

# Índice

## Parte 1 - Bases para a terapêutica com fármacos antiepilépticos

<b>Classificando as crises epilépticas para a programação terapêutica.....</b>	<b>19</b>
Classificação das Crises Epilépticas (1981) .....	20
Classificação das Síndromes Epilépticas (1989).....	23
Classificação das crises epilépticas e epilepsias (2001).....	25
Classificação das crises epilépticas e epilepsias (2010).....	27
Relatório da Comissão de Classificação da ILAE sobre classificação e terminologia das epilepsias (2013) .....	32
<b>Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos .....</b>	<b>35</b>
Farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica .....	35
Farmacocinética: absorção, distribuição e eliminação .....	35
Conceito de biodisponibilidade - Área sob a curva .....	35
Distribuição - Conceito de volume de distribuição.....	38
Importância de conhecer o volume de distribuição dos agentes antiepilépticos .....	38
Ligação a proteínas plasmáticas .....	39
Eliminação - Depuração renal .....	39
Implicações do conceito de meia-vida de eliminação .....	39
Biotransformação .....	40
Arenos óxidos e “síndrome da hipersensibilidade a anticonvulsivantes” e malformações fetais .....	41
Indução enzimática.....	43
Inibição enzimática.....	44
Farmacocinéticas linear e não linear .....	44
Tolerância .....	44
Toxicidade.....	45
Metabolismo dos fármacos antiepilépticos ao longo da vida .....	45
Níveis séricos - Conceito de faixa terapêutica .....	46
Momento para a coleta das amostras .....	48
<b>Evolução da terapêutica medicamentosa das epilepsias .....</b>	<b>51</b>

## Parte 2 - O período empírico. Os fármacos antiepilépticos tradicionais

<b>Fenobarbital. Um fármaco efetivo mais de um século após sua descoberta .....</b>	<b>59</b>
Mecanismo de ação .....	59
Dados farmacocinéticos .....	60
Interações medicamentosas .....	60
Eficácia .....	60
Tolerabilidade .....	61
Teratogenicidade .....	62
Retirada de fenobarbital .....	63

Única ingesta .....	63
Indicações de fenobarbital .....	63
Custo.....	63

## **Fenitoína. Explorando a estrutura molecular**

### **dos barbitúricos..... 65**

Estrutura química .....	65
Mecanismos de ação.....	66
Uso clínico.....	66
Farmacocinética.....	68
Interações medicamentosas .....	68
Efeitos adversos .....	70
Efeitos relacionados à dose.....	70
Efeitos relacionados à administração .....	70
Reações idiossincrásicas.....	70
Efeitos tardios ou efeitos adversos crônicos.....	70
Reações hematológicas e deficiência de folato .....	71
Distúrbios endocrinológicos.....	71
Distúrbios imunológicos .....	71
Atrofia cerebelar.....	71
Efeitos sobre a atividade elétrica cerebral .....	72
Uso em mulheres.....	72
Fosfenitoína.....	72

### **Carbamazepina. O desenvolvimento a partir dos psicotrópicos ..... 75**

Estrutura química .....	75
Mecanismo de ação .....	75
Absorção e via de administração.....	76
Distribuição em vários tecidos .....	76
Metabólito ativo .....	76
Metabolismo e excreção .....	76
Eliminação (meia-vida).....	77
Depuração plasmática .....	77
Interação de fármacos.....	77
Espectro de atividade e indicações primárias .....	78
Dose e frequência .....	78
Preparação usual .....	79
Outras formulações.....	79
Monitoração de níveis séricos e concentrações terapêuticas .....	79
Reações adversas importantes.....	79

### **Valproato. O amplo espectro de um solvente ..... 81**

Estrutura química .....	81
Mecanismos de ação.....	81

Uso clínico.....	83
Formas de administração.....	84
Distribuição .....	86
Metabolismo .....	86
Dosagem de níveis séricos .....	87
Interações medicamentosas .....	88
Efeitos adversos .....	90
Efeitos relacionados à dose .....	90
Reações idiossincrásicas.....	93

### **Benzodiazepínicos. A importância no tratamento agudo de crises epilépticas..... 97**

Estrutura química .....	97
Mecanismos de ação.....	97
Efeitos em modelos animais .....	99
Efeitos em seres humanos.....	99
Farmacocinética e formas de administração .....	99
Dosificação de níveis plasmáticos .....	100
Interações farmacológicas .....	100
Tolerabilidade .....	102
Tolerância .....	103
Uso clínico.....	103
Situações especiais .....	105

## **Parte 3 - Explorando os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos**

### **O desenvolvimento de novas estruturas moleculares .....111**

Pontos de atuação.....	113
Neurotrofinas, adenosina e NPY - Anticonvulsivantes endógenos? .....	113
Via de sinalização celular - Novos alvos intracelulares? .....	115
Ácido gama-aminobutírico e glutamato - Objetos de ação dos anticonvulsivantes exógenos .....	115
Bloqueio de canais de sódio e cálcio explica tudo? .....	117

### **Os fármacos antiepilépticos desenvolvidos a partir de modificações moleculares de compostos com reconhecida eficácia**

#### **Oxcarbazepina. Grandes diferenças após pequena alteração molecular. ....121**

Mecanismos de ação.....	122
Farmacocinética.....	122
Monoterapia.....	123
Politerapia .....	124
Tolerabilidade .....	124
Outros potenciais efeitos adversos .....	125
Uso clínico.....	125

## Parte 4 - Os fármacos antiepilépticos com novas estruturas moleculares

<b>Lamotrigina. A ação estendida de um bloqueador de canais.....</b>	<b>131</b>
Estrutura química .....	131
Mecanismos de ação.....	131
Farmacocinética.....	132
Interação medicamentosa .....	133
Uso clínico.....	134
Exacerbação de crises.....	138
Formas de administração.....	139
Dosagem de níveis séricos .....	139
<b>Vigabatrina. Potencialização gabaérgica mediante inibição enzimática irreversível .....</b>	<b>143</b>
Estrutura química .....	143
Mecanismos de ação.....	143
Uso clínico.....	144
Níveis séricos .....	146
Farmacocinética.....	147
Interações medicamentosas .....	147
Efeitos adversos .....	147
<b>Topiramato. Os múltiplos mecanismos de ação de um derivado sulfamato.....</b>	<b>151</b>
Farmacologia .....	151
Mecanismos de ação.....	151
Farmacocinética.....	152
Interação medicamentosa .....	152
Eficácia clínica.....	153
Epilepsia de início recente.....	157
Estado de mal epiléptico.....	159
Segurança e tolerabilidade .....	160
Conduta ante os efeitos adversos.....	163
Outras indicações.....	163
Apresentações e doses.....	163
Prevenção da epilepsia em populações de risco .....	164
<b>Gabapentina. Uma molécula não metabolizada.....</b>	<b>171</b>
Estrutura química .....	171
Mecanismo de ação .....	171
Ação em modelos animais .....	172
Uso clínico.....	173
Farmacocinética.....	173
Formas de administração.....	174
Efeitos adversos .....	175
Carcinogênese e mutagênese .....	175
Teratogenicidade .....	176
Reprodução.....	176

**Pregabalina. Sucedendo a gabapentina com maior eficácia em crises parciais .....179**

Mecanismos de ação.....	179
Ação em modelos animais.....	180
Farmacocinética.....	180
Eficácia.....	181
Metodologia.....	181
Resultados.....	182
Efeitos adversos.....	184
Vantagens.....	185
Indicações.....	185
Posologia.....	185
Precauções.....	185

**Lacosamida. Um bloqueador de canal de sódio com perfil farmacocinético próximo ao ideal ....189**

Estrutura química.....	189
Mecanismos de ação.....	189
Indicações.....	190
Apresentações.....	190
Doses.....	190
Ampolas.....	191
Doses em pacientes com insuficiência renal.....	191
Doses em pacientes com insuficiência hepática.....	191
Farmacocinética.....	191
Interações medicamentosas.....	191
Efeitos secundários.....	191
Precauções.....	192

**Levetiracetam. Perfil farmacocinético próximo ao ideal em um fármaco de amplo espectro. ....193**

Farmacologia.....	193
Farmacocinética.....	194
Interações farmacodinâmicas.....	195
Indicações.....	195
Doses e administração.....	195
Efeitos adversos.....	196
Fatores positivos a considerar.....	197
Usos promissores (não autorizados) em situações especiais e síndromes específicas.....	198

**Parte 5 - A eficácia em algumas situações**

**Dietas cetogênicas e outras alternativas terapêuticas .....207**

Dietas cetogênicas.....	207
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).....	214
Imunoglobulinas.....	216
Piridoxina (vitamina B6).....	218
Sultiame.....	221
Acetazolamida.....	223
Brometos.....	226
Piracetam.....	229

## Parte 6 - A programação terapêutica

<b>Quando iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos?.....</b>	<b>235</b>
Tratamento da primeira crise não provocada: diferenças regionais .....	235
Aspectos que influenciam a decisão de iniciar o tratamento .....	236
Não existem evidências de que crises “atraiam” crises!.....	237
Recorrência após a primeira crise em crianças .....	237
Recorrência em crianças.....	238
Fármacos antiepilépticos modificam a recorrência em crianças? .....	238
Risco de recorrência após a primeira crise .....	238
Risco associado a fármacos antiepilépticos .....	239
Critérios para iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos.....	239
<b>Estratégias medicamentosas nas epilepsias parciais: papel dos diagnósticos sindrômico e subsindrômico .....</b>	<b>241</b>
Epidemiologia do controle das crises epiléticas nas epilepsias parciais .....	243
Desencadeantes de crises: conhecidos e desconhecidos, evitáveis e inevitáveis.....	244
Princípios básicos de farmacocinética para o uso adequado de fármacos antiepilépticos e planejamento da dosagem .....	246
Níveis séricos: quando solicitar e como interpretar?.....	247
Conduta prática das epilepsias parciais .....	248
Quando mesmo assim as crises persistem refratárias ao tratamento medicamentoso .....	250
<b>Quando interromper o tratamento .....</b>	<b>253</b>
Questões pungentes e respostas disponíveis.....	253
<b>O tratamento em condições especiais.....</b>	<b>267</b>
Uso de fármacos antiepilépticos na gestação e lactação .....	267
Anticoncepcionais e fármacos antiepilépticos .....	270
Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência renal .....	270
Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência hepática .....	271
Uso de fármacos antiepilépticos em indivíduos idosos .....	271
<b>Epilepsias refratárias .....</b>	<b>275</b>
O que é epilepsia refratária?.....	275
Quantos pacientes têm epilepsia refratária? .....	276
Quais são as epilepsias refratárias? .....	277
O que é pseudorefratariedade? .....	278
Qual é a história natural das epilepsias refratárias?.....	279
Mecanismos envolvidos na refratariedade .....	280
Alteração dos sítios de ação dos fármacos antiepilépticos.....	280
Proteínas transportadoras de múltiplos fármacos antiepilépticos.....	281
Outras hipóteses .....	283