

Rui Filipe Ramos Silva

Estudo de concentrações séricas de ácido valpróico, de carbamazepina e de fenitoína em pediatria: caracterização do perfil cinético da fenitoína

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação do Professor Doutor Amílcar Falcão e pela Professora Doutora Anabela Almeida e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“Senhor,

Posto que o capitão-mor desta vossa frota, e assim os outros capitães escreveram a Vossa Alteza a nova do achamento desta vossa terra nova, que se ora nesta navegação achou, não deixarei também de dar disso minha conta a Vossa Alteza, assim como eu melhor puder, ainda que para o bem contar e falar o saiba fazer pior que todos.

Tome porém Vossa Alteza minha ignorância por boa vontade, e creia bem por certo que, para afremosentar nem afear, não porei aqui mais do que aquilo que vi e me pareceu.”

Pêro Vaz de Caminha – Carta a el-rei D. Manuel I sobre o achamento do Brasil (1500)

À minha família e aos meus amigos

Ao Hospital Pediátrico

AGRADECIMENTOS.....	VI
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	IX
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE SIGLAS.....	XIV
I. Introdução	I
I.1. A população pediátrica	I
I.1.1. Classificação da população pediátrica.....	I
I.1.2. Farmacocinética da população pediátrica.....	2
I.1.2.1. Absorção	2
I.1.2.2. Distribuição.....	4
I.1.2.3. Biotransformação	5
I.1.2.4. Excreção	8
I.1.2.5. Relação farmacocinética-farmacodinâmica	9
I.1.3. Farmacoterapia.....	9
I.2. Epilepsia.....	11
I.2.1. Epidemiologia.....	11
I.2.2. Epilepsia e crises epiléticas	12
I.2.2.1. Classificação das crises epiléticas e das epilepsias	13
I.2.2.1.1. Classificação das crises epiléticas	13
I.2.2.1.2. Classificação das epilepsias e síndromes epiléticas	15
I.2.2.2. Ictogênese e epileptogênese	16
I.2.3. Terapêutica da epilepsia.....	18
I.2.3.1. Terapêutica farmacológica.....	19
I.2.3.1.1. Antiepiléticos clássicos e antiepiléticos de nova geração.....	19
I.2.3.1.1.1. Propriedades farmacodinâmicas e espectro de ação	20
I.2.3.1.1.2. Propriedades farmacocinéticas	22
I.2.3.2. Princípios do tratamento farmacológico da epilepsia	24
I.2.3.3. Cirurgia da epilepsia.....	27
I.2.3.4. Estimulação do nervo vago.....	27
I.2.3.5. Dieta cetogénica	28
I.3. Fenitoína.....	30
I.3.1. Estrutura e propriedades físico-químicas.....	30

1.3.2.	Farmacodinâmica.....	31
1.3.2.1.	Mecanismo de ação.....	31
1.3.2.2.	Eficácia e uso terapêutico	32
1.3.3.	Farmacocinética.....	34
1.3.3.1.	Absorção e biodisponibilidade.....	34
1.3.3.2.	Distribuição.....	35
1.3.3.3.	Biotransformação e excreção.....	36
1.3.3.4.	Fatores que influenciam o perfil cinético da FNT em pediatria	38
1.3.3.4.1.	Idade.....	38
1.3.3.4.2.	Fatores genéticos.....	38
1.3.3.4.3.	Ligação à albumina plasmática.....	39
1.3.4.	Interações	41
1.3.5.	Efeitos adversos	45
1.3.6.	Intoxicação	48
1.4.	Monitorização terapêutica de AE.....	49
1.4.1.	Considerações gerais.....	49
1.4.2.	Intervalo de referência e intervalo terapêutico.....	51
1.4.3.	Monitorização de concentrações de fenitoína.....	52
1.4.3.1.	Relação concentração-efeito e intervalo de referência.....	52
1.4.3.2.	O que monitorizar: concentração total ou concentração livre?.....	53
1.4.3.3.	Processo e metodologia da monitorização terapêutica de fenitoína.....	55
2.	Objetivos	57
3.	Material e métodos.....	58
3.1.	Estudo 1	58
3.2.	Estudo 2	61
4.	Resultados.....	69
4.1.	Estudo 1	69
4.2.	Estudo 2	74
5.	Discussão e conclusões.....	80
5.1.	Estudo 1	80
5.2.	Estudo 2	85
6.	Considerações finais	90
7.	Referências bibliográficas.....	91

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a preciosa cooperação de todos os que em vários momentos me acompanharam e aos quais deixo o meu mais sincero agradecimento.

Gostaria de agradecer, em particular:

Aos meus orientadores, o Professor Doutor Amílcar Falcão e a Professora Doutora Anabela Almeida por terem acreditado neste trabalho desde o início e pelo apoio dado durante a sua execução. À Prof. Doutora Anabela, deixo um agradecimento especial, pela dedicação a este trabalho, pelos ensinamentos transmitidos, pelo incentivo, e pela paciência, compreensão, e amizade demonstradas.

A todos que no Hospital Pediátrico de Coimbra prestaram a sua colaboração:

À Dra. Dina Domingues, à Dra. Alexandra Rodrigues do Laboratório de Patologia Clínica do HP, pela simpatia e pelos esclarecimentos, e em particular, à Dra. Ana Cristina Marques pela prontidão na elaboração dos mapas de dados.

Às funcionárias do Arquivo clínico, à Enf. Filipa Freitas e ao Dr. Nelson Neves do Serviço de Pediatria Médica pelo apoio na recolha de dados.

A todos os que durante o período de realização deste trabalho passaram pela equipa dos Serviços Farmacêuticos do HP.

À Dra. Clara Rocha e ao Rodrigo Cardoso pelos preciosos esclarecimentos nas questões de estatística.

A todos os amigos, pelo incentivo, pelo apoio, pelas ajudas e pelas trocas de ideias. Em especial à Joana e à Susana, amigas e companheiras nesta aventura pela farmacologia.

À minha família, pelo apoio constante.

RESUMO

A população pediátrica apresenta características farmacocinéticas distintas da população adulta, o mesmo acontecendo entre as várias sub-populações pediátricas. Estas especificidades exigem a conceção de regimes farmacoterapêuticos adequados, não só à doença, mas também ao escalão etário a tratar. Os distúrbios epiléticos característicos da idade pediátrica englobam uma variedade de epilepsias e síndromes epiléticas específicas que exigem tratamento antiepilético próprio. A fenitoína (FNT) é um antiepilético (AE) usado há quase um século, que apesar do aparecimento de novos AE, das características desfavoráveis do seu perfil cinético, do potencial para interações e dos efeitos secundários que lhe estão associados, continua a ter um lugar preponderante no tratamento dos doentes em idade pediátrica, principalmente, no estado de mal epilético e na profilaxia das crises após lesão cerebral. A monitorização terapêutica de AE e, particularmente, de FNT tem demonstrado ser uma abordagem que permite não só otimizar a eficácia terapêutica e minimizar a ocorrência de efeitos adversos como também melhorar o conhecimento do perfil cinético da FNT numa população tão específica como é a população pediátrica.

Este estudo teve como objetivos primários: (1) a avaliação das concentrações séricas de ácido valpróico (AV), de carbamazepina (CBZ) e de fenitoína (FNT), provenientes de doentes em idade pediátrica, recorrendo à sua classificação por níveis, de acordo com o intervalo de referência estabelecido para cada um dos fármacos; e (2) a realização de um estudo farmacocinético populacional com vista à caracterização do perfil cinético da FNT em pediatria, compreendendo (2a) a determinação dos parâmetros cinéticos individuais da FNT e o estudo da influência da idade nos parâmetros obtidos e (2b) a validação dos parâmetros farmacocinéticos médios, através da avaliação da sua capacidade preditiva, quando aplicada a novos regimes posológicos. O primeiro objetivo foi efetuado recorrendo a 1971 concentrações séricas dos AE em estudo: AV (70,7%), de CBZ (8,7%) e de FNT (20,6%), resultantes dos doseamentos efetuados no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2012; o segundo objetivo foi desenvolvido com dados provenientes de 40 doentes internados no HPC no mesmo período. Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados através da aplicação informática PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems) e a análise dos dados efetuada através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.

A FNT demonstrou ser o fármaco com a menor percentagem (37,7%) de concentrações dentro do respetivo intervalo de referência e, por conseguinte, o fármaco com maior número de concentrações que poderão estar associadas a inefetividade ou a toxicidade. Verificou-se também que a percentagem de concentrações de FNT dentro do intervalo de referência tem tendência para

diminuir com o aumento da idade dos doentes. Relativamente ao comportamento cinético da FNT, os valores médios do volume de distribuição (V_d) obtidos foram de $0,913 \pm 0,413$ L/kg para as crianças e de $0,778 \pm 0,455$ L/kg para os adolescentes. Os valores encontrados para a constante de Michaelis-Menten (K_m) foram de $6,709 \pm 3,906$ mg/L nas crianças e de $6,488 \pm 3,285$ mg/L nos adolescentes; e para a capacidade metabólica máxima (V_{max}), $7,885 \pm 2,780$ mg/kg/dia e $6,369 \pm 2,449$ mg/kg/dia, respetivamente para as crianças e para os adolescentes. Apesar de não ter sido encontrada uma correlação entre o valor dos parâmetros cinéticos da FNT e a idade, verificou-se, embora sem significado estatístico, uma diferença de mais de 1 mg/kg/dia no valor médio da V_{max} entre crianças e adolescentes. Adicionalmente, foi detetada uma elevada variabilidade inter-individual em todos os parâmetros cinéticos avaliados. A avaliação da capacidade preditiva dos parâmetros cinéticos da FNT obtidos demonstrou que o conjunto de parâmetros obtido não é exato nem preciso na previsão de concentrações de FNT *a priori*, sem informação do doente.

Existem elevadas percentagens de concentrações de AV, de CBZ e sobretudo de FNT, fora dos limites de referência estabelecidos. Os parâmetros cinéticos da FNT obtidos apresentam uma elevada variabilidade, razão pela qual a extrapolação dos resultados obtidos requer precaução acrescida quando utilizada na conceção de regimes posológicos em doentes com características semelhantes. Estes dados indicam claramente que existe uma efetiva dificuldade no uso da FNT na prática clínica e reforçam o postulado na literatura acerca da necessidade de monitorização terapêutica das concentrações séricas de AV e CBZ, e, principalmente, das concentrações séricas de FNT, de modo a que, se obtenham as concentrações séricas necessárias à obtenção do efeito farmacológico pretendido.

ABSTRACT

The pediatric population presents distinct pharmacokinetic characteristics from the adult population with differences highlighted even between pediatric subpopulations. These specificities require appropriate drawing of pharmacotherapeutic regimens in relation to the disease, but also, to the age of the treated group. The epileptic disorders in pediatric ages, encompasses a variety of epilepsies and epileptic syndromes that require specific antiepileptic treatment. Phenytoin (PHT) is an antiepileptic drug (AE) used almost a century ago, that despite the emergence of new AE, unfavorable characteristics of its kinetic profile, and the potential for interactions and side effects, ensure a prominent place in the treatment of pediatric patients, mainly in the *status epilepticus* and seizure prophylaxis after brain injury. Therapeutic drug monitoring of AE, particularly PHT, has been shown to be a useful tool to the optimization of the therapeutic efficacy and minimize adverse effects, but also, to improve the knowledge of the kinetic profile of PHT in a specific population such as the pediatric population.

This study had two main objectives: (1) the evaluation of the serum concentrations of valproic acid (VA), carbamazepine (CBZ) and phenytoin (PHT) from pediatric patients, according to the reference range established for each drug; (2) the characterization of the pharmacokinetic profile of PHT in pediatric inpatients, comprising (2a) the determination of the individual pharmacokinetic parameters of PHT and the study of the influence of age on the obtained parameters and (2b) the validation of average pharmacokinetic parameters by assessing its predictive capacity when applied to new regimens. The first goal was achieved by using 1971 serum concentrations of AE: VA (70,7%), CBZ (8,7%) and PHT (20,6%), from determinations carried out in the Pediatric Hospital of Coimbra (PHC) from January 1, 2008 to December 31, 2012; the second goal was performed with data from 40 inpatients admitted to HPC in the same period. PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems) software was used to estimate pharmacokinetic parameters were and statistical analysis was performed by using *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 20 software.

PHT proved to be the drug with the lowest percentage (37,7%) levels within the respective reference range, and therefore the drug for which the greater number of concentrations may be associated with ineffectiveness or toxicity. It was also found that the percentage of PHT concentrations within the normal range tends to decrease with the increasing age of the patients. The kinetic parameters of PHT obtained are the following: the volume of distribution (V_d) were $0,913 \pm 0,413$ L/kg for children and $0,778 \pm 0,455$ L/kg for adolescents. The Michaelis-Menten constant (K_m) were $6,709 \pm 3,906$ mg/L in children and $6,488 \pm 3,285$ mg/L in adolescents; and the maximum metabolic rate (V_{max}) of $7,885 \pm 2,780$ mg/kg/day and $6,369 \pm 2,449$ mg/kg/day, respectively for

children and adolescents. Although no correlation between the value of the kinetic parameters of PHT and age was found, a difference of more than 1 mg/kg/day in the mean value of V_{max} was detected between children and adolescents. Nevertheless this difference was not statistically significant. In addition, high inter-individual variability was observed in all kinetic parameters. The evaluation of the predictive performance of the kinetic parameters of PHT obtained showed that the set of parameters obtained is not accurate or precise in predicting *a priori* concentrations of PHT, without patient information.

An high percentage of VA and CBZ concentrations, and especially of PHT, were found outside the established reference limits. The kinetics parameters of PHT obtained showed an high variability, for that reason, the extrapolation of the results requires increased caution when used in designing dosage regimens for patients with similar characteristics. These data clearly indicate that there is an effective difficulty in the use of PHT in clinical practice and reinforce the postulated in the literature about the need for therapeutic drug monitoring of serum concentrations of VA and CBZ, and especially of serum concentrations PHT, in order to, obtained the serum concentrations necessary to achieve the desired pharmacological effect.

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Padrão de desenvolvimento das principais enzimas envolvidas na biotransformação hepática dos fármacos	7
Tabela II: Taxa de filtração glomerular de recém-nascidos e lactentes de termo e pré-termo.....	8
Tabela III: Requisitos necessários à monitorização terapêutica de fármacos	10
Tabela IV: Classificação da ILAE para as crises epiléticas	14
Tabela V: Síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início	15
Tabela VI: Epilepsias não síndromicas	16
Tabela VII: Mecanismos de ação dos AE.....	21
Tabela VIII: Espectro de eficácia dos AE clássicos nos principais tipos de crises epiléticas.....	22
Tabela IX: Espectro de eficácia dos AE de nova geração nos principais tipos de crises epiléticas	22
Tabela X: Caracterização das propriedades farmacocinéticas dos AE clássicos	23
Tabela XI: Caracterização das propriedades farmacocinéticas dos AE de nova geração.....	23
Tabela XII: Antiepiléticos clássicos e respetivas formulações comercializadas atualmente em Portugal com indicação em adultos e pediatria	25
Tabela XIII: Antiepiléticos de nova geração atualmente comercializados em Portugal	26
Tabela XIV: Evidência da eficácia do uso de fenitoína em várias condições patológicas e recomendações.....	33
Tabela XV: Valores de FNT livre (%) em função da idade.....	35
Tabela XVI: Frações de FNT livre associadas às diferentes concentrações plasmáticas de albumina..	40
Tabela XVII: Efeito de cada AE sobre as concentrações séricas de fenitoína	43
Tabela XVIII: Efeito da fenitoína sobre a concentração séricas de cada AE	44
Tabela XIX: Interações entre a fenitoína e outros fármacos	45
Tabela XX: Efeitos clínicos dependentes da concentração sérica de fenitoína.....	46
Tabela XXI: Indicações para a monitorização terapêutica de AE.....	50
Tabela XXII: Dez recomendações a observar na monitorização terapêutica de AE.....	51
Tabela XXIII: Intervalos de referência para os AE clássicos.....	52
Tabela XXIV: Limites dos valores das concentrações séricas dos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do intervalo de referência estabelecido para cada fármaco	58
Tabela XXV: Resumo das características da Amostra 1	59
Tabela XXVI: Tipo de teste e intervalo de medição utilizados na determinação das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT	59
Tabela XXVII: Resumo das percentagens de AV, de CBZ e de FNT em cada nível obtidos em estudos prévios	60
Tabela XXVIII: Resumo das características dos doentes da Amostra 2.....	61

Tabela XXIX: Características dos doentes que compõem a Amostra 2.....	63
Tabela XXX: Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de determinação dos parâmetros cinéticos da FNT (Amostra 2a).....	64
Tabela XXXI: Parâmetros cinéticos da FNT obtidos em estudos prévios, efetuados em doentes pediátricos.....	66
Tabela XXXII: Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos (Amostra 2b).....	67
Tabela XXXIII: Parâmetros farmacocinéticos utilizados <i>a priori</i> no estudo de validação.....	68
Tabela XXXIV: Distribuição das concentrações de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico	70
Tabela XXXV: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do género.....	71
Tabela XXXVI: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do escalão etário.....	72
Tabela XXXVII: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função da ausência ou presença de AE doseados concomitantemente na mesma amostra.....	73
Tabela XXXVIII: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função dos AE doseados concomitantemente na mesma amostra.....	74
Tabela XXXIX: Parâmetros farmacocinéticos da FNT obtidos.....	74
Tabela XL: Parâmetros farmacocinéticos individuais de FNT	75
Tabela XLI: Parâmetros obtidos para cada um dos grupos dos gráficos da Figura 9	77
Tabela XLII: Concentrações de FNT observadas e previstas.....	79
Tabela XLIII: Capacidade preditiva absoluta (n=10)	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: a) Estrutura química da fenitoína; b) Estrutura química do hidantoínato de sódio	30
Figura 2: Estrutura química da fosfenitoína de sódio	31
Figura 3: Biotransformação da FNT	37
Figura 4: Frequência das idades, em cada escalão etário, dos 40 doentes que constituem a Amostra 2	62
Figura 5: Frequência das idades, em cada escalão etário, dos 30 doentes que constituem a Amostra 2a	65
Figura 6: Frequência das idades, em cada escalão etário, dos 10 doentes que constituem a Amostra 2b	67
Figura 7: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico	70
Figura 8: Valores de a) V_d , b) V_{max} e c) K_m estimados para os dois grupos de doentes (crianças e adolescentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores observados	76
Figura 9: Relação entre os parâmetros cinéticos da FNT, a) V_d , b) V_{max} e c) K_m , estimados e a idade, e a sua distribuição de acordo com os grupos de doentes estabelecidos (crianças e adolescentes)	78

LISTA DE SIGLAS

3'-4'-diHPPH	5-(3'-4'-dihidroxifenil)-5-fenil-hidantoína
ADH	Álcool desidrogenase
AE	Antiepilético
ALB	Albumina
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
AV	Ácido valpróico
BHE	Barreira hemato-encefálica
BZ	Benzodiazepinas
Ca²⁺	Cálcio
CBZ	Carbamazepina
CE	Cirurgia da epilepsia
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CrCl	<i>Creatinine clearance</i> (Depuração da creatinina)
CV	Coeficiente de variação
CYP	Citocromo P450
D	Dose
DC	Dieta cetogénica
DP	Desvio-padrão
EEG	Electroencefalograma
EM	Erro Médio
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia do Medicamento)
ENV	Estimulação do Nervo Vago
EPHX I	Epóxido-hidrolase
EQM	Erro Quadrado Médio
ESL	Acetato de eslicarbazepina
ETP	Estiripentol
ETS	Etossuximida
FB	Fenobarbital
FBM	Felbamato
FMO	Flavina-monoxigenase
FNT	Fenitoína
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GBP	Gabapentina
GLU	Glutamato
IBE	<i>International Bureau for epilepsy</i>
IC	Intervalo de confiança
ICH	<i>International Conference of Harmonization</i> (Conferência Internacional de Harmonização)
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
K⁺	Potássio
KA	Kainato
K_m	Constante de Michaelis-Menten
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
Na⁺	Sódio
NAT	<i>N</i> -acetiltransferase
NET	Necrose epidérmica tóxica
NMDA	N-metil-D-aspartato

NQOI	NAD(P)H desidrogenase (quinona I)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXC	Oxcarbazepina
PGB	Pregabalina
p-HPPH	5-(4'-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína
PRM	Primidona
RCM	Resumo das características do medicamento
REQM	Raiz quadrada do Erro Quadrado Médio
RFN	Rufinamida
SNC	Sistema Nervoso Central
SSJ	Síndrome de Steven-Johnson
SULT	Sulfotransferase
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i> (Monitorização terapêutica de fármacos)
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
UGT	Uridina difosfato glucoronil transferases
VGB	Vigabatrina
Vmax	Capacidade metabólica máxima
ZNS	Zonisamida

I. INTRODUÇÃO

I.1. A população pediátrica

I.1.1. Classificação da população pediátrica

A população pediátrica, que compreende todos os indivíduos desde o nascimento até à idade adulta, é uma população em constante crescimento e maturação. Apesar de cada criança ter um padrão próprio de crescimento e maturação, a população pediátrica, que apresenta características fisiológicas que a distinguem da população adulta, pode ainda ser dividida em diferentes subpopulações que estão associadas a cada período de desenvolvimento (Seyberth et al., 2011; van den Anker et al., 2011). O consenso da Conferência Internacional de Harmonização (*International Conference of Harmonization - ICH*), adotado pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency - EMA*), define os seguintes escalões etários: recém-nascidos (dos 0 aos 27 dias), lactentes (dos 28 dias aos 23 meses), crianças (dos 2 aos 11 anos), e adolescentes (dos 12 aos 18 anos) (ICH, 2000; EMA, 2001).

O *período neonatal* que decorre desde o nascimento até aos 27 dias de vida, inclui recém-nascidos prematuros (<38 semanas de gestação) e recém-nascidos de termo (38-42 semanas de gestação). Os recém-nascidos prematuros constituem um grupo muito heterogêneo, que inclui indivíduos de idades diferentes, de diferentes idades gestacionais e diferentes pesos ao nascer. A elevada imaturidade orgânica deste escalão etário acarreta, em maior ou menor grau, uma série de problemas de desenvolvimento. O *período da lactência* é caracterizado por um rápido crescimento corporal e uma rápida maturação fisiológica, principalmente do sistema nervoso central (SNC) e do sistema imunológico. Ao período da lactência, segue-se o *período da infância*, que constitui o período de desenvolvimento da linguagem, da socialização e do crescimento contínuo. Neste período, a taxa de crescimento corporal é mais lenta. A fase final do crescimento e a maturação reprodutiva são os principais marcadores do desenvolvimento da *adolescência*, sendo a puberdade uma fase extremamente importante no desenvolvimento físico e psicossocial do adolescente. A idade de início da puberdade varia em função da etnia, estado de saúde, perfil genético, estado nutricional e nível de atividade. Normalmente, tem início entre os 8 e os 14 anos e ocorre cerca de 2 anos mais cedo no género feminino do que no masculino (EMA, 2001; Seyberth et al., 2011).

1.1.2. Farmacocinética da população pediátrica

O crescimento e a maturação que ocorrem constantemente na população pediátrica acarretam mudanças fisiológicas determinantes na cinética e na dinâmica dos fármacos no organismo. Estas alterações influenciam significativamente a eficácia e a toxicidade da terapêutica farmacológica em cada um dos escalões etários. O impacto das alterações decorrentes do desenvolvimento na composição corporal, na maturação dos órgãos e na fisiologia, faz-se sentir em todas as fases do processo farmacocinético (absorção, distribuição, biotransformação e excreção). Deste modo, as doses e os intervalos de dosificação necessários à obtenção e manutenção de concentrações plasmáticas adequadas, são distintos, não só em relação à população adulta, mas também entre recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes (Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011).

1.1.2.1. Absorção

A administração de fármacos por vias extra-vasculares requer que as moléculas a administrar e as formulações farmacêuticas onde estão contidas, possuam características que lhes permitam ultrapassar as barreiras químicas, físicas, mecânicas e biológicas, para que possam ser absorvidas. Deste modo, as alterações nas superfícies de absorção, resultantes do desenvolvimento, podem influenciar a taxa e a extensão da absorção do fármaco, condicionando a sua biodisponibilidade (Kearns et al., 2003; van den Anker et al., 2011).

Via oral

A via oral é a principal via de administração e a mais utilizada em pediatria. A absorção gastrointestinal de fármacos é fortemente influenciada pela fisiologia do estômago, do intestino e do trato biliar. Os fatores fisiológicos com maior influência na absorção dos fármacos administrados por via oral, na população pediátrica são: o pH gástrico, o tempo de esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal (van den Anker et al., 2011).

O *pH gástrico* da população pediátrica sofre alterações decorrentes do desenvolvimento e apresenta valores distintos em relação aos do adulto. O pH gástrico perinatal é praticamente neutro, em 48h decresce para valores perto de 3, atinge novamente valores perto do neutro aproximadamente às 72h e permanece nestes valores durante cerca de 10 dias. A partir deste momento o seu valor vai decrescendo, atingindo aos dois anos de idade valores semelhantes aos do adulto. Nos recém-nascidos prematuros, as alterações descritas não se verificam, uma vez que estes recém-nascidos apresentam valores de ácido livre mais baixos durante os primeiros 14 dias de vida (Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009). Estas variações do valor de pH, não só a nível gástrico mas ao longo de todo o trato gastrointestinal, conduzem a alterações de estabilidade e grau de

ionização dos fármacos, que determinam a quantidade de fármaco disponível para ser absorvido (Kearns et al., 2003). Ao contrário do que acontece com os fármacos alcalinos, que são absorvidos rapidamente, devido aos valores elevados de pH gástrico, a absorção de ácidos fracos como a fenitoína (FNT), o fenobarbital (FB) e o ganciclovir, pode estar reduzida nos lactentes e nas crianças mais novas. A estes valores de pH, os fármacos instáveis em meio ácido como a penicilina G e a eritromicina são absorvidos com maior eficiência (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011).

No período perinatal, o *tempo de esvaziamento gástrico* é mais elevado, tanto em recém-nascidos de termo como em prematuros, atingindo valores semelhantes aos do adulto cerca dos 6-8 meses. O *trânsito intestinal* é prolongado nos recém-nascidos devido à reduzida motilidade e ao reduzido peristaltismo, contudo, nos lactentes parece estar reduzido como resultado do aumento da motilidade intestinal. O atraso no esvaziamento gástrico pode alterar a absorção de determinadas moléculas, como o paracetamol, cuja taxa de absorção é significativamente baixa na primeira semana de vida (Bartelink et al., 2006). De um modo geral, a taxa a que os fármacos são absorvidos é mais lenta em recém-nascidos e nos lactentes do que nas crianças, pelo que, o tempo necessário para que se atinjam as concentrações plasmáticas desejadas é mais prolongado nestes escalões etários (Kearns et al., 2003; van den Anker et al., 2011).

Outros fatores com impacto na absorção gastrointestinal de fármacos na população pediátrica são a imaturidade da mucosa intestinal e da função biliar, as diferenças na atividade das enzimas metabolizadoras, o reduzido efeito de primeira passagem, os mecanismos de transporte imaturos e a variabilidade da colonização microbiana (Kearns et al., 2003; van den Anker et al., 2011). A formação das vilosidades intestinais inicia-se à oitava semana de gestação e prolonga-se até cerca das 20 semanas de vida, contribuindo para a reduzida área de absorção intestinal característica dos primeiros meses de vida. A capacidade de solubilização e a consequente absorção de fármacos lipossolúveis podem ser influenciadas por mudanças dependentes do desenvolvimento na função biliar, uma vez que a imaturidade da conjugação e do transporte dos sais biliares para o lúmen intestinal resulta em baixos níveis intraduodenais (Kearns et al., 2003).

Via rectal

A absorção por via rectal não é muito afetada pelo desenvolvimento, contudo pode apresentar-se alterada devido às diferenças no valor de pH do recato, ao efeito de primeira passagem ou aos movimentos de translocação da mucosa. O pH do recato, que apresenta valores perto do neutro em adultos mas alcalino em muitas das crianças, pode alterar a absorção de determinadas moléculas (Bartelink et al., 2006). A biodisponibilidade de fármacos extensamente metabolizáveis administrados por via rectal pode estar aumentada em recém-nascidos e pequenos lactentes, sobretudo, devido à imaturidade do metabolismo hepático. Por outro lado, o maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude, que pode aumentar a expulsão de formas farmacêuticas

sólidas, principalmente nos lactentes, faz com que haja uma efetiva redução da absorção de fármacos como a eritromicina ou o paracetamol (Kearns et al., 2003).

Via intramuscular

Nos recém-nascidos a absorção intramuscular de fármacos é errática, uma vez que durante as primeiras semanas de vida, o fluxo sanguíneo muscular é variável e as contrações musculares (responsáveis pela dispersão dos fármacos) são ineficazes. A utilização desta via é muitas vezes evitada em recém-nascidos e lactentes, uma vez que acarreta algumas desvantagens, nomeadamente, a dor associada à injeção intramuscular, o aumentado risco de complicações e a imprevisibilidade do comportamento farmacocinético (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006).

Via percutânea

Os fatores com maior contributo no aumento da absorção percutânea, que se verifica, sobretudo em recém-nascidos mas também em lactentes e crianças, são o estrato córneo mais fino, a grande extensão da perfusão cutânea e a elevada hidratação da epiderme. A razão entre a área de superfície corporal e o peso corporal é muito mais elevada em recém-nascidos do que em adultos, pelo que neste escalão etário a exposição a fármacos aplicados topicamente é muito mais elevada (Kearns et al., 2003; van den Anker et al., 2011). Durante o primeiro ano de vida, o aumento da absorção percutânea dos fármacos aplicados na pele pode resultar em concentrações sistémicas, que podem atingir níveis tóxicos como os observados com fármacos como a lidocaína e os corticosteróides (Koren, 1997; Bartelink et al., 2006).

Via intrapulmonar

A administração intrapulmonar de fármacos visa obter um efeito farmacológico local sem que ocorra exposição a nível sistémico. A arquitetura e a capacidade ventilatória do pulmão são os fatores que mais influenciam o padrão de deposição do fármaco. Alterações decorrentes destes fatores podem fazer com que ocorra absorção sistémica após uma administração intrapulmonar, que pode resultar em toxicidade (Kearns et al., 2003).

1.1.2.2. Distribuição

A distribuição dos fármacos no organismo é determinada por uma variedade de fatores físico-químicos específicos do fármaco (peso molecular, constante de ionização e solubilidade), transportadores, proteínas plasmáticas, irrigação, pH sanguíneo e pH do tecido (Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011). Os principais fatores associados ao desenvolvimento que influenciam a distribuição dos fármacos são a composição corporal em água e gordura, a

concentração e a capacidade de ligação das proteínas plasmáticas e o grau de desenvolvimento da barreira hemato-encefálica (BHE) (Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011).

A quantidade total de água corporal, que é elevada nos recém-nascidos e lactentes (80 a 90% do peso corporal total), diminui em função da idade, representando 55 a 60% do peso corporal do adulto. Relativamente ao conteúdo de gordura corporal, verifica-se uma relação inversa, pois o valor encontrado em recém-nascidos e lactentes é baixo, cerca de 10-15% do peso corporal total (Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011). O conteúdo de fluido extracelular é especialmente elevado em recém-nascidos prematuros (cerca de 45% do peso corporal total), contrastando com os 20% encontrados no adulto (van den Anker et al., 2011). O elevado conteúdo de água extracelular associado ao elevado rácio água/gordura total corporal, conduz a um aumento do volume aparente de distribuição com uma conseqüente redução das concentrações plasmáticas de fármacos hidrossolúveis como a gentamicina, o linezolid, o FB e o propofol. Por seu lado, o volume aparente de distribuição de fármacos lipossolúveis como o diazepam e o lorazepam é semelhante ao adulto (Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011).

A ligação às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina e a glicoproteína ácida $\alpha 1$, também influenciam o volume de distribuição dos fármacos. Apenas a fração de fármaco livre (não ligada) se encontra disponível para se distribuir do espaço vascular para os tecidos onde vai exercer a sua ação farmacológica. A ligação às proteínas plasmáticas tende a ser reduzida em recém-nascidos e lactentes, devido, não só à sua baixa concentração, mas também à baixa afinidade nos recém-nascidos, o que conduz a um aumento da fração livre do fármaco. Este aumento da fração livre de fármaco, especialmente relevante para fármacos que se ligam extensamente às proteínas (> 90%), determina um aumento da concentração do fármaco nos locais de ação, que pode atingir níveis tóxicos (van den Anker et al., 2011). A presença de albumina fetal (com baixa afinidade para se ligar a ácidos fracos) e o aumento de compostos endógenos (como a bilirrubina ou os ácidos gordos livres) capazes de deslocar os fármacos da sua ligação à albumina têm também um contributo importante nas elevadas frações de fármaco livre nos recém-nascidos (Kearns et al., 2003).

A BHE, determinante na distribuição dos fármacos no SNC, é mais permeável em recém-nascidos do que em lactentes e crianças. Este aumento da permeabilidade pode levar ao aumento do efeito dos fármacos cuja ação se localiza no SNC (Bartelink et al., 2006).

1.1.2.3. Biotransformação

A biotransformação dos fármacos resulta, de um modo geral, na obtenção de moléculas desprovidas de atividade farmacológica ou com atividade farmacológica reduzida, no entanto, pode dar origem a moléculas com maior atividade farmacológica, como é desejável e acontece com os pró-fármacos. As reações de biotransformação, embora possam ter lugar em vários tecidos, ocorrem

na sua maioria no tecido hepático. O metabolismo hepático é convencionalmente dividido em reações de fase I (maioritariamente reações de oxidação) e reações de fase II (conjugação), cuja finalidade é dotar a molécula de uma maior polaridade, para que possa ser excretada mais facilmente (van den Anker et al., 2011). As enzimas maioritariamente envolvidas na biotransformação hepática incluem as enzimas do citocromo P450 (CYP), as uridina difosfato glucoronil transferases (UGT) e as *N*-acetiltransferases (NAT) (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011).

A depuração hepática dos fármacos depende da taxa de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, do fluxo sanguíneo, dos sistemas de transporte e da atividade metabólica das enzimas (depuração intrínseca) (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009). Para os fármacos com elevadas taxas de extração, a depuração hepática está dependente principalmente do fluxo sanguíneo hepático, que atinge taxas semelhantes às do adulto por volta do primeiro ano de vida. A depuração hepática de fármacos com reduzidas taxas de extração depende sobretudo da atividade metabólica e da taxa de ligação às proteínas (Anderson et al., 2009).

Apesar de praticamente todos os processos metabólicos hepáticos poderem ocorrer tanto em recém-nascidos como em fetos, a atividade enzimática é muito mais baixa nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, do que em crianças, adolescentes e adultos (Koren, 1997; Anderson et al., 2009). A maturação das enzimas hepáticas, quer de fase I, quer de fase II, é um processo dependente do desenvolvimento, apresentando cada sistema enzimático um padrão de maturação distinto (Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011). Na Tabela I encontram-se sumariadas as principais enzimas envolvidas na biotransformação dos fármacos de acordo com o padrão de desenvolvimento.

A atividade enzimática das enzimas do CYP e UGT é baixa ao nascer, durante o período neonatal e lactência. Nas crianças, a atividade das CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4 excede, até à puberdade, os valores encontrados em adultos. As CYP2C19, CYP2D6, UGT e NAT2, apresentam valores similares aos dos adultos (Anderson et al., 2009). A CYP1A2 é a isoenzima cuja atividade surge mais tarde, geralmente entre o primeiro e o terceiro mês de vida. A atividade da CYP1A2 está altamente reduzida nos primeiros meses de vida, no entanto, a sua maturação ocorre no primeiro ano de vida. A CYP2C9 e a CYP2C19 são responsáveis pela biotransformação de cerca de 20% dos fármacos prescritos. A sua atividade surge durante a primeira semana após o nascimento, apresentando um aumento acentuado durante o primeiro ano de vida. A CYP3A7 e a CYP3A4 são responsáveis pela biotransformação de cerca de 50% dos fármacos prescritos. A CYP3A7 é a enzima predominante no feto e no recém-nascido, apresentando uma elevada atividade antes e após o nascimento. A CYP3A4 é a forma predominante no adulto, que apresenta uma atividade baixa após o nascimento, e um aumento lento dessa atividade durante o período neonatal, embora mais baixa em recém-nascidos prematuros do que em recém-nascidos de termo. A CYP2D6 apresenta uma

atividade baixa após o nascimento, contudo, o aumento da sua atividade é rápido no primeiro ano de vida (Kearns et al., 2003; Anderson et al., 2009; van den Anker et al., 2011). A atividade das UGT é deficiente ao nascer, atingindo níveis semelhantes aos do adulto entre os 2 e os 4 anos de idade. A atividade da NAT2 ao nascer é independente do genótipo, predominando o fenótipo dos acetiladores lentos (Anderson et al., 2009).

Tabela I: Padrão de desenvolvimento das principais enzimas envolvidas na biotransformação hepática dos fármacos

Enzimas expressas durante o período fetal ou parte dele e silenciadas ou expressas em baixos níveis nos primeiros 1 a 2 anos de vida
CYP3A7
Flavina-monoxigenase (FMO) I
Sulfotransferase (SULT) 1A3/4
SULT1E1
Álcool desidrogenase (ADH) I

Enzimas expressas em níveis relativamente constantes durante o desenvolvimento fetal com aumento após o nascimento
CYP2A6
CYP3A5
CYP2C9/2C19
CYP2D6
CYP2E1
SULT1A1

Enzimas com início da expressão no primeiro trimestre de vida, mas com um aumento substancial nos primeiros 1 a 2 anos de vida
ADH1C/1B
CYP1A1/1A2
CYP2A6/2A7
CYP2B6/2B7
CYP2C8/2C9
CYP2F1
CYP3A4
FMO3
SULT2A1
UGT
NAT2

Adaptado de van den Anker et al. (2011)

Deste modo, o grau de maturação dos sistemas enzimáticos hepáticos constitui o fator com maior importância na biotransformação dos fármacos em recém-nascidos e lactentes. O efeito da imaturidade enzimática na biotransformação dos fármacos depende da administração do fármaco na sua forma ativa ou sob a forma de pró-fármaco. Assim, a administração de moléculas na forma ativa resulta num aumento da semi-vida plasmática do fármaco, com as consequências que daí podem advir, nomeadamente o aumento da exposição ao fármaco, que pode resultar em toxicidade. Quando administrado sob a forma de pró-fármaco verifica-se que a exposição e a concentração máxima não atingirão os valores esperados comprometendo a efetividade da terapêutica (Bartelink et al., 2006; Anderson et al., 2009).

1.1.2.4. Excreção

O rim é o principal responsável pela excreção dos fármacos e seus metabolitos. A maturação da função renal é um processo dinâmico que tem início durante o início da organogénese fetal e está concluído no início da infância. As mudanças na função renal que decorrem do desenvolvimento, podem alterar drasticamente a depuração plasmática dos fármacos com elevada eliminação renal, processo que está dependente da taxa de filtração glomerular (TFG), da secreção e da reabsorção tubulares (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011).

A *TFG* é baixa em recém-nascidos de termo e muito baixa em recém-nascidos prematuros. Cerca das duas semanas de vida verifica-se um aumento acentuado, no entanto valores similares aos do adulto só são atingidos perto dos dois anos de vida. Os reduzidos valores da *TFG* encontrados nos prematuros são resultado da imaturidade dos nefrónios, uma vez que, o processo nefrogénico ainda está a decorrer. O aumento da *TFG* nas primeiras duas semanas de vida deve-se sobretudo ao aumento do fluxo sanguíneo renal (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011). Na Tabela II podem ser observados os valores da *TFG* de recém-nascidos e lactentes de termo e pré-termo.

Tabela II: Taxa de filtração glomerular de recém-nascidos e lactentes de termo e pré-termo

Escalão etário	TFG (ml/min/1,73m ²)
Recém-nascidos (termo)	2 – 4
Recém-nascidos (pré-termo)	0,6 – 0,8
Lactentes (termo)	70
Lactentes (pré-termo)	20

Adaptado de Kearns et al. (2003); van den Anker et al. (2011); Bartelink et al. (2006)

A *secreção tubular* apresenta-se diminuída nos recém-nascidos, sobretudo nos recém-nascidos prematuros devido à sua limitada função tubular. A maturação da função tubular está concluída por volta do primeiro ano de idade. A *reabsorção* parece estar razoavelmente desenvolvida nos recém-nascidos (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006).

As alterações na função renal que decorrem do desenvolvimento conduzem a alterações na cinética dos fármacos, especialmente dos fármacos com extensa depuração renal, para os quais se verifica um aumento das concentrações plasmáticas e do tempo de semi-vida, durante o primeiro ano de vida. Fármacos como os aminoglicósidos que são eliminados por filtração glomerular necessitam de intervalos de dosificação muito maiores em recém-nascidos, especialmente nos prematuros, do que nos escalões etários superiores (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011).

1.1.2.5. Relação farmacocinética-farmacodinâmica

Embora seja geralmente aceite que existem diferenças decorrentes do desenvolvimento na ação dos fármacos, existe pouca evidência que relacione os diferentes escalões etários e a variabilidade farmacodinâmica. Estas diferenças podem estar relacionadas com a interação entre a molécula farmacologicamente ativa e o seu local de ação e/ou entre a sua concentração sistémica e o efeito farmacológico produzido (Kearns et al., 2003).

As principais alterações nos alvos das moléculas com atividade farmacológica, nomeadamente recetores, canais e transportadores, ocorrem no período neonatal, pelo que, a existência de diferenças na interação entre o fármaco e o seu recetor específico terão impacto sobretudo neste período (Seyberth et al., 2011).

A concentração de determinado fármaco no local onde vai exercer a sua ação está diretamente relacionada com a sua concentração sistémica. O desenvolvimento origina variações na depuração dos fármacos entre os vários escalões etários, que determinam a sua concentração sistémica e conseqüentemente a sua disponibilidade nos locais de ação. Deste modo, a resposta farmacodinâmica pode encontrar-se atenuada (inefetividade) ou exagerada (toxicidade) principalmente na população pediátrica e em particular quando se trata de fármacos com intervalos terapêuticos estreitos (van den Anker et al., 2011).

1.1.3. Farmacoterapia

As crianças, os adolescentes, e, de modo particular, os lactentes e os recém-nascidos, são diferentes dos adultos na cinética e na resposta à ação dos fármacos. De modo a evitar a ineficácia e a toxicidade, é essencial um conhecimento aprofundado destas diferenças aquando da conceção dos regimes farmacoterapêuticos a aplicar nestes doentes, nomeadamente, na escolha das substâncias ativas e na determinação das doses e dos intervalos de dosificação (Esteves et al., 2001; Seyberth et al., 2011).

Na prática clínica, as decisões farmacoterapêuticas baseiam-se na informação contida no resumo das características do medicamento (RCM), que resulta de estudos farmacotoxicológicos e ensaios clínicos controlados, pelo que, sempre que possível, as substâncias ativas e as doses devem ser prescritas de acordo com as respetivas recomendações. Contudo, a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria no espaço europeu não foram submetidos a estudos exaustivos de avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia, nesta população. No entanto, muitas situações clínicas do foro pediátrico requerem regimes farmacoterapêuticos que incluem substâncias ativas, doses e/ou posologias que não foram testadas e por isso não estão indicados para crianças, pelo que, se recorre ao seu uso *off-label*, isto é, prescrito de forma diferente da preconizada na informação que consta do

RCM, em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração e indicação terapêutica. Neste contexto, as doses pediátricas são baseadas em extrapolações das doses para adultos, tendo sempre que ter em conta as marcadas diferenças fisiológicas e conseqüentemente farmacocinéticas que existem entre os doentes pediátricos e os doentes adultos (Sinha et al., 2007; Duarte et al., 2008). A obtenção da dose pediátrica a partir da dose para adultos é muitas das vezes efetuada com recurso a métodos que se baseiam na idade, no peso e na área de superfície corporal (Kearns et al., 2003; Bartelink et al., 2006).

Quando aos fatores decorrentes do desenvolvimento se associam outros fatores fisiológicos (género, genética), patológicos (insuficiência renal, hepática e cardíaca) e farmacoterapêuticos (terapêutica concomitante, formulação), suscetíveis de alterar a cinética dos fármacos, recorre-se, quando possível, à aplicação de regimes farmacoterapêuticos individualizados para o doente (Calvo et al., 2002). Os regimes farmacoterapêuticos individualizados são concebidos através da monitorização terapêutica de fármacos, isto é, em resultado do ajuste das doses pela interpretação das concentrações séricas dos fármacos tendo em conta um intervalo terapêutico, a fim de otimizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos (Tange et al., 1994; Zhao et al., 2011). Os requisitos para a aplicabilidade e necessidade de monitorização terapêutica de fármacos estão sumariados na Tabela III. Em pediatria, a monitorização terapêutica de fármacos revela-se útil não só no ajuste dos regimes posológicos das várias subpopulações, com variações na cinética dos fármacos, mas também aquando da ausência de resposta farmacológica, ocorrência de sintomas de toxicidade, suspeita de não adesão ou alterações do estado clínico e interações. Os fármacos para os quais a monitorização terapêutica em pediatria se apresenta como uma mais-valia terapêutica incluem antibióticos (aminoglicósidos e vancomicina), antiepiléticos (ácido valpróico (AV), carbamazepina (CBZ), etossuximida (ETS), FNT, FB e primidona (PRM)), digoxina e teofilina (Tange et al., 1994; Rocha et al., 2003).

Tabela III: Requisitos necessários à monitorização terapêutica de fármacos

-
- Melhor conhecimento da relação concentração/efeito do que da relação dose/efeito;
 - Intervalo terapêutico estreito, isto é, pequena diferença entre a concentração mínima requerida para que haja efeito farmacológico e a concentração associada a toxicidade;
 - Imprevisibilidade da concentração obtida após uma dose, resultado da variabilidade inter e intra-individual;
 - Os efeitos clínicos não são facilmente mensuráveis, e podem ser confundidos com efeitos de não adesão ou de toxicidade;
 - Método analítico rápido e fiável para determinar a concentração do fármaco e/ou seus metabolitos.
-

Adaptado de Zhao et al. (2011)

I.2. Epilepsia

I.2.1. Epidemiologia

A epilepsia é uma das mais antigas doenças conhecidas para a humanidade, e ainda, o distúrbio neurológico mais comum em todo o mundo, afetando 50 milhões de indivíduos de todas as idades, gêneros, etnias e estratos sociais (OMS, 2012). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2005), cerca de 43.704.000 de pessoas sofrem de epilepsia em 108 países (85,4% da população mundial). Um vasto número de estudos demonstra que o número total de casos de epilepsia é de 4 a 10 por cada 1.000 habitantes. O número total de novos casos de epilepsia por ano é de 24 a 53 por cada 100.000 habitantes nos países desenvolvidos. Em Portugal, as taxas apresentam valores semelhantes, estimando-se valores de prevalência da ordem dos 5 casos por cada 1000 e de incidência de 50 novos casos por cada 100.000 habitantes ao ano.

Estima-se que a prevalência da epilepsia em crianças ronde os 0,4 a 0,5%, ou seja, 4 a 5 casos por cada 1.000 crianças. Este valor aumenta com o aumento da idade, estimando-se valores de 2 a 3 por cada 1000 por volta dos 7 anos. A taxa de prevalência é ligeiramente maior em crianças do género masculino. Nos países em desenvolvimento, particularmente os da América Latina e África, a prevalência da epilepsia em crianças é consideravelmente mais elevada que nos países desenvolvidos, com taxas que atingem valores entre os 10 e os 15 por 1.000. No que respeita à incidência da epilepsia em crianças, estimam-se valores anuais de 52 a 72 casos por cada 100.000. A taxa de incidência varia com a idade e o género. A incidência de crises recorrentes é elevada no primeiro ano de vida diminuindo durante a infância e adolescência. Antes dos 5 anos de idade a taxa de incidência é mais elevada no género feminino, idade a partir da qual a taxa é mais elevada no género masculino (Cowan, 2002).

As crises parciais são ligeiramente mais comuns do que as crises generalizadas. As crises generalizadas têm uma maior taxa de incidência durante o primeiro ano de vida, contudo, as taxas de incidência das crises parciais aumentam ligeiramente durante o início da infância e permanecem relativamente constantes até à adolescência. Adicionalmente, são vários os tipos de crises e síndromes epiléticas que ocorrem exclusivamente na população pediátrica. A Síndrome de West é relativamente rara, com taxas de prevalência de 1,5 a 2 casos por 10.000 crianças até aos 10 anos de idade. A incidência é de aproximadamente 2 a 4,5 casos por cada 10.000 nados vivos ao ano. A prevalência da Síndrome de Lennox-Gastaut varia entre 1,3 e 2,6 por 10.000 e a incidência de 1 a 2 por cada 100.000 crianças do nascimento até aos 14 anos de idade. A prevalência das crises de ausência varia de 1,2 a 2,3 por cada 10.000 crianças com menos de 15 anos, enquanto a incidência em crianças com idades compreendidas entre 1 e 15 anos varia de 6 a 12 casos por 100.000 ao ano (Cowan, 2002).

A maior parte das crianças com epilepsia têm atualmente um bom prognóstico no controlo da doença. As taxas de prevalência e de incidência da epilepsia em crianças têm vindo a decrescer ao longo das últimas décadas em virtude dos avanços científicos e tecnológicos que têm permitido uma maior precisão nos diagnósticos e melhorias nos tratamentos (Cowan, 2002).

I.2.2. Epilepsia e crises epiléticas

A epilepsia não é uma doença única, mas uma variedade de doenças que refletem determinada disfunção cerebral subjacente, resultante de variadas e diferentes causas, e que se caracteriza predominantemente por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função cerebral normal, denominadas crises epiléticas (Fisher et al., 2005).

A definição de *epilepsia* e de *crise epilética* não é consensual e tem sofrido alterações ao longo dos anos, pelo que, com vista à uniformização, o consenso da *International League Against Epilepsy* (ILAE) e do *International Bureau for epilepsy* (IBE) propõe as definições que se seguem.

A *epilepsia* é um distúrbio cerebral que se caracteriza por uma predisposição contínua para gerar crises epiléticas (ocorrência de pelo menos uma) e pelas suas consequências a nível neurobiológico, cognitivo, psicológico e social. O diagnóstico de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética, assim como a presença de uma alteração cerebral permanente, que constitua uma pré-disposição para crises futuras. Os doentes epiléticos podem sofrer de estigma, exclusão, restrições, super-protecção ou isolamento, que se podem tornar parte da condição epilética. A ocorrência de crises epiléticas pode também acarretar uma série de distúrbios psicológicos, não só para o doente mas também para os que o rodeiam (Fisher et al., 2005).

A *crise epilética* é definida como a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos à atividade neuronal excessiva e sincronizada no cérebro. As crises epiléticas constituem episódios transitórios, bem demarcados no tempo cujo início é bem claro mas o término menos evidente, pois os sintomas do estado pós-ictal podem mascarar o final da crise. O início e o final das crises podem ser determinados com base em critérios clínicos ou eletroencefalográficos, embora os resultados de ambos nem sempre coincidam. Os sinais e sintomas que caracterizam uma crise epilética são excessivamente variáveis e dependem da localização do início da crise no cérebro (normalmente o córtex cerebral), do padrão de propagação, da maturidade do cérebro, dos processos patológicos adjacentes, do ciclo do sono, da terapêutica e de uma variedade de outros fatores. Podem afetar a função sensorial, motora e autonómica, a consciência, o estado emocional, a memória, o estado cognitivo ou o comportamento. Mais do que um excesso de excitação sobre inibição, a característica fisiopatológica mais comum das crises epiléticas é a atividade anormalmente síncrona dos neurónios (Fisher et al., 2005).

O diagnóstico de epilepsia é feito através de dados recolhidos da história clínica do doente e de exames complementares que incluem o electroencefalograma (EEG), o vídeo-EEG e exames neuroimagiológicos. A história clínica e a descrição das crises constituem as fontes de dados mais importantes para o diagnóstico de epilepsia. O EEG pode fornecer informação importante para o diagnóstico definitivo de epilepsia. Contudo cerca de 50% dos doentes com epilepsia não apresentam anormalidades epileptiformes num EEG de rotina, sendo necessária a sua repetição. O vídeo-EEG é essencial no diagnóstico da epilepsia, principalmente quando há suspeita de que as crises não têm origem epilética. A panóplia de exames neuroimagiológicos que pode fornecer informação para o estabelecimento do diagnóstico inclui a tomografia computadorizada, utilizada em situações de emergência para detetar hemorragias, edemas e massa cerebrais e a ressonância magnética, que constitui o exame de eleição em doentes com epilepsia, pois é o exame mais sensível na identificação de lesões subtis (Brodie et al., 2000).

1.2.2.1. Classificação das crises epiléticas e das epilepsias

Uma vez estabelecido o diagnóstico de epilepsia, o passo seguinte deverá ser a correta classificação das crises que o doente apresenta, se possível no contexto de uma síndrome epilética (Brodie et al., 2000). Com vista à uniformização da classificação e terminologia da epilepsia e suas crises a ILAE publicou pela primeira vez em 1969 uma proposta para uma classificação internacional. A última atualização oficial para as crises data de 1981 (Comissão para a classificação e terminologia da ILAE, 1981) e para as epilepsias, de 1989 (Comissão para a classificação e terminologia da ILAE, 1989), que constituem ainda hoje a pedra basilar da classificação na prática clínica. As posteriores comissões têm vindo a fazer algumas recomendações no que respeita aos conceitos e terminologia das classificações de 1981 e de 1989, uma vez que estas classificações assentam em conceitos anteriores à era moderna da neuroimagem, tecnologia genómica e biologia molecular (Berg et al., 2010; Berg et al., 2011).

1.2.2.1.1. Classificação das crises epiléticas

A classificação da ILAE agrupa as crises epiléticas em dois grupos distintos, de acordo com o modo de início das crises, em *focais* (*parciais* na terminologia anterior) ou *generalizadas*. Quanto à etiologia as crises epiléticas, outrora classificadas em *idiopáticas*, *sintomáticas* e *criptogénicas*, são classificadas em *genéticas*, *estruturais-metabólicas* e *desconhecidas* (Berg et al., 2010; Berg et al., 2011). Na Tabela IV pode ser observada a classificação da ILAE para crises epiléticas de acordo com a terminologia recomendada pela Comissão para a classificação e terminologia, 2005-2009.

As *crises focais* são conceptualizadas como originárias num ponto de redes neuronais limitadas a um hemisfério, que podem ser discretamente localizadas ou amplamente distribuídas. As crises focais são classificadas de acordo com a semiologia clínica das mesmas, descritas de acordo com várias características, nomeadamente o comprometimento do estado de consciência, os sinais motores e autonómicos e os fenómenos sensoriais e psíquicos. As crises focais podem evoluir para crises convulsivas bilaterais (generalização secundária) (Berg et al., 2010).

As *crises generalizadas* são conceptualizadas como originárias em determinado ponto e rapidamente propagadas em redes neuronais distribuídas bilateralmente, que podem incluir estruturas corticais e sub-corticais, mas não forçosamente a totalidade do córtex. De acordo com a semiologia clínica e o registo eletroencefalográfico, as crises generalizadas são classificadas em tónico-clónicas (outrora *grande mal*), ausências (outrora *pequeno mal*), mioclónicas, tónicas ou atónicas (Berg et al., 2010).

Tabela IV: Classificação da ILAE para as crises epilépticas

<p>Crises focais (parciais)</p>	<p>Sem comprometimento da consciência (simples) Com componentes motores ou autonómicos observáveis Com fenómenos sensoriais ou psíquicos objetivos</p> <p>Com comprometimento da consciência (complexas) (Discognitivas)</p> <p>Pode evoluir para crise convulsiva bilateral (secundariamente generalizadas)</p>
<p>Crises generalizadas</p>	<p>Tónico-clónicas</p> <p>Ausências Típicas Atípicas Com características especiais Ausência mioclónica Mioclonia palpebral</p> <p>Clónicas</p> <p>Tónicas</p> <p>Atónicas</p> <p>Mioclónicas Mioclónicas Mioclónicas-atónicas Mioclónicas-Tónicas</p>
<p>Crises desconhecidas</p>	<p>Espasmos epilépticos Outras</p>

Adaptado de Berg et al. (2010)

No que respeita à etiologia, a epilepsia de etiologia genética resulta de um ou vários defeitos genéticos conhecidos ou presumidos em que as crises são o principal sintoma da doença. A epilepsia de etiologia estrutural-metabólica apresenta uma componente estrutural ou metabólica distinta à qual se associa um aumento pronunciado do risco de desenvolver epilepsia. Estes distúrbios estruturais ou metabólicos podem ser adquiridos ou ter origem genética. Quando a causa é genética, há uma doença separada entre o defeito genético e a epilepsia. A epilepsia de etiologia desconhecida,

em que, a natureza da causa subjacente não foi identificada, poderá ter uma base genética fundamental (isto é, uma ionopatia prévia não conhecida) ou pode ser consequência de um distúrbio estrutural ou metabólico não conhecido ou ainda não identificado (Berg et al., 2010).

1.2.2.1.2. Classificação das epilepsias e síndromes epiléticas

As epilepsias são classificadas primeiramente pela especificidade em síndromes electroclínicas e constelações, epilepsias não síndrómicas com causas estruturais-metabólicas e epilepsias de causa desconhecida, outrora designadas criptogénicas. Nas Tabelas V e VI encontram-se enumeradas respetivamente, as síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início e as epilepsias não síndrómicas.

Tabela V: Síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início

Período neonatal	Crises benignas neonatais Epilepsia familiar benigna neonatal Síndrome de Ohtahara Encefalopatia mioclónica precoce
Lactência	Crises febris, crises febris + Epilepsia benigna do lactente Epilepsia familiar benigna do lactente Síndrome de West Síndrome de Dravet Epilepsia mioclónica do lactente Encefalopatia mioclónica em distúrbios não progressivos Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
Infância	Crises febris, crises febris + Epilepsia occipital precoce da infância (Síndrome de Panayiotopoulos) Epilepsia com crises mioclónicas atónicas (previamente astáticas) Epilepsia ausência da infância Epilepsia benigna com espículas centrotemporais
Adolescência – Idade adulta	Epilepsia de ausência juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia somente com crises tónico-clónicas Epilepsia autossómica com características auditivas Outras epilepsias familiares do lobo temporal
Idade de início variável	Epilepsia familiar focal com focos variáveis (da infância à idade adulta) Epilepsias progressivamente mioclónicas Epilepsias reflexas

Adaptado de Berg et al. (2010)

As *síndromes eletroclínicas* consistem em grupos de entidades clínicas, inequivocamente identificadas por um conjunto de características eletroclínicas. Cada síndrome e cada doente são caracterizados de acordo com um grande número de características que incluem: idade de início das crises, antecedentes e consequências cognitivas decorrentes do processo de desenvolvimento, observações sensoriais e motoras, características eletroencefalográficas, fatores desencadeantes e padrão de ocorrência das crises com respeito ao sono. Além das síndromes eletroclínicas com fortes

componentes genéticas e do desenvolvimento, há uma série de *constelações* clinicamente distintas, com base em lesões específicas ou outras causas. As epilepsias *estruturais/metabólicas* são epilepsias secundárias a lesões ou condições específicas estruturais ou metabólicas (Berg et al., 2010).

Tabela VI: Epilepsias não síndrômicas

Constelações	Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo Síndrome de Rasmussen Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia Outras
Epilepsias	Malformações do desenvolvimento cortical Síndromes neuro-cutâneas Tumor Infecção Trauma Angioma Insultos perinatais Acidente vascular cerebral
Epilepsias de causa desconhecida	
Condições com crises epiléticas que não são tradicionalmente diagnosticadas como uma forma de epilepsia <i>per se</i>	
Crises neonatais benignas Crises febris	

Adaptado de Berg et al. (2010)

1.2.2.2. Ictogénese e epileptogénese

A geração de crises epiléticas ou ictogénese pode ter por base vários mecanismos, contudo, é princípio comumente aceite que a ocorrência das crises se dá quando há uma rutura dos mecanismos que normalmente criam um equilíbrio entre excitação e inibição ao nível do SNC. Existem mecanismos que mantêm os neurónios a salvo de uma descarga excessiva de potenciais de ação, mas também mecanismos que facilitam o disparo neuronal de forma que o sistema nervoso possa funcionar normalmente. A rutura dos mecanismos que controlam a excitabilidade neuronal e que protegem os neurónios de uma excessiva descarga de potenciais de ação pode levar à geração de crises epiléticas (Scharfman, 2007).

Os mecanismos subjacentes ao aumento da excitabilidade neuronal, que caracterizam as crises epiléticas, estão presentes a diferentes níveis, nomeadamente ao nível neuronal, ao nível da transmissão sináptica e ao nível de redes neuronais de larga escala (Scharfman, 2007). A excitabilidade do SNC é mediada por proteínas transmembranares, que formam poros seletivos aos iões sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloreto (Cl^-), denominados canais iónicos. Alterações estruturais e/ou funcionais nos canais iónicos que possam comprometer a manutenção do ambiente químico e elétrico ou o equilíbrio entre a neurotransmissão excitatória e inibitória, podem conduzir

à produção de descargas neuronais excessivas tipicamente associadas às crises epiléticas (Armijo et al., 2005; Scharfman, 2007).

Existem dois tipos de canais iônicos: os canais iônicos ativados pela voltagem e os canais iônicos ativados por ligandos. Os canais iônicos ativados pela voltagem (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) permanecem fechados durante o estado de repouso, sendo a sua abertura provocada pela despolarização da membrana celular neuronal. Durante a despolarização sustentada o canal é inativado permanecendo neste estado refratário por um período limitado de tempo, após o qual ocorre uma abertura maior (Armijo et al., 2005).

Os canais de Na^+ ativados pela voltagem são responsáveis pela iniciação e propagação de potenciais de ação em neurónios e outras células excitáveis. São constituídos por uma grande subunidade α e uma ou duas pequenas subunidades β . As alterações da regulação dos canais de Na^+ são comuns na epilepsia, e mutações nos genes que codificam para as várias subunidades destes canais são responsáveis por várias formas de epilepsia hereditária (Rogawski et al., 2004; Armijo et al., 2005; Mantegazza et al., 2012). Os canais de K^+ constituem uma superfamília de canais que desempenham um papel central na excitabilidade neuronal. A inibição de correntes de K^+ interfere com a repolarização e hiperpolarização, aumentando a hiperexcitabilidade e a descarga neuronal. A maior parte possui seis subunidades, mas esse número pode variar de dois a sete (Armijo et al., 2005; Cooper, 2012). Os canais de Ca^+ ativados pela voltagem são mediadores do influxo de Ca^{2+} que controla a excitabilidade neuronal e regula as vias de sinalização intracelulares sensíveis ao Ca^{2+} . São constituídos pelas subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ e δ . Os canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem são usualmente classificados de acordo com o potencial de membrana a que são ativados, em *canais de cálcio ativados a alta voltagem* (Tipo L, N, P, Q e R) e *canais de cálcio ativados a baixa voltagem* (Tipo T), envolvidos na geração das crises de ausência (Rogawski et al., 2004; Armijo et al., 2005; Cain et al., 2012).

A transmissão mediada pelo glutamato (GLU) e a transmissão mediada pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) constituem respetivamente a maior excitatória e a maior inibitória transmissão do SNC (Armijo et al., 2005; Scharfman, 2007). A ligação extracelular de neurotransmissores como o GLU e o GABA promove a ativação de canais iônicos ativados por ligandos. Enquanto o ligando permanece ligado, ocorre a dessensibilização do canal, que recupera da dessensibilização e regressa ao estado inativado apenas quando o ligando é removido (Armijo et al., 2005).

A transmissão gabaérgica é mediada pelos recetores GABA_A e GABA_B formados, respetivamente, por canais iônicos de Cl^- e K^+ ativados pelo GABA. A ativação destes recetores conduz à hiperpolarização da membrana e à inibição de potenciais pós-sinápticos que previnem a descarga neuronal. O GLU exerce a sua ação em recetores ionotrópicos e metabotrópicos existentes nos terminais nervosos. Os três recetores ionotrópicos, ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-

4-isoxazolepropiónico (AMPA), kainato (KA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) são permeáveis ao Na^+ , mas apenas o recetor NMDA é também permeável ao Ca^{2+} . Os recetores AMPA e KA poderão também ser permeáveis ao Ca^{2+} dependendo da sua sub-composição. Os recetores AMPA e KA estão implicados na neurotransmissão excitatória rápida, enquanto o recetor NMDA, silencioso durante o potencial de membrana em repouso, é recrutado durante períodos de despolarização prolongada (Armijo et al., 2005).

A excessiva descarga neuronal, só por si, não gera necessariamente uma crise epilética, é necessário que ocorra a sincronização de uma rede neuronal. São vários os mecanismos que podem estar na base da sincronização da rede neuronal, nomeadamente, a existência de intercomunicações glutamatérgicas ao nível das células piramidais do córtex, que podem gerar um potencial excitatório pós-sináptico “gigante”; a existência de *gap junctions* nos neurónios corticais, que permitem um fluxo de baixa resistência de célula a célula, de modo que os neurónios acoplados são rapidamente sincronizados; neurónios gabaérgicos que inervam as células piramidais do córtex cerebral e que controlam a inibição somática, fazem numerosas conexões locais que podem promover a hipersincronização destas células após a descarga de um único neurónio. Algumas das mudanças que ocorrem no cérebro de indivíduos epiléticos como o crescimento dos axónios colaterais de neurónios excitatórios podem também promover a hipersincronização (Scharfman, 2007).

A epileptogénese pode ser definida como o conjunto de eventos que ocorrem a nível molecular e celular através do qual é produzida uma descarga desorganizada e transitória, numa determinada região do cérebro, resultando em crises epiléticas periódicas. (Armijo et al., 2005; Scharfman, 2007). A ocorrência das crises epiléticas está associada a causas genéticas, a distúrbios ou malformações decorrentes do desenvolvimento, e/ou decorrentes da progressão de mudanças em resposta a lesões. As lesões cerebrais frequentemente associadas ao desenvolvimento de epilepsia incluem traumatismo, acidente vascular, infeção e estado de mal epilético (Scharfman, 2007).

I.2.3. Terapêutica da epilepsia

A abordagem farmacológica constitui o pilar principal do tratamento da epilepsia (Brodie et al., 2000). Estudos recentes demonstram que, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, aproximadamente 70% das crianças e adultos com epilepsia podem ser tratados com sucesso com fármacos antiepiléticos (AE). Após 2 a 5 anos de tratamento bem sucedido, os fármacos podem ser retirados em cerca de 70% das crianças e 60% dos adultos, sem recaídas (OMS, 2012). No entanto, cerca de 30% dos doentes apresentam epilepsias refratárias ao tratamento farmacológico, conduzindo à necessidade de instituição de outros tipos de abordagem, nomeadamente a cirurgia da epilepsia, a estimulação do nervo vago e o uso de dieta cetogénica (Brodie et al., 2000; Misiewicz Runyon et al., 2012).

I.2.3.1. Terapêutica farmacológica

I.2.3.1.1. Antiepiléticos clássicos e antiepiléticos de nova geração

O brometo de potássio é considerado o primeiro fármaco efetivo no tratamento da epilepsia e suas crises. A sua ação antiepilética foi descrita pela primeira vez por *Sir* Charles Locock, presidente da *Royal Medical and Cirurgical Society*, em 1857 (Brodie, 2010). O seu uso está um pouco restrito devido aos efeitos secundários que lhe estão associados e à relativa ineficácia (Shorvon, 2009). No entanto, o brometo de potássio apresenta-se ainda hoje em dia como um potencial fármaco de terceira escolha no tratamento de crianças com epilepsia (Brodie, 2010).

A descoberta casual das propriedades anticonvulsivantes do FB em 1912 por Alfred Hauptmann veio inaugurar a era farmacológica da terapêutica antiepilética. Passado um século, o FB continua ainda a ser o AE mais prescrito no mundo desenvolvido e permanece como fármaco de primeira escolha em muitos países industrializados, em parte devido ao seu reduzido custo. Em 1938, fruto dos estudos de Houston Merrit and Tracy Putnam, foi lançada a FNT, um composto fenílico anticonvulsivante desprovido da atividade sedativa, associada ao FB (Brodie, 2010).

A Etossuximida (ETS), autorizada em 1958, tem hoje em dia, um papel muito importante no tratamento das crises de ausência, confirmado recentemente num ensaio comparativo randomizado duplamente cego com AV e lamotrigina (LTG) (Brodie, 2010).

Nos anos 60 surgiram novos compostos com grande impacto no tratamento da epilepsia e suas crises, nomeadamente a CBZ, o AV e as benzodiazepinas (BZ). A CBZ foi sintetizada por Walter Schindler na Geigy em 1953. O primeiro estudo com CBZ na epilepsia foi levado a cabo em 1963, levando ao licenciamento desta molécula pela primeira vez em 1965 no Reino Unido. Em 1963, Pierre Eymard, investigador na Universidade de Lyon, descobriu por acaso a ação antiepilética do AV, que após uma série de estudos clínicos exaustivos foi comercializado pela primeira vez em 1967 na França, sob a forma de sal sódico. A importância das BZ no tratamento da epilepsia foi rapidamente reconhecida após a sua síntese e desenvolvimento por Leo Sternbach. O diazepam rectal, o midazolam bucal e intranasal e o diazepam e lorazepam intravenosos são fármacos de escolha em crises agudas repetitivas e no estado de mal epilético convulsivo. O clobazam (CLB) é provavelmente a benzodiazepina oral mais utilizada no tratamento de várias epilepsias refratárias (Brodie, 2010).

Esta primeira geração de AE constituiu o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da epilepsia durante várias décadas, até ao surgimento nas décadas de 1990 e 2000 de um conjunto de novas moléculas que oferecem uma série de vantagens farmacológicas relativamente aos AE clássicos. Estas moléculas vieram sem dúvida melhorar a abordagem terapêutica e claro, o prognóstico da

epilepsia. No entanto, nenhum dos fármacos é a panaceia, continuando a haver um número significativo de doentes que apresentam epilepsias incontroláveis (Shorvon, 2009).

A vigabatrina (VGB) (Reino Unido, 1989) e a zonisamida (ZNS) (Japão e Coreia do Sul, 1989) foram os primeiros AE de nova geração a ser comercializados. Na década de 1990 foram licenciados, a LTG (Irlanda, 1990), a oxcarbazepina (OXC) (Dinamarca, 1990), o felbamato (FBM) (EUA, 1993), a gabapentina (GBP) (EUA e Reino Unido, 1994), o topiramato (TPM) (Reino Unido, 1995), a tiagabina (TGB) (França, 1996) e o levetiracetam (LEV) (EUA, 1999). A União Europeia autorizou na década de 2000, a pregabalina (PGB) (2004), o estiripentol (ETP), a rufinamida (RFN) (2007) e a lacosamida (LCM) (2008) (Shorvon, 2009). Em 2009 foi autorizado pela União Europeia, o acetato de eslicarbazepina (ESL), uma molécula de patente portuguesa.

Atualmente, encontram-se em desenvolvimento novas moléculas antiepiléticas, algumas com novos mecanismos de ação, suscetíveis de atingir o mercado nos próximos anos, dos quais se citam os seguintes: brivaracetam, 2-desoxi-glucose, ganaxolone, ICA-105665, imepitoína, NAX 801-2, perampanel e outros antagonistas do recetor AMPA, tonabersat, valnoctamida e o seu homólogo *sec*-propilbutilacetamida, VX-765 e YK3089 (Bialer et al., 2013).

1.2.3.1.1.1. Propriedades farmacodinâmicas e espectro de ação

Todos os fármacos AE têm em comum a capacidade de inibir a excitação ou aumentar a inibição neuronal através de um ou vários mecanismos farmacológicos, que incluem a modulação de canais iónicos dependentes da voltagem, a potenciação da atividade gabaérgica, a inibição dos processos glutamatérgicos e a modificação da libertação de neurotransmissores (Rogawski et al., 2004; Brodie, 2010). Na Tabela VII podem observar-se os alvos moleculares que estão na base dos mecanismos de ação dos vários AE.

O bloqueio dos canais de Na⁺ dependentes da voltagem pela FNT, CBZ, LTG, OXC ou ESL, conduz à estabilização do seu estado inativado, prevenindo o retorno ao estado ativado e sustendo a descarga neuronal repetitiva (Johannessen et al., 2006; Almeida et al., 2007; Brodie, 2010). A LCS tem a particularidade de afetar o estado inativado de baixa voltagem dos canais de Na⁺, enquanto os anteriores afetam o estado inativado de alta voltagem. Outros AE de espectro mais alargado, como o TPM, a ZNS e a RFN, também se ligam aos canais de Na⁺ dependentes da voltagem, embora a relevância desta ação farmacológica permaneça pouco clara (Brodie, 2010).

Os canais de Ca²⁺ dependentes da voltagem são bloqueados pela ETS, GBP e PGB, reduzindo a despolarização e a libertação de neurotransmissores. A ETS exerce a sua ação especificamente sobre os canais de Ca²⁺ tipo T. A GBP e a PGB, análogos estruturais do GABA promovem a redução da libertação de neurotransmissores excitatórios, pela ligação às subunidades alfa-2-delta dos canais

de Ca^{2+} ativados por alta voltagem (Johannessen et al., 2006; Brodie, 2010). Os AE de espectro mais alargado, como a LTG, o TPM, o LEV e a ZNS parecem também ligar-se de diferentes formas aos canais de Ca^{2+} (Brodie, 2010).

Tabela VII: Mecanismos de ação dos AE

Antiepiléptico	Ação sobre os canais de sódio	Ação sobre os canais de cálcio	Aumento da transmissão gabaérgica	Diminuição da transmissão glutamatérgica
Ácido valpróico	?	? (tipo T)	+	?
Carbamazepina	++			
Etossuximida		++ (tipo T)		
Fenitoína	++			
Fenobarbital		?	++	?
Benzodiazepinas			++	
Acetato de eslicarbazepina	++			
Felbamato	+	?	+	+
Gabapentina	?	++ (alfa 2-delta)	+	
Lacosamida	+			
Lamotrigina	++	?		
Levetiracetam		?	?	?
Oxcarbazepina	++			
Pregabalina		++ (alfa 2-delta)		
Rufinamida	++			
Tiagabina			++	
Topiramato	+	+	+	+
Vigabatrina			++	
Zonizamida				?

++, principal mecanismo de ação; +, provável ação; ?, possível ação. Adaptado de Brodie (2010)

Muitos dos AE exercem a sua ação farmacológica no recetor $GABA_A$, nomeadamente através da promoção da melhoria da libertação sináptica do GABA (barbitúricos, BZ), por alteração da síntese (AV), metabolismo (VGB) ou recaptção (TGB) do GABA ao nível da sinapse. O ETP facilita a inibição gabaérgica. O FBM, o TPR e o LEV também modulam a resposta no recetor $GABA_A$. O LEV liga-se às vesículas sinápticas de proteínas 2A interferindo com a reciclagem das vesículas sinápticas e desse modo na libertação de neurotransmissores (Brodie, 2010).

Os fármacos que bloqueiam os canais de Na^+ ou canais de Ca^{2+} de alta voltagem são importantes no tratamento de crises focais e tónico-clónicas generalizadas. A ETS e a ZNS bloqueiam os canais de Ca^{2+} tipo T, que estão envolvidos na geração das crises de ausência, demonstrando eficácia clínica no tratamento deste tipo de crises. Fármacos que atuam no recetor $GABA_A$ são eficazes em todo o tipo de crises exceto nas crises de ausência. Nas Tabelas VIII e IX podem ser observados os espectros de eficácia dos vários AE clássicos e de nova geração nos principais tipos de crises epilépticas (Brodie, 2010).

Tabela VIII: Espectro de eficácia dos AE clássicos nos principais tipos de crises epiléticas

Antiepiléptico	Tipo de crise				
	Parciais	Generalizadas Tónico-clónicas	Ausências	Mioclónicas	Espasmos infantis
Ácido valpróico	+	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	A	+	-
Etossuxímida	-	-	+	+ (?)	-
Fenitoína	+	+	A	+	-
Fenobarbital	+	+	A	+ (?)	-
Benzodiazepinas	+	+	+	+	+

+, eficaz; -, não eficaz; A, potencial agravamento; ?, desconhecido ou não claro. Adaptado de Brodie et al. (2000); Perucca (2002)

Tabela IX: Espectro de eficácia dos AE de nova geração nos principais tipos de crises epiléticas

Antiepiléptico	Tipo de crise				
	Parciais	Generalizadas Tónico-clónicas	Ausências	Mioclónicas	Espasmos infantis
Felbamato	+	+	+ (?)	+ (?)	?
Gabapentina	+	?	-	A	-
Lamotrigina	+	+	+	?	?
Levetiracetam	+	?	?	+ (?)	?
Oxcarbazepina	+	+	A	A	-
Tiagabina	+	?	A	A	?
Topiramato	+	+	?	+ (?)	?
Zonisamida	+	+	+	+	?
Vigabatrina	+	+ (?)	A	A	+

+, eficaz; -, não eficaz; A, potencial agravamento; ?, desconhecido ou não claro. Adaptado de Brodie et al. (2000); (Perucca, 2002)

1.2.3.1.1.2. Propriedades farmacocinéticas

A extensão e a duração da ação farmacológica e outros parâmetros que determinam a facilidade ou dificuldade do uso dos fármacos na prática clínica são principalmente determinados pelas propriedades cinéticas que cada fármaco apresenta. No tratamento da epilepsia as características farmacocinéticas revestem-se ainda de uma maior importância dado que os AE se caracterizam por apresentarem intervalos terapêuticos estreitos, são administrados por longos períodos, muitas vezes durante toda a vida, e estão frequentemente associados à ocorrência de interações farmacocinéticas. Os AE clássicos apresentam características que lhes conferem perfis farmacocinéticos complexos e das quais se destacam, a potente indução enzimática (FNT, FB, PRM, CBZ), a inibição enzimática (AV), o tempo semi-vida curto (CBZ, AV), a cinética não linear (FNT, CBZ, AV) e a produção de metabolitos ativos (PRM, CBZ). Por seu lado, os AE de nova geração diferem significativamente dos AE clássicos não apenas no espectro de eficácia e no perfil de efeitos adversos, mas também nos parâmetros cinéticos e na suscetibilidade para interações. Uns mais do

que outros, os AE de nova geração apresentam uma série de vantagens farmacocinéticas relativamente ao AE clássicos, que contribui para a facilidade de uso no dia-a-dia da prática clínica (Perucca et al., 2003; Johannessen et al., 2006). Nas Tabelas X e XI encontram-se descritas as propriedades farmacocinéticas, respetivamente, dos AE clássicos e dos AE de nova geração, tendo em consideração as características farmacocinéticas desejáveis para um AE.

Tabela X: Caracterização das propriedades farmacocinéticas dos AE clássicos

Característica farmacocinética	AV	CBZ	CLB	ETS	FNT	FB	PMD
Elevada biodisponibilidade oral	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Baixa ligação às proteínas plasmáticas e rápida penetração através da BHE	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Tempo de semi-vida longo	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Eliminação renal significativa na forma ativa	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Eliminação por vias que não envolvam oxidação e conjugação	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cinética linear	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Ausência de metabolitos ativos	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Baixa vulnerabilidade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Baixa propensão para interações farmacológicas	Não (inibidor)	Não (inibidor)	Sim	Sim	Não (inibidor)	Não (inibidor)	Não (inibidor)

Adaptado de Perucca et al. (2003)

Tabela XI: Caracterização das propriedades farmacocinéticas dos AE de nova geração

Característica farmacocinética	FBM	GBP	LGT	LEV	OXC	TGB	TPM	VGB	ZNS
Elevada biodisponibilidade oral	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Baixa ligação às proteínas plasmáticas e rápida penetração através da BHE	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Tempo de semi-vida longo	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Eliminação renal significativa na forma ativa	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Eliminação por vias que não envolvam oxidação e conjugação	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Cinética linear	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ausência de metabolitos ativos	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Baixa vulnerabilidade	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
Baixa propensão para interações farmacológicas	Não (inibidor)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

Adaptado de Perucca et al. (2003)

I.2.3.2. Princípios do tratamento farmacológico da epilepsia

O tratamento da epilepsia com recurso a fármacos AE tem como objetivo o controlo das crises sem que ocorram efeitos adversos que condicionem significativamente a qualidade de vida do doente (Brodie et al., 2000). De um modo geral, o tratamento farmacológico da epilepsia é iniciado em regime de monoterapia, com um fármaco AE com eficácia comprovada no tratamento do tipo de crises que o doente apresenta. O espectro de atividade dos AE no controlo das diferentes crises, epilepsias e síndromes, é o fator principal na sua escolha, no entanto, a eficácia, o perfil de efeitos adversos, o potencial para a ocorrência interações, a facilidade de uso, a co-morbilidade e o custo que lhe estão associados, poderão também ser relevantes (Perucca, 2002). Devido à variabilidade entre doentes, a terapêutica inicia-se com uma dose baixa, sendo progressivamente ajustada com base na resposta clínica do doente. Caso não seja obtido o controlo das crises com a dose estabelecida, a dose será aumentada até controlo das crises ou à ocorrência de efeitos adversos. Se na dose máxima, o tratamento se revelar inefetivo, o fármaco é substituído por outro, usado também em monoterapia. Nos casos em que o doente não responde a dois ou três AE, na dose máxima estabelecida em regime de monoterapia, recorre-se à combinação de dois ou mais fármacos. A terapêutica de combinação expõe o doente a um maior número de efeitos adversos e ao potencial risco de interações, pelo que a dose de cada um dos fármacos deve ser cuidadosamente estabelecida de forma a minimizar potenciais efeitos indesejáveis (Brodie et al., 2000; Perucca, 2002). Os AE e respetivas formulações farmacêuticas atualmente comercializados em Portugal podem ser observados nas Tabelas XII e XIII.

Tabela XII: Antiepiléticos clássicos e respetivas formulações comercializadas atualmente em Portugal com indicação em adultos e pediatria

DCI	Nome comercial	Forma farmacêutica e dosagem	Data AIM Portugal
Ácido valpróico [#]	Diplexil	Solução oral (200mg/ml)	04/10/1973
		Comprimido revestido (200mg)	04/10/1973
		Comprimido gastrorresistente (500 mg)	29/10/1982
		Cápsulas de libertação prolongada (150 e 300mg)	05/03/2002
		Granulado de libertação prolongada (500 e 1000mg)	05/03/2002
		Solução injetável (100mg/ml)	28/07/2003
	Depakine	Solução oral (200mg/ml)	27/11/1989
		Pó e solvente para solução injetável (400mg/4ml)	10/10/1995
		Xarope (40mg/ml)	14/12/1998
Valproato de sódio/ácido valpróico [#]	Depakine Chrono	Comprimido de libertação prolongada (300 e 500mg)	27/12/1989
	Depakine Chronosphere	Granulado de libertação modificada (50-350 e 500-1000mg)	21/11/2002
		Granulado de libertação modificada (50, 100, 250, 500, 750 e 1000mg)	25/02/2005
Valproato semi-sódico	Diplexil-R	Comprimido revestido (250 e 500mg)	11/08/1995
Carbamazepina [#]	Tegretol	Comprimidos (200 e 400mg)	03/05/1966
		Solução oral (20mg/ml)	10/04/1987
	Tegretol CR	Comprimidos de libertação prolongada (200 e 400mg)	25/10/1988
Fenitoína	Hidantina	Comprimidos (100mg)	26/06/2006
	Fenitan	Solução injetável (250mg/5ml)	09/12/2000
Fenobarbital [#]	Luminal	Comprimido (100mg)	20/03/2002*
	Luminaletas	Comprimido (15mg)	15/11/2002
	Bialminal	Comprimido (100mg)	20/03/2002*
	Bialminal Forte	Comprimido (200mg)	20/03/2002*
	Labesfal	Solução injetável (40mg/1ml, 30mg/2ml, 100mg/1ml, 100mg/2ml, 200mg/1ml e 200mg/2ml)	28/10/1997
Primidona	Mysoline	Comprimido (250mg)	06/08/2001
Etossuximida	Zarontin	Cápsulas (250mg) Xarope (50mg/ml)	**

[#]Atualmente encontram-se comercializadas formulações de genéricos; *Data de renovação da AIM;

**Importação. Adaptado de Infarmed (2014)

Tabela XIII: Antiepiléticos de nova geração atualmente comercializados em Portugal

DCI	Nome comercial	FF e dosagem	Data AIM em Portugal	Indicação em Pediatria
Acetato de eslicarbazepina	Exalief	Comprimido (400, 600 e 800mg)	21/04/2009	Não
	Zebinix	Comprimido (400, 600 e 800mg)	21/04/2009	
Estiripentol	Diacomit	Cápsula (250 e 500mg) Pó para suspensão oral (250 e 500mg)	04/01/2007	Adjuvante
Felbamato	Taloxa	Comprimido (400 e 600mg)	30/10/1995	Adjuvante 4 anos
		Suspensão oral (120mg/ml)	30/10/1995	
Gabapentina [#]	Neurontin	Cápsula (100, 300 e 400mg)	27/09/1996	Monoterapia 12 anos Adjuvante 6 anos
		Comprimido revestido por película (600 e 800mg)	26/07/1999	
Lacosamida	Vimpat	Comprimido revestido por película (50, 100, 150, 200mg) Solução para perfusão (10mg/ml)	29/08/2008	Adjuvante (Adolescentes)
		Xarope (10mg/ml)	21/02/2012	
Lamotrigina [#]	Lamictal	Comprimido (25, 50 e 100mg)	29/12/1994	Monoterapia e adjuvante 2 anos
		Comprimido (200mg)	02/07/1997	
		Comprimido dispersível ou para mastigar (5, 25 e 100mg)	02/07/1997	
		Comprimido dispersível ou para mastigar (2mg)	27/10/2000	
Levetiracetam [#]	Keppra	Comprimido revestido por película (250, 500, 750 e 1000mg) Solução oral (100mg/ml) Concentrado para preparação de solução para perfusão (100mg/ml)	29/09/2000	Monoterapia 16 anos
Oxcarbazepina	Zigabal	Comprimido (300 e 600mg)	27/06/1999	Monoterapia e Adjuvante 6 anos
	Proaxen	Comprimido (300 e 600mg)	23/12/1999	
	Trileptal	Comprimido revestido por película (150, 300 e 600mg)	16/03/2000	
		Suspensão oral (60mg/ml)	15/09/2001	
Epilfarma	Epilfarma	Comprimido (300 e 600mg)	10/02/2001	
Pregabalina	Lyrica	Cápsula (25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300mg)	06/07/2004	Não
		Solução oral (20mg/ml)	08/07/2010	
Rufinamida	Inovelon	Comprimido (100, 200 e 400mg)	16/01/2007	Adjuvante 4 anos
		Suspensão oral (40mg/ml)	21/11/2011	
Tiagabina	Gabitril	Comprimido revestido por película (5, 10 e 15mg)	07/07/1997	Adjuvante 12 anos
		Comprimido revestido por película (2,5mg)	04/10/2001	
Topiramato [#]	Topamax	Comprimido revestido por película (25, 50, 100 e 200mg)	14/12/1996	Monoterapia 6 anos Adjuvante 2 anos
		Cápsula (15, 25 e 50mg)	12/06/2000	
Vigabatrina	Sabril	Comprimido revestido por película (500mg)	04/01/1991	Monoterapia e adjuvante
		Granulado para solução oral (500mg)	07/06/1997	
Zonisamida	Zonegran	Cápsulas (25, 50, 100mg) Comprimidos (25, 50 e 100 e 300mg)	10/03/2005	Não

[#]Atualmente encontram-se comercializadas formulações de genéricos. Adaptado de Informed (2014)

I.2.3.3. Cirurgia da epilepsia

O espectro de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia da epilepsia (CE) é largo e mais variado que o encontrado em adultos. E tal como em adultos, o principal objetivo da CE em doentes pediátricos é a supressão das crises epiléticas e a integração psico-social do doente, com repercussão nítida na melhoria da sua qualidade de vida (Cross, 2002; Costa et al., 2006). Os candidatos à CE são principalmente os doentes com síndromes epiléticas de mau prognóstico, não só pela refractariedade ao tratamento farmacológico, mas também pelo impacto no desenvolvimento cognitivo e neuromotor (Costa et al., 2006).

A avaliação pré-cirúrgica tem como principal objetivo determinar com precisão qual a área cerebral responsável pela geração das crises e se a remoção dessa área não irá comprometer a função, nomeadamente, o controlo dos movimentos, a memória ou a linguagem. A avaliação deve ser efetuada por especialistas em cirurgia da epilepsia pediátrica, em centros especializados, recorrendo preferencialmente a técnicas não invasivas. As técnicas atualmente disponíveis são técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, neuropsicologia e técnicas de monitorização invasiva (Cross, 2002). A intervenção cirúrgica da epilepsia em crianças é complexa e apresenta um elevado potencial de repercussão no desenvolvimento, dado que, ocorre num momento de grande plasticidade e portanto de maior reorganização pós-cirúrgica (Costa et al., 2006). À semelhança do que acontece em adultos, a abordagem cirúrgica nas crianças com epilepsia, pode ser dividida em duas categorias: a cirurgia ressetiva, cujo objetivo é a remoção da área responsável pelo início das crises, e a cirurgia funcional, que visa interromper ou limitar a propagação das descargas epiléticas (Cross, 2002; Costa et al., 2006). A cirurgia ressetiva é considerada quando se estabelece inequivocamente que as crises são originadas exclusivamente em determinada área cerebral que é funcionalmente “silenciosa” e foi demonstrada resistência ao tratamento farmacológico. Os procedimentos ressetivos incluem: ressecção temporal, cujo procedimento mais considerado é a lobotomia; ressecção extratemporal (lobar ou multilobar); e hemisferectomia. O procedimento funcional envolve a modificação da função cerebral em vez de remoção de tecido e inclui: calosotomia, que consiste na divisão do corpo caloso; e a transeção subpial múltipla (Cross, 2002).

I.2.3.4. Estimulação do nervo vago

A Estimulação do Nervo Vago (ENV) constitui uma abordagem adjuvante no tratamento da epilepsia resistente ao tratamento farmacológico, tanto em doentes adultos como em doentes pediátricos. Trata-se de uma intervenção cirúrgica de reduzido risco que está associada a poucas complicações. A intervenção consiste na colocação, no nervo vago cervical esquerdo, de um elétrodo helicoidal com o objetivo de estimular o nervo vago, através de impulsos elétricos gerados por um dispositivo implantado no tecido subcutâneo (Hauptman et al., 2012; Krahl, 2012). Os

mecanismos através dos quais a ENV reduz ou elimina a ocorrência das crises permanecem ainda por esclarecer. Tendo em conta a evidência descrita, muitos autores acreditam que se trata do resultado de uma mistura de mecanismos que ocorrem a nível central e mecanismos que ocorrem a nível periférico (Krahl, 2012; Krahl et al., 2012).

A ENV constitui uma abordagem bem tolerada em crianças através da qual se obtém uma redução da ocorrência das crises. A percentagem de doentes que alcançam uma efetiva redução na frequência das crises aumenta com o tempo após a implantação, enquanto o número de AE concomitantes necessário para manter o satisfatório controlo das crises diminui. A ENV pode ser mais benéfica para determinados tipos de crises ou síndromes epiléticas. A melhoria da qualidade de vida associada à ENV é também notória em crianças submetidas a este tratamento (Hauptman et al., 2012; Krahl, 2012).

Os efeitos secundários decorrentes da ENV são normalmente transitórios e moderados, e incluem: desconforto no local de implantação do dispositivo, dor de garganta, tosse e mudanças na voz; rouquidão, secundária à manipulação vagal durante a cirurgia ou contração da musculatura laríngea induzida pela estimulação; e apneia do sono, secundária às mudanças no padrão respiratório decorrentes da ativação da ENV. Como para qualquer outro procedimento cirúrgico podem ocorrer infeções relacionadas com a implantação do dispositivo, que podem exigir o recurso a antibióticos ou mesmo a sua remoção (Hauptman et al., 2012).

1.2.3.5. Dieta cetogénica

A dieta cetogénica (DC) é uma dieta estrita que consiste no aumento da ingestão de gorduras e na redução da ingestão de hidratos de carbono e proteínas, que é utilizada como mecanismo não farmacológico no controlo das crises epiléticas principalmente em crianças e adolescentes (Kelley et al., 2011; Misiewicz Runyon et al., 2012).

A glucose é a principal fonte de energia para o organismo e tipicamente a única fonte de energia para o cérebro. No estado normal, o organismo, produz glucose a partir do metabolismo dos hidratos de carbono. No estado de jejum, perante a indisponibilidade de glucose, a incapacidade dos ácidos gordos em transportar a BHE e não sendo os aminoácidos uma adequada fonte de energia para o cérebro, o fígado produz, a partir da oxidação de ácidos gordos, corpos cetónicos, que atravessam a BHE substituindo a glucose como fonte de energia cerebral. A dieta DC mimetiza a resposta do organismo ao jejum, produzindo um estado de cetose. Os efeitos da cetose no controlo das crises epiléticas têm sido observados desde a introdução da DC nos anos 20 do séc. XX, no entanto, o mecanismo pelo qual este controlo é obtido permanece ainda desconhecido (Misiewicz Runyon et al., 2012).

O tratamento com DC está indicado nos casos de epilepsias refratárias em doentes epiléticos pediátricos e é tipicamente recomendado quando a terapêutica com fármacos antiepiléticos se revela inefetiva ou causou efeitos adversos intoleráveis. A terapêutica com DC demonstrou ser efetiva, alcançando uma redução de mais de 50% das crises em 60% dos doentes e 30% em 90% dos doentes. A manutenção da terapêutica com DC permite ainda reduzir a terapêutica com fármacos AE, com melhor controlo das crises, principalmente em crianças entre 1 e 10 anos, com crises generalizadas (Kelley et al., 2011; Misiewicz Runyon et al., 2012).

O início da terapêutica com DC ocorre frequentemente em meio hospitalar para que os níveis glicémicos e os níveis de corpos cetónicos no sangue e na urina possam ser monitorizados com segurança, e no qual o doente e a família são instruídos acerca uso da DC. A adesão ao tratamento com DC depende do tipo de dieta e da faixa etária do doente. Crianças mais velhas e adolescentes têm normalmente maior dificuldade em aderir do que crianças mais novas. A duração do tratamento com DC varia de doente para doente, no entanto não deve corresponder a um período inferior a 3 meses. A atividade anticonvulsivante aumenta gradualmente com o tempo de uso da DC e requer dias ou semanas para que o seu efeito possa ser notado. Seis semanas de tratamento são normalmente suficientes para se determinar o sucesso ou o insucesso do tratamento. Apesar de relativamente seguro, como qualquer outro tratamento, a DC não é desprovida de riscos e requer monitorização das complicações a curto e a longo prazo. Os efeitos a curto prazo podem incluir desidratação, acidose metabólica moderada e hipoglicémia durante o jejum. Os efeitos a longo prazo incluem nefrolitíase, obstipação, deficiências vitamínicas e minerais, hipercolesterolemia, atraso do crescimento em crianças pequenas e diminuição da densidade óssea (Misiewicz Runyon et al., 2012).

I.3. Fenitoína

I.3.1. Estrutura e propriedades físico-químicas

A fenitoína (5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona; FNT) é uma hidantoína (imidazolidina-2,4-diona) cuja fórmula molecular é $C_{15}H_{12}N_2O_2$ e que apresenta a massa molecular de 252,3 g/mol. No que respeita às propriedades físico-químicas, a FNT apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco ou quase branco, praticamente insolúvel na água, moderadamente solúvel em álcool e fracamente solúvel em cloreto de metileno. Por outro lado, o seu sal sódico, o hidantoínato de sódio (4-oxo-5,5-difenil-4,5dihidro-1*H*-imidazol-2-olato), de fórmula molecular $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ e massa molecular de 274,3 g/mol, é solúvel em água e em álcool e praticamente insolúvel em cloreto de metileno (Farmacopeia Europeia, 2005). A FNT está classificada como fármaco de classe II (baixa solubilidade/elevada permeabilidade) pelo *Biopharmaceutics Classification System*. O seu pK_a é 8,3 (Patil et al., 2012).

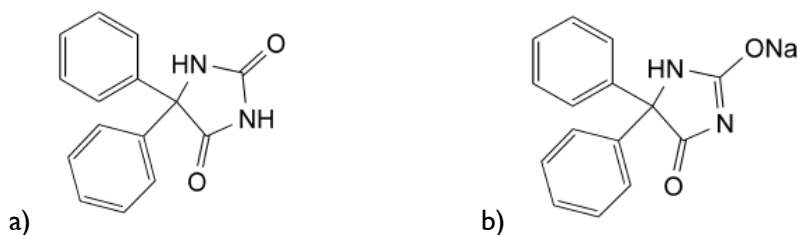


Figura I: a) Estrutura química da fenitoína; b) Estrutura química do hidantoínato de sódio

[Adaptado de Farmacopeia Europeia (2005)]

A atividade antiepiléptica da FNT foi descoberta em 1938 pelos norte-americanos Tracy J. Putnam e H. Houston Merritt, 20 anos após a sua síntese em 1908 pelo químico alemão Heinrich Biltz (McNamara, 1996). Estes dois investigadores conceberam um método simples e fiável para testar o efeito anticonvulsivante de fármacos, através do qual descobriram a eficácia deste novo e promissor fármaco. O início dos ensaios clínicos deu-se de imediato e o uso em crianças iniciou-se em Janeiro de 1938 por Kimball na Clínica de Epilepsia de Detroit (Friedlander, 1986).

Mais tarde, em 1996, foi aprovada para comercialização nos EUA e em 1998 na Europa, um pró-fármaco, a fosfenitoína (5,5-difenil-3[(fosfonoxi)metil]-imidazolidina-2,4-diona), desenvolvida com vista a evitar as complicações associadas à administração parenteral da FNT (Bialer et al., 1999).

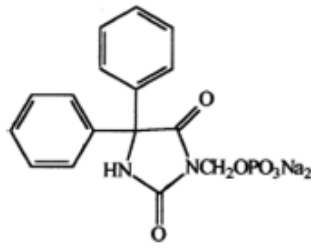


Figura 2: Estrutura química da fosfenitoína de sódio

[Adaptado de Bialer et al. (1999)]

I.3.2. Farmacodinâmica

I.3.2.1. Mecanismo de ação

A ação antiepilética da FNT resulta da sua interação com os canais de Na^+ dependentes da voltagem no estado inativado, promovendo o bloqueio da descarga neuronal repetitiva de alta frequência, que se acredita ocorrer durante a propagação da atividade ictal, sem que seja afetado o normal funcionamento da atividade neuronal (Rogawski, 2002; Rogawski et al., 2004).

Os canais de Na^+ dependentes da voltagem são complexos proteicos constituídos por uma subunidade α e duas subunidades β ($\beta 1 - \beta 4$). A subunidade α que forma o poro condutor dos iões Na^+ e que contém a “maquinaria” necessária para o fecho dependente da voltagem, possui quatro domínios homólogos (I, II, III e IV), contendo cada um, seis segmentos helicoidais α transmembranares (S1, S2, S3, S4, S5 e S6) e uma alça reentrante (*P-loop*) entre S5 e S6 que emerge na membrana e forma o poro estreito exterior e o filtro seletivo de iões. Cada domínio contém em S4 um número de resíduos de aminoácidos carregados positivamente que serve de sensor de voltagem que conecta a despolarização da membrana à abertura do canal e à sua inativação rápida. As subunidades β não intervêm na atividade funcional do canal, contudo modulam a sua expressão e alteram as suas propriedades de fecho (Rogawski, 2002; Mantegazza et al., 2012).

Os canais de Na^+ dependentes da voltagem são responsáveis pela fase de aumento dos potenciais de ação neuronais. Quando os neurónios são despolarizados para potenciais de ação limiáres, essa despolarização é detetada pelos sensores do canal e em algumas centenas de microssegundos ocorre uma mudança na conformação dos canais Na^+ que passam do seu estado fechado, isto é, não condutor, ao estado aberto, que permite o fluxo de iões Na^+ . Após alguns milissegundos no estado ativado, o canal inativa-se, cessando o fluxo de iões Na^+ . A FNT, tal como outros AE capazes de bloquear os canais de Na^+ dependentes da voltagem, parece promover o estado inativado dos mesmos. O processo normal de inativação dos canais de Na^+ (inativação rápida) resulta da oclusão do domínio intracelular do canal por uma pequena alça de resíduos de

aminoácidos entre os domínios III e IV da subunidade α . Um processo adicional de inativação do canal (inativação lenta) ocorre em situações de despolarização prolongada, como as associadas à atividade ictal. Este mecanismo de inativação, que está associado a uma recuperação lenta, parece envolver diferentes domínios do canal de Na^+ , incluindo a região exterior do poro. A ligação da FNT aos canais de Na^+ induz um estado de não condução similar ao estado inativado (Rogawski, 2002; Rogawski et al., 2004).

A ligação da FNT ao seu recetor nos canais de Na^+ é não iónica e envolve interações hidrofóbicas ou dipolo-induzido, em que os dois grupos fenilo parecem ser elementos críticos. A FNT inibe seletivamente as descargas de potenciais de ação de alta frequência. Na presença de potenciais de membrana hiperpolarizados, concentrações clinicamente relevantes de FNT produzem apenas um bloqueio fraco dos canais de Na^+ , contudo, quando a membrana é despolarizada, ocorre um marcado aumento no grau de inibição tónica. A potência inibitória da FNT para os canais de Na^+ predominantes nos neurónios cerebrais (tipo IIA), aumenta mais de 100 vezes quando a membrana é despolarizada de -90 a -60mV. Além disso, a potência inibitória é fortemente dependente do uso, o que significa que este bloqueio se acumula com a inativação repetitiva, o que se explica pela ligação preferencial da FNT à conformação inativada do canal. A afinidade da FNT para os canais de Na^+ no estado inativado é da ordem dos $7\mu\text{mol/L}$, contudo, a sua afinidade para os canais no estado de repouso é superior a $600\mu\text{mol/L}$ (Rogawski, 2002; Rogawski et al., 2004).

I.3.2.2. Eficácia e uso terapêutico

A FNT continua a ter um lugar bem marcado no tratamento da epilepsia e suas crises, apesar do aparecimento de novas moléculas com atividade antiepiléptica, da dificuldade de utilização e dos efeitos adversos que lhe estão associados. A literatura científica refere o seu uso no tratamento de várias condições patológicas, nomeadamente: no estado de mal epilético; no tratamento e profilaxia das crises epiléticas, das crises pós-traumáticas, das crises relacionadas com tumores e lesões cerebrais e das crises induzidas por tóxicos; na eclâmpsia e na pré-eclâmpsia severa; e nas convulsões febris. Recentemente, Gallop (2010) publicou um artigo de revisão relativo ao nível de evidência dos estudos de eficácia do uso de FNT em doentes adultos e em idade pediátrica com crises epiléticas. Os resultados deste estudo encontram-se sumariados na Tabela XIV A qualidade dos níveis de evidência foram classificados em: “muito baixa”, “baixa” “moderada” e “elevada”.

Tabela XIV: Evidência da eficácia do uso de fenitoína em várias condições patológicas e recomendações

Condição patológica	Nº estudos	Nível de evidência	Recomendações	Recomendação
<i>Status epilepticus</i> (tratamento)	5	Moderada	Administrar aquando da persistência das crises após duas doses de benzodiazepinas	Moderada
Crises pós-traumáticas (profilaxia)	6	Moderada a elevada	Administrar em adultos e crianças após lesão cerebral moderado a severo na profilaxia das crises iniciais; não administrar como profilaxia das crises tardias	Crises iniciais: elevada (adultos), moderada (crianças) Crises tardias: elevado
Crises relacionadas com o álcool (profilaxia)	4	Moderada a elevada	Não administrar	Moderada
Crises relacionadas com intoxicação (tratamento)	1	Baixa	Pode ser efetiva em alguns casos	Baixa
Eclâmpsia/ pré-eclâmpsia (profilaxia e tratamento)	5	Moderada a elevada	Não administrar	Elevada
Crises relacionadas com tumores e outras lesões (profilaxia)	1	Moderada a elevada	Não administrar	Moderada
Crises relacionadas com lesões cerebrovasculares (profilaxia)	5	Moderada a elevada	Não administrar	Moderada
Convulsões febris (profilaxia)	1	Elevada	Não administrar	Moderada

Adaptado de Gallop (2010)

A FNT está incluída, como tratamento de segunda linha, em várias recomendações e protocolos de atuação no estado de mal epilético em crianças e adultos. O tratamento de primeira linha inclui o midazolam e o diazepam que, revelando-se inefetivos implicam o recurso a outros anticonvulsivantes como a FNT, o FB, o AV ou o LEV. A não cedência das crises aos tratamentos de primeira e segunda linhas, obrigam ao recurso a medidas de sedação com altas doses de midazolam ou agentes anestésicos (Abend et al., 2010; Loddenkemper et al., 2011; Raj et al., 2011). A Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, à semelhança do praticado a nível internacional, aprovou um consenso que recomenda o uso de FNT no tratamento do estado de mal epilético, aquando da não cedência das crises após duas doses de BZ (Neuropediatria, 2007). Um estudo de cohort transversal com 122 crianças em estado de mal epilético, tratadas com midazolam e FNT, revelou uma taxa de 89% na cedência das crises (Brevoord et al., 2005). Sreenath et al. (2010) num estudo controlado randomizado que compara a eficácia do lorazepam com a combinação diazepam e FNT no tratamento de 178 crianças em estado de mal epilético, observaram 100% de eficácia em ambos os grupos. Por outro lado, um estudo retrospectivo que incidiu sobre 62 episódios de estado de mal epilético febril demonstrou que após a falha das BZ, a FNT raramente é efetiva no controlo deste tipo de crises, tendo sido obtida resposta a este fármaco em apenas 14,5% dos casos. Os autores

concluíram também que as crianças expostas à FNT tiveram crises febris mais prolongadas, o que envolve um aumento do risco de dano cerebral (Ismail et al., 2012).

Recentemente, a ILAE classificou a FNT como fármaco com eficácia e efetividade de nível C (eficácia e efetividade possível), em regime de monoterapia, no tratamento das crises com início focal e das crises tônico-clônicas com início generalizado, recém-diagnosticadas. (Glauser et al., 2013).

A FNT tem sido considerada como fármaco de primeira escolha na profilaxia das crises após lesão cerebral traumática. Numa meta-análise em que comparam a eficácia da FNT com a eficácia do LEV na profilaxia das crises decorrentes de lesões cerebrais traumáticas, Zafar et al. (2012) concluíram que não há diferenças significativas entre os dois fármacos na profilaxia das crises iniciais ou tardias. Recentemente, Torbic et al. (2013) concluíram também que os dois fármacos têm eficácias comparáveis, sendo o LEV uma alternativa razoável à FNT, no entanto, associado a um aumento da tendência para crises.

Com quase um século de uso no tratamento da epilepsia, a FNT, tal como outros AE tem atividade terapêutica identificada noutras condições patológicas que incluem a dor e os distúrbios neuromusculares e psiquiátricos. Entre as condições não epiléticas em que a FNT apresenta um espectro de eficácia favorável contam-se, a neuralgia do trigémio, a miotonia, a mioquimia (Síndrome de Isaac) e a distonia, com evidência resultante de ensaios clínicos controlados ou ensaios abertos e uso geralmente aceite; e também na dor neuropática e na doença bipolar (fase maníaca) com menor evidência (Rogawski et al., 2004).

I.3.3. Farmacocinética

As características farmacocinéticas da FNT estão relativamente bem descritas no adulto. No entanto, devido à escassez de estudos e à antiguidade dos existentes, esta matéria encontra-se pouco documentada para a população pediátrica. Destaca-se aqui a revisão bibliográfica de Battino et al. (1995) acerca da farmacocinética clínica dos AE em doentes pediátricos, no qual a FNT foi incluída.

I.3.3.1. Absorção e biodisponibilidade

A absorção intestinal da FNT é lenta, variável e ocasionalmente incompleta, sendo a sua taxa e extensão determinadas pela quantidade de precipitado formado no estômago (Craig, 2005). A absorção da FNT nos recém-nascidos e lactentes pode estar diminuída, em virtude dos valores de pH gástrico se apresentarem mais elevados nestes escalões etários (Bartelink et al., 2006; van den Anker et al., 2011; Crepeau et al., 2012). A taxa de absorção da FNT aumenta quando administrada em concomitância com alimentos, sendo este aumento mais marcado nas crianças com menor idade.

Quando a administração é feita através de sonda nasogástrica a absorção da FNT encontra-se diminuída. No que respeita à biodisponibilidade, que é próxima dos 100%, pode variar com as diferentes formulações comercializadas (Battino et al., 1995).

1.3.3.2. Distribuição

Nos doentes em idade pediátrica, a FNT apresenta um volume aparente de distribuição médio que varia entre 0,2 e 1,2 L/kg. As concentrações de FNT encontradas no cérebro representam 89 a 128% da concentração plasmática, variando a razão entre as concentrações encontradas no tecido cinzento e no tecido branco de 0,78 a 1,74. A razão das concentrações de FNT encontrada nos tecidos e no plasma é maior para o fígado, coração e músculo esquelético que a razão tecido cinzento/tecido branco. A razão das concentrações encontradas no líquor e no plasma aumenta significativamente nas primeiras 8 horas após a administração, momento a partir do qual começa a decair (Battino et al., 1995).

A FNT liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, representando a fração livre, apenas 10% da concentração total. Embora a ligação seja principalmente com a albumina (76 – 90%), uma pequena mas significativa porção liga-se à glicoproteína ácida α I (Battino et al., 1995). A albumina, que é considerada a principal proteína de ligação presente no plasma humano, está diretamente envolvida no transporte, no metabolismo e na eliminação de muitos agentes terapêuticos. A ligação de cada fármaco à albumina acontece em locais de ligação específicos, sendo os principais, o local varfarina-azapropazona e o local indol-benzodiazepina. A molécula conta ainda com outros locais de ligação como os locais de ligação da digoxina e do tamoxifeno. A FNT liga-se à albumina por ligação alostérica ou competição direta nos quatro locais de ligação citados (Salih et al., 2010).

A extensão da ligação da FNT à albumina é dependente da idade, apresentando os recém-nascidos valores mais baixos e variáveis, que se aproximam dos do adulto cerca dos 3 meses de vida (Loughnan et al., 1977). Recentemente, Cheng et al. (2010) num estudo que incluiu 8 lactentes no primeiro ano de vida, encontraram valores de FNT livre que representam 8 a 13% da concentração sérica total. Na Tabela XV pode ser observada a percentagem de ligação da FNT à albumina em vários grupos de idades.

Tabela XV: Valores de FNT livre (%) em função da idade

Escalão etário	% de FNT livre
Recém-nascidos (0 aos 27 dias)	19,8 ± 2,6
Lactentes (28 dias aos 2 anos)	14,7 ± 3,4
Crianças (2 a 4 anos)	14,8 ± 1,1
Crianças e adolescentes (5 a 16 anos)	14,0 ± 2,3
Adultos	12,6 ± 1,6

Adaptado de Loughnan et al. (1977)

1.3.3.3. Biotransformação e excreção

A principal via de biotransformação da FNT (5,5-difenil-hidantoína) compreende reações de fase I, que dão origem ao metabolito inativo 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (*p*-HPPH), e reações de fase II, que culminam na formação do glucoronido da *p*-HPPH (Figura 3). As reações que dão origem ao *p*-HPPH são catalizadas pelas enzimas do citocromo P450, CYP2C9 e CYP2C19 (Thorn et al., 2012). A isoforma CYP2C9 é responsável pela maior parte de *p*-HPPH formado e a isoforma CYP2C19 por uma parte menor pois a sua intervenção é dependente da saturação da isoforma C9 (Mosher et al., 2009). Durante a produção do *p*-HPPH são formados dois estereoisômeros, o (R)-*p*-HPPH e o (S)-*p*-HPPH. Quando a reação é catalizada pela CYP2C9, que favorece a formação do estereoisômero (S), a razão (R)-*p*-HPPH e (S)-*p*-HPPH é de cerca de 40:1, quando a reação é catalizada pela CYP2C19 a mesma razão é de aproximadamente 1:1 (Mosher et al., 2009; Thorn et al., 2012). O *p*-HPPH pode ser convertido no seu catecol 5-(3'-4'-dihidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (3'-4'-diHPPH) por várias enzimas do citocromo P450, nomeadamente a CYP2C9 e a CYP3A4, que são responsáveis pela maior produção do metabolito, dada a sua relativa predominância no fígado, e pela CYP2C19, a mais eficaz na catalização da formação do catecol. Pensa-se que durante a formação da *p*-HPPH é gerado um óxido-areno intermediário, que pode ser convertido em dihidrodiol, numa reação catalizada pela epóxido-hidrolase (EPHX1), que poderá depois ser convertido também em catecol. O metabolito 3'-4'-diHPPH é oxidado espontaneamente formando uma quinona reativa, que pode ser metabolizada novamente em catecol pela NAD(P)H desidrogenase (quinona1) (NQO1). O catecol pode também ser metabolizado em metilcatecol pela catecol-*O*-metiltransferase (COMT), sendo posteriormente eliminado na urina. A reação de formação do metabolito *p*-HPPH-*O*-glucoronido, é mediada pela uridina 5'-difosfoglucoronosiltransferase (UGT), especificamente pelas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, e UGT1A9. Esta reação de glucoronidação é estereoseletiva, sendo o isômero (R) preferencialmente substrato das UGT1A9 e UGT2B15 e o isômero (S) substrato da UGT1A1. A FNT é excretada na urina, principalmente sob a forma de metabolitos, sendo apenas 1 a 5% excretada na forma inalterada (Thorn et al., 2012).

A atividade da CYP2C9 tem início após a primeira semana de vida pelo que o tempo de semi-vida de eliminação em recém-nascidos prematuros é de aproximadamente 75h horas e em recém-nascidos de termo de aproximadamente 20 horas, durante a primeira semana de vida, decrescendo para valores de aproximadamente 2 horas, após a segunda semana de vida (Kearns et al., 2003; van den Anker et al., 2011).

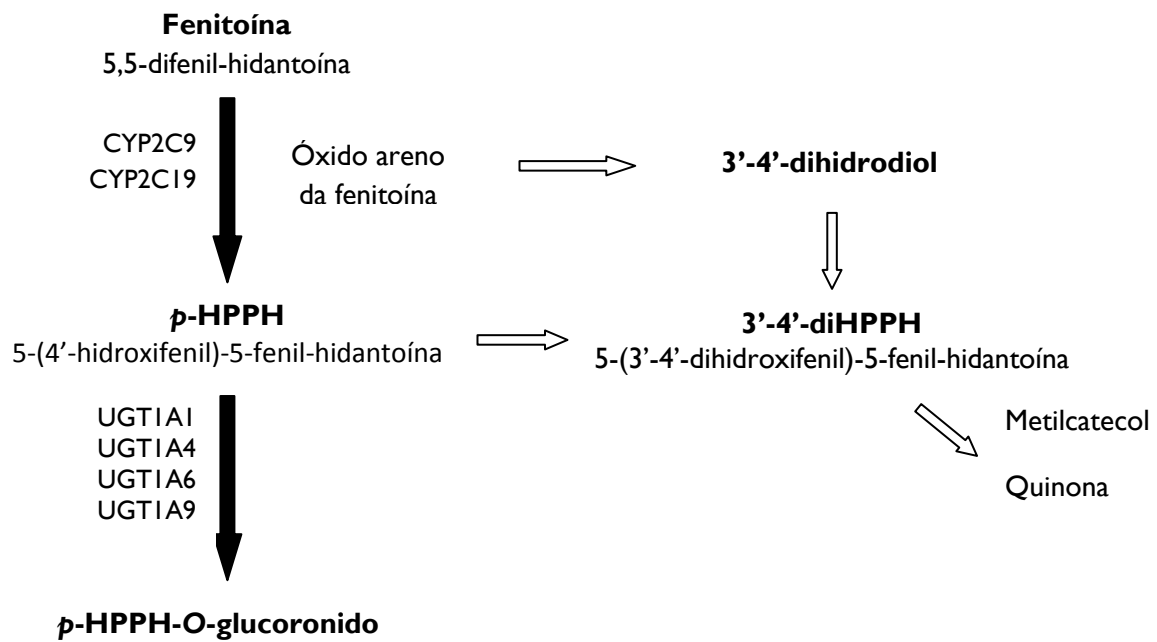


Figura 3: Biotransformação da FNT

[Adaptado de Thorn et al. (2012)]

A eliminação da FNT segue uma cinética não linear, isto é, a velocidade a que o fármaco é eliminado não é proporcional à sua concentração plasmática, característica que reveste de grande complexidade as relações entre a dose e a concentração. A não-linearidade pode ser causada por vários fatores que podem ocorrer ao nível da absorção, da distribuição, da biotransformação e da excreção. No caso da FNT, que é depurada por metabolismo hepático, a não-linearidade da sua cinética é consequência da saturação das enzimas metabólicas, que ocorre com doses terapêuticas deste fármaco. Quando em doses baixas, o aumento da concentração é essencialmente linear, mas quando se atingem concentrações que rondam os 10mg/L, um pequeno aumento na dose produz um grande aumento na concentração. Esta relação pode ser expressa através da equação de Michaelis-Menten (Equação 1), em que C, representa a concentração, expressa em mg/L; D a dose em mg/kg/dia; Vmax, a capacidade metabólica máxima, expressa em mg/kg/dia; Km, a constante de Michaelis-Menten, que corresponde à concentração a 1/2 de Vmax, expressa em mg/L (Leblanc, 1997; Alison, 2000; Winter, 2009).

$$C = \frac{Km \times D}{Vmax - D}$$

[Equação 1]

I.3.3.4. Fatores que influenciam o perfil cinético da FNT em pediatria

A resposta farmacológica da FNT, essencial para o controlo das crises epiléticas, assenta na relação linear entre a concentração sérica de FNT livre e a sua concentração nos locais de ação no SNC. A imprevisibilidade da relação entre a dose de FNT administrada e as concentrações séricas obtidas resulta da variabilidade farmacocinética que a FNT apresenta e que inclui efeitos em todas as fases do processo, nomeadamente na absorção, na ligação às proteínas, na distribuição nos locais de ação, no metabolismo e na excreção. As causas subjacentes à variabilidade farmacocinética incluem fatores inter e intra-individuais, nomeadamente, a idade, o género, a genética, as interações farmacológicas e o estado patológico (Anderson, 2008).

I.3.3.4.1. Idade

Como descrito anteriormente, a eliminação da FNT segue uma cinética de Michaelis-Menten, pelo que se caracteriza sobretudo pelos parâmetros V_{max} e K_m . O V_{max} que traduz a taxa máxima a que as enzimas metabolizam a FNT e, portanto, importante na determinação da dose requerida para atingir a concentração sérica desejada, varia entre 5 e 15 mg/kg/dia. O valor de médio de V_{max} aceite para adultos é de 7 mg/kg/dia (Winter, 2009). Nos doentes em idade pediátrica, o V_{max} apresenta valores mais elevados e inversamente correlacionados com a idade (Chiba et al., 1980; Blain et al., 1981; Bauer et al., 1983; Suzuki et al., 1994). Assim se compreende que, doentes em faixas etárias distintas necessitem de doses diárias por quilograma diferentes, para que se atinjam as mesmas concentrações-alvo (Suzuki et al., 1994). Recentemente, Cheng et al. (2010), mostraram que, para que se atinjam concentrações terapêuticas em recém-nascidos e lactentes até aos três meses de vida, são necessários 10 a 20 mg/kg/dia, doses consideravelmente maiores do que as necessárias em adultos. O K_m varia normalmente entre 1 e 20 mg/L, apresentando nos adultos um valor médio de 4 mg/L (Winter, 2009). Os valores encontrados na literatura para doentes em idade pediátrica variam consideravelmente de estudo para estudo mas demonstram não estarem correlacionados com a idade (Chiba et al., 1980; Blain et al., 1981; Bauer et al., 1983; Suzuki et al., 1994).

I.3.3.4.2. Fatores genéticos

As variações na cinética e na dinâmica dos AE clássicos e também dos AE de nova geração estão frequentemente associados a fatores genéticos, com influência no transporte, no metabolismo, nos alvos farmacodinâmicos e também no perfil de efeitos adversos. A FNT é o AE mais suscetível às variações polimórficas das enzimas do citocromo P450, pelo que, variações nos genes que codificam

principalmente para a CYP2C9, mas também para a CYP2C19, podem produzir variações clinicamente significativas no metabolismo deste fármaco. Tais variações podem traduzir-se em alterações dos valores dos parâmetros cinéticos e, conseqüentemente, das concentrações séricas de FNT, que podem estar associados ao aumento do risco de aumento de efeitos secundários dependentes da concentração (Klotz, 2007; Anderson, 2008; Thorn et al., 2012). Atualmente, estão descritos mais de 40 alelos mutados dos genes que codificam para a CYP2C9 e mais de 30 para a CYP2C19, principalmente as variantes CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 e CYP2C9*3, como estando associados a uma redução do metabolismo da FNT (Hirota et al., 2013). De acordo com o número de alelos mutados que estão presentes, são definidos três grupos: os metabolizadores extensivos homozigóticos (nenhum dos alelos mutados está presente), os metabolizadores extensivos heterozigóticos (presença de um alelo mutado) e metabolizadores pobres (presença dois alelos mutados). A taxa de metabolização será tanto mais reduzida quanto maior o número de alelos mutados presente. Deste modo, os metabolizadores extensivos heterozigóticos e os metabolizadores pobres necessitam de reduções da dose de FNT de 13 e 30%, respetivamente, de modo a evitar o risco de intoxicação (Tate et al., 2005; Saruwatari et al., 2010).

A frequência dos alelos CYP2C9*2 e CYP2C9*3 é mais elevada nos caucasianos (18,9%) que nos asiáticos (2,5 a 3,5%). Por outro lado, a frequência dos alelos CYP2C19*2 e CYP2C9*3 é mais elevada nos asiáticos (33 a 43,5%) que nos caucasianos (13,6%), o que pode explicar as diferenças nos parâmetros farmacocinéticos e, conseqüentemente, nos requisitos de dosificação da FNT nas diferentes populações (Saruwatari et al., 2010).

1.3.3.4.3. Ligação à albumina plasmática

Tal como foi referido, a FNT apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 90% da concentração plasmática total, contando a fração livre e em equilíbrio com os tecidos onde exerce a sua ação farmacológica, com os restantes 10%. Além de ser a fração farmacologicamente ativa, a FNT livre, é também a fração do fármaco que está disponível para ser metabolizada e depurada pelo fígado. Deste modo, o aumento da fração livre de FNT conduz ao aumento da quantidade de fármaco disponível para ser metabolizado. O aumento da quantidade de FNT disponível para ser metabolizada, pode conduzir a uma diminuição da concentração total de FNT, enquanto a fração livre permanece constante (Wolf et al., 2006; von Winckelmann et al., 2008). São várias as condições e estados patológicos que podem conduzir à alteração da relação FNT livre/FNT ligada, e deste modo, promover alterações da concentração total de FNT. A ligação da FNT à albumina plasmática pode estar alterada devido à insuficiente concentração de albumina (hipoalbuminémia) e/ou devido à deslocação da ligação por compostos quer endógenos quer exógenos (Bauer, 2008; von Winckelmann et al., 2008).

Hipoalbuminemia

As condições e estados patológicos que estão subjacentes ao estado de hipoalbuminemia incluem: doença hepática, síndrome nefrótica, gravidez, fibrose quística, queimaduras, eventos traumáticos, desnutrição e velhice (Bauer, 2008; von Winckelmann et al., 2008). Doentes que apresentam concentrações de albumina abaixo de 3,0 g/dL têm associadas elevadas percentagens de FNT livre. Concentrações séricas de albumina entre 2,5 e 3,0 g/dL, normalmente estão associadas a frações livres da ordem dos 15 a 20%, enquanto concentrações entre 2,0 e 2,5 g/dL, estão associadas a frações livres superiores a 20% (Bauer, 2008). Doentes em falência renal, devido às baixas concentrações de albumina e à diminuição da afinidade de ligação da FNT à albumina, decorrentes deste estado patológico, apresentam um aumento da fração livre de FNT da ordem dos 0,1 a 0,35 (von Winckelmann et al., 2008; Winter, 2009). Num estudo que incluiu 60 crianças em estado crítico, Wolf et al. (2006) encontraram valores de FNT livre que vão desde os 6 aos 42% (média 0,13±0,07). Os autores observaram também uma correlação negativa entre a concentração de albumina e a fração de FNT livre, demonstrando que baixas concentrações plasmáticas de albumina, estão associadas a elevadas frações de FNT livre. Os resultados deste estudo podem ser observados na Tabela XVI.

Tabela XVI: Frações de FNT livre associadas às diferentes concentrações plasmáticas de albumina

Albumina plasmática (g/dL)	N	FNT livre (%)
< 2,5	15	22
2,6 – 3,0	18	13
3,1 – 3,5	15	11
> 3,5	12	9

Adaptado de Wolf et al. (2006)

Deslocação da ligação da FNT à albumina plasmática

A deslocação da ligação da FNT à albumina plasmática pode ser promovida pela presença quer de compostos endógenos quer de compostos exógenos. As condições patológicas associadas à produção de compostos que competem com a FNT pelos locais de ligação à albumina plasmática são principalmente, a doença hepática e a disfunção renal. Doentes com doença hepática, além de uma diminuição da produção de albumina, podem apresentar concentrações elevadas de bilirrubina (hiperbilirrubinemia), que em concentrações superiores a 2mg/dL estão associadas a uma diminuição anormal da ligação da FNT às proteínas plasmáticas. Situações de disfunção renal severas (depuração da creatinina <10-15mL/min) com concentrações de ureia superiores a 80-100mg/dL provocam a acumulação de diversos compostos que deslocam a FNT da sua ligação à albumina. As concentrações séricas de FNT livre estão também elevadas em estados de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, devido à deslocação do fármaco da ligação à albumina pelos ácidos gordos (Bauer, 2008).

Compostos exógenos, como os constantes da terapêutica farmacológica concomitante podem também competir com a FNT pela ligação à albumina plasmática. Os fármacos que se ligam

fortemente às proteínas plasmáticas e que causam deslocamento da ligação da FNT à albumina incluem, entre outros, a varfarina, o AV, o ácido acetilsalicílico (> 2g/dia) e os anti-inflamatórios não esteróides com elevada ligação à albumina plasmática (Bauer, 2008). A interação deste tipo com maior relevância clínica é a concomitância com ácido valpróico que, para além de inibir a CYP2C9, promove uma diminuição da ligação da FNT à albumina (Winter, 2009).

No estudo supracitado, Wolf et al. (2006) analisaram a influência de vários fármacos na ligação da FNT à albumina, tendo verificado que o ácido valpróico e a cefazolina, de modo independente, alteram esta ligação, tendo encontrado valores médios de FNT livre de 17% e 24%, respetivamente.

1.3.4. Interações

A terapêutica antiepilética de cada doente é concebida na maior parte das vezes com recurso não só a um fármaco AE mas à combinação de vários, com vista a um melhor controlo das crises sem ocorrência de efeitos adversos. A estas combinações de AE junta-se por vezes a administração concomitante de fármacos necessários para tratar outras condições associadas à epilepsia ou qualquer outro tipo de ocorrência clínica. Nestas situações, o doente está exposto à eventual ocorrência de interações farmacológicas que podem ser de grande relevância no estado clínico do doente (Perucca, 2006). As interações entre fármacos podem ser de natureza farmacodinâmica ou farmacocinética. As primeiras têm lugar nos locais de ação do fármaco e resultam em alterações do estado clínico do doente (aumento ou atenuação da eficácia ou efeitos adversos). Estas interações não estão associadas às concentrações séricas dos fármacos envolvidos. Como exemplo destas interações citam-se a interação entre o AV e a ETS nas crises de ausência e o AV e a LTG nas crises parciais complexas. As interações farmacocinéticas estão na base de modificações na absorção, na distribuição, no metabolismo e/ou na excreção dos fármacos, que alteram a sua concentração nos locais de ação. Estas interações estão associadas a alterações da concentração sérica do fármaco e/ou dos seus metabolitos (Patsalos et al., 2002; Johannessen Landmark et al., 2010). A relevância clínica das interações é definida principalmente pela magnitude das alterações produzidas nas concentrações plasmáticas do AE e pelas consequências clínicas que daí podem resultar, nomeadamente a perda de eficácia ou a toxicidade. As interações clinicamente relevantes requerem normalmente o ajuste dos regimes posológicos instituídos e se necessário a suspensão de um dos fármacos (Johannessen et al., 2010). Embora possam ocorrer nos locais de ação, ou em qualquer uma das fases do processo farmacocinético, as interações farmacológicas com maior relevância clínica, que envolvem AE, resultam da inibição ou da indução do metabolismo dos mesmos, quer por outros AE, quer por outros fármacos (Perucca, 2006; Johannessen Landmark et al., 2010).

A FNT é uns dos AE mais suscetíveis a interações farmacológicas clinicamente relevantes. A absorção gastrointestinal de FNT pode estar diminuída quando administrada concomitantemente com antiácidos (devido à diminuição da acidez gástrica e à formação de complexos insolúveis), sucralfato e teofilina. A administração simultânea de fármacos como o ácido valpróico, o ibuprofeno e os salicilatos, capazes de competir com a FNT pelos locais de ligação às proteínas plasmáticas, podem provocar um aumento da fração livre de FNT. Este aumento pode conduzir à redução da concentração total de FNT sem que haja alteração da concentração de FNT livre (Nation et al., 1990; Craig, 2005). O metabolismo da FNT pode também ser alterado pelo uso concomitante de fármacos que possam induzir ou inibir as isoformas CYP2C9 e CYP2C19. A FNT é oxidada preferencialmente pela CYP2C9, que é induzida pela CBZ e pelo FB e inibida pelo AV. A CYP2C19, cuja participação na eliminação da FNT é menor, é inibida pelo FBM, OXC, ESL, ETP e TPM. A maior ou menor extensão da inibição ou indução destas isoenzimas define a relevância clínica das mesmas, uma vez que, as alterações produzidas nas concentrações de FNT podem ou não resultar em perda de eficácia e toxicidade. A inibição ou indução da CYP2C9 será sempre mais significativa que a inibição ou indução da CYP2C19, uma vez que a sua participação na eliminação da FNT é maior (Patsalos et al., 2002; Perucca, 2006; Johannessen et al., 2010). O AV além de deslocar a FNT da sua ligação à albumina plasmática inibe a CYP2C9. De um modo geral, esta complexa interação resulta em concentrações totais de FNT mais reduzidas, permanecendo inalteradas as concentrações de FNT livre. A CBZ e a FNT induzem mutuamente o seu metabolismo, pelo que as concentrações plasmáticas que podem resultar desta interação são imprevisíveis. A FNT e o FB são metabolizados pelas mesmas isoenzimas pelo que inibem reciprocamente o seu metabolismo. As alterações nas concentrações de ambos os fármacos, resultantes desta complexa interação, são imprevisíveis. Doses baixas de FB induzem o metabolismo da FNT, diminuindo a sua concentração plasmática. Por outro lado, doses altas de FB inibem competitivamente o metabolismo, conduzindo ao aumento da concentração plasmática de FNT (Patsalos et al., 2002). Na Tabela XVII podem ser observados o mecanismo e o efeito de cada AE sobre as concentrações séricas de FNT.

A FNT é um potente indutor enzimático, capaz de aumentar a atividade de várias isoenzimas do CYP450, nomeadamente, a CYP1A2, a CYP2B, a CYP2C9, a CYP2C19 e a CYP3A4, e das UGT, das quais alguns AE, principalmente os clássicos, são substratos. A administração concomitante de FNT pode resultar num aumento da taxa de metabolismo do fármaco co-administrado, à qual se segue uma redução da concentração sérica, que pode resultar na perda de eficácia clínica (Patsalos et al., 2002; Johannessen et al., 2010). Na Tabela XVIII podem ser observadas as vias de eliminação e as enzimas envolvidas no metabolismo, assim como o efeito do uso concomitante de FNT na concentração sérica de cada AE.

Tabela XVII: Efeito de cada AE sobre as concentrações séricas de fenitoína

Antiepiléptico	Mecanismo	Efeito na concentração plasmática de FNT	Referência
Ácido valpróico	Deslocação da ligação às proteínas plasmáticas Inibição da CYP2C9	↓	Patsalos et al. (2002)
Carbamazepina	Indução da CYP2C9	↓↑	Nation et al. (1990) Patsalos et al. (2002)
Etossuximida	-	SE	Nation et al. (1990)
Fenobarbital	Indução da CYP2C9 e da CYP2C19	↓↑	Patsalos et al. (2002)
Primidona	Indução da CYP2C9 e da CYP2C19	↓↑	Patsalos et al. (2002)
Acetato de eslicarbazepina	Inibição fraca da CYP2C19	↑/SE	Bialer et al. (2012)
Estiripentol	Inibição da CYP2C19	↑	Johannessen Landmark et al. (2010)
Felbamato	Inibição da CYP2C19	↑↑	Patsalos et al. (2002)
Gabapentina	-	SE	Johannessen Landmark et al. (2010)
Lacosamida	-	SE	Doty et al. (2013)
Lamotrigina	-	SE	Rambeck et al. (1993)
Levetiracetam	-	SE	Browne et al. (2000) Perucca et al. (2003)
Oxcarbazepina	Inibe a CYP2C19	↑	Patsalos et al. (2002)
Pregabalina	-	SE	Brodie et al. (2005)
Rufinamida	?	↑	Perucca et al. (2008)
Tiagabina	-	SE	Johannessen Landmark et al. (2010)
Topiramato	Inibição fraca da CYP2C19	↑/SE	Sachdeo et al. (2002) Bialer et al. (2004)
Vigabatrina	?	↓	Rimmer et al. (1989)
Zonisamida	-	SE	Levy et al. (2004) Sills et al. (2007)

↑, aumento; ↓, diminuição; SE, sem efeito; ?, não estabelecido.

No que respeita às interações entre a FNT e outros fármacos que não AE, o panorama é idêntico, com fármacos capazes de inibir ou induzir o metabolismo da FNT, que podem resultar em alterações nas concentrações séricas do AE. Por outro lado, também a FNT pode inibir ou induzir o metabolismo de outros fármacos, provocando alterações das concentrações séricas dos mesmos (Tabela XIX). Tal como as interações entre AE, também as interações entre AE e outros fármacos são descritas em detalhadas revisões (Nation et al., 1990; Nation et al., 1990; Patsalos et al., 2002; Perucca, 2006; Johannessen Landmark et al., 2010; Johannessen et al., 2010).

Tabela XVIII: Efeito da fenitoína sobre a concentração séricas de cada AE

Antiepiléptico	Via de eliminação	Enzimas envolvidas no metabolismo hepático do AE	Efeito da FNT na concentração plasmática do AE
Ácido valpróico	Oxidação Glucuronização	CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, UGT1A3, UGT2B7	↓↓
Carbamazepina	Oxidação	CYP1A2, CYP2C8, CYP3A4	↓↓
Etossuximida	Oxidação	CYP2B, CYP2E1, CYP3A4	↓
Fenobarbital	Oxidação/Conjugação Excreção renal	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	↑
Primidona	Oxidação/Conjugação Excreção renal	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	↓PRM ↑FB
Acetato de eslicarbazepina	Glucuronização	Isoenzimas não identificadas	↓
Estiripentol	Oxidação, hidroxilação, metilação, glucuronização	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	↓↓
Felbamato	Oxidação Excreção renal	CYP2E1, CYP3A4	↓↓
Gabapentina	Excreção renal	-	SE
Lacosamida	Desmetilação	-	SE
Lamotrigina	Conjugação	UGT1A4	↓↓
Levetiracetam	Hidrólise não hepática Excreção renal	-	SE
Oxcarbazepina	Conjugação Excreção renal	Isoenzimas não identificadas	↓
Pregabalina	Excreção renal	-	SE
Rufinamida	Hidrólise Glucuronização	Isoenzimas não identificadas	↓↓
Tiagabina	Oxidação	CYP3A4	↓↓
Topiramato	Oxidação Excreção renal	Isoenzimas não identificadas	↓↓
Vigabatrina	Excreção renal	-	SE
Zonisamida	Oxidação, redução, acetilação Excreção renal	CYP3A4	↓↓

Adaptado de Johannessen Landmark et al. (2010); Johannessen et al. (2010)

Tabela XIX: Interações entre a fenitoína e outros fármacos

Fármacos capazes de inibir o metabolismo da FNT e aumentar as suas concentrações séricas

Antidepressivos: fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, sertralina, trazodone, viloxazina
Antimicrobianos: claritromicina, clinafloxina, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, indinavir, isoniazida, itraconazol, metronidazol, miconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, sulfafenazol, voriconazol
Antineoplásicos: bleomicina, doxifluridina, fluoruracilo, tamoxifeno, tegafur
Outros: alopurinol, amiodarona, azapropazona, cimetidina, clorfeniramina, dextropropoxifeno, dicumarol, diltiazem, dissulfiram, esomeprazol, feniramidol, omeprazol, fenilbutazona, metilfenidato, nifedipina, risperidona, sulfonpirazona, tacrolimus, ticlopidina, tolbutamida, varfarina, verapamil, viloxazina

Fármacos capazes de induzir o metabolismo da FNT e diminuir as suas concentrações séricas

Antimicrobianos: aciclovir, doxiciclina, nitrofurantoína, oxacilina, rifampicina
Antineoplásicos: carboplatina, carmustina, cisplatina, etopósido, metotrexato, vinblastina
Outros: ácido acetilsalicílico, ácido fólico, dexametasona, diazóxido, diclorofenazona, loxapina, piridoxina, reserpina, sucralfato, teofilina

Fármacos cujo metabolismo pode ser induzido pela FNT provocando a diminuição as suas concentrações séricas

Antidepressivos tricíclicos, antivirais metabolizados pela CYP3A4, antineoplásicos, benzodiazepinas, ciclosporina, contraceptivos orais, corticosteróides, dicumarol, digoxina, griseofulvina, haloperidol, teofilina, varfarina

Adaptado de Craig (2005); Johannessen Landmark et al. (2010); Nation et al. (1990); Nation et al. (1990); Patsalos et al. (2002); Perucca (2006)

I.3.5. Efeitos adversos

Os efeitos adversos decorrentes do uso de FNT incluem efeitos que são dependentes da sua concentração, de um modo geral, previsíveis e explicados pelas suas propriedades farmacodinâmicas, e efeitos que não dependem da concentração do fármaco, normalmente de origem idiossincrática, isto é, cuja patogénese não está relacionada com o mecanismo de ação da FNT (Crepeau et al., 2012). Há ainda que considerar os efeitos imediatos decorrentes da administração da FNT por via endovenosa e que envolvem complicações locais (irritação venosa, dor e tromboflebite) e complicações cardíacas (hipotensão, bradicardia, arritmias cardíacas e colapso cardiovascular, este último especialmente associado a elevadas velocidades de infusão). Estes efeitos são normalmente reversíveis com a redução da velocidade de infusão e em casos mais graves com a descontinuação da terapêutica (Fuller et al., 2013).

Os efeitos clínicos da FNT que estão relacionados com a concentração sérica são na sua maioria do foro neurológicos, com manifestações ao nível da visão e dos movimentos, e cuja gravidade aumenta com o aumento da concentração. De um modo geral, estes efeitos são reversíveis com a redução das doses ou descontinuação do fármaco (Craig, 2005; Crepeau et al., 2012). Na Tabela XX encontram-se enumerados os efeitos clínicos da FNT normalmente associados a cada intervalo de concentrações.

Tabela XX: Efeitos clínicos dependentes da concentração sérica de fenitoína

Concentração sérica µg/ml (mmol/l)	Efeitos clínicos
<10 (<40)	Normalmente sem efeitos
10 – 20 (40 – 80)	Ocasionalmente leve <i>nystagmus</i> horizontal
20 – 30 (80 – 120)	<i>Nystagmus</i> (espontâneo)
30 – 40 (120 – 160)	<i>Nystagmus</i> vertical, diplopia Ataxia, discurso arrastado, tremor, hiperreflexia Náuseas e vômitos
40– 50 (160 – 200)	Letargia, desorientação, confusão, hiperatividade Outros distúrbios do movimento (<i>clonias, asterixis, coreoatetosis</i>)
>50 (>200)	Coma, crises

Adaptado de Craig (2005)

Os efeitos adversos decorrentes do uso de FNT que não são dependentes da concentração sérica do fármaco, incluem efeitos mais frequentes, que embora desagradáveis não colocam em risco a vida do doente, e efeitos raros mas severos, que requerem tratamentos de suporte de vida. Embora estes efeitos sejam relativamente imprevisíveis, alguns são mais preocupantes em idades, etnias, condições patológicas ou tratamentos concomitantes específicos (Crepeau et al., 2012). A FNT pode induzir síndrome de hipersensibilidade aos antiepiléticos, efeitos dermatológicos (rash, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyel, hirsutismo, dermatite esfoliativa), efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos), efeitos endócrinos e metabólicos (depleção do ácido fólico, hiperglicémia), efeitos hematológicos (trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia megaloblástica, adenopatia pseudolinfomatosa), efeitos neuromusculares e esqueléticos (neuropatia periférica, osteomalácia), hepatite e hiperplasia gengival (Scheinfeld, 2004). Devem ainda ser considerados os efeitos cognitivos associados à terapêutica com FNT, nomeadamente o risco de declínio cognitivo que poderá estar relacionado com os níveis séricos de folatos (Loring et al., 2004). De seguida dá-se conta de alguns aspetos relativos à síndrome de hipersensibilidade aos antiepiléticos, à síndrome de Stevens-Johnson, à síndrome de Lyel e à hiperplasia gengival.

Síndrome de hipersensibilidade aos antiepiléticos

A síndrome de hipersensibilidade aos antiepiléticos, também conhecida pelo acrónimo DRESS (do inglês, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma doença multissistémica pouco comum e potencialmente fatal, que ocorre após a exposição a fármacos AE, principalmente os aromáticos, sendo a CBZ, a FNT e o FB, as moléculas frequentemente envolvidas (Pinheiro et al., 2010). Resultados obtidos por Cacoub et al. (2011), mostram que a FNT é responsável por 4% dos casos de DRESS descritos na literatura, sendo apenas precedida pela CBZ e pelo alopurinol responsáveis, respetivamente por, 27% e 11% dos casos. Estima-se que a incidência desta síndrome varie entre 1 e 10 casos em cada 10.000 novas exposições, sendo a população adulta mais afetada que a população pediátrica (Pinheiro et al., 2010; Cacoub et al., 2011). A ocorrência desta síndrome

é independente do género, da idade, da dose e da concentração sérica do fármaco. No seu desenvolvimento parece haver a presença de vários mecanismos que levam à acumulação de metabolitos tóxicos dos AE aromáticos com consequentes reações imunológicas (Pinheiro et al., 2010; Cacoub et al., 2011; Criado et al., 2012). O diagnóstico precoce é de extrema importância para um melhor prognóstico uma vez que a taxa de mortalidade é elevada (10 a 20% dos casos) (Criado et al., 2012). Os sintomas ocorrem normalmente entre 1 a 12 semanas após o início da terapêutica com o AE. A sintomatologia é variada mas caracteriza-se essencialmente pela tríade clássica de febre, exantema e envolvimento dos órgãos internos, principalmente do fígado. O tratamento passa pela suspensão imediata do fármaco e medidas de suporte. Nos casos mais graves têm sido utilizados corticosteróides e imunoglobulina (Pinheiro et al., 2010; Criado et al., 2012).

Síndrome de Steven-Johnson e Necrose epidérmica tóxica

A Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) e a Necrose epidérmica tóxica (NET), também conhecida como Síndrome de Lyel são reações adversas muito severas mas relativamente raras, contando-se 1 a 2 casos por milhão ao ano, em todo o mundo, atingindo todas as faixas etárias incluindo crianças, lactentes e recém-nascidos (Ferrandiz-Pulido et al., 2011; Ganesan et al., 2011). Estas síndromes caracterizam-se pela apoptose difusa dos queratinócitos que resulta no destacamento extenso da epiderme, que se for <10% da área de superfície corporal é considerado SSJ, se for >30%, NET. Casos entre 10 e 30% são classificados como sobreposição SSJ/NET. Finkelstein et al. (2011) e Ferrandiz-Pulido et al. (2011), analisaram respetivamente 55 e 40 casos de SSJ, NET e SSJ/NET em crianças e concluíram que no que respeita à etiologia, cerca de metade dos casos de SSJ, NET e SSJ/NET têm na sua origem em fármacos, dos quais cerca de 50% são fármacos AE. Em ambos os estudos a FNT esteve envolvida num caso, representando cerca de 2% dos casos totais de SSJ, NET e SSJ/NET. O tratamento destas síndromes é ainda controverso, tanto em crianças como em adultos, e inclui corticoterapia sistémica e imunoglobulina endovenosa (Ferrandiz-Pulido et al., 2011; Finkelstein et al., 2011).

Hiperplasia gengival

O crescimento anormal da gengiva é um efeito adverso decorrente da terapêutica com FNT conhecido desde 1939, um ano apenas, após o início da utilização desta molécula. A incidência deste efeito adverso aponta para valores superiores a 50% das crianças e adultos tratados com FNT (Arya et al., 2011; Arya et al., 2012). Os primeiros sintomas de hiperplasia gengival aparecem, normalmente, após 3 a 6 meses de tratamento com FNT, atingindo a severidade máxima entre os 9 e os 18 meses (Arya et al., 2012). Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento deste efeito adverso são múltiplos e complexos e incluem alterações celulares e moleculares que envolvem

fibroblastos, citocinas, e fatores de crescimento (Correa et al., 2011; Arya et al., 2012). A suplementação com ácido fólico tem-se demonstrado promissora na redução da incidência deste efeito adverso. O ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado levado a cabo por Arya et al. (2011), permitiu concluir com relevância estatística e clínica, que a suplementação com 0,5mg/dia de ácido fólico diminui a incidência de hiperplasia gengival induzida pela FNT em crianças dos 6 aos 12 anos em regime de monoterapia. No entanto, a administração deste suplemento produz alterações na farmacocinética da FNT. A administração concomitante de ácido fólico, que é cofator no processo de biotransformação da FNT, aumenta a taxa de metabolização do AE, que conduz à diminuição da sua concentração sérica, podendo atingir níveis sub-terapêuticos. Este problema pode ser evitado se a suplementação com ácido fólico for iniciada aquando do início da terapêutica com FNT. Caso a terapêutica tenha sido iniciada sem a suplementação, e esta seja adicionada posteriormente, as concentrações de FNT devem ser cuidadosamente monitorizadas (Lewis et al., 1995; Seligmann et al., 1999).

1.3.6. Intoxicação

A intoxicação por FNT pode resultar de várias circunstâncias, nomeadamente, da ingestão intencional (tentativas de suicídio), da ingestão acidental, da excessiva administração em meio hospitalar e do uso crónico (Craig, 2005). A inadvertida toxicidade causada pelo uso crónico de FNT pode dever-se a erros de prescrição, dispensa ou administração, ao aumento da dose ou alteração de formulação ou marca comercial. Alterações do estado de saúde como gravidez ou outros estados de doença que produzam hipoalbuminémia podem precipitar os efeitos tóxicos da FNT, devido à sua elevada taxa de ligação à albumina plasmática. A toxicidade causada pela FNT pode também ser resultado de interações farmacológicas, principalmente causadas por fármacos que alterem a função das CYP2C9 e 2C19, as principais enzimas envolvidas no metabolismo da FNT (Akula et al., 2003; Craig, 2005; Robertson et al., 2013). As manifestações clínicas decorrentes de uma intoxicação por FNT estão de um modo geral relacionadas com disfunção do SNC uma vez que esta se concentra em tecidos do SNC, especialmente no cerebelo e no tronco cerebral. Os sinais clínicos comuns de toxicidade por FNT são reversíveis e estão bem correlacionados com a sua concentração sérica, como sumariado na Tabela XXI Podem ainda ocorrer efeitos cardiovasculares, nomeadamente, hipotensão com diminuição da resistência vascular periférica, bradicardia, atrasos de condução, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e assistole. Perante uma intoxicação por FNT, a concentração sérica deve ser determinada de imediato e correlacionada com a severidade dos efeitos centrais que o doente apresenta. Em intoxicações suaves ou moderadas, o tratamento passa pela vigilância clínica e cuidados de suporte. Em casos de intoxicação severa pode ser necessário suporte avançado de vida (Craig, 2005).

I.4. Monitorização terapêutica de AE

I.4.1. Considerações gerais

A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring – TDM*) consiste na determinação e interpretação clínica das concentrações do fármaco e/ou dos seus metabolitos em fluidos orgânicos, normalmente o soro ou o plasma sanguíneos, com a finalidade de ajustar os regimes posológicos e estabelecer os requisitos terapêuticos de cada doente, otimizando a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos adversos (Tange et al., 1994; Glauser et al., 2000; Johannessen et al., 2008; Zhao et al., 2011). Para que determinada molécula com ação farmacológica seja objeto de monitorização é necessário que exista uma correlação bem estabelecida entre a concentração e a resposta farmacológica, assim como um método analítico rápido e fiável para determinar a concentração do fármaco e/ou dos seus metabolitos nos fluidos orgânicos. No entanto, a monitorização só se justificará caso o fármaco apresente um intervalo terapêutico estreito, isto é, uma pequena diferença entre a concentração mínima requerida para que haja efeito farmacológico e a concentração associada a toxicidade; imprevisibilidade da concentração obtida após uma dose, resultado da variabilidade inter e intra-individual; e os efeitos clínicos não sejam facilmente mensuráveis, e possam ser confundidos com efeitos de não adesão ou de toxicidade (Zhao et al., 2011). A TDM deve ser uma atividade multidisciplinar de modo a ser precisa e clinicamente significativa, com um contributo custo-efetivo no tratamento dos doentes (Gross, 1998).

A TDM teve início com a determinação de concentrações de um número restrito de AE. Os primeiros métodos para monitorizar concentrações séricas de FNT e de FB tiveram início com os estudos de Dill em 1956 nos Estados Unidos da América e os estudos de Svensmark e Kristesen em 1963, na Dinamarca. No entanto, só nos anos 1970, após a implementação da cromatografia líquida gasosa, que permitiu a separação e quantificação rápidas de cada fármaco em matrizes biológicas, é que os maiores centros médicos estabeleceram a TDM. Desde então, foram desenvolvidas novas técnicas, nomeadamente as técnicas de imuno-ensaio que permitiram que a TDM se tornasse uma atividade de rotina em todo o mundo (Walson, 1994; Glauser et al., 2000).

A necessidade de monitorização terapêutica de AE está relacionada não só com a variabilidade cinética do fármaco, mas também com a natureza da epilepsia e do tratamento instituído. A monitorização terapêutica de AE deve ser aplicada de forma seletiva e apropriada, de modo a maximizar o controlo das crises e a minimizar a ocorrência de efeitos adversos, em determinado doente, cumprindo assim o objetivo primordial do tratamento farmacológico da epilepsia (Glauser et al., 2000; Johannessen et al., 2006). As situações clínicas comumente aceites como indicação para monitorização terapêutica de AE encontram-se sumariadas na Tabela XXI.

Tabela XXI: Indicações para a monitorização terapêutica de AE

-
- Após o início da terapêutica antiepilética e uma vez atingido o estado de equilíbrio estacionário a fim de estabelecer a concentração mínima efetiva e mais tarde o intervalo terapêutico individual do doente;
 - Após ajustes no regime terapêutico como alterações de dose ou de formulação;
 - Em casos de inefetividade, a fim de confirmar ou excluir causas de ordem cinética subjacentes ao não controlo das crises;
 - Em casos de intoxicação, de forma a identificar o fármaco responsável pelos sintomas;
 - Em casos de suspeita de não adesão;
 - Em casos de alterações farmacocinéticas decorrentes de alterações do estado de saúde como gravidez, doença hepática, doença renal, alterações gastrointestinais, entre outros.
-

Adaptado de Glauser et al. (2000); Johannessen et al. (2008); Johannessen et al. (2006)

Os AE clássicos caracterizam-se por apresentarem intervalos terapêuticos estreitos e uma variabilidade muito pronunciada do seu perfil farmacocinético. A determinação das concentrações séricas dos AE clássicos e a individualização dos regimes posológicos constitui um pilar de grande importância na otimização da terapêutica antiepilética clássica. Os AE de nova geração, por seu lado, estão associados a características farmacocinéticas mais previsíveis e, por isso, a uma menor necessidade de monitorização. No entanto, apesar de não existir um intervalo terapêutico estabelecido, a monitorização das concentrações séricas destas moléculas, poder ser útil em situações particulares. A LTG, por exemplo, apresenta uma elevada variabilidade farmacocinética que pode ser significativamente afetada pela idade, por patologias concomitantes, por interações farmacológicas e pela gravidez. A monitorização das concentrações deste AE deve, portanto, ser considerada: no início do tratamento, com a finalidade de definir o intervalo de concentrações terapêuticas individual do doente; nos casos de inefetividade; nos casos em que exista um risco potencial de interações; e em intervalos regulares durante a gravidez. Por outro lado, a monitorização de concentrações de GBP demonstra-se útil, nos casos de inefetividade, uma vez que a biodisponibilidade deste AE é dependente da dose (Johannessen et al., 2006).

A monitorização das concentrações séricas, principalmente dos AE clássicos, mas também dos novos AE, reveste-se de grande importância em populações especiais de doentes como as crianças, as grávidas e os idosos. Em pediatria, a individualização da terapêutica antiepilética deve ser conduzida tendo em conta não só as diferenças farmacocinéticas decorrentes do desenvolvimento que cada escalão etário apresenta mas também o facto desta população se caracterizar por apresentar crises e síndromes epiléticas diferentes dos adultos, que requerem diferentes concentrações do fármaco na obtenção do controlo das crises, e os efeitos a longo prazo podem afetar o cérebro imaturo de forma diferente do cérebro desenvolvido. Assim, a monitorização da terapêutica antiepilética deve ser focada em virtude da grande variabilidade, incerteza da farmacocinética, intervalos de dosagem e eficácia clínica distintos que a população pediátrica apresenta (Perucca, 2005; Johannessen et al., 2008). Na Tabela XXII podem ser observadas as recomendações para a correta monitorização terapêutica de AE.

Tabela XXII: Dez recomendações a observar na monitorização terapêutica de AE

1. A monitorização terapêutica de AE requer o conhecimento adequado das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas dos AE a monitorizar;
2. O laboratório deve possuir as medidas adequadas para assegurar o controlo de qualidade;
3. O pedido de determinação das concentrações séricas dos AE deve ser efetuado apenas quando se trata de questões clínicas inequívocas;
4. As concentrações devem ser determinadas no estado de equilíbrio estacionário, exceto em situações que exijam ação imediata (suspeita de toxicidade ou sobredosagem);
5. O tempo de amostragem deve ser padronizado, particularmente para os AE com semi-vidas curtas ($\leq 12h$). Geralmente, a colheita deve ser efetuada imediatamente antes da próxima toma;
6. A interpretação das concentrações séricas do AE deve ser efetuada tendo em consideração conta a última toma do fármaco e o perfil farmacocinético esperado para o AE monitorizado;
7. Ter em consideração que os intervalos de referência para concentrações de AE têm somente um valor probabilístico e que muitos dos doentes requerem concentrações abaixo ou acima desse intervalo. Ter a certeza de que o doente é informado acerca das limitações do intervalo de referência;
8. Considerar situações que possam alterar a relação entre a concentração sérica do AE e a resposta clínica (idade, tipo de epilepsia, patologias capazes de alterar a ligação às proteínas plasmáticas, presença de metabolitos ativos, possibilidade de ocorrência de interações farmacodinâmicas com fármacos concomitantes) na interpretação das concentrações séricas do AE;
9. Considerar a possibilidade de aplicação do conceito de concentração terapêutica individual;
10. Tratar o doente e não a concentração sérica! As decisões clínicas nunca devem ser tomadas com base numa única concentração, mas tendo em conta a história clínica do doente, os sinais e sintomas clínicos e informações laboratoriais relevantes.

Adaptado de Patsalos et al. (2008)

1.4.2. Intervalo de referência e intervalo terapêutico

O “intervalo de referência” de um fármaco pode ser definido como a gama de concentrações, compreendida entre dois valores limite, que está associada a um aumento da probabilidade de resposta clínica favorável e a uma diminuição da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Para concentrações abaixo do limite mínimo é improvável que haja efeito terapêutico e para concentrações acima do limite máximo é provável que ocorram efeitos adversos. Uma vez que o intervalo de referência para cada fármaco é estabelecido com base em estudos com doentes selecionados, a sua aplicabilidade é limitada, devido ao elevado número de fatores capazes de influenciar as concentrações desejadas para se obter o efeito terapêutico ótimo. Alguns doentes podem beneficiar de concentrações acima ou abaixo do intervalo de referência e outros podem experimentar toxicidade com concentrações dentro do intervalo. Os intervalos de referência definidos pela ILAE para os AE clássicos podem ser observados na Tabela XXIII. Por seu lado, o “intervalo terapêutico” pode ser definido como a gama de concentrações que está associada à melhor resposta terapêutica possível, em determinado doente, pelo que, só pode ser definido em termos individuais, uma vez que difere de doente para doente (Glaser et al., 2000; Johannessen et al., 2008; Patsalos et al., 2008).

Tabela XXIII: Intervalos de referência para os AE clássicos

Fármaco	Intervalo (mg/L)	Intervalo ($\mu\text{mol/L}$)
Ácido valpróico	50 – 100	350 – 700
Carbamazepina	4 – 12	17 – 51
Etossuximida	40 – 100	283 – 708
Fenitoína	10 – 20	40 – 80
Fenobarbital	10 – 40	43 – 172
Primidona	5 – 10	23 – 46

Adaptado de Patsalos et al. (2008)

I.4.3. Monitorização de concentrações de fenitoína

I.4.3.1. Relação concentração-efeito e intervalo de referência

O intervalo de referência aceite para concentrações totais de FNT, tanto para doentes adultos, como para os doentes em idade pediátrica, situa-se entre 10 e 20mg/L (40 e 80 $\mu\text{mol/L}$), quando o fármaco é utilizado no tratamento e prevenção das crises epiléticas. Para a maioria dos doentes o controlo total das crises é obtido com concentrações entre 10 e 20mg/L, concentrações séricas inferiores a 5mg/L estão associadas a inefetividade e concentrações superiores a 20mg/L à ocorrência de efeitos adversos dependentes da concentração. No entanto, para alguns doentes, o controlo total das crises é obtido com concentrações entre 5 e 10mg/L, enquanto outros necessitam de concentrações superiores a 20mg/L, das quais beneficiam sem experimentarem efeitos adversos (Kozar et al., 2002; Patsalos et al., 2008). Esta variabilidade pode estar associada a vários fatores, nomeadamente, ao tipo de crise, à severidade da doença de base ou a defeitos genéticos (Patsalos et al., 2008). Armijo Simon et al. (1991), estudaram a relação entre as concentrações plasmáticas de vários AE em crianças com epilepsia e propõem para a FNT uma concentração-alvo de 10mg/ml e uma concentração máxima de 20mg/ml. Em doentes com boa resposta a concentrações baixas, a dose não deve ser aumentada, contudo, com concentrações entre 10 e 20mg/ml pode conseguir-se um aumento de eficácia adicional. Com concentrações acima dos 15mg/ml diminui-se a percentagem de aumento de eficácia e aumentam o hirsutismo e a hiperplasia gengival. Quando a concentração de 20mg/ml é ultrapassada, não se verifica aumento da eficácia e aumenta significativamente a incidência de efeitos adversos, que obrigam à mudança de terapêutica.

1.4.3.2. O que monitorizar: concentração total ou concentração livre?

Como já referido, a FNT apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, sendo a fração de FNT livre, a porção do fármaco farmacologicamente ativa. Com base nesta premissa muitos autores defendem que a determinação e monitorização de concentrações de FNT livre, é clinicamente mais útil, uma vez, que a concentração total de FNT é um indicador pobre, tanto de eficácia terapêutica como de toxicidade. Assim, a presença de fatores que alterem a fração e, conseqüentemente, a concentração de FNT livre, nomeadamente, o estado de hipoalbuminémia e a presença de compostos que possam deslocar a FNT da sua ligação à albumina, obriga, além da determinação da concentração total de FNT, à determinação da sua concentração livre (Peterson et al., 1991; Johannessen et al., 2008; Winter, 2009).

Em doentes que apresentem concentrações plasmáticas de albumina inferiores aos valores de referência, e na impossibilidade de obtenção de concentrações de FNT livre, a concentração total de FNT deve ser corrigida, de modo a aproximar-se da concentração total real. Sheiner e Tozer propuseram em 1978 uma equação (Equação 2) com a qual se pretende estimar a fração livre e corrigir a concentração total de FNT tendo em conta a concentração plasmática de albumina. O resultado desta correção será o valor estimado da concentração total de FNT caso o doente apresentasse 4,4 g/dL de albumina, valor este que representa o estado de normoalbuminémia. Contudo, esta fórmula só será adequada caso se verifiquem duas condições: os doentes não apresentarem compromisso renal clinicamente significativo, nem fármacos concomitantes que possam deslocar a FNT da sua ligação à albumina plasmática (von Winkelmann et al., 2008; Winter, 2009).

$$[FNT]_{ajustada} = \frac{[FNT]}{\left(0,9 \frac{[ALB]}{4,4}\right) + 0,1}$$

[Equação 2]

Nos doentes com doença renal em estado avançado, a fração de FNT livre aumenta significativamente devido à diminuição da concentração de albumina e à diminuição da afinidade da ligação da FNT à albumina que estão associados a este estado da doença. Nestes casos a equação anterior deve ser ajustada (Equação 3).

$$[FNT]_{ajustada} = \frac{[FNT]}{\left(0,9 \times 0,48 \times \frac{[ALB]}{4,4}\right) + 0,1}$$

[Equação 3]

Os dados provenientes de estudos em que é avaliada a robustez deste método na predição das concentrações de FNT livre em adultos, têm resultados contraditórios. Beck et al. (1987) e Mauro et al. (1989), concluíram que este método é inadequado e pouco preciso para aplicação na prática clínica. Por outro lado, Mlynarek et al. (1996), num estudo com doentes neurocirúrgicos em estado crítico, concluem que a estimativa das concentrações de FNT pelo método de Sheiner-Tozer é preciso e exato, nos casos em que a determinação das concentrações de FNT livre não está disponível ou é impraticável. Adicionalmente, Wolf et al. (2006), que testaram a equação de Sheiner-Tozer numa população de 60 crianças em estado crítico, concluíram que, de um modo geral a utilização deste método melhorou a correlação entre as concentrações totais e as concentrações livres de FNT, contudo, tende a sobrestimar o valor das concentrações livres e a ser altamente imprecisa na avaliação individual de cada doente. Por seu lado, num estudo que incluiu doentes pediátricos e adultos, Krasowski et al. (2012) concluíram que, maioria das vezes, a fórmula acima indicada subestima as concentrações de FNT. Estes autores concluíram também que as concentrações de FNT livre estimadas apresentam uma melhor capacidade preditiva das concentrações observadas, do que as concentrações de FNT total.

Como descrito anteriormente, a presença concomitante de fármacos que possam deslocar a FNT da sua ligação à albumina plasmática, pode produzir alterações clinicamente significativas tanto na concentração de fármaco livre como na concentração total. Ao contrário de outros fármacos, para os quais as concentrações raramente são conhecidas, a monitorização simultânea de concentrações de FNT e de AV, permite estimar a extensão da deslocação da ligação da FNT à albumina plasmática por ação do AV (Haidukewych et al., 1989; May et al., 1991; Kerrick et al., 1995; Winter, 2009). Neste contexto, Haidukewych et al. (1989) desenvolveram e validaram uma equação (Equação 4), com a finalidade de estimar a concentração de FNT livre, quando na mesma amostra são determinadas concomitantemente as concentrações totais de FNT e de AV. A equação foi desenvolvida através da regressão linear de dados recolhidos de 93 doentes epiléticos adultos e validada com dados provenientes desses mesmos doentes, tendo sido encontrada uma correlação excelente ($r=0,972$, $p<0,001$) entre os valores de FNT livre determinados e os valores estimados utilizando a Equação 4.

$$[FNT_{livre}] = (0,095 + 0,001[AV]) [FNT]$$

[Equação 4]

Uma outra equação concebida com o mesmo objetivo foi desenvolvida e testada por May et al. (1991) (Equação 5). Os dados foram recolhidos de 84 doentes e a correlação encontrada foi excelente ($r=0,96$).

$$[FNT_{livre}] = (0,0792 + 0,00636[AV]) [FNT]$$

[Equação 5]

A capacidade preditiva das duas equações supracitadas foi testada por Kerrick et al. (1995), que concluíram que ambos os modelos demonstram uma forte correlação entre os valores de FNT livre observados e os estimados. No entanto, a equação 4 permite estimar os valores de FNT livre com uma maior precisão e exatidão, enquanto a equação 5, de forma regular, subestima os valores da concentração de FNT livre.

Recentemente, Heine et al. (2013) propuseram e testaram um modelo (Equação 6) para predição da percentagem de FNT livre e correção da concentração total em crianças, que tem em conta três variáveis com influência na fração de FNT livre: a concentração de albumina [ALB], a concentração de ureia e a presença ou ausência de AV. Os autores concluíram que esta equação representa um modelo exato e que incorpora de modo adequado a variabilidade intra-individual, permitindo deste modo estimar adequadamente as concentrações de FNT livre em crianças. Se AV estiver presente, $AV=1$, se ausente $AV=0$.

$$FNT_{livre} (\%) = (10,2 - 0,24([ALB] - 42)) + 0,067([UREIA] - 7) + 2,53AV$$

[Equação 6]

I.4.3.3. Processo e metodologia da monitorização terapêutica de fenitoína

O tempo de amostragem para determinação de concentrações de FNT varia de acordo com a situação clínica que determinou a necessidade de monitorização e o tempo de duração da terapêutica com o fármaco. Após o início da terapêutica com FNT, as concentrações do fármaco devem ser monitorizadas nos primeiros 2 a 3 dias, de forma a verificar que as concentrações se encontram dentro dos limites alvo, e , que o metabolismo do doente não difere significativamente do previsto, e os parâmetros farmacocinéticos médios se encontram dentro dos valores encontrados na literatura. Dentro de 3 a 5 dias após a primeira monitorização deve ser efetuada uma segunda avaliação, e se necessário, ajustar o regime posológico. O mesmo procedimento deve ser efetuado sempre que haja necessidade de alterações de dose ou de formulação. A monitorização de concentrações de FNT deve ser efetuada antes de atingido o estado de equilíbrio estacionário com a finalidade de evitar períodos em que as concentrações apresentam valores reduzidos ou elevados. Contudo, os valores determinados devem ser usados cautelosamente no estabelecimento de novos regimes posológicos. Uma vez atingido o estado de equilíbrio estacionário, que pode variar (desde poucos dias até cerca de um mês), as concentrações de FNT devem ser novamente monitorizadas. Para doentes críticos e em meio hospitalar, a monitorização deve ser realizada semanalmente. Nos doentes estáveis e com boa resposta ao tratamento a longo prazo, as concentrações de FNT são normalmente monitorizadas em intervalos de 3 a 12 meses (Winter, 2009). Em todas as situações

descritas, as amostras devem corresponder às concentrações séricas mínimas (vale) dentro do intervalo posológico, isto é, as colheitas devem ser efetuadas imediatamente antes da próxima administração (Winter, 2009; Fernández Elena et al., 2010). As colheitas para determinação de concentrações séricas de FNT após administração de doses de carga devem ser efetuadas depois de decorridas 2 horas após o término na infusão (concentração máxima – pico) para garantir a completa distribuição do fármaco (Riviello et al., 1991; Swadron et al., 2004; Winter, 2009).

Como descrito no ponto anterior, não sendo possível a determinação de concentrações de FNT livre e se a monitorização for efetuada tendo por base concentrações totais do fármaco, este valor deve ser ajustado de acordo com os dados bioquímicos e farmacoterapêuticos do doente, para que os valores estimados se encontrem o mais próximo possível dos valores reais (Winter, 2009).

Os parâmetros de Michaelis-Menten (capacidade metabólica máxima (V_{max}) e constante de Michaelis-Menten (K_m)), cuja relação é expressa através da Equação 1, são os que melhor descrevem a cinética do fármaco e por isso utilizados no ajuste dos regimes posológicos. Quanto se trata de FNT, os parâmetros farmacocinéticos clássicos têm uma utilidade clínica limitada. Perante um metabolismo de saturação, a depuração do fármaco e conseqüentemente a sua semi-vida de eliminação são dependentes da concentração e não constantes, como nos casos de fármacos que seguem uma cinética linear. Por outro lado, o volume de distribuição não é dependente do metabolismo e continua a ser determinado pelo volume de sangue e tecidos assim como a concentração de fármaco livre no sangue e tecidos (Bauer, 2008; Winter, 2009).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho engloba dois estudos, designados por “Estudo 1” e “Estudo 2”, cujos objetivos foram os seguintes:

Estudo 1: A avaliação das concentrações séricas de ácido valpróico (AV), de carbamazepina (CBZ) e de fenitoína (FNT) obtidas nos doseamentos efetuados no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2012, em amostras de doentes em idade pediátrica. A concretização deste objetivo teve como pressupostos:

1a: A distribuição das concentrações séricas obtidas em cada doseamento, por níveis, de acordo com os limites de referência estabelecidos para cada fármaco e a análise comparativa dos valores encontrados entre fármacos;

1b: O estudo da influência do género, da idade e da presença concomitante de AV, de CBZ e/ou de FNT, na distribuição das concentrações séricas de cada um dos fármacos, por níveis, de acordo com os limites de referência estabelecidos.

Estudo 2: A realização de um estudo farmacocinético populacional com vista à caracterização do perfil cinético da fenitoína (FNT) em pediatria, recorrendo a dados provenientes de doentes internados no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2012. A concretização deste objetivo teve como pressupostos:

2a: A determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente e o estudo da influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos obtidos;

2b: A validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos através da avaliação da sua capacidade preditiva de novos regimes posológicos *a priori*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido através de uma análise observacional de carácter retrospectivo após parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE e autorização do Concelho de Administração do mesmo Centro Hospitalar. Todos os dados foram abordados de forma ética e sigilosa de forma a garantir o anonimato dos doentes.

3.1. Estudo I

A amostra do Estudo I (Amostra I) é constituída por 1971 concentrações séricas resultantes do doseamento de três fármacos antiepiléticos: 1393 (70,7%) de AV, 172 (8,7%) de CBZ e 406 (20,6%) de FNT, efetuados no HPC entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2012 (total de 5 anos), com amostras de doentes em idade pediátrica (0 – 18 anos). Os dados foram fornecidos pelo Laboratório de Patologia Clínica do HPC e incluíram além das concentrações dos fármacos, o género e a idade do doente de que provém a amostra em que foram efetuados os doseamentos. A distribuição etária da amostra foi efetuada de acordo com a classificação da Conferência Internacional de Harmonização, adotada pela Agência Europeia do Medicamento: 0-27 dias (recém-nascidos), 28 dias-23 meses (lactentes), 2-11 anos (crianças), e 12-18 anos (adolescentes). A distribuição por níveis das concentrações séricas obtidas nos doseamentos foi efetuada tendo em conta os limites recomendados pela ILAE para cada fármaco e em uso no HPC (Tabela XXIV). As concentrações abaixo do limite mínimo de medição foram incluídas no nível sub-terapêutico. Os dados que caracterizam a Amostra I podem ser observados na Tabela XXV.

Tabela XXIV: Limites dos valores das concentrações séricas dos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do intervalo de referência estabelecido para cada fármaco

Fármaco	Nível		
	Sub-terapêutico	Terapêutico	Supra-terapêutico
Ácido valpróico	<50 µg/ml	50-100 µg/ml	>100 µg/ml
Carbamazepina	<4 µg/ml	4-12 µg/ml	>12 µg/ml
Fenitófina	<6 µg/ml *	6-15 µg/ml *	>15 µg/ml *
	<10 µg/ml	10-20 µg/ml	>20 µg/ml

*Para concentrações obtidas nos doseamentos efetuados em amostras de doentes até aos 3 meses de idade

Tabela XXV: Resumo das características da Amostra I

	Fármaco		
	Ácido valpróico	Carbamazepina	Fenitoína
Concentrações (total), n	1393	172	406
Ano do doseamento, n (%)			
2008	285 (20,5)	35 (20,3)	92 (22,7)
2009	183 (13,1)	30 (17,4)	74 (18,2)
2010	292 (21,0)	40 (23,3)	103 (25,4)
2011	303 (21,8)	29 (16,9)	59 (14,5)
2012	330 (23,7)	38 (22,1)	78 (19,2)
Género, n (%)			
Masculino	814 (58,4)	110 (64,0)	194 (47,8)
Feminino	579 (41,6)	62 (36,0)	212 (52,2)
Escalão etário, n (%)			
Recém-nascidos	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (6,2)
Lactentes	181 (13,0)	5 (2,9)	120 (29,6)
Crianças	871 (62,5)	117 (68,0)	200 (49,3)
Adolescentes	341 (24,5)	50 (29,1)	61 (15,0)
Doseamentos simultâneos de outros fármacos, n (%)			
Não	1275 (91,5)	89 (51,7)	347 (85,5)
Sim	118 (8,5)	83 (48,3)	59 (14,5)

A análise dos dados foi efetuada através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20. A comparação da distribuição por níveis entre os três fármacos foi efetuada através do teste de independência do qui-quadrado e a comparação entre as percentagens de cada nível, para cada fármaco individualmente, realizada através do teste de aderência do qui-quadrado. Os níveis de significância estatística adotados são os universalmente aceites ($p \leq 0,05$).

As concentrações dos fármacos foram determinadas através de técnicas de imuno-ensaio, utilizando os reagentes e aparelho (Vitros, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.) da rotina hospitalar do Laboratório de Patologia Clínica do HPC. Na Tabela XXVI podem ser observados, o tipo de teste e o intervalo de medição, utilizados na determinação das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT.

Tabela XXVI: Tipo de teste e intervalo de medição utilizados na determinação das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT

Fármaco	Tipo de teste	Intervalo de medição
Ácido valpróico	Cinético de dois pontos	10,0 – 150,0 µg/mL
Carbamazepina	Imuno-cinético de múltiplos pontos	3,0 – 20,0 µg/mL
Fenitoína	Imuno-cinético de múltiplos pontos	3,0 – 40,0 µg/mL

Adicionalmente, com o objetivo de comparar os dados obtidos no presente estudo com dados referidos por outros autores em estudos prévios, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, cujo resumo das percentagens de AV, de CBZ e de FNT encontradas em cada nível, pode ser observado na Tabela XXVII.

Tabela XXVII: Resumo das percentagens de AV, de CBZ e de FNT em cada nível obtidos em estudos prévios

Fármaco	Nível			Referência
	Sub-terapêutico (%)	Terapêutico (%)	Supra-terapêutico (%)	
Ácido valpróico	42,0 ^b /54,0 ^c	42,0 ^b /42,0 ^c	6,0 ^b /4,0 ^c	ES et al. (2003) ^a
	61,0	36,0	3,0	
	47,9	44,6	7,6	Irshaid et al. (2003)
	23,0 ^e /34,0 ^f	74,0 ^e /64,0 ^f	3,0 ^e /2,0 ^f	Koristkova et al. (2006) ^d
	30,0 ^e /37,0 ^f	67,0 ^e /63,0 ^f	3,0 ^e /1,0 ^f	
	20,0	62,0	18,0	Shakya et al. (2008)
	31,0	58,0	11,0	Dalaklioglu (2013)
Carbamazepina	17,9	75,6	2,4	Gupta et al. (2000)
	18,0 ^b /13,0 ^c	71,0 ^b /82,0 ^c	11,0 ^b /5,0 ^c	ES et al. (2003) ^a
	19,0	77,0	4,0	
	21,1	72,5	6,4	Irshaid et al. (2003)
	20,0 ^e /17,0 ^f	71,0 ^e /68,0 ^f	9,0 ^e /16,0 ^f	Koristkova et al. (2006) ^d
	16,0 ^e /25,0 ^f	79,0 ^e /72,0 ^f	6,0 ^e /3,0 ^f	
	7,0	74,0	19,0	Babaei et al. (2007)
	15,8	79,3	4,9	Shakya et al. (2008)
23,1	70,3	6,6	Dalaklioglu (2013)	
Fenitoína	44,0 ^g /38,0 ^h	43,0 ^g /43,0 ^h	13,0 ^g /19,0 ^h	Suzuki et al. (1994)
	54,3	32,8	10,3	Gupta et al. (2000)
	51,0 ^b /49,0 ^c	31,0 ^b /34,0 ^c	18,0 ^b /17,0 ^c	ES et al. (2003) ^a
	66,0	20,0	14,0	
	53,7	33,4	12,9	Irshaid et al. (2003)
	59,0 ^e /40,0 ^f	33,0 ^e /51,0 ^f	8,0 ^e /10,0 ^f	Koristkova et al. (2006) ^d
	79,0 ^e /67,0 ^f	18,0 ^e /29,0 ^f	3,0 ^e /4,0 ^f	
	41,0	44,0	15,0	Babaei et al. (2007)
	35,8	35,8	28,4	Shakya et al. (2008)
53,1	25,0	21,9	Dalaklioglu (2013)	

a, estudo comparativo entre um centro de monitorização de fármacos de um hospital da Arábia saudita e o de um hospital universitário egípcio

b, concentrações obtidas em 1996, num hospital da Arábia saudita

c, concentrações obtidas em 2001, num hospital da Arábia saudita

d, estudo comparativo entre um hospital sueco e um hospital universitário checo

e, monoterapia

f, politerapia

g, totalidade das concentrações em estudo

h, concentrações em estado de equilíbrio estacionário

3.2. Estudo 2

A amostra deste estudo resultou de um número inicial de 108 doentes submetidos a terapêutica com FNT, com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos, para os quais foi efetuado um ou mais doseamentos de FNT no HPC entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2012 (total de 5 anos). Foram incluídos todos os doentes que cumpriam os três critérios de inclusão previamente definidos: 1) número mínimo de uma concentração válida (doseável) de FNT; 2) conhecimento inequívoco dos horários das colheitas de amostras para os doseamentos de FNT; e 3) conhecimento inequívoco dos regimes posológicos instituídos, dos horários de administração e da efetivação das tomas. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram excluídos 68 doentes. A amostra resultante, designada por “Amostra 2” é, portanto, constituída por 40 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos. Os dados demográficos e clínicos de cada doente foram obtidos através da consulta do processo clínico individual de cada doente e registados num formulário criado para a recolha de dados (Anexo 1). Na Tabela XXVIII pode ser observado o resumo das características da Amostra 2.

Tabela XXVIII: Resumo das características dos doentes da Amostra 2

Doentes, n	40
Género, n (%)	
Masculino	18 (45,0)
Feminino	22 (55,0)
Escalões etários, n (%)	
Crianças	26 (65,0)
Adolescentes	14 (35,0)
Situação clínica, n (%)	
Distúrbio epilético	23 (57,5)
Traumatismo crânio-encefálico	8 (20,0)
Tumor do SNC	3 (7,5)
Intervenção neurocirúrgica	6 (15,0)
Idade, anos	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	10,10±3,856 (3-17)
Peso, kg	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	37,85±17,005 (13,0-80,0)
Estatura, cm	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	139,45±21,195 (92-173)
Concentrações séricas de FNT, n	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	3,08±2,526 (1-15)

Na Figura 4 pode ser visualizada a frequência das idades, em cada escalão etário, dos 40 doentes incluídos no estudo.

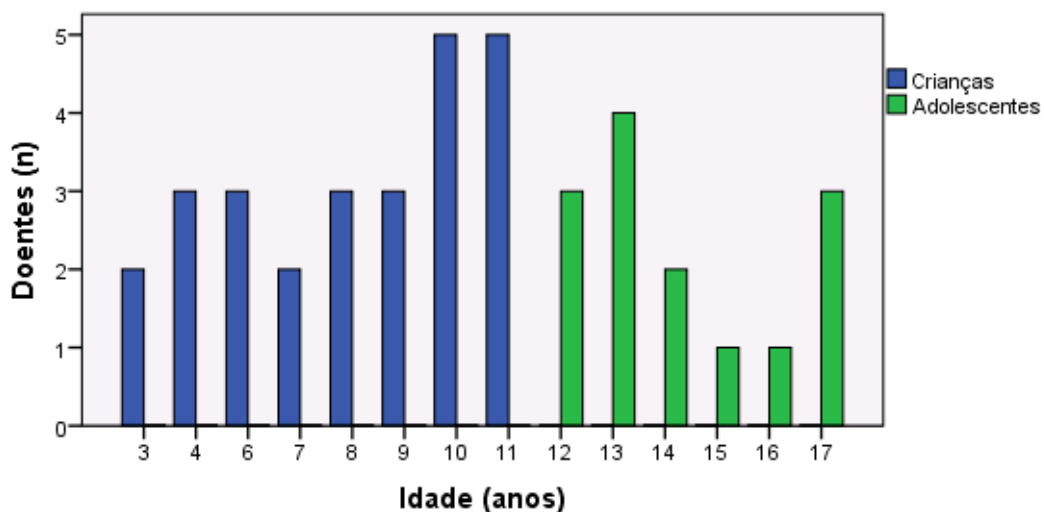


Figura 4: Frequência das idades, em cada escalão etário, dos 40 doentes que constituem a Amostra 2

Na Tabela XXIX encontram-se reunidos os dados demográficos e clínicos (situação clínica, género, idade, peso e estatura) e o número de concentrações de FNT válidas de cada doente.

As concentrações dos fármacos foram determinadas através de técnicas de imuno-ensaio, utilizando os reagentes e aparelho (Vitros, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.) da rotina hospitalar do Laboratório de Patologia Clínica do HPC, mencionados no Estudo I.

Tabela XXIX: Características dos doentes que compõem a Amostra 2

Doente	Situação clínica	Género	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (cm)	Nº Concentrações
1	DE	F	11	40	150	4
2	INC	M	7	32	131	1
3	TSNC	F	11	30	151	3
4	TSNC	F	11	30	151	4
5	DE	F	6	23	120	1
6	TCE	F	3	15	97	7
7	DE	M	9	31	137	2
8	DE	F	10	32	137	4
9	DE	F	10	43	146	3
10	DE	F	10	43	146	4
11	TCE	F	16	80	173	15
12	DE	M	12	60	162	4
13	DE	M	12	55	158	2
14	DE	M	13	50	160	2
15	DE	M	4	17	101	3
16	TCE	M	13	26	133	2
17	DE	F	11	38	144	4
18	TCE	F	12	38	146	2
19	DE	M	3	13	92	7
20	DE	M	6	30	133	1
21	INC	M	10	31	131	1
22	TSNC	M	11	57	152	2
23	DE	M	8	31	140	3
24	DE	F	6	15	106	1
25	DE	F	17	68	157	2
26	DE	F	17	68	157	2
27	DE	F	4	17	104	1
28	INC	M	8	20	118	1
29	DE	F	15	40	155	5
30	TCE	F	7	33	131	5
31	DE	F	9	20	123	3
32	INC	M	8	19	118	1
33	DE	F	4	24	115	3
34	TCE	F	17	53	163	2
35	TCE	M	9	30	132	2
36	TCE	M	13	50	162	6
37	DE	F	14	69	165	3
38	DE	F	10	40	153	1
39	INC	M	14	56	168	1
40	TCE	M	13	47	160	3

DE, Distúrbio epilético; INC, Intervenção neurocirúrgica; TCE, Traumatismo crânio-encefálico; TSNC, Tumor do sistema nervoso central.

Determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais da FNT

A determinação dos parâmetros cinéticos da FNT foi efetuada para os doentes da Amostra 2 que apresentavam o número mínimo de duas concentrações séricas. Foram excluídos os 10 doentes com apenas uma concentração sérica, ficando a amostra, designada por “Amostra 2a”, constituída por 30 doentes. A Amostra 2a foi dividida em dois grupos que foram constituídos com base no escalão etário: Grupo I, crianças e Grupo II, Adolescentes. Esta classificação foi efetuada de acordo com o consenso da Conferência Internacional de Harmonização, adotado pela Agência Europeia do Medicamento: 2-11 anos (Crianças), e 12-18 anos (Adolescentes). O resumo das características da Amostra 2a pode ser observado na Tabela XXX.

Tabela XXX: Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de determinação dos parâmetros cinéticos da FNT (Amostra 2a)

	Grupo I Crianças	Grupo II Adolescentes	Total
Doentes, n	17	13	30
Género, n (%)			
Masculino	6 (35,3)	6 (46,2)	12 (40,0)
Feminino	11 (64,7)	7 (53,8)	18 (60,0)
Situação clínica, n (%)			
Distúrbio epiléptico	11 (64,7)	7 (53,8)	18 (60,0)
Traumatismo crânio-encefálico	3 (17,6)	5 (38,5)	8 (26,7)
Tumor do SNC	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (10,0)
Intervenção neurocirúrgica	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,3)
Idade, anos			
Média±desvio-padrão (mín-máx)	8,29±2,974 (3-11)	14,15±1,994 (12-17)	10,83±3,905 (3-17)
Peso, kg			
Média±desvio-padrão (mín-máx)	31,00±11,314 (13,0-57,0)	54,19±14,856 (26,0-80,0)	41,05±17,277 (13,0-80,0)
Estatura, cm			
Média±desvio-padrão (mín-máx)	132,06±19,769 (92-152)	157,77±9,654 (133-173)	143,20±20,545 (92-173)
Concentrações séricas de FNT, n			
Média±desvio-padrão (mín-máx)	3,71±1,490 (2-7)	3,85±3,602 (2-15)	3,77±2,569 (2-15)

Na Figura 5 pode ser visualizada a frequência das idades, em cada escalão etário, dos 30 doentes incluídos no estudo.

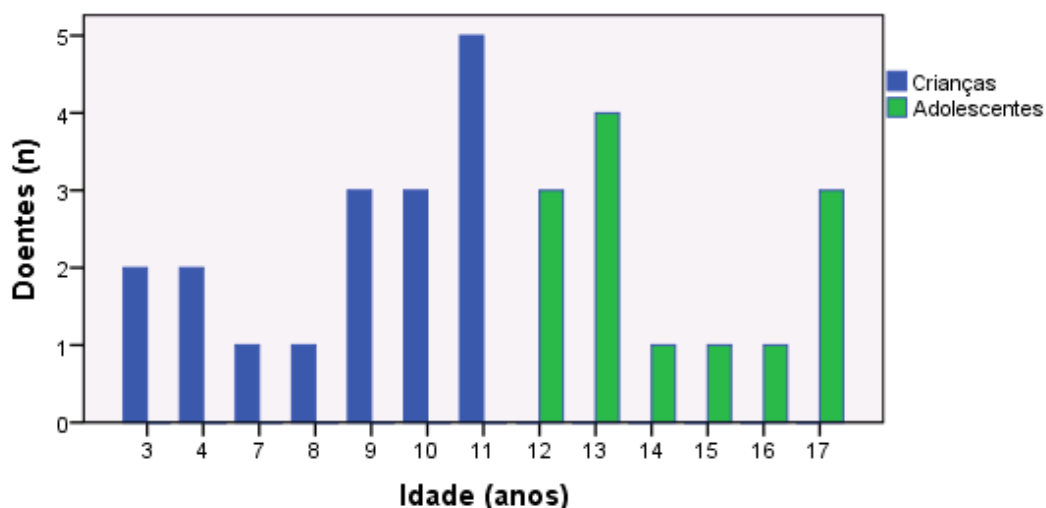


Figura 5: Frequência das idades, em cada escalão etário, dos 30 doentes que constituem a Amostra 2a

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais foi efetuada por análise compartimental (modelo monocompartimental), através do método de regressão não linear da aplicação informática PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems), utilizando as concentrações de FNT (mg/L) disponíveis para cada doente (pelo menos duas concentrações), as doses (mg) que lhe deram origem, as concentrações de albumina plasmática (g/L), as concentrações de creatinina sérica (mmol/dL), o peso (kg) e a estatura (cm) de cada doente. Os parâmetros determinados para cada doente foram os seguintes: o volume de distribuição (V_d , em L/kg), a capacidade metabólica máxima (V_{max} , em mg/kg/dia) e a constante de Michaelis-Menten (K_m , em mg/L). O cálculo da fração de FNT livre é efetuado segundo a Equação 7, em que [ALB] representa a concentração plasmática de albumina (g/L) e X representa o fator de deslocação da FNT da albumina plasmática, que é aplicado segundo o valor da depuração plasmática da creatinina $CrCL$ (ml/min/1,73m²) calculada segundo o método de Schwartz et al. (1985). Assim, é aplicado o valor de 1,0 para valores de $CrCL$ até 10,0 ml/min/1,73m², 1,5 para valores entre 10,0 e 24,0 ml/min/1,73m² e 1,6 para valores entre 24,0 e 80,0 ml/min/1,73m².

$$FNT_{livre} = \frac{1,0}{1,0 + ([ALB]X)}$$

[Equação 7]

A análise dos dados foi efetuada através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20. A comparação entre os valores médios foi efetuada através do teste *T-Student*. Os níveis de significância estatística adotados são os universalmente aceites ($p \leq 0,05$).

Adicionalmente, com o objetivo de comparar os dados obtidos neste estudo com os parâmetros referidos por outros autores em estudos prévios foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, cujo resumo dos parâmetros cinéticos da FNT encontrados pode ser observado na Tabela XXXI.

Tabela XXXI: Parâmetros cinéticos da FNT obtidos em estudos prévios, efetuados em doentes pediátricos

Vmax (mg/kg/dia)	CV (%)	Km (mg/L)	CV (%)	N	Idades	Referência
13,8 ± 4,3	31	4,1 ± 5,6	135	34	0,5 – 3 anos	Chiba et al. (1980)
11,2 ± 3,0	27	4,1 ± 3,6	87	24	4 – 6 anos	
9,5 ± 1,5	16	3,6 ± 4,11	116	24	7 – 9 anos	
8,0 ± 1,7	21	3,0 ± 2,51	85	22	10 – 16 anos	
20,4 ± 2,7	13	7,5 ± 1,24	17	40	8 – 33 meses	Blain et al. (1981)
13,95 ± 4,27	31	6,59 ± 4,22	64	42	0,5 – 3 anos	Bauer et al. (1983)
10,93 ± 3,01	28	6,82 ± 3,45	51	28	4 – 6 anos	
10,05 ± 2,64	26	6,51 ± 3,90	60	33	7 – 9 anos	
8,25 ± 2,76	34	5,69 ± 2,68	47	32	10 – 16 anos	
10,93 ± 0,78	7	7,75 ± 0,66	9	4	2,5 – 11 anos	el-Sayed et al. (1989)
18,3 ± 9,9	54	6,6 ± 10,3	156	12	0 – 3 anos	Suzuki et al. (1994)
18,5 ± 7,5	41	13,9 ± 10,4	75	7	4 – 6 anos	
10,1 ± 5,4	54	9,1 ± 8,7	96	9	7 – 9 anos	
11,8 ± 5,3	45	13,1 ± 8,9	68	8	10 – 18 anos	
10,35 ± 0,73	7	4,79 ± 0,40	8	48	2 – 15 anos	Abduljabbar et al. (1999)
9,66 ± 6,15	64	4,402 ± 3,09	70	75	6 meses – 16,6 anos	Al-Iela, et al (2010)

CV, coeficiente de variação; Km, constante de Michaelis-Menten; Vmax, capacidade metabólica máxima

Validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos

No estudo de validação foram incluídos os doentes da amostra 2 que apresentavam apenas uma concentração sérica. Foram excluídos 30 doentes, pelo que, a amostra, designada por “Amostra 2b” ficou constituída por 10 doentes. Na Tabela XXXII pode ser observado o resumo das características dos doentes (n=10) incluídos no estudo de validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos.

Tabela XXXII: Resumo das características dos doentes incluídos no estudo de validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos (Amostra 2b)

Doentes, n	10
Género, n	
Masculino	6
Feminino	4
Escalaão etário, n	
Crianças	9
Adolescentes	1
Situação clínica, n (%)	
Distúrbio epilético	5 (50,0)
Traumatismo crânio-encefálico	0 (0,0)
Tumor do SNC	0(0,0)
Intervenção neurocirúrgica	5 (50,0)
Idade (anos)	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	7,90±2,846 (4-14)
Peso (kg)	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	28,30±12,544 (15,0-56,0)
Estatura (cm)	
Média±desvio-padrão (mín-máx)	128,20±19,977 (104-168)

Na Figura 6 pode ser visualizada a frequência das idades, em cada escalaão etário, dos 40 doentes incluídos no estudo.

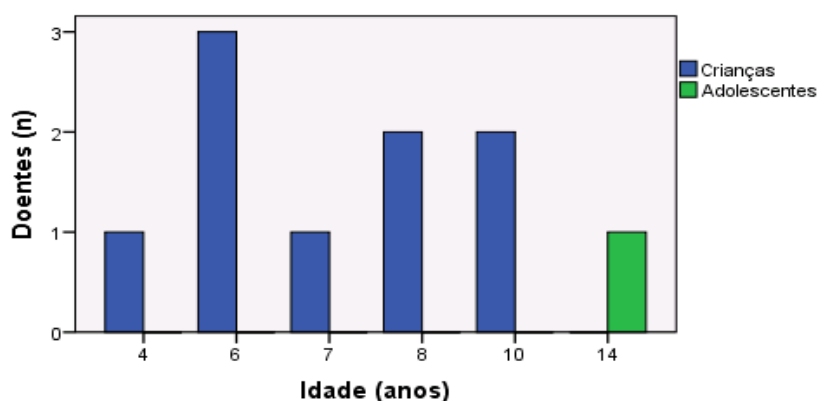


Figura 6: Frequência das idades, em cada escalaão etário, dos 10 doentes que constituem a Amostra 2b

A validação dos parâmetros cinéticos obtidos foi realizada através da avaliação da sua capacidade preditiva de novos regimes posológicos *a priori*. A capacidade preditiva é medida pela exatidão e precisão com que os parâmetros médios obtidos permitem estimar as concentrações observadas na prática clínica. A exatidão foi medida através do valor do Erro Médio (EM) de Predição que traduz o valor médio que resulta do conjunto das diferenças entre os pares de concentração prevista e concentração observada de cada doente. A precisão foi avaliada através do Erro Quadrado Médio (EQM) de Predição que traduz o valor médio que resulta do conjunto dos quadrados das diferenças entre os pares de concentração prevista e concentração observada de cada doente. A Raiz quadrada do Erro Quadrado Médio (REQM) de Predição permite a avaliação simultânea da exatidão e da precisão (Sheiner et al., 1981).

A validação foi efetuada recorrendo a dois grupos de parâmetros cinéticos da FNT: os parâmetros originais do PKS, designados por “Parâmetros cinéticos I” e os parâmetros obtidos no estudo de determinação dos parâmetros cinéticos, designados por “Parâmetros cinéticos II”. Os valores dos parâmetros referidos podem ser observados na Tabela XXXIII.

A determinação das concentrações de FNT previstas (à data e hora das concentrações observadas) utilizando os grupos de parâmetros cinéticos I e II foi efetuada através da aplicação informática PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems), utilizando as doses (mg) de FNT administradas, as concentrações de albumina plasmática (g/L), as concentrações de creatinina sérica (mmol/dL), o peso (kg) e a estatura (cm) de cada doente.

Tabela XXXIII: Parâmetros farmacocinéticos utilizados *a priori* no estudo de validação

Parâmetro cinético	Parâmetros cinéticos I	Parâmetros cinéticos II
Vd (L/kg)		
Média	0,800	0,855
(Coeficiente de variação)	(20,00)	(50,22)
Vmax (mg/kg/dia)		
Média	7,143	7,228
(Coeficiente de variação)	(30,00)	(36,43)
Km (mg/L)		
Média	5,000	6,614
(Coeficiente de variação)	(50,00)	(54,30)

Km, constante de Michaelis-Menten; Vmax, capacidade metabólica máxima; Vd, volume de distribuição

4. RESULTADOS

4.1. Estudo I

Avaliação da distribuição da totalidade das concentrações séricas, por níveis, de acordo com os limites de referência

O AV foi o fármaco com a maior percentagem (70,7%) de concentrações séricas determinadas, seguido da FNT com 20,6%, contando a CBZ com apenas 8,7% do número total de concentrações. No que respeita às concentrações séricas de AV e de CBZ, a maior percentagem foi determinada em amostras de indivíduos do género masculino, com 58,4% e 64,0%, respetivamente. No caso das concentrações séricas de FNT a maior percentagem foi determinada em amostras de indivíduos do género feminino, com 52,2%. Quando considerada a distribuição por escalões etários, verifica-se que para todos os fármacos, a maior percentagem de concentrações séricas foi determinada em amostras provenientes de crianças. Contrariamente ao AV e à CBZ, cujas concentrações séricas são provenientes apenas de amostras de lactentes, de crianças e de adolescentes, a FNT conta com concentrações provenientes de amostras de indivíduos de todos os escalões etários, sendo portanto, o único fármaco com concentrações determinadas em amostras de recém-nascidos. Os dados acima descritos podem ser observados na Tabela XXV.

Após a distribuição das concentrações séricas de cada um dos fármacos, pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico, de acordo com o intervalo de referência estabelecido para cada um, verificou-se que o AV e a CBZ apresentam um padrão idêntico, com a maior percentagem de concentrações no nível terapêutico, uma percentagem intermédia no nível sub-terapêutico e a percentagem menor no nível supra-terapêutico. Quando consideradas as concentrações relativas aos doseamentos de FNT verifica-se uma distribuição com um padrão diferente, com a maior percentagem de concentrações no nível sub-terapêutico, seguida de uma percentagem intermédia no nível terapêutico e a percentagem mais baixa no nível supra-terapêutico. As diferenças descritas encontram-se ilustradas na Figura 7 e podem ser observadas na Tabela XXXIV.

A comparação da distribuição das concentrações séricas, por níveis, entre os fármacos foi efetuada através do teste de independência do qui-quadrado, tendo-se verificado que existem diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) entre todos os fármacos.

A CBZ é dos três fármacos, o que apresenta a maior percentagem (70,9%) de concentrações no nível terapêutico, seguida do AV com 51,3%, contando a FNT com apenas 37,7% do número total de concentrações. A FNT é o fármaco que apresenta o maior número de concentrações nos níveis sub-terapêutico (41,6%) e supra-terapêutico (20,7%).

A comparação das percentagens das concentrações séricas de cada nível, para cada um dos fármacos individualmente, foi efetuada através do teste de aderência do qui-quadrado. Esta análise permitiu verificar que existem diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$ e $p < 0,01$) entre as percentagens obtidas em cada nível, para todos os fármacos, à exceção ($p > 0,05$) das percentagens dos níveis sub-terapêutico (41,6%) e terapêutico (37,7%) da FNT, cujos valores obtidos se apresentam relativamente próximos.

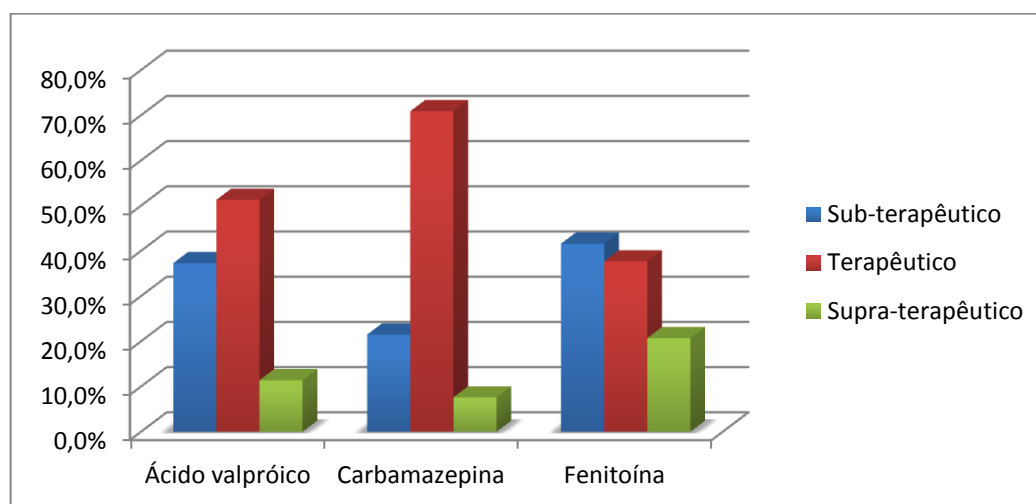


Figura 7: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico

Tabela XXXIV: Distribuição das concentrações de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico

Nível	Fármaco		
	Ácido valpróico	Carbamazepina	Fenitoína
Sub-terapêutico, n (%)	520 (37,3)	37 (21,5)	169 (41,6)
Terapêutico, n (%)	714 (51,3)	122 (70,9)	153 (37,7)
Supra-terapêutico, n (%)	159 (11,4)	13 (7,6)	84 (20,7)
Totais	1393 (100)	172 (100)	406 (100)

Avaliação da influência do gênero, da idade e da presença concomitantes de AV, de CBZ e/ou de FNT

Influência do gênero

A distribuição das concentrações séricas de cada fármaco, por níveis, em função do gênero pode ser observada na Tabela XXXV. A distribuição observada quando considerados separadamente os gêneros masculino e feminino segue um padrão semelhante ao da distribuição observada quando considerada a totalidade das concentrações, com a maior percentagem de concentrações no nível terapêutico, uma percentagem intermédia no nível sub-terapêutico e a percentagem menor no nível supra-terapêutico para o AV e a CBZ. De outro modo, para a FNT, verificou-se a existência de uma maior percentagem de concentrações no nível sub-terapêutico, seguida de uma percentagem intermédia no nível terapêutico, contando o nível supra-terapêutico com a percentagem mais baixa.

Tabela XXXV: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do gênero

Fármaco	Nível	Gênero	
		Masculino	Feminino
Ácido valpróico	Sub-terapêutico, n (%)	308 (37,8)	212 (36,6)
	Terapêutico, n (%)	424 (52,1)	290 (50,1)
	Supra-terapêutico, n (%)	82 (10,1)	77 (13,3)
	Totais	814 (100)	579 (100)
Carbamazepina	Sub-terapêutico, n (%)	20 (18,2)	17 (27,4)
	Terapêutico, n (%)	82 (74,5)	40 (64,5)
	Supra-terapêutico, n (%)	8 (7,3)	5 (8,1)
	Totais	110 (100)	62 (100)
Fenitoína	Sub-terapêutico, n (%)	82 (42,3)	87 (41,0)
	Terapêutico, n (%)	72 (37,1)	81 (38,2)
	Supra-terapêutico, n (%)	40 (20,6)	44 (20,8)
	Totais	194 (100)	212 (100)

A aplicação do teste de independência do qui-quadrado, para comparação da distribuição das concentrações por níveis, de acordo com o gênero, permitiu verificar que não existem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os gêneros masculino e feminino em todos os fármacos.

Influência da idade

Quando considerada a distribuição das concentrações séricas de cada fármaco por níveis, em função do escalão etário (Tabela XXXVI) verifica-se que a distribuição das concentrações séricas de AV segue um padrão idêntico ao observado quando considerada a totalidade das concentrações. Verifica-se também que com o aumento da idade, existe um ligeiro aumento da percentagem de

concentrações no nível terapêutico, um aumento mais marcado das percentagens do nível supra-terapêutico e um decréscimo da percentagem de concentrações no nível sub-terapêutico.

No que respeita à CBZ, cujas concentrações séricas foram maioritariamente determinadas em amostras de crianças e adolescentes, verifica-se também que, quando considerado o escalão etário, a distribuição das concentrações séricas apresenta um padrão idêntico ao obtido quando considerada a totalidade das concentrações, com a maior percentagem de concentrações no nível terapêutico.

A distribuição das concentrações séricas de FNT em função do escalão etário, à semelhança do verificado para os outros dois fármacos, apresenta um padrão idêntico ao obtido com a totalidade das concentrações quando considerados os escalões etários dos lactentes, das crianças e dos adolescentes. Verifica-se também que a percentagem de concentrações séricas nos níveis terapêutico e supra-terapêutico diminuem do escalão dos lactentes para o das crianças e deste para os adolescentes. Relativamente ao escalão etário dos recém-nascidos observa-se uma distribuição diferente com percentagens idênticas nos níveis terapêutico e supra-terapêutico e uma percentagem menor no nível sub-terapêutico.

Tabela XXXVI: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função do escalão etário

Fármaco	Nível	Escalão etário			
		Recém-nascidos	Lactentes	Crianças	Adolescentes
Ácido valproílico	Sub-terapêutico, n (%)	0 (0,0)	83 (45,9)	332 (31,8)	105 (30,8)
	Terapêutico, n (%)	0 (0,0)	86 (47,5)	443 (50,9)	185 (54,3)
	Supra-terapêutico, n (%)	0 (0,0)	12 (6,6)	96 (11,0)	51 (15,0)
	Totais	0 (0,0)	181 (100)	871 (100)	351 (100)
Carbamazepina	Sub-terapêutico, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (26,5)	6 (12)
	Terapêutico, n (%)	0 (0,0)	5 (100)	82 (70,1)	35 (70)
	Supra-terapêutico, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,4)	9 (18)
	Totais	0 (0,0)	5 (100)	117 (100)	50 (100)
Fenitoína	Sub-terapêutico, n (%)	6 (23,1)	59 (49,2)	80 (40,2)	24 (39,3)
	Terapêutico, n (%)	10 (38,5)	52 (43,3)	72 (36,2)	19 (31,1)
	Supra-terapêutico, n (%)	10 (38,5)	9 (7,5)	47 (23,6)	18 (29,5)
	Totais	26 (100)	120 (100)	199 (100)	61 (100)

A aplicação do teste do qui-quadrado de independência revela que existem diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$ e $p < 0,01$) na distribuição das concentrações por níveis de acordo com o escalão etário, nomeadamente, entre lactentes e adolescentes para o AV ($p < 0,001$), entre crianças e adolescentes ($p < 0,01$) para a CBZ e entre recém-nascidos e lactentes ($p < 0,001$), lactentes e crianças ($p < 0,01$), e lactentes e adolescentes ($p < 0,001$) para a FNT.

Influência da presença concomitante de AV, de CBZ e/ou de FNT

A CBZ foi o fármaco para o qual foi efetuada a maior percentagem (48,3%) de doseamentos em concomitância com um ou dois dos AE em estudo, seguida da FNT com 14,5% e do AV com 8,5% do número total de concentrações. A distribuição das concentrações séricas de cada um dos fármacos, por níveis, em função da ausência ou presença de AE concomitantemente doseados na mesma amostra pode ser observada na Tabela XXXVII.

Tabela XXXVII: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função da ausência ou presença de AE doseados concomitantemente na mesma amostra

Fármaco	Nível	Doseamentos		Total
		Sem AE concomitantes	Com AE concomitantes	
Ácido valpróico	Sub-terapêutico, n (%)	460 (36,1)	60 (50,9)	520 (37,3)
	Terapêutico, n (%)	659 (51,7)	55 (46,6)	714 (51,3)
	Supra-terapêutico, n (%)	156 (12,2)	3 (2,5)	159 (11,4)
	Totais	1275 (100)	118 (100)	1393 (100)
Carbamazepina	Sub-terapêutico, n (%)	13 (14,6)	24 (28,9)	37 (21,5)
	Terapêutico, n (%)	66 (74,2)	56 (67,5)	122 (70,9)
	Supra-terapêutico, n (%)	10 (11,2)	3 (3,6)	13 (7,6)
	Totais	89 (100)	83 (100)	172 (100)
Fenitoína	Sub-terapêutico, n (%)	138 (39,8)	31 (52,5)	169 (41,6)
	Terapêutico, n (%)	129 (37,2)	24 (40,7)	153 (37,7)
	Supra-terapêutico, n (%)	80 (23,0)	4 (6,8)	84 (20,7)
	Totais	347 (100)	59 (100)	406 (100)

De um modo geral, a presença concomitante de outros AE promove um aumento das percentagens de concentrações no nível sub-terapêutico e uma diminuição das percentagens nos níveis terapêutico e supra-terapêutico, à exceção da FNT, em que se verifica um aumento no nível terapêutico. A distribuição das concentrações séricas pelos níveis em função dos AE concomitantemente doseados na mesma amostra pode ser observada na Tabela XXXVIII.

Relativamente às concentrações de AV, quando em concomitância com CBZ verifica-se uma diminuição da percentagem de nos níveis terapêutico e supra-terapêutico e um aumento no nível sub-terapêutico. Quando em concomitância com FNT verifica-se um aumento da percentagem de concentrações no nível sub-terapêutico e uma diminuição nos níveis terapêutico e supra-terapêutico. Quanto à CBZ verifica-se uma diminuição das concentrações nos níveis terapêutico e supra-terapêutico e um aumento da percentagem no nível sub-terapêutico quando em concomitância com AV. Quando em concomitância com FNT verifica-se um aumento da percentagem de concentrações no nível terapêutico. No que concerne à FNT, a concomitância com AV verifica-se um aumento da percentagem de concentrações nos níveis sub-terapêutico e terapêutico e uma diminuição no nível supra-terapêutico. Quando em concomitância com CBZ verifica-se uma diminuição da percentagem de concentrações no nível terapêutico e um aumento nos níveis sub-terapêutico e supra-terapêutico.

Tabela XXXVIII: Distribuição das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico em função dos AE doseados concomitantemente na mesma amostra

Fármaco	Nível	Fármacos concomitantes			
		AV	CBZ	FNT	Outros
AV	Sub-terapêutico, n (%)	-	36 (52,2)	21 (46,7)	3 (75,0)
	Terapêutico, n (%)	-	31 (44,9)	23 (51,1)	1 (25,0)
	Supra-terapêutico, n (%)	-	2 (2,9)	1 (2,2)	0 (0,0)
	Totais	-	69 (100,0)	45 (100,0)	4 (100)
CBZ	Sub-terapêutico, n (%)	20 (29,4)	-	1 (9,1)	3 (75,0)
	Terapêutico, n (%)	45 (66,2)	-	10 (90,9)	1 (25,0)
	Supra-terapêutico, n (%)	3 (4,4)	-	0 (0,0)	0 (0,0)
	Totais	68 (100,0)	-	11 (100,0)	4 (100)
FNT	Sub-terapêutico, n (%)	22 (50,0)	6 (54,5)	-	3 (75,0)
	Terapêutico, n (%)	21 (47,7)	2 (18,2)	-	1 (25,0)
	Supra-terapêutico, n (%)	1 (2,3)	3 (27,3)	-	0 (0,0)
	Totais	44 (100,0)	11 (100,0)	-	4 (100)

4.2. Estudo 2

Determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais da FNT

Os parâmetros cinéticos da FNT foram determinados numa amostra de 30 doentes (Amostra 2a) constituída por 17 crianças (Grupo I) e 13 adolescentes (Grupo II). Os valores médios e as respetivas medidas de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos obtidos para cada grupo, assim como para a totalidade dos doentes, podem ser observados na Tabela XXXIX e encontram-se discriminados na Tabela XL.

Tabela XXXIX: Parâmetros farmacocinéticos da FNT obtidos

Parâmetro cinético	Grupo I Crianças (n=17)	Grupo II Adolescentes (n=13)	Total (n=30)
Vd (L/kg)			
Média±desvio-padrão (Coeficiente de variação)	0,913±0,413 (45,19)	0,778±0,455 (58,45)	0,855±0,429 (50,22)
Vmax (mg/kg/dia)			
Média±desvio-padrão (Coeficiente de variação)	7,885±2,780 (35,26)	6,369±2,449 (38,46)	7,228±2,633 (36,43)
Km (mg/L)			
Média±desvio-padrão (Coeficiente de variação)	6,709±3,906 (58,22)	6,488±3,285 (50,64)	6,614±3,591 (54,30)

Km, constante de Michaelis-Menten; Vmax, capacidade metabólica máxima; Vd, volume de distribuição

Tabela XL: Parâmetros farmacocinéticos individuais de FNT

Doente	Vd (L/kg)	Vmax (mg/kg/dia)	Km (mg/L)
1	0,556	8,63	7,94
3	1,010	9,13	5,19
4	0,469	9,39	6,16
6	0,620	7,84	2,76
7	0,370	6,85	7,86
8	1,790	3,48	4,91
9	1,440	9,90	3,11
10	1,150	5,25	7,44
11	1,430	6,81	4,30
12	0,573	3,86	5,15
13	1,190	2,78	5,21
14	0,500	3,97	13,40
15	0,800	9,16	4,96
16	0,183	10,40	9,40
17	0,955	7,30	7,6
18	1,210	9,41	4,64
19	1,590	13,50	5,34
22	0,810	3,86	19,10
23	1,010	11,10	3,36
25	0,990	5,41	5,38
26	0,801	6,26	5,80
29	0,648	6,71	5,47
30	1,130	8,21	8,91
31	0,799	7,01	11,00
33	0,381	3,24	3,92
34	0,199	9,24	11,00
35	0,645	10,20	4,50
36	0,734	5,74	0,39
37	0,187	6,21	7,64
40	1,470	5,99	6,57

Km, constante de Michaelis-Menten; Vmax, capacidade metabólica máxima; Vd, volume de distribuição

A aplicação do teste *T de Student* não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$) entre as médias de cada um dos parâmetros cinéticos entre o Grupo I (Crianças) e o Grupo II (Adolescentes). Contudo, verificou-se que existe uma diferença superior a 1mg/kg/dia no valor da Vmax entre crianças e adolescentes, como pode ser observado na Figura 8, onde podem ser visualizados os valores dos parâmetros farmacocinéticos (médias e IC 95%) estimados para cada escalão etário.

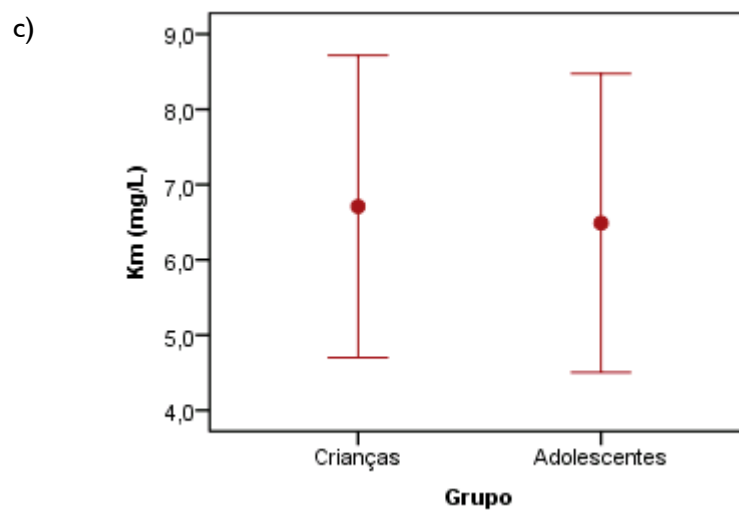
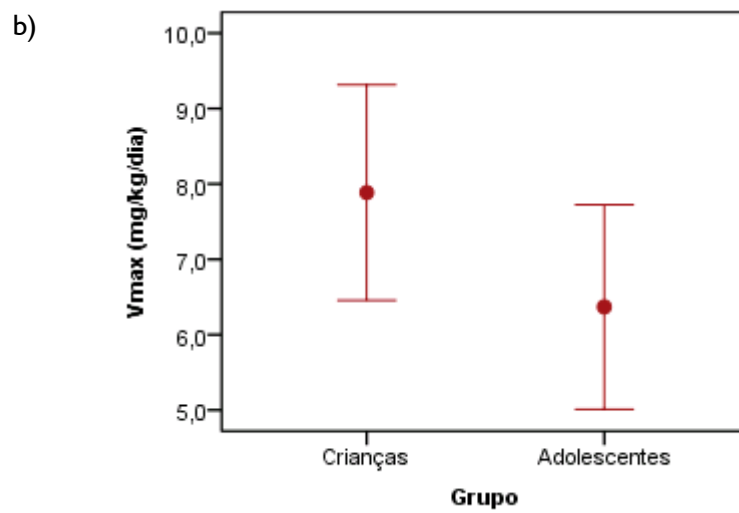
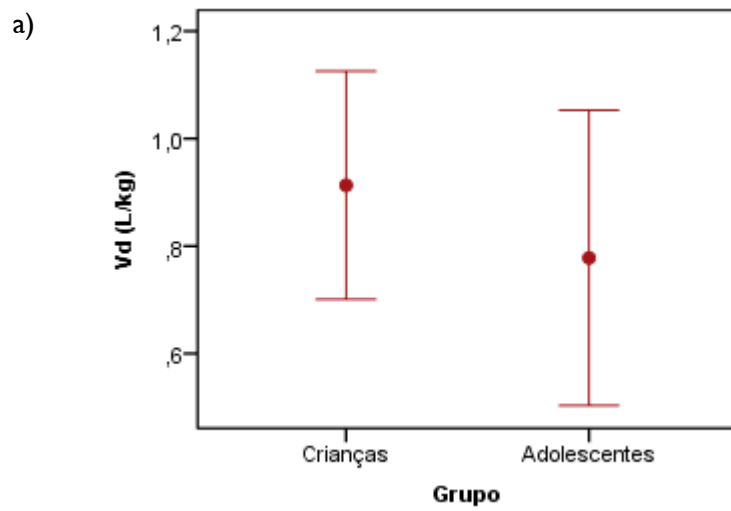


Figura 8: Valores de a) Vd, b) Vmax e c) Km estimados para os dois grupos de doentes (crianças e adolescentes). As barras representam o intervalo de confiança de 95% da média dos valores observados.

Com vista a estudar a influência da idade no valor dos parâmetros cinéticos da FNT obtidos, representou-se cada um dos parâmetros cinéticos em função da idade, para cada um dos dois grupos estudados, assim como para a totalidade dos doentes, tendo sido encontrada uma correlação linear muito fraca. Os resultados deste exercício podem ser observados na Figura 2 e encontram-se descritos na Tabela XLI.

Tabela XLI: Parâmetros obtidos para cada um dos grupos dos gráficos da Figura 9

Parâmetro	Escalão etário	N	Constante, a	Declive, b	Coefficiente de correlação, r
Vd	Grupo I Crianças	17	0,884 (p<0,05)	0,004 (p>0,05)	0,001 (p>0,05)
	Grupo II Adolescentes	13	1,048 (p>0,05)	-0,019 (p>0,05)	0,007 (p>0,05)
	Total	30	1,008 (p<0,001)	-0,014 (p>0,05)	0,016 (p>0,05)
Vmax	Grupo I Crianças	17	9,508 (p<0,001)	-0,196 (p>0,05)	0,044 (p>0,05)
	Grupo II Adolescentes	13	2,771 (p>0,05)	0,254 (p>0,05)	0,051 (p>0,05)
	Total	30	9,214 (p<0,001)	-0,183 (p>0,05)	0,074 (p>0,05)
Km	Grupo I Crianças	17	2,386 (p>0,05)	0,521 (p>0,05)	0,157 (p>0,05)
	Grupo II Adolescentes	13	4,151 (p>0,05)	0,165 (p>0,05)	0,010 (p>0,05)
	Total	30	4,847 (p<0,05)	0,163 (p>0,05)	0,031 (p>0,05)

Km, constante de Michaelis-Menten; Vmax, capacidade metabólica máxima; Vd, volume de distribuição

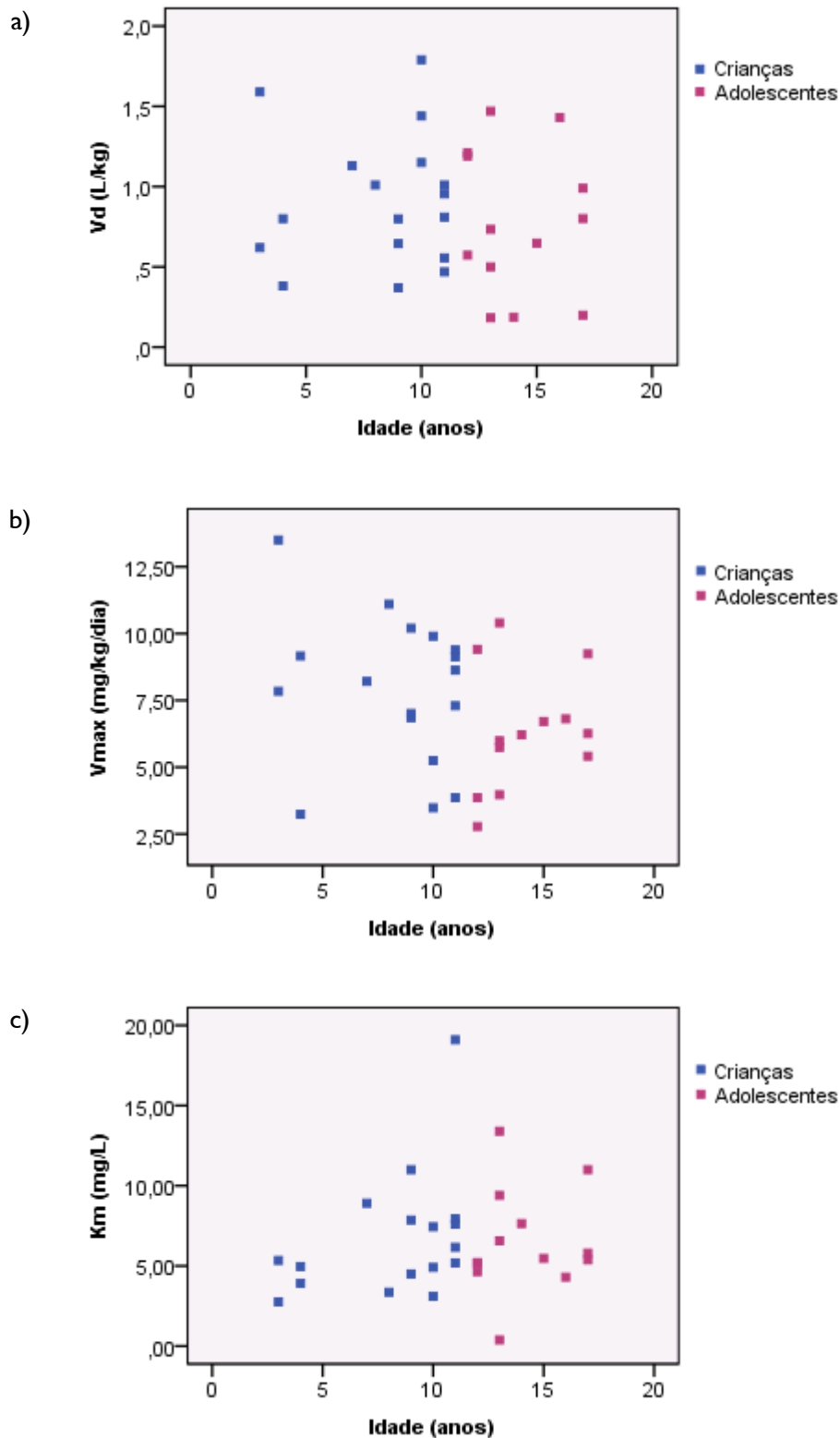


Figura 9: Relação entre os parâmetros cinéticos da FNT, a) Vd, b) Vmax e c) Km, estimados e a idade, e a sua distribuição de acordo com os grupos de doentes estabelecidos (crianças e adolescentes).

Validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos

As concentrações de FNT observadas e as concentrações de FNT previstas de acordo com os grupos de parâmetros cinéticos I e II, determinados para cada um dos 10 doentes da Amostra 2b encontram-se discriminados na Tabela XLII.

Tabela XLII: Concentrações de FNT observadas e previstas

Doente	Concentração observada	Concentração prevista	
		Parâmetros cinéticos I	Parâmetros cinéticos II
2	13,8	5,066	6,348
5	15,3	14,920	14,030
20	16,1	19,770	18,580
21	38,1	14,270	14,080
24	5,7	2,094	2,754
27	18,0	12,120	13,020
28	11,7	3,733	4,846
32	9,5	0,994	1,646
38	4,9	2,323	2,944
39	19,5	0,496	0,686

Na Tabela XLIII podem ser observados os valores do EM, do EQM e do REQM, assim como dos respetivos intervalos de confiança de 95%, calculados para as concentrações previstas com os grupos de parâmetros cinéticos I e II.

Tabela XLIII: Capacidade preditiva absoluta (n=10)

Parâmetro cinético	Parâmetros cinéticos I	Parâmetros cinéticos II
EM (mg/L) Média (IC95%)	-7,68 (-12,86; -3,11)	-7,37 (-12,33; -3,08)
EQM (mg/L²) Média (IC95%)	120,90 (28,31; 244,31)	114,02 (20,55; 242,28)
REQM (mg/L)	10,99	10,68

EM, erro médio de predição; EQM, erro quadrado médio de predição; REQM, raiz quadrada do EQM; IC, intervalo de confiança

Verificou-se que os conjuntos de parâmetros cinéticos I e II apresentam capacidades preditivas absolutas semelhantes, no entanto o conjunto de parâmetros cinéticos II apresenta valores de EM, EQM e REQM ligeiramente inferiores. Verificou-se ainda que ambos os conjuntos de parâmetros subestimam os valores das concentrações.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

5.1. Estudo I

O tratamento da epilepsia com recurso a fármacos AE tem como objetivo obter o controlo das crises epiléticas, isto é, a prevenção da sua ocorrência ou a sua supressão, sem que ocorram efeitos adversos que possam influenciar significativamente a qualidade de vida do doente (Brodie et al., 2000). Atualmente, encontram-se comercializadas cerca de 30 moléculas com eficácia e segurança comprovadas no tratamento da epilepsia e suas crises (Shorvon, 2009; Brodie, 2010). Embora os fármacos aprovados nas duas últimas décadas possam constituir uma melhor opção terapêutica no tratamento dos doentes com patologia epilética, principalmente nas epilepsias e síndromes epiléticas de difícil controlo, a verdade é que, os AE clássicos continuam a ter um papel preponderante no tratamento da doença (Johannessen et al., 2006; Glauser et al., 2013).

O presente estudo teve como objetivo avaliar as concentrações séricas de três fármacos AE (AV, CBZ e FNT) obtidas através do doseamento de cada um dos fármacos, em amostras de doentes em idade pediátrica e analisar comparativamente a sua distribuição por níveis, de acordo com os limites de referência estabelecidos. Os fármacos em estudo são AE clássicos que apresentam características que lhes conferem perfis farmacocinéticos complexos, nomeadamente, a elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas (AV e FNT), a cinética não linear (comum aos três fármacos), a potente indução (CBZ e FNT) ou inibição enzimática (AV), o tempo de semi-vida curto (AV e CBZ) e a produção de metabolitos ativos (CBZ). A variabilidade farmacocinética que estes fármacos apresentam, que se traduz na imprevisibilidade das concentrações séricas que se obtêm após uma dose, associada ao facto de todos apresentarem intervalos terapêuticos estreitos, reveste de grande dificuldade o seu uso na prática clínica (Perucca, 2002; Perucca et al., 2003). A monitorização terapêutica de fármacos tem aqui um papel preponderante, uma vez que possibilita a obtenção das concentrações séricas desejadas e permite estabelecer os requisitos terapêuticos de cada doente, de modo a alcançar o controlo das crises e a minimizar a ocorrência de efeitos adversos (Tange et al., 1994; Patsalos et al., 2008; Zhao et al., 2011). A classificação das concentrações em níveis terapêuticos de acordo com o intervalo de referência estabelecido para cada fármaco serve aqui de linha orientadora, considerando que as concentrações compreendidas no intervalo de referência estão associadas a um aumento da probabilidade de resposta clínica favorável e a uma diminuição da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. As concentrações abaixo do limite mínimo do intervalo estão normalmente associadas a inefetividade enquanto as concentrações acima do limite

máximo estão associadas a toxicidade (Glaser et al., 2000; Johannessen et al., 2008; Patsalos et al., 2008).

Os resultados obtidos mostram que o AV foi o fármaco com maior percentagem (70,7%) de concentrações séricas determinadas durante o período de estudo. Este facto pode ser explicado pela utilização do AV num maior número de doentes, uma vez que este AE possui um espectro de eficácia alargado que abrange não só as crises parciais e generalizadas (incluindo as crises de ausência), como também, síndromes específicas da população pediátrica, nomeadamente a Síndrome de West e a Síndrome de Lennox-Gastaut (Brodie et al., 2000; Perucca, 2002; Glaser et al., 2013). De realçar que, além do espectro de eficácia alargado, este fármaco está disponível em várias formulações farmacêuticas adaptadas para pediatria, o que facilita o seu uso nos vários escalões etários, tanto em meio hospitalar como em ambulatório (Tabela XII). As percentagens mais baixas de concentrações séricas de CBZ (8,7%) e de FNT (20,6%) poderão estar associadas ao espectro de eficácia mais estreito que estes AE apresentam, estando o seu uso indicado nas crises parciais e alguns tipos de crises generalizadas e contra-indicado nas crises de ausência (Brodie et al., 2000; Perucca, 2002; Glaser et al., 2013). A utilidade clínica da FNT no estado de mal epiléptico e na prevenção das crises decorrentes de traumatismos crânio-encefálicos (Gallop, 2010) poderá explicar a percentagem de concentrações superior à de CBZ, assim como a sua utilização em todos os escalões etários. Para a ocorrência de maiores percentagens de concentrações de AV e FNT poderá ainda contribuir o facto de, ao contrário da CBZ, a FNT e o AV estarem disponíveis em formulações injetáveis (Tabela XII), que permitem o seu uso em situações de emergência e podem facilitar a sua administração em meio hospitalar.

As concentrações séricas que constituem a amostra deste estudo foram avaliadas e distribuídas, de acordo com o intervalo de referência estabelecido para cada um dos fármacos estudados, pelos níveis sub-terapêutico, terapêutico e supra-terapêutico. A análise comparativa das percentagens das concentrações séricas em cada nível revela que o AV e a CBZ apresentam um padrão idêntico, com a maior percentagem de concentrações no nível terapêutico, uma percentagem intermédia no nível sub-terapêutico e a percentagem menor no nível supra-terapêutico. Quando consideradas as concentrações relativas aos doseamentos de FNT verifica-se um padrão diferente, com a maior percentagem (41,6%) no nível sub-terapêutico, 37,7% no nível terapêutico e 20,7% no nível supra-terapêutico. Relativamente às concentrações no nível terapêutico, a CBZ é dos três fármacos, o que apresenta a maior percentagem (70,9%) neste nível, seguida do AV com 51,3%, contando a FNT com apenas 37,7% do número total de concentrações. Comparativamente aos outros dois AE em estudo, a FNT é o fármaco que apresenta a menor percentagem de concentrações no nível terapêutico. Quanto às concentrações no nível sub-terapêutico (que podem estar associadas a inefetividade), a FNT apresenta uma percentagem superior às encontradas nos outros AE, sobretudo relativamente à CBZ. A percentagem de concentrações de FNT no nível supra-terapêutico (que podem estar associadas a toxicidade) apresenta também um valor elevado

relativamente às percentagens encontradas para o AV e para a CBZ. Os resultados descritos estão de acordo com os resultados obtidos por outros autores, nomeadamente por, Suzuki et al. (1994), que, num estudo que incluiu concentrações de FNT provenientes de doentes entre os 0 e os 18 anos, obtiveram resultados semelhantes aos obtidos neste estudo, tanto quando considerada a globalidade das concentrações, como quando consideradas apenas as concentrações obtidas em estado de equilíbrio estacionário. A percentagem de concentrações no nível terapêutico (43%) foi idêntica em ambos os casos. Koristkova et al. (2006), Shakya et al. (2008) e mais recentemente Dalaklioglu (2013), em estudos que incluíram doentes pediátricos e adultos, compararam as percentagens de concentrações em cada nível para cada um destes três fármacos e obtiveram resultados que corroboram os resultados obtidos no presente estudo. ES et al. (2003) e Irshaid et al. (2003), que também compararam as concentrações destes três AE, obtiveram resultados semelhantes no que respeita à CBZ e à FNT, mas diferentes relativamente ao AV, cuja maior percentagem de concentrações se encontra no nível sub-terapêutico. Do mesmo modo, Gupta et al. (2000) e Babaei et al. (2007) compararam os níveis de CBZ e de FNT e obtiveram resultados similares aos obtidos no presente estudo.

A reduzida percentagem de concentrações de FNT no nível terapêutico e as percentagens relativamente elevadas encontradas nos níveis sub-terapêutico e supra-terapêutico poderão estar associadas à elevada variabilidade cinética deste fármaco, que resulta de fatores inter e intra-individuais, nomeadamente, da idade, do género, de factores genéticos, de interações farmacológicas e/ou do estado patológico do doente. Para além das causas relacionadas com a administração e a absorção da FNT, a elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, o metabolismo de saturação e a suscetibilidade para interações farmacológicas são as características do fármaco com maior impacto no seu perfil cinético, logo com maior influência nas suas concentrações séricas (Anderson, 2008; Johannessen Landmark et al., 2010). No que respeita à elevada percentagem de concentrações de FNT no nível sub-terapêutico (41,6%) devem ser feitas algumas considerações. Em primeiro lugar, o facto de que concentrações abaixo do nível terapêutico não são necessariamente inefetivas, pois em alguns doentes o controlo das crises é obtido com concentrações inferiores a 10mg/L (Armijo Simon et al., 1991; Kozer et al., 2002; Patsalos et al., 2008). Em segundo, o facto de que concentrações totais de FNT no nível sub-terapêutico, poderão corresponder a concentrações de FNT livre dentro dos limites considerados efetivos, se a fração de FNT livre for superior ao valor padrão de 10% (von Winckelmann et al., 2008; Winter, 2009; Heine et al., 2013).

Este estudo teve ainda como objetivo estudar a influência do género, da idade e da presença concomitante de AV, de CBZ e/ou de FNT na distribuição das concentrações séricas de cada um dos fármacos por níveis, de acordo com os limites de referência estabelecidos. A distribuição das concentrações séricas de cada fármaco por níveis em função do escalão etário apresenta o mesmo padrão que a distribuição da totalidade das concentrações, à excepção da FNT quando considerado o escalão dos recém-nascidos. Verificou-se ainda que as percentagens de concentrações no nível sub-

terapêutico diminuem e as do nível supra-terapêutico aumentam, dos escalões etários inferiores para os superiores, o que indica que existe uma tendência para o aumento do valor das concentrações com o aumento da idade. Estes resultados poderão estar relacionados não só com a variabilidade associada aos fármacos AE e escalões etários estudados, mas também com a dificuldade de uso na prática clínica. Devido às alterações farmacocinéticas decorrentes do desenvolvimento, as doses (mg/kg/dia) recomendadas de cada um dos AE variam de acordo com a idade. As doses recomendadas (mg/kg/dia) para os escalões etários mais baixos são mais elevadas que para os escalões mais elevados e a diferença entre a dose mínima e a dose máxima recomendadas diminui com o aumento da idade, havendo portanto uma maior variabilidade de doses nos escalões etários mais baixos (Perucca et al., 2001; Kearns et al., 2003). Tendo em conta estas diferenças e o facto de que os AE em estudo são fármacos cujo efeito terapêutico é difícil de mensurar e cujo risco de toxicidade é substancial, haverá portanto, uma inclinação para “jogar pelo seguro” e optar pelas doses padronizadas mais baixas, que poderão não ser suficientes para obter concentrações terapêuticas nos doentes dos escalões etários mais baixos (Perucca et al., 2001).

A CBZ foi o fármaco para o qual foi efetuada a maior percentagem (48,3%) de doseamentos em concomitância com um ou dois dos AE em estudo. A percentagem de concentrações de AV e de FNT doseadas em concomitância foi mais reduzida, com respetivamente 8,5% e 14,5% do número total de concentrações. Verificou-se que na presença concomitante de outros AE, se observa aumento das percentagens de concentrações no nível sub-terapêutico e uma diminuição das percentagens nos níveis terapêutico e supra-terapêutico, à exceção da FNT, em que se verifica um aumento no nível terapêutico. Estes resultados estão em concordância com os dados obtidos por Irshaid et al. (2003) e Koristkova et al. (2006) em estudos precedentes. A distribuição das concentrações de cada um dos AE, por níveis, em função dos fármacos doseados concomitantemente demonstra que, a presença de AV origina um aumento da percentagem de concentrações de CBZ no nível sub-terapêutico e uma diminuição das percentagens dos níveis terapêutico e supra-terapêutico. Quanto às concentrações de FNT, verifica-se um aumento das percentagens dos níveis sub-terapêutico e terapêutico e uma diminuição da percentagem do nível supra-terapêutico. Estes resultados indicam uma diminuição do valor das concentrações de CBZ e FNT, quando em presença de AV. A presença de CBZ originou um aumento da percentagem de concentrações de AV no nível sub-terapêutico e uma diminuição nos níveis terapêutico e supra-terapêutico. A percentagem de concentrações de FNT no nível terapêutico diminuiu, tendo aumentado nos níveis sub-terapêutico e supra-terapêutico. Estes dados indicam uma diminuição do valor das concentrações séricas de AV na presença de CBZ. A presença de FNT originou um aumento da percentagem de concentrações de AV no nível sub-terapêutico e uma diminuição nos níveis superiores, sobretudo no nível supra-terapêutico. Relativamente ao efeito sobre as concentrações de CBZ, verificou-se um aumento da percentagem no nível terapêutico. Estes dados indicam que existe uma diminuição do valor das concentrações séricas de AV quando em presença de FNT. Irshaid et al. (2003) analisaram as concentrações de duas associações de AE (AV-CBZ e

FNT-CBZ) e obtiveram resultados que indicam que a presença de CBZ reduz o valor médio das concentrações séricas de AV, enquanto a presença de AV não afeta o valor médio das concentrações séricas de CBZ. Do mesmo modo, a FNT reduz o valor médio das concentrações séricas de CBZ, enquanto a presença de CBZ não afeta o valor médio das concentrações séricas de FNT.

As interações farmacocinéticas clinicamente relevantes, isto é, que resultam em alterações das concentrações séricas de AE, resultam principalmente da inibição ou da indução do metabolismo dos mesmos, quer por outros AE, quer por outros fármacos. O AV é um potente inibidor da CYP2C9 e da epóxido-hidrolase. A presença de AV produz um aumento das concentrações de CBZ, sobretudo das concentrações de CBZ-epóxido. Para além de inibir a principal enzima responsável pelo metabolismo da FNT, o AV desloca a FNT da sua ligação à albumina plasmática. Esta complexa interação resulta num aumento da fração de FNT livre, promovendo uma redução das concentrações totais de FNT. A CBZ e a FNT são potentes indutores das CYP 1A2, 2C9, 3A4 e das UGT. A presença de CBZ produz uma diminuição das concentrações séricas de AV, contudo, o efeito sobre as concentrações de FNT é variável devido à indução mútua. A indução provocada pela presença de FNT tem como resultado a diminuição das concentrações séricas de AV e CBZ (Patsalos et al., 2002; Johannessen Landmark et al., 2010; Johannessen et al., 2010).

O objetivo deste estudo foi concretizado, por análise comparativa das concentrações séricas de AV, de CBZ e de FNT, distribuídas por níveis de acordo com o intervalo de referência estabelecido para cada um dos fármacos. Deste modo, foi possível avaliar os resultados obtidos e retirar conclusões que nos dão uma visão global do padrão de distribuição das concentrações séricas de cada um dos AE, assim como das diferenças existentes entre eles. Para que se possam retirar conclusões direcionadas para objetivos mais específicos, sugere-se que em estudos a realizar no futuro, seja apurado o contexto em que cada uma das concentrações foi obtida, nomeadamente se em situações de crises não controladas, intoxicação, controlo periódico, início ou alteração da terapêutica, falta de adesão ou suspeita de incumprimento; e se as concentrações correspondem a concentrações máximas ou mínimas e se correspondem ou não a concentrações em estado de equilíbrio estacionário. O apuramento da totalidade da terapêutica concomitante, nomeadamente, de inibidores e/ou de indutores do metabolismo destes AE, assim como de alguns parâmetros bioquímicos como as concentrações de albumina e creatinina poderão também contribuir para melhor contextualizar cada uma das concentrações.

Conclui-se, assim, que existem elevadas percentagens de concentrações de AV e de CBZ e sobretudo de FNT, fora dos limites de referência estabelecidos, o que revela que, na prática clínica, existem elevadas percentagens de concentrações destes três AE que poderão resultar em inefetividade e/ou toxicidade.

Os dados que resultam deste estudo são claramente indicadores e reforçam o postulado na literatura acerca da necessidade de monitorização terapêutica das concentrações séricas de AV, de

CBZ, e principalmente, das concentrações séricas de FNT. A monitorização das concentrações séricas destes AE justifica-se não só em situações de inefetividade ou de toxicidade mas também por rotina, de modo que, possam ser definidos os requisitos terapêuticos de cada doente. Assim, será possível ajustar o regime terapêutico às necessidades de cada doente individualmente e, de um modo geral, otimizar a terapêutica antiepiléptica na população pediátrica que se caracteriza por apresentar uma elevada variabilidade farmacocinética. A monitorização das concentrações séricas de FNT tem um papel de maior importância, uma vez que, devido às características farmacocinéticas complexas que este AE apresenta, existe uma grande dificuldade em alcançar as concentrações séricas desejadas, pelo que, as doses de FNT devem ser sempre ajustadas com base na monitorização das suas concentrações séricas.

5.2. Estudo 2

A prescrição e conseqüentemente o consumo de AE de nova geração têm vindo gradualmente a aumentar no espaço europeu, contudo, com menor impacto no tratamento dos doentes em idade pediátrica do que dos doentes adultos. Mesmo que abaixo das expectativas, o aumento da utilização dos AE de nova geração traduz-se num decréscimo da prescrição e do consumo de alguns dos AE clássicos, que, no entanto, continuam a ser os fármacos de primeira escolha no tratamento das epilepsias típicas da população pediátrica (van de Vrie-Hoekstra et al., 2008; Hsia et al., 2010; Dorks et al., 2013). No que se refere à FNT, ainda que seja reportado um decréscimo do consumo, e alguns, apoiando-se nas características desfavoráveis (por vezes limite) do seu perfil cinético, proclamem a sua “morte” (Brigo, 2012), este AE continua a ter um papel preponderante na prática clínica, sobretudo no tratamento do estado de mal epilético e na profilaxia das crises após lesão cerebral (Gallop, 2010).

No Estudo I foram analisadas as concentrações séricas de três AE com perfis farmacocinéticos complexos, tendo-se verificado que a FNT é, dos três fármacos avaliados, o que apresenta a menor percentagem (37,7%) de concentrações dentro dos limites de referência e conseqüentemente, elevadas percentagens abaixo (41,6%) e acima (20,7%) desses limites. Estes dados indicam claramente que existe uma grande dificuldade no uso da FNT na prática clínica, que se faz sentir sobretudo no estabelecimento dos regimes de dosificação adequados para que se obtenham as concentrações séricas necessárias à obtenção do efeito farmacológico pretendido. Estas dificuldades podem ser colmatadas pelo recurso a nomogramas e equações que assentam em critérios farmacocinéticos e que resultam de estudos populacionais, e à monitorização terapêutica das concentrações séricas do fármaco. Destaca-se aqui a importância dos estudos populacionais, que, ao identificar e quantificar as características fisiopatológicas que explicam a variabilidade cinética inter-individual de um fármaco em determinada população, permitem estabelecer os requisitos terapêuticos dessa mesma população (Calvo et al., 2002).

O presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil cinético da FNT em pediatria, através da determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente e a sua análise no âmbito populacional. Nas doses necessárias para que se obtenham concentrações séricas terapêuticas, a FNT apresenta uma cinética não linear, pelo que, os parâmetros de Michaelis-Menten, isto é, a constante de Michaelis-Menten (K_m) e a capacidade metabólica máxima (V_{max}), são os que melhor a descrevem, e que por isso, são utilizados na implementação e nos ajustes dos regimes posológicos. Os valores médios da K_m encontrados foram de $6,709 \pm 3,906$ mg/L e de $6,488 \pm 3,285$ mg/L, respetivamente para crianças e adolescentes. Estes valores corroboram os valores obtidos, nestes escalões etários, por Bauer et al. (1983), contudo acima dos valores obtidos por Chiba et al. (1980) e abaixo dos valores encontrados por Suzuki et al. (1994). No que respeita à V_{max} , obtiveram-se valores médios de $7,885 \pm 2,780$ mg/kg/dia no grupo das crianças e de $6,369 \pm 2,449$ mg/kg/dia no grupo dos adolescentes, que se encontram abaixo dos valores encontrados em estudos prévios por Chiba et al. (1980), Bauer et al. (1983) e Suzuki et al. (1994), para os mesmos escalões etários. Embora a diferença entre os valores médios da V_{max} de crianças e adolescentes não seja estatisticamente significativa ($p > 0,05$), o grupo das crianças apresenta um valor médio superior em mais de 1 mg/kg/dia. As diferenças do valor de V_{max} , expresso por unidade de peso corporal (mg/kg/dia), entre crianças e adolescentes, são explicadas principalmente pelo tamanho do fígado relativamente ao peso corporal total. A relação peso do fígado/peso corporal diminui com a idade, pelo que, as crianças apresentam uma relação maior do que os adolescentes e estes maior que os adultos. Sendo a extensão da atividade metabólica hepática proporcional ao peso do fígado, fígados relativamente maiores apresentam maior capacidade metabólica (Chiba et al., 1980; Blain et al., 1981; Bauer et al., 1983; el-Sayed et al., 1989; Abduljabbar et al., 1999).

Os parâmetros farmacocinéticos clássicos da FNT têm uma utilidade clínica limitada, uma vez que, perante um metabolismo de saturação, a depuração do fármaco e consequentemente a sua semi-vida de eliminação estão dependentes da sua concentração. Excetua-se o volume de distribuição (V_d) que não é dependente do metabolismo e continua a ser determinado principalmente, pelo volume de sangue, irrigação dos tecidos e pela ligação às proteínas plasmáticas (Bauer, 2008; Winter, 2009). Os valores médios do V_d encontrados para as crianças ($0,913 \pm 0,413$ L/kg) e para os adolescentes ($0,778 \pm 0,455$ L/kg) revelam-se inferiores ao valor médio de 1,23 L/kg, encontrado num estudo recente, numa população que incluiu doentes com idades compreendidas entre 1 e 16 anos (Lee et al., 2013).

Os parâmetros farmacocinéticos da FNT obtidos não demonstraram ter qualquer relação com a idade dos doentes. Este resultado poderá estar associado não só ao reduzido número de doentes mas também à pequena gama de idades, uma vez que, não foi possível incluir doentes de todos os escalões etários, mas apenas crianças e adolescentes. A influência da idade nos valores dos parâmetros farmacocinéticos de Michaelis-Menten de doentes dos 0 aos 18 anos foi analisada por Chiba et al. (1980), Dodson (1982), Bauer et al. (1983) e Suzuki et al. (1994), que verificaram a

existência de uma correlação negativa entre a idade e a V_{max} , contudo em nenhum dos estudos se verificou qualquer relação entre a idade e a K_m . Resultados semelhantes foram obtidos por Rambeck et al. (1979), el-Sayed et al. (1989) e Abduljabbar et al. (1999), em estudos que incluíram doentes pediátricos e doentes adultos. Por outro lado, Al-Lela et al. (2010), num estudo com doentes pediátricos e Grasela et al. (1983), Chan et al. (1990) e Ismail et al. (1994) em estudos que incluíram doentes pediátricos e doentes adultos, não encontraram qualquer relação entre os parâmetros de Michaelis-Menten e a idade.

Os dados obtidos neste estudo revelam que os parâmetros farmacocinéticos da FNT se caracterizam por uma elevada variabilidade (coeficientes de variação de 50%, 36% e 54%, respetivamente para o V_d , a V_{max} e a K_m). No que respeita aos parâmetros de Michaelis-Menten, os coeficientes de variação obtidos são similares aos coeficientes de variação obtidos em estudos semelhantes, realizados em doentes pediátricos (Chiba et al., 1980; Bauer et al., 1983; Suzuki et al., 1994). As causas da variabilidade dos parâmetros cinéticos da FNT foram investigadas por Grasela et al. (1983), el-Sayed et al. (1989) e Chan et al. (1990), que concluíram que, a variabilidade da V_{max} se deve principalmente à influência da idade e de fatores genéticos, enquanto a variabilidade da K_m , que é substancialmente maior que a da V_{max} , se deve sobretudo à influência da terapêutica concomitante. Uma vez que este estudo incluiu apenas crianças e adolescentes e a influência da idade tem um maior impacto nos escalões etários mais baixos, pois a atividade das principais enzimas envolvidas na biotransformação da FNT (CYP2C9 e CYP2C19), atinge valores semelhantes aos do adulto cerca do primeiro ano de vida, a variabilidade encontrada poderá ter, portanto, uma maior influência dos factores genéticos. As diferenças da extensão da atividade das isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 são determinadas geneticamente e estão na origem da variabilidade inter-individual que caracteriza o metabolismo da FNT. Atualmente conhecem-se mais de 40 variações alélicas da CYP2C9 e mais de 30 da CYP2C19. Relativamente à CYP2C9, a variante CYP2C9*1, que está associada à extensão de atividade normal, é mais prevalente entre os asiáticos do que entre os caucasianos e africanos, enquanto as variantes mais comuns associadas à extensão de atividade reduzida (CYP2C9*2 e CYP2C9*3) têm uma maior prevalência entre os caucasianos do que entre asiáticos e os africanos. Para a CYP2C19, a variante associada à extensão de atividade normal (CYP2C19*1) é mais prevalente nos caucasianos, do que nos africanos e asiáticos. As variantes mais comuns associadas à extensão de atividade reduzida (CYP2C19*2 e CYP2C19*3) têm uma prevalência maior nos asiáticos e africanos do que nos caucasianos. A presença de variações alélicas associadas à redução da extensão da atividade destas isoenzimas traduz-se numa redução da capacidade metabólica, que obriga à redução da dose de FNT, uma vez que, as doses recomendadas podem resultar em toxicidade. Deste modo, as variações nos genes que codificam para a CYP2C9 e para a CYP2C19 condicionam alterações nos valores dos parâmetros farmacocinéticos de Michaelis-Menten da FNT não só entre populações mas também entre indivíduos (Klotz, 2007; Wang et al., 2009; Saruwatari et al., 2010; Hirota et al., 2013).

A elevada variabilidade que os parâmetros farmacocinéticos (V_{max} e K_m) apresentam em cada escalão etário condiciona a sua utilização na predição dos requisitos de dosificação de cada doente, uma vez que, os valores médios dos parâmetros determinados poderão não refletir, sequer de modo aproximado, os valores reais dos parâmetros do doente.

Os valores médios dos parâmetros cinéticos (V_d , V_{max} e K_m) da FNT da população em estudo foram testados num novo conjunto de doentes, tendo como objetivo, avaliar a sua capacidade preditiva no cálculo de concentrações *a priori*. A exatidão foi avaliada pelo Erro Médio de Predição (EM), cujo valor encontrado (-7,37 mg/L) indica que o conjunto de parâmetros II, de um modo geral, subestima largamente as concentrações efetivamente observadas. No que respeita à precisão, o valor de Erro Quadrado Médio encontrado (EQM) (114,02 mg/L²) indica que o conjunto de parâmetros não é preciso na predição dessas mesmas concentrações. A Raiz quadrada do EQM (REQM) que permite a avaliação conjunta da exatidão e da precisão e cujo valor é desejável que se apresente tão baixo quanto possível, reflete a mesma tendência apresentando um valor de 10,68 mg/L. De igual modo, os parâmetros originais do PKS (parâmetros II) foram também testados no mesmo grupo de doentes, tendo sido obtidos valores de EM, EQM e REQM ligeiramente superiores. Os valores absolutos das medidas de capacidade preditiva apresentam-se bastante elevados, o que indica que, os conjuntos de parâmetros avaliados não são exatos nem precisos na predição de concentrações de FNT e portanto de regimes posológicos *a priori*, pelo que o seu uso na prática clínica deve ser efetuado com muita cautela ou mesmo evitado, quando não se dispõe de informação (concentrações séricas) do doente.

Pode assim concluir-se que, de um modo geral, as crianças apresentam volumes de distribuição (V_d) e capacidades metabólicas máximas (V_{max}) para a FNT, relativamente maiores do que os adolescentes e que, portanto, necessitam de doses por quilograma maiores para que se obtenham as mesmas concentrações séricas.

Conclui-se ainda, que os parâmetros cinéticos médios da FNT apresentam uma elevada variabilidade, pelo que não devem ser utilizados *per se* no desenho do perfil farmacocinético e no estabelecimento dos requisitos posológicos em doentes pediátricos, evidenciando a importância da utilização de concentrações séricas do doente.

Mais uma vez, e em concordância com as conclusões retiradas no Estudo I, destaca-se a importância do recurso à monitorização terapêutica das concentrações de FNT como meio através do qual, é possível maximizar o efeito terapêutico e minimizar a ocorrência de efeitos adversos e contribuir assim, para a melhoria da qualidade de vida das crianças medicadas com FNT, quer em meio hospitalar, quer em ambulatório.

Este estudo apresenta as limitações subjacentes a qualquer estudo retrospectivo, no entanto, a principal limitação deste estudo assenta no reduzido número de doentes, que, para além de

constituir uma amostra limitada, não permitiu constituir grupos que correspondessem a todos os escalões etários, de modo a que fosse possível comparar os resultados em cada um deles. Uma outra limitação assenta no facto de que não existe um padrão, mas sim uma enorme variedade nos períodos e nos tempos de amostragem para os doseamentos de FNT, o que não permitiu a execução de outras abordagens que permitiriam uma mais completa caracterização perfil cinético da FNT em pediatria, designadamente realizar o estudo da dose de carga, com o objetivo, não só de estabelecer as doses por quilograma para cada escalão etário, mas também de definir qual o intervalo ideal entre a administração da dose de carga e a primeira dose de manutenção. Adicionalmente, a caracterização do perfil cinético com recurso a concentrações de FNT livre, teria permitido avaliar a influência que teriam nos parâmetros obtidos, os marcadores bioquímicos e os fármacos concomitantes.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prestação de cuidados de saúde a doentes pediátricos exige dos profissionais um conhecimento alargado das características dos doentes e das doenças que os afetam, assim como, um conhecimento rigoroso das técnicas e dos materiais a aplicar nesta população.

Neste sentido, este trabalho, realizado no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, teve como finalidade, proporcionar novos conhecimentos acerca da utilização de três antiepiléticos clássicos, o ácido valpróico, a carbamazepina e em particular, a fenitoína, na população pediátrica.

À semelhança de estudos anteriores com objetivos idênticos, também os resultados deste trabalho indicam que existe uma clara dificuldade no estabelecimento dos requisitos posológicos destes antiepiléticos clássicos na população pediátrica. Assim, apela-se, por um lado, ao recurso à monitorização terapêutica destes fármacos, que permite o desenho de regimes posológicos adaptados ao doente, e por outro, à realização de estudos na população pediátrica, que possam trazer um maior conhecimento destes fármacos em cada uma das sub-populações pediátricas.

Considero que a elaboração deste trabalho vai para além do estudo académico, pois permitiu-me adquirir conhecimentos que contribuíram, não só para o meu enriquecimento e realização pessoais, mas que constituem uma mais-valia no meu dia-a-dia como prestador de cuidados de saúde.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULJABBAR, M.; AL-KHAMIS, K.; OGUNNIYI, A., et al. - **Phenytoin dosage adjustment in Saudi epileptics: utilization of steady-state pharmacokinetic parameters**. Eur J Neurol. 6, 3 (1999), 331-334.
- ABEND, N. S.; GUTIERREZ-COLINA, A. M.; DLUGOS, D. J. - **Medical treatment of pediatric status epilepticus**. Semin Pediatr Neurol. 17, 3 (2010), 169-175.
- AKULA, R.; HASAN, S.; PIPALLA, R., et al. - **Noncompliance leading to drug accumulation resulting in phenytoin toxicity**. J Natl Med Assoc. 95, 12 (2003), 1201-1203.
- AL-LELA, O. Q.; HASSAN, Y.; AZIS, N. A., et al. - **Pharmacokinetic study of phenytoin in malasian pediatric patients at Penang Hospital**. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2, Suppl I (2010), 98-101.
- ALISON, H. T. - **Introduction to Clinical Pharmacokinetics**. Paediatric and Perinatal Drug Therapy. 4, 1 (2000), 3-11.
- ALMEIDA, L.; SOARES-DA-SILVA, P. - **Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093)**. Neurotherapeutics. 4, 1 (2007), 88-96.
- ANDERSON, G. D. - **Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs**. Ther Drug Monit. 30, 2 (2008), 173-180.
- ANDERSON, G. D.; LYNN, A. M. - **Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach**. Pharmacotherapy. 29, 6 (2009), 680-690.
- ARMIJO, J. A.; SHUSHTARIAN, M.; VALDIZAN, E. M., et al. - **Ion channels and epilepsy**. Curr Pharm Des. 11, 15 (2005), 1975-2003.
- ARMIJO SIMON, J. A.; HERRANZ FERNANDEZ, J. L.; VALIENTE DOMINGO, R., et al. - **[Therapeutic ranges of anti-epileptic drugs in monotherapy of children]**. An Esp Pediatr. 34, 1 (1991), 32-42.
- ARYA, R.; GULATI, S. - **Phenytoin-induced gingival overgrowth**. Acta Neurol Scand. 125, 3 (2012), 149-155.
- ARYA, R.; GULATI, S.; KABRA, M., et al. - **Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children**. Neurology. 76, 15 (2011), 1338-1343.
- BABAEI, A.; ESLAMAI, M. H. - **Evaluation of therapeutic drug level monitoring of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in Iranian epileptic patients**. Int J Clin Pharmacol Ther. 45, 2 (2007), 121-125.

- BARTELINK, I. H.; RADEMAKER, C. M.; SCHOBEN, A. F., et al. - **Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations.** Clin Pharmacokinet. 45, 11 (2006), 1077-1097.
- BATTINO, D.; ESTIENNE, M.; AVANZINI, G. - **Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate.** Clin Pharmacokinet. 29, 5 (1995), 341-369.
- BAUER, L. A.- **Phenytoin.** In: I. McGraw-Hill Companies. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York: 2008. 978-0-07-147628-7,
- BAUER, L. A.; BLOUIN, R. A. - **Phenytoin Michaelis-Menten pharmacokinetics in Caucasian paediatric patients.** Clin Pharmacokinet. 8, 6 (1983), 545-549.
- BECK, D. E.; FARRINGER, J. A.; RAVIS, W. R., et al. - **Accuracy of three methods for predicting concentrations of free phenytoin.** Clin Pharm. 6, 11 (1987), 888-894.
- BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J., et al. - **Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.** Epilepsia. 51, 4 (2010), 676-685.
- BERG, A. T.; SCHEFFER, I. E. - **New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century.** Epilepsia. 52, 6 (2011), 1058-1062.
- BIALER, M.; DOOSE, D. R.; MURTHY, B., et al. - **Pharmacokinetic interactions of topiramate.** Clin Pharmacokinet. 43, 12 (2004), 763-780.
- BIALER, M.; JOHANNESSEN, S. I.; KUPFERBERG, H. J., et al. - **Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV).** Epilepsy Res. 34, 1 (1999), 1-41.
- BIALER, M.; JOHANNESSEN, S. I.; LEVY, R. H., et al. - **Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI).** Epilepsy Res. 103, 1 (2013), 2-30.
- BIALER, M.; SOARES-DA-SILVA, P. - **Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate.** Epilepsia. 53, 6 (2012), 935-946.
- BLAIN, P. G.; MUCKLOW, J. C.; BACON, C. J., et al. - **Pharmacokinetics of phenytoin in children.** Br J Clin Pharmacol. 12, 5 (1981), 659-661.
- BREVOORD, J. C.; JOOSTEN, K. F.; ARTS, W. F., et al. - **Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin.** J Child Neurol. 20, 6 (2005), 476-481.
- BRIGO, F. - **Phenytoin is dead, long live phenytoin?** Epilepsy Behav. 24, 1 (2012), 152.
- BRODIE, M. J. - **Antiepileptic drug therapy the story so far.** Seizure. 19, 10 (2010), 650-655.
- BRODIE, M. J.; FRENCH, J. A. - **Management of epilepsy in adolescents and adults.** Lancet. 356, 9226 (2000), 323-329.

- BRODIE, M. J.; WILSON, E. A.; WESCHE, D. L., et al. - **Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy.** *Epilepsia*. 46, 9 (2005), 1407-1413.
- BROWNE, T. R.; SZABO, G. K.; LEPIK, I. E., et al. - **Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with phenytoin in patients with epilepsy determined by new technique.** *J Clin Pharmacol*. 40, 6 (2000), 590-595.
- CACOUB, P.; MUSELLE, P.; DESCAMPS, V., et al. - **The DRESS syndrome: a literature review.** *Am J Med*. 124, 7 (2011), 588-597.
- CAIN, S. M.; SNUTCH, T. P.- **Voltage-Gated Calcium Channels in Epilepsy.** In: J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen and A. V. Delgado-Escueta. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda (MD): 2012.
- CALVO, M.; GARCÍA, M.; MARTÍNEZ, J., et al. - **Farmacocinética clínica.** SEFH, [Acedido a 15/12/2012]. Disponível na internet: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
- CHAN, E.; TI, T. Y.; LEE, H. S. - **Population pharmacokinetics of phenytoin in Singapore Chinese.** *Eur J Clin Pharmacol*. 39, 2 (1990), 177-181.
- CHENG, A.; BANWELL, B.; LEVIN, S., et al. - **Oral dosing requirements for phenytoin in the first three months of life.** *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 17, 2 (2010), e256-261.
- CHIBA, K.; ISHIZAKI, T.; MIURA, H., et al. - **Michaelis-Menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient.** *J Pediatr*. 96, 3 Pt 1 (1980), 479-484.
- COOPER, E. C.- **Potassium Channels (including KCNQ) and Epilepsy.** In: J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen and A. V. Delgado-Escueta. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda (MD): 2012.
- CORREA, J. D.; QUEIROZ-JUNIOR, C. M.; COSTA, J. E., et al. - **Phenytoin-induced gingival overgrowth: a review of the molecular, immune, and inflammatory features.** *ISRN Dent*. 2011, (2011), 497850.
- COSTA, J. C. D.; PORTELA, E. J. - **Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança.** *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 12, (2006), 32-43.
- COWAN, L. D. - **The epidemiology of the epilepsies in children.** *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 8, 3 (2002), 171-181.
- CRAIG, S. - **Phenytoin poisoning.** *Neurocrit Care*. 3, 2 (2005), 161-170.
- CREPEAU, A. Z.; MOSELEY, B. D.; WIRRELL, E. C. - **Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children.** *Drug Healthc Patient Saf*. 4, (2012), 39-54.
- CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F.; AVANCINI JDE, M., et al. - **Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts.** *An Bras Dermatol*. 87, 3 (2012), 435-449.

- CROSS, J. H. - **Epilepsy surgery in childhood**. *Epilepsia*. 43 Suppl 3, (2002), 65-70.
- DALAKLIOGLU, S. - **Evaluating appropriateness of digoxin, carbamazepine, valproic acid, and phenytoin usage by therapeutic drug monitoring**. *Clin Lab*. 59, 3-4 (2013), 325-331.
- DODSON, W. E. - **Nonlinear kinetics of phenytoin in children**. *Neurology*. 32, 1 (1982), 42-48.
- DORKS, M.; LANGNER, I.; TIMMER, A., et al. - **Treatment of paediatric epilepsy in Germany: antiepileptic drug utilisation in children and adolescents with a focus on new antiepileptic drugs**. *Epilepsy Res*. 103, 1 (2013), 45-53.
- DOTY, P.; HEBERT, D.; MATHY, F. X., et al. - **Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures**. *Ann N Y Acad Sci*. 1291, (2013), 56-68.
- DUARTE, D.; FONSECA, H. - **Melhores medicamentos em Pediatria**. *Acta Pediatr Port*. 39, 1 (2008), 17-22.
- EL-SAYED, Y. M.; ISLAM, S. I. - **Phenytoin Michaelis-Menten pharmacokinetics in Saudi patients**. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 27, 4 (1989), 173-178.
- EMA - **Note for guidance on clinical investigation of medical products in the pediatric population**. [Acedido a 10/03/2013]. Disponível na internet: <http://www.emwa.org/Documents/Freelancer/paediatricstudies/ich-e11-paediatrics.pdf>.
- ES, E. L. D.; HA, A. L.-G.; HALABY, F. H., et al. - **Therapeutic monitoring of digoxin and antiepileptic drugs in Egypt and Saudi Arabia**. *Ther Drug Monit*. 25, 2 (2003), 211-214.
- ESTEVES, A.; ALMEIDA, F.- **Prescrição de medicamentos à criança**. In: *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto: Porto Editora, 2001. 972-0-060301, 1120-1126.
- FARMACOPEIA EUROPEIA.- **Phenytoin**. In: *Farmacopeia Europeia 5.0*. 2005. 2235-2236.
- FERNÁNDEZ ELENA, L.; PARÉS, L.; AJURIA, I., et al. - **State of the art in therapeutic drug monitoring**. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 48, 4 (2010), 437.
- FERRANDIZ-PULIDO, C.; GARCIA-FERNANDEZ, D.; DOMINGUEZ-SAMPEDRO, P., et al. - **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital**. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 25, 10 (2011), 1153-1159.
- FINKELSTEIN, Y.; SOON, G. S.; ACUNA, P., et al. - **Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children**. *Pediatrics*. 128, 4 (2011), 723-728.
- FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W., et al. - **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)**. *Epilepsia*. 46, 4 (2005), 470-472.
- FRIEDLANDER, W. J. - **Putnam, Merritt, and the discovery of Dilantin**. *Epilepsia*. 27 Suppl 3, (1986), S1-20.

- FULLER, K. L.; WANG, Y. Y.; COOK, M. J., et al. - **Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: a prospective randomized study.** *Epilepsia*. 54, 1 (2013), 45-57.
- GALLOP, K. - **Review article: phenytoin use and efficacy in the ED.** *Emerg Med Australas*. 22, 2 (2010), 108-118.
- GANESAN, S.; HUSSAIN, N. - **Question 2 Should phenytoin and carbamazepine be avoided in Asian populations with the HLA-B*1502 positive genetic variant?** *Arch Dis Child*. 96, 1 (2011), 104-106.
- GLAUSER, T.; BEN-MENACHEM, E.; BOURGEOIS, B., et al. - **Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia*. 54, 3 (2013), 551-563.
- GLAUSER, T. A.; PIPPENGER, C. E. - **Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy.** *Epilepsia*. 41 Suppl 8, (2000), S6-15.
- GRASELA, T. H.; SHEINER, L. B.; RAMBECK, B., et al. - **Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data.** *Clin Pharmacokinet*. 8, 4 (1983), 355-364.
- GROSS, A. S. - **Best practice in therapeutic drug monitoring.** *Br J Clin Pharmacol*. 46, 2 (1998), 95-99.
- GUPTA, M.; GARG, S.; HANDU, S., et al. - **Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs-a preliminary experience.** 32, 1 (2000), 28-30.
- HAI DUKEWYCH, D.; RODIN, E. A.; ZIELINSKI, J. J. - **Derivation and evaluation of an equation for prediction of free phenytoin concentration in patients co-medicated with valproic acid.** *Ther Drug Monit*. 11, 2 (1989), 134-139.
- HAUPTMAN, J. S.; MATHERN, G. W. - **Vagal nerve stimulation for pharmaco-resistant epilepsy in children.** *Surg Neurol Int*. 3, Suppl 4 (2012), S269-274.
- HEINE, R. T.; VAN MAARSEVEEN, E. M.; VAN DER WESTERLAKEN, M. M., et al. - **The Quantitative Effect of Serum Albumin, Serum Urea, and Valproic Acid on Unbound Phenytoin Concentrations in Children.** *J Child Neurol*. (2013),
- HIROTA, T.; EGUCHI, S.; IEIRI, I. - **Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs.** *Drug Metab Pharmacokinet*. 28, 1 (2013), 28-37.
- HSIA, Y.; NEUBERT, A.; STURKENBOOM, M. C., et al. - **Comparison of antiepileptic drug prescribing in children in three European countries.** *Epilepsia*. 51, 5 (2010), 789-796.
- ICH - **Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population.** 2000.
- INFARMED - **Infomed.** [Acedido a 31/05/2014]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.

- IRSHAID, Y. M.; HAMDI, A. A.; AL HOMRANY, M. - **Evaluation of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs.** *Int J Clin Pharmacol Ther.* 41, 3 (2003), 126-131.
- ISMAIL, R.; RAHMAN, A. F.; CHAND, P. - **Pharmacokinetics of phenytoin in routine clinic patients in Malaysia.** *J Clin Pharm Ther.* 19, 4 (1994), 245-248.
- ISMAIL, S.; LEVY, A.; TIKKANEN, H., et al. - **Lack of efficacy of phenytoin in children presenting with febrile status epilepticus.** *Am J Emerg Med.* 30, 9 (2012), 2000-2004.
- JOHANNESSEN LANDMARK, C.; PATSALOS, P. N. - **Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs.** *Expert Rev Neurother.* 10, 1 (2010), 119-140.
- JOHANNESSEN, S. I.; LANDMARK, C. J. - **Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy.** *Expert Rev Neurother.* 8, 6 (2008), 929-939.
- JOHANNESSEN, S. I.; LANDMARK, C. J. - **Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications.** *Curr Neuropharmacol.* 8, 3 (2010), 254-267.
- JOHANNESSEN, S. I.; TOMSON, T. - **Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed?** *Clin Pharmacokinet.* 45, 11 (2006), 1061-1075.
- KEARNS, G. L.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; ALANDER, S. W., et al. - **Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children.** *N Engl J Med.* 349, 12 (2003), 1157-1167.
- KELLEY, S. A.; HARTMAN, A. L. - **Metabolic treatments for intractable epilepsy.** *Semin Pediatr Neurol.* 18, 3 (2011), 179-185.
- KERRICK, J. M.; WOLFF, D. L.; GRAVES, N. M. - **Predicting unbound phenytoin concentrations in patients receiving valproic acid: a comparison of two prediction methods.** *Ann Pharmacother.* 29, 5 (1995), 470-474.
- KLOTZ, U. - **The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications.** *Clin Pharmacokinet.* 46, 4 (2007), 271-279.
- KOREN, G. - **Therapeutic drug monitoring principles in the neonate.** *National Academy of Clinical Biochemistry.* *Clin Chem.* 43, 1 (1997), 222-227.
- KORISTKOVA, B.; BERGMAN, U.; GRUNDMANN, M., et al. - **Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs: a comparison between a Czech and a Swedish University Hospital.** *Ther Drug Monit.* 28, 5 (2006), 594-598.
- KOZER, E.; PARVEZ, S.; MINASSIAN, B. A., et al. - **How high can we go with phenytoin?** *Ther Drug Monit.* 24, 3 (2002), 386-389.
- KRAHL, S. E. - **Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms.** *Surg Neurol Int.* 3, Suppl 1 (2012), S47-52.
- KRAHL, S. E.; CLARK, K. B. - **Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms.** *Surg Neurol Int.* 3, Suppl 4 (2012), S255-259.

- KRASOWSKI, M. D.; PENROD, L. E. - **Clinical decision support of therapeutic drug monitoring of phenytoin: measured versus adjusted phenytoin plasma concentrations.** BMC Med Inform Decis Mak. 12, (2012), 7.
- LEBLANC, P.-P.- **Farmacocinética não linear e não estacionária.** In: Tratado de biofarmácia e farmacocinética. Lisboa: Instituto Piaget, 1997. 972-771-143-X, 251-258.
- LEE, F. X.; KONG, S. T.; CHAN, D. W., et al. - **Developing a nomogram for dose individualization of phenytoin in Asian pediatric patients derived from population pharmacokinetic modeling of saturable pharmacokinetic profiles of the drug.** Ther Drug Monit. 35, 1 (2013), 54-62.
- LEVY, R. H.; RAGUENEAU-MAJLESSI, I.; GARNETT, W. R., et al. - **Lack of a clinically significant effect of zonisamide on phenytoin steady-state pharmacokinetics in patients with epilepsy.** J Clin Pharmacol. 44, 11 (2004), 1230-1234.
- LEWIS, D. P.; VAN DYKE, D. C.; WILLHITE, L. A., et al. - **Phenytoin-folic acid interaction.** Ann Pharmacother. 29, 7-8 (1995), 726-735.
- LODDENKEMPER, T.; GOODKIN, H. P. - **Treatment of pediatric status epilepticus.** Curr Treat Options Neurol. 13, 6 (2011), 560-573.
- LORING, D. W.; MEADOR, K. J. - **Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children.** Neurology. 62, 6 (2004), 872-877.
- LOUGHNAN, P. M.; GREENWALD, A.; PURTON, W. W., et al. - **Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant.** Arch Dis Child. 52, 4 (1977), 302-309.
- MANTEGAZZA, M.; CATTERALL, W. A.- **Voltage-Gated Na⁺ Channels: Structure, Function, and Pathophysiology.** In: J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen and A. V. Delgado-Escueta. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Bethesda (MD): 2012.
- MAURO, L. S.; MAURO, V. F.; BACHMANN, K. A., et al. - **Accuracy of two equations in determining normalized phenytoin concentrations.** DICP. 23, 1 (1989), 64-68.
- MAY, T. W.; RAMBECK, B.; NOTHBAUM, N. - **Nomogram for the prediction of unbound phenytoin concentrations in patients on a combined treatment of phenytoin and valproic acid.** Eur Neurol. 31, 1 (1991), 57-60.
- MCNAMARA, J. O.- **Drugs effective in the therapy of the epilepsies.** In: P. B. Molinoff and R. W. Ruddon. The pharmacological basis of therapeutics. 1996. 461-519.
- MISIEWICZ RUNYON, A.; SO, T. Y. - **The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy.** ISRN Pediatr. 2012, (2012), 263139.
- MLYNAREK, M. E.; PETERSON, E. L.; ZAROWITZ, B. J. - **Predicting unbound phenytoin concentrations in the critically ill neurosurgical patient.** Ann Pharmacother. 30, 3 (1996), 219-223.

- MOSHER, C. M.; TAI, G.; RETTIE, A. E. - **CYP2C9 amino acid residues influencing phenytoin turnover and metabolite regio- and stereochemistry.** J Pharmacol Exp Ther. 329, 3 (2009), 938-944.
- NATION, R. L.; EVANS, A. M.; MILNE, R. W. - **Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part I).** Clin Pharmacokinet. 18, 1 (1990), 37-60.
- NATION, R. L.; EVANS, A. M.; MILNE, R. W. - **Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part II).** Clin Pharmacokinet. 18, 2 (1990), 131-150.
- NEUROPEDIATRIA, S. P. D. - **Tratamento do estado de mal epiléptico em idade pediátrica.** Acta Pediatr Port. 38, 4 (2007), 163-168.
- OMS - **Epilepsy: the disorder.** 2005. [Acedido a 30 de Março de 2013]. Disponível na internet: http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy_atlas_introcion.pdf?ua=1
- OMS - **Epilepsy Fact sheet N° 999.** Outubro de 2012. [Acedido a 30 de Março de 2013]. Disponível na internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- PATIL, S. R.; KUMAR, L.; KOHLI, G., et al. - **Validated HPLC Method for Concurrent Determination of Antipyrine, Carbamazepine, Furosemide and Phenytoin and its Application in Assessment of Drug Permeability through Caco-2 Cell Monolayers.** Sci Pharm. 80, 1 (2012), 89-100.
- PATSALOS, P. N.; BERRY, D. J.; BOURGEOIS, B. F., et al. - **Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies.** Epilepsia. 49, 7 (2008), 1239-1276.
- PATSALOS, P. N.; FROSCHER, W.; PISANI, F., et al. - **The importance of drug interactions in epilepsy therapy.** Epilepsia. 43, 4 (2002), 365-385.
- PERUCCA, E. - **Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents?** Ther Drug Monit. 24, 1 (2002), 74-80.
- PERUCCA, E. - **Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages.** Ther Drug Monit. 27, 6 (2005), 714-717.
- PERUCCA, E. - **Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs.** Br J Clin Pharmacol. 61, 3 (2006), 246-255.
- PERUCCA, E.; CLOYD, J.; CRITCHLEY, D., et al. - **Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy.** Epilepsia. 49, 7 (2008), 1123-1141.
- PERUCCA, E.; DULAC, O.; SHORVON, S., et al. - **Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation.** CNS Drugs. 15, 8 (2001), 609-621.
- PERUCCA, E.; JOHANNESSEN, S. I. - **The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come?** Epileptic Disord. 5 Suppl 1, (2003), S17-26.

- PETERSON, G. M.; KHOO, B. H.; VON WITT, R. J. - **Clinical response in epilepsy in relation to total and free serum levels of phenytoin**. *Ther Drug Monit.* 13, 5 (1991), 415-419.
- PINHEIRO, A. E.; FERREIRA, R.; FERREIRA, G. C., et al. - **[Anticonvulsant hypersensitivity syndrome in children]**. *Acta Med Port.* 23, 4 (2010), 715-718.
- RAJ, D.; GULATI, S.; LODHA, R. - **Status epilepticus**. *Indian J Pediatr.* 78, 2 (2011), 219-226.
- RAMBECK, B.; BOENIGK, H. E.; DUNLOP, A., et al. - **Predicting phenytoin dose - a revised nomogram**. *Ther Drug Monit.* 1, 3 (1979), 325-333.
- RAMBECK, B.; WOLF, P. - **Lamotrigine clinical pharmacokinetics**. *Clin Pharmacokinet.* 25, 6 (1993), 433-443.
- RIMMER, E. M.; RICHENS, A. - **Interaction between vigabatrin and phenytoin**. *Br J Clin Pharmacol.* 27 Suppl 1, (1989), 27S-33S.
- RIVIELLO, J. J., JR.; ROE, E. J., JR.; SAPIN, J. I., et al. - **Timing of maintenance phenytoin therapy after intravenous loading dose**. *Pediatr Neurol.* 7, 4 (1991), 262-265.
- ROBERTSON, K.; VON STEMPEL, C. B.; ARNOLD, I. - **When less is more: a case of phenytoin toxicity**. *BMJ Case Rep.* 2013, (2013).
- ROCHA, M. J.; ALMEIDA, A. M.; AFONSO, E., et al. - **[Monitoring serum levels of gentamicin in neonates]**. *Acta Med Port.* 16, 6 (2003), 389-394.
- ROGAWSKI, M. A. - **Principles of antiepileptic drug action**. In: R. H. M. R.H. Levy, B.S. Meldrum and E. Perucca. *Antiepileptic drugs*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 3-22.
- ROGAWSKI, M. A.; LOSCHER, W. - **The neurobiology of antiepileptic drugs**. *Nat Rev Neurosci.* 5, 7 (2004), 553-564.
- ROGAWSKI, M. A.; LOSCHER, W. - **The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions**. *Nat Med.* 10, 7 (2004), 685-692.
- SACHDEO, R. C.; SACHDEO, S. K.; LEVY, R. H., et al. - **Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients**. *Epilepsia.* 43, 7 (2002), 691-696.
- SALIH, M. R.; BAHARI, M. B.; ABD, A. Y. - **Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients**. *Nutr J.* 9, (2010), 71.
- SARUWATARI, J.; ISHITSU, T.; NAKAGAWA, K. - **Update on the Genetic Polymorphisms of Drug-Metabolizing Enzymes in Antiepileptic Drug Therapy**. *Pharmaceuticals.* 3, 8 (2010), 2709-2732.
- SCHARFMAN, H. E. - **The neurobiology of epilepsy**. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 7, 4 (2007), 348-354.

- SCHEINFELD, N. - **Impact of phenytoin therapy on the skin and skin disease.** Expert Opin Drug Saf. 3, 6 (2004), 655-665.
- SCHWARTZ, G. J.; GAUTHIER, B. - **A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys.** J Pediatr. 106, 3 (1985), 522-526.
- SELIGMANN, H.; POTASMAN, I.; WELLER, B., et al. - **Phenytoin-folic acid interaction: a lesson to be learned.** Clin Neuropharmacol. 22, 5 (1999), 268-272.
- SEYBERTH, H. W.; KAUFFMAN, R. E. - **Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology.** Handb Exp Pharmacol. 205, (2011), 3-49.
- SHAKYA, G.; MALLA, S.; SHAKYA, K. N., et al. - **Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs.** JNMA J Nepal Med Assoc. 47, 171 (2008), 94-97.
- SHEINER, L. B.; BEAL, S. L. - **Some suggestions for measuring predictive performance.** J Pharmacokinet Biopharm. 9, 4 (1981), 503-512.
- SHORVON, S. D. - **Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009.** Epilepsia. 50 Suppl 3, (2009), 93-130.
- SILLS, G.; BRODIE, M. - **Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide.** Epilepsia. 48, 3 (2007), 435-441.
- SINHA, Y.; CRANSWICK, N. E. - **How to use medicines in children: principles of paediatric clinical pharmacology.** J Paediatr Child Health. 43, 3 (2007), 107-111.
- SREENATH, T. G.; GUPTA, P.; SHARMA, K. K., et al. - **Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial.** Eur J Paediatr Neurol. 14, 2 (2010), 162-168.
- SUZUKI, Y.; MIMAKI, T.; COX, S., et al. - **Phenytoin age-dose-concentration relationship in children.** Ther Drug Monit. 16, 2 (1994), 145-150.
- SWADRON, S. P.; RUDIS, M. I.; AZIMIAN, K., et al. - **A comparison of phenytoin-loading techniques in the emergency department.** Acad Emerg Med. 11, 3 (2004), 244-252.
- TANGE, S. M.; GREY, V. L.; SENEAL, P. E. - **Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement.** J Clin Pharmacol. 34, 3 (1994), 200-214.
- TATE, S. K.; DEPONDT, C.; SISODIYA, S. M., et al. - **Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin.** Proc Natl Acad Sci U S A. 102, 15 (2005), 5507-5512.
- THORN, C. F.; WHIRL-CARRILLO, M.; LEEDER, J. S., et al. - **PharmGKB summary: phenytoin pathway.** Pharmacogenet Genomics. 22, 6 (2012), 466-470.
- TORBIC, H.; FORNI, A. A.; ANGER, K. E., et al. - **Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury.** Am J Health Syst Pharm. 70, 9 (2013), 759-766.

- VAN DE VRIE-HOEKSTRA, N. W.; DE VRIES, T. W.; VAN DEN BERG, P. B., et al. - **Antiepileptic drug utilization in children from 1997-2005—a study from the Netherlands.** Eur J Clin Pharmacol. 64, 10 (2008), 1013-1020.
- VAN DEN ANKER, J. N.; SCHWAB, M.; KEARNS, G. L. - **Developmental pharmacokinetics.** Handb Exp Pharmacol. 205, (2011), 51-75.
- VON WINCKELMANN, S. L.; SPRIET, I.; WILLEMS, L. - **Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients.** Pharmacotherapy. 28, 11 (2008), 1391-1400.
- WALSON, P. D. - **Role of therapeutic drug monitoring (TDM) in pediatric anti-convulsant drug dosing.** Brain Dev. 16, 1 (1994), 23-26.
- WANG, B.; WANG, J.; HUANG, S. Q., et al. - **Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance.** Curr Drug Metab. 10, 7 (2009), 781-834.
- WINTER, M.- **Phenytoin.** In: Basic Clinical Pharmacokinetics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 9780781779036,
- WOLF, G. K.; MCCLAIN, C. D.; ZURAKOWSKI, D., et al. - **Total phenytoin concentrations do not accurately predict free phenytoin concentrations in critically ill children.** Pediatr Crit Care Med. 7, 5 (2006), 434-439; quiz 440.
- ZAFAR, S. N.; KHAN, A. A.; GHOURI, A. A., et al. - **Phenytoin versus Levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury - a meta analysis.** BMC Neurol. 12, (2012), 30.
- ZHAO, W.; JACQZ-AIGRAIN, E. - **Principles of therapeutic drug monitoring.** Handb Exp Pharmacol. 205, (2011), 77-90.

ANEXO I

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CINÉTICO DA FENITOÍNA EM PEDIATRIA – RECOLHA DE DADOS

Dados do doente

Nº atribuído: _____

Género: ___ Masculino ___ Feminino

Idade (anos): _____

Peso (kg): _____

Estatura (cm): _____

Situação clínica: _____

Dados farmacoterapêuticos (administrações de fenitoína):

Dose (mg): _____

Via de administração: ___ oral ___ IV Tempo de perfusão (se IV)(horas): _____

Data e hora da 1ª toma: _____ Nº total de tomas: _____

Dados bioquímicos (fenitoínemias):

Data e hora: _____ Concentração (mg/L): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/L): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/L): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/L): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/L): _____

Dados bioquímicos (albuminémias):

Data e hora: _____ Concentração (g/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (g/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (g/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (g/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (g/dL): _____

Dados bioquímicos (creatininémias):

Data e hora: _____ Concentração (mg/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/dL): _____

Data e hora: _____ Concentração (mg/dL): _____

Terapêutica concomitante relevante:

Outros dados relevantes:
