilton, C. (2006). *Manual de Farmacoterapia*. (6ªed). São Paulo. Mc Graw Hill.
- White, H., Rho, J., (2010). *Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs*. (1ªed). Professional. Barrow.