

## **Grupo II**

### **2.6. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS FORMULÁRIO NACIONAL MEDICAMENTOS**

#### **1. FÁRMACOS INCLUÍDOS**

##### **LISTA DE ANTIEPILÉPTICOS APROVADOS EM PORTUGAL E COM AVALIAÇÃO DE COMPARTICIPAÇÃO INCLUÍDA**

Ác. Valproico; Carbamazepina; Clonazepam; Eslicarbazepina; Etossuximida(importação); Fenitoína; Fenobarbital; Gabapentina; Lacosamida; Lamotrigina; Levetiracetam; Oxcarbazepina; Pregabalina; Rufinamida; Tiagabina; Topiramato; Vigabatrina; Zonisamida

#### **2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS**

Princípios e critérios utilizados – O grupo de trabalho seguiu as normas internacionais publicadas na literatura – NICE 2012, ILAE ( International League against Epilepsy),- o British National Formulary para Adultos e Crianças de 2013/2014 e 2014/2015 respectivamente, artigos de revisão e opinião de peritos nacionais e internacionais.

- 3.** Não foram incluídos fármacos como o Diazepam e Midazolam de uso quase exclusivo no tratamento do estado de mal epilético; Acetazolamida (de uso exclusivo nas crises perimenstruais)- a reconsiderar, se pertinente.

## **Fármacos incluídos e alternativas terapêuticas para o tratamento das epilepsias**

### **Introdução**

A decisão sobre quando começar o tratamento com um antiepiléptico (AE) e a escolha da medicação dependem da frequência e do tipo de crises, da sintomatologia neurológica, do tipo de síndrome e da vontade do doente e/ou dos cuidadores. Para a maioria das pessoas, a epilepsia é controlada com um único antiepiléptico.

O objectivo do tratamento é prevenir a ocorrência de crises, mantendo uma dose efectiva de 1 ou mais fármacos antiepilépticos. É essencial o ajuste adequado das doses, começando com baixas doses e aumentando gradualmente até ao controle das crises ou ao aparecimento de efeitos adversos não significativos.

A escolha de um AE deve ter em consideração: o tipo de crise; o síndrome epilético; a medicação concomitante; comorbilidades; idade e sexo. Aspectos particulares como gravidez, amamentação (*pediatria e idoso*) devem ser igualmente equacionadas (ver adiante).

A frequência das tomas é geralmente determinada pela vida média plasmática do fármaco e deve ser mantida tão baixa quanto possível para garantir a adesão ao regime prescrito. A maioria dos AE, quando usados na dose habitual, são tomados duas vezes ao dia. A Lamotrigina, Fenobarbital e Fenitoína, que têm vidas médias superiores, podem ser prescritas uma vez ao dia, ao deitar. No entanto, em doses maiores, alguns AE podem ter que ser administrados mais frequentemente para evitar efeitos adversos associados a picos elevados de concentração plasmática do fármaco. As crianças metabolizam alguns AE mais rapidamente que os adultos e portanto podem necessitar de doses mais elevadas e mais frequentes, proporcionalmente ao seu peso.

### **Como medicar**

Quando a monoterapia com AE de 1ª linha falha, deve tentar-se a monoterapia com um 2º fármaco, após verificação/confirmação do diagnóstico de epilepsia. A mudança de AE deve ser cautelosa, com redução progressiva do 1º fármaco até à sua suspensão, apenas quando o novo regime terapêutico foi instituído. A terapêutica combinada de dois ou mais AE pode ser necessária, mas o uso corrente de mais que um AE aumenta o risco de efeitos adversos e de interacções medicamentosas. Se a terapêutica combinada não trazer benefícios acrescidos, deve adoptar-se o regime terapêutico (monoterapia ou terapia combinada) que demonstrou o melhor equilíbrio entre tolerabilidade e eficácia.

### **Interacções medicamentosas**

As interacções entre AE são complexas e podem aumentar a toxicidade sem o correspondente aumento do efeito antiepiléptico. As interacções são habitualmente causadas por indução ou

ANTI-EPILEPTICO			PRINCIPAIS INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS												
	PHT	CBZ	VPA	LTG	TPM	OXC (**)	ZNS	ESL	CLN	CLB	TGB	ETX	PRI	PB	RFM
PHT		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓		↓↓	↓	↑↑	↑↑	↓
CBZ	↓↓ (*)		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↑	↓
VPA	↑↑ (*)	↑↑ (**)		↑↑		↓						↑	↑↑	↑↑	↑
LTG		↑ (**)													
TPM	↑														
OXC	↑	↓ (***)											↑↑	↑↑	
ESL	↑↑														
VGB	↓↓														
ETX	↑														
PRI	↓↓ (*)		↓↓	↓↓	↓	↓↓ (**)	↓↓		↓↓		↓↓	↓			↓
PB	↓↓ (*)		↓↓	↓↓	↓	↓↓ (**)	↓↓		↓↓		↓↓	↓			↓
RFM	↑	↓													

inibição enzimática a nível hepático; as devidas às alterações de ligação às proteínas plasmáticas são menos problemáticas. As interações são muito variáveis e imprevisíveis.

**Tabela 1.** Interações mais significativas e que podem implicar ajuste de dose

PHT – fenitoína; CBZ- carbamazepina; PB- fenobarbital; PRI- primidona; VPA- valproato de sódio; LTG- lamotrigina; RFM- rufinamida; CLB-clobazam; CLN-clonazepam; OXC-oxcarbazepina; ESL- eslicarbazepina; ZNS-zonisamida; TPM-topiramato; LEV-levetiracetam; LCM- lacosamida; TGB-tiagabina; GBP- gabapentina; PGB-pregabalina; ETX-etosuximida; VGB-vigabatrina

↓↓ - frequentemente diminui a concentração plasmática; ↓- por vezes diminui a concentração plasmática

(\*)- pode ↑ a concentração plasmática; (\*\*)- metabolito activo; (\*\*\*)-pode ↑ a concentração plasmática do metabolito activo da CBZ

## Substituição

Fármacos anti-epilépticos, genéricos e substituição - Os fármacos anti-epilépticos variam consideravelmente nas suas características, o que influencia o risco de se alternar entre os produtos de diferentes fabricantes. Da análise dos relatos de perda de controlo de crises e / ou agravamento dos efeitos colaterais ocorridos na sequência de substituição de AE originais por genéricos ou entre produtos de diversos fabricantes, a literatura internacional considera que aqueles poderiam ser explicados pelo acaso, não sendo no entanto de excluir um papel causal decorrente da mudança. Algumas orientações existem para ajudar a minimizar os riscos de substituição. A divisão dos AE em 3 categorias de risco pode orientar o clínico na prescrição. Se for considerado desejável para um doente a manutenção de um produto de um fabricante específico, este deve ser prescrito especificando um nome de marca ou usando o nome do medicamento genérico e nome do fabricante. Os farmacêuticos devem assegurar a continuidade da oferta de um determinado produto, quando a prescrição o especifica. Se o produto prescrito não estiver disponível, pode ser necessária a dispensa de um produto de um outro fabricante para garantir a continuidade do tratamento com esse AE. Tais casos devem ser discutidos e haver concordância com o prescritor e com o doente (ou responsável).

ANTI-EPILÉPTICO	PRINCÍPIOS GERAIS DE SUBSTITUIÇÃO									OBSERVAÇÕES
<b>Categoria 1</b>	PHT	CBZ	PB	PRI						Manter AE específico, em curso
<b>Categoria 2</b>	VPA	LTG	RFM	CLB	CLN	OXC	ESL	ZNS	TPM	Como 1, mas podendo depender da clínica, consulta com o doente, histórico de crises e do tratamento
<b>Categoria 3</b>	LEV	LCM	TGB	GBP	PGB	ETX	VGB			Substituição possível, excepto se ansiedade do paciente em relação à mudança e risco de confusão ou erros de dosagem, causados pela mudança

**Tabela 2.** PHT – fenitoína; CBZ- carbamazepina; PB- fenobarbital; PRI- primidona; VPA- valproato de sódio; LTG- lamotrigina; RFM- rufinamida; CLB-clobazam; CLN-clonazepam; OXC- oxcarbazepina; ESL- eslicarbazepina; ZNS-zonisamida; TPM-topiramato; LEV-levetiracetam; LCM- lacosamida; TGB-tiagabina; GBP- gabapentina; PGB-pregabalina; ETX-etosuximida; VGB- vigabatrina

## **Suspensão**

Os AE devem ser retirados sob supervisão de especialista. Deve ser evitada a suspensão abrupta, particularmente de barbitúricos e benzodiazepinas, porque podem precipitar crises graves. A redução da dose deve ser gradual ao longo de pelo menos 2/3 meses através da redução da dose diária de 10-25% em intervalos de 1-2 semanas; no caso dos barbitúricos, a redução pode ir até aos 6 meses. A decisão para retirar os fármacos AE, num doente sem crises, é por vezes difícil e depende das circunstâncias individuais. Mesmo nos doentes livres de crises há anos, o risco de recorrência de crises após a suspensão do fármaco é significativo e deve ser considerado. Em doentes sob terapia combinada, apenas um fármaco deve ser retirado de cada vez.

A monitorização de rotina das concentrações plasmáticas de fármacos anti-epiléticos geralmente não é justificada, porque as margens de concentração alvo são arbitrárias e variam muitas vezes entre os indivíduos. No entanto, as concentrações plasmáticas dos AE podem ser medidas em caso de agravamento de crises, suspeita de não cumprimento posológico, de toxicidade ou estado de mal epilético. Da mesma forma, a monitorização hematológica e bioquímica não deve ser realizada salvo se clinicamente indicado.

## **Síndrome de hipersensibilidade aos anti-epiléticos**

O síndrome de hipersensibilidade é uma doença rara, mas potencialmente fatal associado a alguns anti-epiléticos (carbamazepina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, a primidona e rufinamida); raramente a sensibilidade cruzada ocorre entre alguns destes fármacos. Outros anti-epiléticos (eslicarbazepina e zonisamida) têm um risco teórico. Os sintomas começam geralmente entre 1 a 8 semanas de exposição; febre, exantema e linfadenopatia são os mais comuns. Outros sinais sistémicos incluem disfunção hepática, hematológica, renal, pulmonar, vasculite e falência de múltiplos órgãos. Se ocorrerem sinais ou sintomas do síndrome de hipersensibilidade, o medicamento deve ser retirado imediatamente, o doente não deve ser exposto novamente ao(s) fármaco(s) e tratamento especializado deve ser instituído.

## **Condução**

As pessoas com epilepsia e mais de 18 anos podem conduzir veículos do Grupo 1 desde que tenham estado livres de crises por um ano ou sofrido uma crise epilética provocada por fator causal reconhecível cuja ocorrência seja pouco provável durante a condução ou sofrido uma primeira crise não provocada ou isolada, após um período de seis meses sem crises. Se sujeitas apenas a crises noturnas, devem ter tido um período de 1 ano sem crises durante o sono e sem crises em vigília ou ter um período de 2 anos sem crises durante o sono se ocorrerem crises em vigília.

É permitida a condução se ocorrerem crises sem consequência no estado de consciência e que não tenham causado incapacidade funcional e se este padrão de crises tiver ocorrido há, pelo menos um ano; porém, se ocorrer outra crise posterior, tem que decorrer um novo período de um ano sem crises.

Para os condutores de veículos do Grupo 2, há permissão de condução desde que estejam, há pelo menos dez anos sem crises e sem terapêutica específica, se apoiado em parecer de neurologista que ateste não existir qualquer patologia cerebral relevante e que confirme não existir atividade epilética em exame eletroencefalográfico ou caso tenha ocorrido uma primeira crise ou episódio isolado de perda de consciência, após cinco anos sem crises e sem terapêutica específica, confirmado por parecer de neurologista. Na sequência do episódio agudo deve ser feito exame neurológico e um eletroencefalograma (EEG).

Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir durante as mudanças de medicação ou a retirada de antiepiléticos e por 3 meses depois ou até o médico considerar a situação estabilizada. Se ocorrer uma crise devida à alteração ou redução de tratamento antiepilético, é proibido o exercício da condução durante seis meses a contar da interrupção ou alteração do tratamento, sendo porém aquele período reduzido a três meses se a terapêutica for reintroduzida. **Decreto-Lei n.º 138/2012, de 5 de julho**

### **Mulheres em idade fértil e gravidez**

As mulheres em idade fértil devem discutir com um especialista, o impacto da epilepsia e do seu tratamento sobre o resultado de gravidez. Há um aumento do risco de teratogenicidade associado com a utilização de fármacos anti-epiléticos (especialmente se forem utilizados durante o primeiro trimestre de gravidez e se o doente toma dois ou mais anti-epiléticos). O valproato de sódio está associado ao maior risco de malformações congénitas major e minor e a atraso de desenvolvimento. O valproato não deve ser prescrito a menos que não haja alternativa mais segura e só depois de uma discussão cuidadosa dos riscos; doses superiores a 1 g por dia estão associadas a aumento do risco de teratogenicidade. Há também um risco aumentado de teratogenicidade com fenitoína, primidona, fenobarbital, lamotrigina, e carbamazepina. O topiramato tem um risco acrescido de fenda palatina se tomado no 1º trimestre de gravidez. Não há provas suficientes para estabelecer o risco de teratogenicidade de outros fármacos anti-epiléticos. Os prescritores devem também considerar cuidadosamente a escolha de terapia anti-epilética em jovens pré-púberes que podem mais tarde engravidar. As mulheres em idade fértil que tomam anti-epiléticos devem ter aconselhamento sobre contraceção. Alguns fármacos anti-epiléticos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e a eficácia de alguns fármacos anti-epiléticos pode ser afectada por contraceptivos hormonais

As mulheres jovens que pretendem engravidar devem ser encaminhadas para um especialista para aconselhamento antes da concepção. Para algumas mulheres, a gravidade da crise ou o tipo de crise pode não representar uma séria ameaça e a retirada do fármaco pode ser considerada. A terapia pode ser retomada após o primeiro trimestre. Se o tratamento com anti-epiléticos deve continuar durante toda a gravidez, é preferível a monoterapia com o menor dose eficaz. Uma vez que uma gravidez não planeada é normalmente descoberta tarde demais para que sejam feitas alterações ao regime de tratamento; o risco de danos para a mãe e o feto pelas crises convulsivas supera o risco de continuação da terapia. A probabilidade de uma jovem que está a tomar anti-epiléticos ter um bebé sem malformações é de pelo menos 90%. É por isso importante que as mulheres não suspendam o tratamento por causa da preocupação com os danos ao feto. Para reduzir o risco de defeitos do tubo neural, a

suplementação de folato é aconselhada antes da concepção e ao longo do primeiro trimestre. A concentração de fármacos anti-epilépticos no plasma pode mudar durante a gravidez. As doses de fenitoína, carbamazepina e lamotrigina devem ser ajustadas em função da concentração de fármaco no plasma. A monitorização de outros fármacos anti-epilépticos deve ser cuidadosa durante a gravidez e após o nascimento e os ajustes feitos numa base clínica. Além disso, em doentes a tomar topiramato ou levetiracetam é recomendado a monitorização do crescimento fetal. As mulheres jovens que têm convulsões no segundo semestre de gravidez devem ser avaliadas para despiste de eclâmpsia antes que qualquer alteração seja feita ao tratamento antiepiléptico.

A injeção de vitamina K por rotina no nascimento minimiza o risco de hemorragia neonatal associada ao tratamento com anti-epilépticos. Os efeitos da abstinência no recém-nascido podem ocorrer com alguns anti-epilépticos, em especial os benzodiazepínicos e fenobarbital e podem levar vários dias a resolver.

### **Amamentação**

As mulheres jovens que tomam anti-epiléptico em monoterapia devem ser encorajadas a amamentar; se uma jovem está em terapia de combinação ou se existem outros fatores de risco, tais como nascimento prematuro, deve ser procurado aconselhamento especializado. Em todos os bebés devem ser monitorizadas a sêdação, dificuldades alimentares e evolução estado-ponderal e de desenvolvimento, bem como efeitos adversos associados ao fármaco anti-epiléptico, particularmente com os mais recentes. Se o anti-epiléptico é facilmente transferido para o leite materno, causando elevadas concentrações no soro (por exemplo, etossuximida, lamotrigina, e primidona), ou se o seu metabolismo é mais lento, (por exemplo, fenobarbital e lamotrigina), é aconselhada a monitorização da concentração sérica do fármaco no bebé. Na suspeita de reacções adversas; de toxicidade do sistema nervoso central pode ser necessário introduzir uma fórmula alimentar e limitar a exposição da criança ao fármaco através da amamentação ou mesmo suspendê-la completamente. A primidona, fenobarbital, e benzodiazepinas são os fármacos associados a um risco maior de sonolência em bebés amamentados. Os efeitos da abstinência podem ocorrer em recém-nascidos se a mãe pára de repente de amamentar, especialmente se estiver sob fenobarbital, primidona, ou lamotrigina.

### **Particularidades no idoso**

Os princípios gerais do tratamento das crises epilépticas e das epilepsias no idoso são semelhantes aos nos outros adultos. No entanto, alguns aspectos devem ser considerados.

Diferenças farmacocinéticas – A relação entre a dose do fármaco e o nível sérico pode ser mais variável no idoso do que no adulto jovem. A ligação às proteínas pode estar reduzida devido a menor concentração de albumina sérica no idoso. A clearance é frequentemente menor no idoso devido à reduzida capacidade hepática e menor taxa de filtração glomerular (TFG) e o volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis está geralmente aumentado. Por todas estas razões, a vida média da maioria dos fármacos está aumentada. A interação com outros fármacos tomados pelo idoso pode dificultar o seu manejo, quer pela competição na absorção, ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo hepático e clearance renal.

Diferenças farmacodinâmicas – Os idosos são mais sensíveis aos efeitos secundários neurológicos dos anti-epilépticos e doses menores são habitualmente suficientes para o controlo das crises, comparativamente com o adulto jovem. Ocorrem por vezes efeitos adversos dos fármacos menos habituais. Confusão, mal estar geral, alterações do comportamento afectivo ou perturbações motoras ou comportamentais incomuns podem ocorrer com estes fármacos no idoso. Assim, a “janela terapêutica” definida para o adulto jovem deve ser geralmente ajustada para valores mais baixos no idoso. A vigilância para efeitos secundários pouco habituais- neurológicos e metabólicos- deve ser mantida.

Efeitos secundários sistémicos - Os fármacos estabilizadores de membrana (exs: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina) comportam um maior risco de arritmia e hipotensão. Outros efeitos secundários compreendem a perda de massa óssea devido a fármacos indutores enzimáticos como a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona, com maior risco sobretudo para a mulher pós menopausa. A fenitoína e carbamazepina devem ser administradas com cautela a indivíduos com disfunção autonómica (ex: diabetes). A carbamazepina tem um efeito anticolinérgico e pode precipitar retenção urinária.

Adesão terapêutica – Este aspecto pode estar comprometido por alterações de memória, défice cognitivo ou estados confusionais. Nestas situações, a administração de fármacos deve ser supervisionada. A monoterapia e regimes posológicos simples são os mais indicados. Instruções claras escritas, etiquetagem e separação adequada dos fármacos (evitando frascos e blisters) e apoio por familiares, cuidadores ou profissionais especializados são determinantes na melhoria da adesão à terapêutica e diminuem o risco de erros de administração por excesso e por defeito.

Titulação e manutenção – Por todas estas razões, a terapia deve ser iniciada com doses inferiores às do adulto jovem. A função hepática e renal e a concentração das proteínas plasmáticas devem ser conhecidas antes do início da terapêutica. As combinações de fármacos devem ser evitadas sempre que possível e as vantagens da monoterapia sobre a politerapia são ainda maiores no idoso do que no adulto jovem.

### **Crises focais com ou sem generalização secundária**

A carbamazepina e a lamotrigina são os fármacos de escolha para as crises focais. Levetiracetam, oxcarbazepina e valproato de sódio podem ser considerados se aqueles forem inadequados. Estes fármacos também podem ser utilizados como tratamento adjuvante. Outras opções incluem adjuvantes como o clobazam, gabapentina e topiramato. Se o tratamento adjuvante é ineficaz ou não tolerado, deve ser consultado um epileptologista, que pode considerar eslicarbazepina, lacosamida, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, tiagabina, vigabatrina, e zonisamida.



## **Crises generalizadas**

Crises tónico-clónicas – Os fármacos de escolha são carbamazepina, lamotrigina e valproato de sódio. Medicamentos de segunda linha incluem clobazam, levetiracetam, oxcarbazepina e topiramato.

O fármaco de escolha em crianças é o valproato de sódio. Se o valproato de sódio for inadequado, em crianças com epilepsia generalizada estabelecida com crises tónico-clónicas apenas, a lamotrigina pode ser prescrita como a escolha de primeira linha. A carbamazepina ou oxcarbazepina podem também ser consideradas, mas podem exacerbar crises mioclónicas ou de ausência. O clobazam, lamotrigina, levetiracetam, valproato de sódio, ou topiramato podem ser usados como tratamento adjuvante se a monoterapia for ineficaz ou não tolerada.

Ausências - Etossuximida e valproato de sódio são os fármacos de escolha nas ausências típicas. A lamotrigina pode ser utilizada, se estes não são adequados, ineficazes ou não tolerados. O valproato de sódio é também altamente eficaz no tratamento das crises tónico-clónicas generalizadas que podem coexistir com crises de ausência na epilepsia primária idiopática generalizada. Uma combinação de valproato de sódio e de lamotrigina pode ser utilizada, se a monoterapia é ineficaz (ver interações e tabela 4 –lamotrigina-). Terapia de segunda linha inclui clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramato ou zonisamida que pode ser considerada por um epileptologista, em caso de falência do tratamento adjuvante. A carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiagabina e vigabatrina não são recomendados em crises de ausência ou síndromes.

Crises mioclónicas ocorrem numa variedade de síndromes e a resposta ao tratamento varia consideravelmente. O valproato de sódio é o fármaco de escolha; considerar levetiracetam ou topiramato se o valproato de sódio for impróprio ou ineficaz (em atenção o perfil menos favorável de efeitos colaterais do topiramato). Uma combinação de dois destes fármacos pode ser usado se a monoterapia for ineficaz ou mal tolerada. O valproato de sódio e o levetiracetam são eficazes no tratamento das crises tónico-clónico generalizadas que podem coexistir com as crises mioclónicas na epilepsia idiopática generalizada. Terapia de segunda linha inclui clobazam, clonazepam, piracetam ou zonisamida que devem ser prescritos sob a supervisão de um epileptologista. A carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiagabina, e vigabatrina não são recomendados para o tratamento de crises mioclónicas.

Ausências atípicas, crises atónicas e tónicas.- São crises habitualmente observadas na infância, em síndrome epilépticos específicos ou associadas a lesão cerebral ou a atraso mental. Podem ter fraca resposta aos fármacos habituais. O fármaco de escolha é o valproato de sódio; a lamotrigina pode ser considerada como tratamento adjuvante se o valproato de sódio é ineficaz ou não tolerado. Se o tratamento adjuvante falhar, um epileptologista deve considerar rufinamida ou topiramato. A carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina e vigabatrina não são recomendados nas crises atónicas ou tónicas

## Síndromes epilépticas

Os síndromes epilépticas são tipos específicos de epilepsia que se caracterizam de acordo com o tipo de crise, idade de início e características electroencefalográficas. Devem ser referenciados a consultas de epilepsia.

Espasmos infantis (Síndrome de West) - A vigabatrina é o fármaco de escolha para os espasmos infantis associados à esclerose tuberosa. Os corticosteróides, como a prednisona ou tetracosactido, são opções de segunda linha se a vigabatrina é ineficaz. Em espasmos de outras etiologias, a vigabatrina, prednisolona ou tetracosactido podem ser considerados como opções de primeira linha.

Síndrome de Dravet – O valproato de sódio ou topiramato são o tratamento de escolha. O clobazam ou estiripentol podem ser considerados como adjuvantes. A carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiagabina e vigabatrina não devem ser utilizados pois podem exacerbar as crises mioclónicas.

Síndrome de Lennox-Gastaut- O valproato de sódio é o fármaco de primeira linha para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut; a lamotrigina pode ser usada como tratamento adjuvante se o valproato de sódio for ineficaz ou não tolerado. A rufinamida e topiramato podem ser considerados. A carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, e vigabatrina não devem ser usados.

## **Crises neonatais**

As crises neonatais podem ocorrer antes do nascimento, mas são mais comuns até 24 horas após o nascimento. As crises em recém nascidos podem ocorrer como resultado de perturbações bioquímicas, erros inatos do metabolismo, hipoxia, encefalopatia isquémica, suspensão de fármacos anti-epilépticos, meningite, acidente vascular cerebral, hemorragia cerebral ou malformação ou icterícia grave (kernicterus). As convulsões causadas por desequilíbrio bioquímico ou por défice de piridoxina devem ser corrigidas por tratamento da causa subjacente. Convulsões causadas por suspensão do fármaco ao recém nascido, após a exposição intra-uterina, são tratadas com um regime de retirada gradual do fármaco. O fenobarbital pode ser usado para o controle de crises neonatais onde há um risco de recorrência; a fenitoína é uma alternativa. As benzodiazepinas, tais como o clonazepam e midazolam e paraldeído rectal podem também ser úteis no controle de convulsões neonatais agudas. A lidocaína pode ser usada se outros tratamentos não forem bem sucedidos; a lidocaína não deve ser administrado a recém-nascidos que receberam infusão da fenitoína devido ao risco de toxicidade cardíaca.

## **CARBAMAZEPINA**

Indicações – Crises focais e tónico-clónicas secundariamente generalizadas, crises tónico-clónicas primariamente generalizadas; nevralgia do trigémio; profilaxia da doença bipolar sem resposta ao lítio; adjuvante na abstinência aguda do álcool ; neuropatia diabética.

Cuidados - Doença cardíaca (doença coronária, Bloqueio AV com síncope, colapso circulatório); reações cutâneas; aconselhado teste para HLA-B \* 1502 em chineses Han ou indivíduos de origem tailandesa (evitar na presença de alelo HLA-B \* 1502 por risco de síndrome de Stevens Johnson); história de reações hematológicas a outros fármacos em que se recomenda hemograma e testes de função hepática e renal; pode exacerbar crises de ausência e crises mioclônicas; considerar suplementação de vitamina D em pacientes que estão imobilizados por muito tempo ou que têm exposição solar inadequada ou ingestão dietética de cálcio; susceptibilidade ao glaucoma de ângulo fechado; sensibilidade cruzada possível com oxcarbazepina e com fenitoína. Aos pacientes ou seus cuidadores deve ser dito como reconhecer sinais de distúrbios de sangue, fígado ou pele e aconselhados a procurar atendimento médico imediato se os sintomas como febre, erupção cutânea, úlceras na boca, equimose ou hemorragia ocorrerem. A carbamazepina deve ser retirada imediatamente em casos de disfunção hepática agravada ou doença hepática aguda. Leucopenia que é grave, progressiva, ou associada a sintomas clínicos exige suspensão do fármaco (se necessária sob uma alternativa adequada).

Contra-Indicações distúrbios da condução AV, história de depressão da medula óssea, porfiria aguda.

Posologia- consultar tabela 3

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **ACETATO DE ESLICARBAZEPINA**

Indicações – O acetato de eslicarbazepina está indicado no tratamento adjuvante em adultos (> 18 anos) com crises focais com ou sem generalização secundária

Cuidados - Evitar a suspensão abrupta; hiponatremia (monitorizar a concentração plasmática de sódio em doentes de risco e interromper o tratamento se ocorrer hiponatremia); prolongamento dos intervalos PR (evitar concomitante administração de medicamentos que prolongam o intervalo PR); idosos ; teste para o HLA-B \* 1502 em indivíduos de origem chinesa Han ou tailandesa (evitar a menos que não haja alternativa, por risco de síndrome de Stevens-Johnson)

Contraindicações - Bloqueio AV de segundo ou terceiro grau

Evitar na insuficiência hepática grave

Na insuficiência renal reduzir a dose inicial de 400 mg/d em dias alternados durante 2 semanas; em seguida, 400 mg uma vez por dia, se taxa de filtração glomerular (TFG) 30-60 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>, ajustando de acordo com resposta; evitar se TFG < 30 mL / minuto / 1,73m<sup>2</sup>

Posologia- consultar tabela 3

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **OXCARBAZEPINA**

Indicações - A oxcarbazepina está licenciada como monoterapia ou terapia adjuvante no tratamento de crises focais com ou generalização secundária. A oxcarbazepina não é recomendada nas crises tônicas, atônicas, ausência ou crises mioclônicas, devido ao risco de exacerbação das crises.

Cuidados Hipersensibilidade à carbamazepina (ver também Síndrome de Hipersensibilidade aos antiepilépticos); evitar a suspensão abrupta; hiponatremia (monitorizar a concentração plasmática de sódio em doentes de risco e interromper o tratamento se ocorrer hiponatremia); prolongamento dos intervalos PR (evitar concomitante administração de medicamentos que prolongam o intervalo PR); teste para o HLA-B \* 1502 em indivíduos de origem chinesa Han ou tailandesa (evitar a menos que não haja alternativa, por risco de síndrome de Stevens-Johnson); insuficiência cardíaca (monitorização do peso corporal), distúrbios da condução cardíaca; evitar na porfiria aguda.

Acautelar o uso na insuficiência hepática grave.

Na insuficiência renal, a dose inicial deve ser reduzida para metade se a TFG for inferior a 30 mL/ min / 1,73m<sup>2</sup>; aumentar de acordo com a resposta a intervalos de pelo menos 1 semana.

Posologia- consultar tabela 3; *Nota* Na terapia adjuvante, a dose concomitante de anti-epilépticos pode precisar de ser reduzida quando se usam altas doses de oxcarbazepina.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **ETOSSUXIMIDA**

Indicações – A etossuximida está indicada no tratamento de ausência típicas; pode também ser usado em ausência atípicas. É raramente usado em crises mioclônicas ou tônicas.

Cuidados - Evitar a suspensão abrupta; evitar na porfiria aguda

Acautelar o uso na insuficiência hepática e na insuficiência renal

Posologia- consultar tabela 3

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **GABAPENTINA E PREGABALINA**

A gabapentina e pregabalina são utilizados no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária. Estão também indicados no tratamento da dor neuropática e neuropatia diabética. A pregabalina está ainda indicada no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada.

## **GABAPENTINA**

Indicações - Monoterapia e tratamento adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária.

Cuidados - Evitar a suspensão abrupta; em idosos; diabéticos; história de doença psicótica; altas doses de solução oral em adolescentes e adultos com baixo peso corporal

Na insuficiência renal reduzir a dose de 0,6-1,8 g diariamente em 3 doses parciais, se a taxa de filtração glomerular (TFG) for de 50-80 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>; reduzir a dose de 300-900mg por dia em 3 doses divididas se TFG for de 30-50 mL / min / 1,73m<sup>2</sup>; reduzir a dose para 300 mg em dias alternados (até máx. 600 mg por dia) em 3 doses parciais, se a TFG for de 15-30 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>; reduzir a dose de 300mg em dias alternados (até máx.300 mg por dia) em 3 doses divididas, se TFG < 15 mL / min / 1,73m<sup>2</sup>

Posologia- consultar tabela 3

Para outras informações recomenda-se consulta de RCM.

## **PREGABALINA**

Indicações - Terapia adjuvante para crises focais com ou sem generalização secundária em maiores de 18 anos.

Cuidados - Evitar a suspensão abrupta, insuficiência cardíaca congestiva grave; condições que podem precipitar encefalopatia.

Na insuficiência renal inicialmente 75mg diariamente e max.300 mg por dia se TFG de 30-60 mL / min / 1,73m<sup>2</sup>; inicialmente 25-50mg diária e max. 150 mg por dia em 1-2 doses parciais, se TFG de 15-30 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>; inicialmente 25mg uma vez por dia e máximo de 75mg.

Posologia- consultar tabela 3

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **LACOSAMIDA**

Indicações- A lacosamida está indicada no tratamento adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária, em doentes com idade superior a 16 anos.

Cuidados - Risco de prolongamento do intervalo PR (incluindo problemas de condução cardíaca, doença cardíaca grave e uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo PR), em idosos.

Contra-indicações - Bloqueio AV de segundo ou terceiro grau

Precauções.- Titulação cautelosa na insuficiência hepática ligeira e moderada, particularmente se coexistência de insuficiência renal; na insuficiência renal leve a moderada, titular acima de 200mg com precaução; titular com precaução na insuficiência renal grave, max. 250mg por dia; consultar para titulação se TFG <30 mL / min / 1,73m<sup>2</sup>

Posologia- consultar tabela 4

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **LAMOTRIGINA**

Indicações - A lamotrigina é um anti-epiléptico usado no tratamento de crises focais e crises tónico-clónicas generalizadas primárias e secundárias. Está ainda indicada no tratamento de crises típicas de ausência na criança e nas crises associadas ao Síndrome de Lennox-Gastaut. A lamotrigina é utilizada quer em monoterapia quer em tratamento adjuvante com outros fármacos anti-epilépticos. Está indicada na prevenção dos episódios depressivos associados ao transtorno bipolar.

De realçar que o valproato aumenta a concentração plasmática da lamotrigina, enquanto que os anti-epilépticos indutores enzimáticos reduzem-na; portanto, é necessário cuidado na escolha adequada da dose inicial e subsequente titulação. Quando o potencial para interacção medicamentosa não é conhecido, o tratamento deve ser iniciado com doses menores, tais como as utilizadas na associação a valproato de sódio.

Cuidados - Acompanhar de perto e considerar a suspensão se erupção cutânea, febre, ou outras manifestações de síndrome de hipersensibilidade; evitar a suspensão abrupta a menos que ocorram reacções cutâneas graves ou crises mioclónicas; Doença de Parkinson pode ser exacerbada.

Reduzir a dose para metade se insuficiência hepática moderada e para 25% da dose se insuficiência hepática grave.

Na insuficiência renal pode haver acumulação do metabolito; considerar a redução da dose de manutenção.

Reacções cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica têm ocorrido (especialmente em crianças); a maioria das erupções ocorrem nas primeiras 8 semanas de tratamento. O rash é por vezes associado a síndrome de hipersensibilidade e é mais comum em doentes com história de alergia ou erupção associada a outros fármacos anti-epilépticos. Fatores associados ao aumento do risco de reacções cutâneas graves incluem o uso concomitante de valproato, dosagem inicial de lamotrigina superior à recomendada e escalada de dose mais rápida do que o recomendado.

Os doentes devem ser instruídos a consultar o seu médico imediatamente se ocorrer erupção ou surgirem sinais ou sintomas de síndrome de hipersensibilidade.

Posologia- consultar tabela 4

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM



Antiepiléptico	CBZ	ESL	OXC	ETX	PGB	GBP
<u>Indicações</u>	CF CTCSG CTCPG	Tratamento adjuvante de CF c/ ou s/ GS	CF c/ ou s/ GS	CA típicas e atípicas, CM CT (raramente)	Tratamento adjuvante de CF c/ ou s/ GS	CF c/ ou s/ GS
<u>Início</u>						
Criança	1mês-12 anos 2,5 mg / kg 2x/d 12-18 anos 100-200mg 1-2x/d	NA	6-18 anos, 8-10 mg / kg por dia em 2 tomas	1mes-6 anos, 5 mg / kg (max.250mg)/ divididas em 2 doses,  >6 anos igual ao adulto	NA	2-6 anos 10 mg/kg/d no dia 1, then to usual dose of 30-70 mg/kg daily in 3 divided doses  6-12 anos (terapia adjuvante apenas) inicialmente, 10 mg / kg (max. 300 mg) uma vez ao dia no dia 1
Adulto	100-200 mg 1-2x/d	400 mg 1x/d IR -400 mg/d em dias alternados durante 2 semanas	300mg 2x/d	500mg/d em divididas 2 doses	25mg 2x/d	300 mg uma vez ao dia no dia 1
Idoso	Reduzir a dose inicial do adulto					
<u>Titulação</u>						
Criança	1mês-12 anos 2,5-5 mg / kg a cada 3-7 dias se necessário 12-18 anos	NA	Aumento de acordo com a resposta, até 10 mg / kg /d, em intervalos semanais	1mes-6 anos Aumento a cada 5-7 dias até 20-40 mg / kg /d(max. 1 g/d), divididas em 2 doses	NA	2-6 anos 10 mg/kg 2x/d no dia 2; 10 mg/kg 3 x/d no dia 3, increased according to response 6-12 anos 10 mg / kg (max. 300 mg) duas vezes ao dia no dia 2, em seguida, 10 mg / kg (máx. 300 mg), 3 vezes / dia no dia 3;
Adulto	100-200 mg a cada 2 semanas até dose de manutenção	Após 1-2 semanas,800 mg 1x/d;  IR 400 mg/d 1x/d seTFG 30-60 ml/min /1,73m2; Evitar se TFG< 30 ml/minuto/1,73m2	Aumento de acordo com a resposta até 600 mg/d em intervalos semanais	Aumento de 250 mg a cada 5-7 dias	Aumento em intervalos de 7 dias em passos de 50mg/d a 300 mg /d em 2-3 doses divididas, aumentou ainda mais se necessário, após 7 dias até max. 600 mg/d em 2-3 doses divididas	300 mg 2x/d no dia 2, em seguida, 300 mg 3 x/d no dia 3 ou inicialmente 300 mg 3x/ d no dia 1; depois aumentar de acordo com a resposta em passos de 300 mg (em3 doses divididas a cada 2-3 dias)
<u>Manutenção</u>						
Criança	1mês-12 anos 5 mg / kg, 2-3 x/d; até 20 mg / kg /d 12-18 anos 200-400 mg 2-3x/d Até 1,8 g/d em doses divididas	NA	Em terapêutica adjuvante,aprox.até 30 mg / kg por dia máx.46 mg / kg por dia dividida em doses	20-40 mg / kg /d(max.1 g/d), divididas em 2 doses	NA	2-6 anos 30-70 mg/kg d dividida em 3 doses  6-12 anos 25-35 mg / kg /d em 3 doses divididas; máx.70 mg / kg /d em 3 doses divididas
Adulto	0,8-1,2 g/d em doses divididas Até 1,6-2 g/d, em doses divididas	800 mg 1x/d Até 1,2 mg/d	0,6-2,4 g /d em doses divididas	1-1,5 g/d, divididas em 2 doses; ocasionalmente até 2 g /d A dose diária total pode ser divididas em 3 doses	Máx. 600 mg/d em 2-3 doses divididas	0,9-3,6 g/d em 3 doses divididas (máx. 4,8 g diárias em 3 doses divididas)

**Tabela 3.** CBZ- carbamazepina; ESL- eslicarbazepina; OXC-oxcarbazepina ; ETX-etosuximida; PGB-pregabalina; GBP- gabapentina

CF-Crises focais; CTCSG-crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas; CTCPG-crises tônico-clônicas primariamente generalizadas; GS- generalização secundária; CA- crises de ausências; CM- crises mioclônicas; CT- crises tônicas NA- não aplicável; IR-insuficiência renal; TFG- taxa de filtração glomerular



Antiepiléptico	LCM	LTG	LEV	PB	PRM	PHT
<b><u>Indicações</u></b>	Tratamento adjuvante de CF c/ ou s/ GS	Monoterapia Tratamento adjuvante de CF c/ ou s/ GS CA típicas criança Sd LG	CF, CTCSG CTCPG CM	Todas as crises, excepto AT	Todas as crises, excepto AT	CF, CFCSG
<b><u>Início</u></b>  Criança	»16 anos <b>Regime I</b> Via oral ou perfusão intravenosa durante 15-60 minutos até 5 dias), 50 mg 2x/d  <b>Regime .alternativo</b> Dose de carga (pode ser usado sob supervisão médica quando é necessário atingir rapidamente concentrações plasmáticas terapêuticas), por via oral ou por infusão intravenosa ao longo de 15-60 minutos ( até 5 dias ) inicialmente 200 mg, seguido 12 horas mais tarde por uma dose de manutenção de 100 mg 2x/d	<b>Monoterapia</b>  »12 anos 25 mg/d durante 14 dias  <b>Terapia Adjuvante com valproato</b>  2-12 anos: 150 microgramas / Kg/d durante 14 dias (se peso < 13 kg, 2 mg em dias alternados nos primeiros 14 dias  »12 anos: 25mg em dias alternados durante 14 dias  <b>Terapia .Adjuvante (com indutores enzimáticos, sem valproato)</b>  2-12 anos: 600 microgramas / kg/d divididas em duas doses durante 14 dias  »12 anos: 50mg/d durante 14 dias  <b>Terapia .Adjuvante (sem indutores enzimáticos, sem valproato)</b>  2-12 anos: 300 microgramas / kg/d divididas em 1-2 doses por 14 dias  »12 anos: 25 mg/d durante 14 dias	1-6 meses – 7mg/Kg/d > 6 meses até peso <50Kg: 10 mg/kg/dia > 12 anos e peso >50Kg = adulto	Neonatos – 1-2mg/d 1 mês – 12 anos: 1 – 1,5mg/Kg/d 12 – 18 anos: 15mg/d	Até 9 anos: 125mg/dia à noite > 9 anos: igual aos adultos	1 mês – 12 anos: 1,5 - 2,5mg/Kg 12 anos – 18 anos: 75mg/d
Adulto		Igual à criança »12 anos	250mg/d	30mg/d	125mg/d à noite	150-300mg/d (1 ou 2 t) ou 3-4mg/Kg/d
Idoso			Mesma dose que o adulto	Reduzir a dose inicial do adulto	Mesma dose que o adulto	Mesma dose que o adulto

<p><b><u>Titulação</u></b></p> <p>Criança</p> <p>Adulto</p>	<p>»16 anos</p> <p>Aumento semanal para 50mg 2x/d de acordo com a resposta e tolerabilidade</p>	<p><b>Monoterapia</b></p> <p>»12 anos: Aumento para 50 mg 1x/d, durante mais 14 dias; em seguida, aumento máx. 100mg cada 7-14 dias</p> <p><b>Terapia .Adjuvante com valproato</b></p> <p>2-12 anos: 300 microgramas / kg/d durante mais 14 dias depois aumento max. 300 microgramas / kg a cada 7-14 dias</p> <p>»12 anos: 25mg/d por mais 14 dias, depois aumento para max. 50mg a cada 7-14 dias</p> <p><b>Terapia .Adjuvante (com indutores enzimáticos, sem valproato)</b></p> <p>2-12 anos: 1,2 mg / kg/d divididas em duas doses por mais 14 dias, dp aumento max. 1,2 mg / kg a cada 7-14 dias</p> <p>»12 anos: 50 mg 2x/d, durante mais 14 dias; depois aumento max.100mg cada 7-14 dias;</p> <p><b>Terapia .Adjuvante (sem indutores enzimáticos, sem valproato)</b></p> <p>2-12 anos: 600 microgramas / Kg/d divididas em 1-2 doses por mais 14 dias, depois aumento max. 600 microgramas / kg a cada 7-14 dias</p> <p>»12 anos: Aumento para 50 mg /d durante mais 14 dias; depois aumento max.100mg a cada 7-14 dias</p> <p>Igual à criança»12 anos</p>	<p>1-6 meses – 7mg/kg 2x/d, em cada 2 semanas</p>	<p>2mg/Kg por dia de acordo com necessidade</p>	<p>Até 9 anos: 125mg a cada 3 dias, de acordo com resposta &gt; 9 anos: Igual ao adulto</p>	
<p><b><u>Manutenção</u></b></p> <p>Criança</p> <p>Adulto</p>	<p>»16 anos</p> <p>100 mg 1x/d máx.200 mg 2x/d</p>	<p><b>Monoterapia</b></p> <p>»12 anos 100-200 mg /d em 1-2 doses divididas (até 500 mg/d( se for necessário)</p> <p><b>Terapia .Adjuvante com valproato</b></p> <p>2-12 anos: 1-5 mg / kg/d divididas em 1-2doses; máx. 200 mg/d</p> <p>»12 anos: 100-200 mg/d divididas em 1-2doses</p> <p><b>Terapia .Adjuvante (com indutores enzimáticos, sem valproato)</b></p>	<p>1-6 meses – máx. 21mg/Kg 2x/d</p> <p>Subir 250mg 2x/d em cada 2 semanas, de acordo com resposta; Máximo de 1,5g 2x/d Ajustar de acordo com TFG</p>	<p>1mes – 12 anos: 3-8mg/kg por dia Mais de 12 anos: 30-120mg/d</p> <p>60-180mg/d à noite Máximo 180mg/d</p>	<p>Até 2 anos: 250-500mg/d em 2 tomas 2 – 5 anos: 500-750mg/d em 2 tomas 5 – 9 anos: 750-1000mg/dia, em 2 tomas</p> <p>750-1500mg/d, em 2 tomas</p>	<p>12 anos – 18 anos: 75-150mg/d Máximo de 300mg/d (doses mais elevadas podem ser usadas, de acordo com os níveis séricos)</p> <p>200-450mg/d (doses mais elevadas podem ser usadas, de acordo com os níveis séricos)</p>

		2-12 anos: 5-15 mg / kg/d divididas em 1-2 doses; máx.400 mg por dia  »12 anos: 200-400 mg/d divididas em duas doses (até700 mg/d se necessário)  <b>Terapia .Adjuvante</b> <b>(sem indutores</b> <b>enzimáticos, sem</b> <b>valproato)</b>  2-12 anos: 1-10 mg / kg/d divididas em 1-2 doses; máx.200 mg /d  »12 anos: 100-200 mg/d divididas em 1-2 doses  Igual à criança»12 anos				
--	--	--	--	--	--	--

**Tabela 4.** LCM- lacosamida; LTG- lamotrigina; LEV-levetiracetam; PB- fenobarbital; PRM- primidona; PHT- fenitoína

CF-Crises focais; CTCSCG-crises tónico-clónicas secundariamente generalizadas; CTCPG-crises tónico-clónicas primariamente generalizadas; GS- generalização secundária; Sd LG – Síndrome Lennox Gastaut; NA- não aplicável; IR-insuficiência renal; TFG- taxa de filtração glomerular

## LEVETIRACETAM

Indicações – Crises focais com ou sem generalização secundária (em monoterapia ou terapia adjuvante); crises mioclónicas em pessoas com Epilepsia Mioclónica Juvenil e em crises tónico-clónicas primariamente generalizadas (terapia adjuvante).

Cuidados – Evitar retirada abrupta; efeito antiepiléptico antagonizado pelos antidepressivos tricíclicos, IRSS e possivelmente antagonizado pelos IMAO, fazendo diminuir o limiar epileptogéneo; efeito antiepiléptico antagozinado pelos antipsicóticos; pode aumentar o risco da toxicidade da carbamazepina.

Contra-indicações – Nenhuma.

Insuficiência hepática – Diminuir para metade a dose em casos de insuficiência hepática grave se a TFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Insuficiência renal – Se TFG 50-80mL/min/1,73m<sup>2</sup> – dose máxima de 2g/dia; se TFG 30-50mL/min/1,73m<sup>2</sup> – dose máxima de 1,5g/dia; se TFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup> – dose máxima de 1g/dia.

Posologia- Consultar tabela 4.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

Antiepiléptico	RUF	TGB	TPM	VPA	VGB	ZNS
<b>Indicações</b>	Síndrome de Lennox-Gastaut	CF, CTCSG	CF, CTCSG CTCPG, Lennox-Gastaut	Todas as formas de epilepsia	Tratamento adjuvante de CF c/ ou s/ GS  Espasmos infantis no síndrome de West	Monoterapia CF c/ ou s/ GS Tratamento Adjuvante de convulsões focais refractárias c/ ou s/ GS
<b>Início</b> Criança	<30Kg: 200mg	>12 anos: Igual aos adultos	<b>Monoterapia</b> 6-18 anos: 0.5-1mg/Kg (máximo 25mg) 1 toma à noite  <b>Adjuvante</b> 2-18 anos: 1-3mg/Kg (máximo 25mg) 1 toma à noite  <b>Monoterapia</b> 25mg à noite durante 1 semana  <b>Adjuvante</b> 25-50mg à noite durante 1 semana	<b>1mês-12 anos</b> 10-15mg /Kg /d (1-2 x/d) até 600 mg  <b>12-18 anos</b> 600 mg/dia( 1-2x/d) Administração i.v.: 10mg/kg  600 mg/dia (1-2x/d)  Administração i.v.: 10 mg/kg (400-800 mg)	<b>1 mês-2anos:</b> 15-20 mg/kg 2x/d  <b>2-12 anos:</b> 15-20 mg/kg(máx. 250mg) 2x/d  <b>2-18 anos:</b> 250 mg 2x/d;  1 g/dia (1-2x/d)	<b>6-18 anos:</b> 1 mg/kg/dia durante 7 dias    <b>Monoterapia:</b> 100 mg 1/dia durante 2 semanas  <b>Tratamento Adjuvante:</b> 50 mg 2x dia de convulsões focais refractárias c/ ou s/ GS
Adulto	400mg à noite	5-10mg/d, divididas em 1-2 tomas				
Idoso	NA	Mesma dose que o adulto	Igual aos adultos			
<b>Titulação</b> Criança	Aumentar 200mg/d a cada semana	>12 anos: Igual aos adultos	<b>Monoterapia</b> 6-18 anos: 0.5-1mg/Kg (máximo 50mg) dividida em 2 t, a subir a cada 2 semanas  <b>Adjuvante</b> 2-18 anos: 1-3mg/Kg (máximo 50mg), dividida em 2 t, a subir a cada 2 semanas  <b>Monoterapia</b> 25-50mg em 2 tomas, a subir a cada 1-2 semanas  <b>Adjuvante</b> 25-50mg em 2 tomas, a subir a cada 1-2 semanas	150-300 mg a cada 3 dias  150-300 mg a cada 3 dias até dose de manutenção	Aumentos progressivos durante 2-3 semanas até dose de manutenção  Aumento de 500 mg a intervalos semanais	<b>Tratamento adjuvante</b> 6-18 anos:aumento de 1 mg/kg/dia cada 7 dias    <b>Monoterapia:</b> 100 mg/dia a cada 2 semanas.  <b>Tratamento adjuvante:</b> aumento de 100 mg após 7 dias, dividido em 2 doses; aumentar 100 mg cada 7 dias até manutenção.
Adulto	Aumentar 400mg/d a cada 2 semanas	5-10mg/d a cada semana				
<b>Manutenção</b> Criança	Doses máximas: <30Kg: 1000mg/d <30Kg: 600mg/d (se estiver a tomar ácido valpróico)	>12 anos: Igual aos adultos	<b>Monoterapia</b> 6-18 anos: 100mg/d dividida em 2 tomas (máximo 15mg/Kg/d - 500mg/d)  <b>Adjuvante</b> 2-18 anos: 5-9mg/Kg/d dividida em 2 tomas (máximo 15mg/Kg/d - 400mg/d)  <b>Monoterapia</b> 100-200mg/d dividida em 2 tomas (máximo 500mg/d)  <b>Adjuvante</b> 200-400mg/d dividida em 2 tomas (máximo 400mg/d)	<b>1mês-12 anos</b> 25-30 mg / kg/d 1-2 x/d; até 60mg/kg/dia 2x/d Administração i.v.: 20-40 mg/kg/dia <b>12-18 anos</b> 1-2 g/dia (1-2x/d) Até 2,5 g/d Administração i.v.: 20-30 mg/kg/dia; máx. 2,5 g/dia.  1-2 g/d (25-30 mg/kg/dia) até 2,5 g/d  Administração i.v.: Infusão contínua 20-30 mg/kg/dia; máx. 2,5 g/dia.	<b>1 mês-2 anos:</b> 30-40 mg/kg 2x/d; dose máx. 75 mg/kg 2x/d.  <b>2-12 anos:</b> 30-40 mg/kg(máx. 1,5 g) 2x/d  <b>2-18 anos:</b> 1-1,5 g 2x/d  2-3 g/dia; dose máx 3 g/dia.	<b>Tratamento adjuvante</b> Peso corporal (20-55 kg):6-8mg/kg 1x d (máx. 500mg); Peso corporal >55 kg:300-500 mg/1x/d    <b>Monoterapia:</b> 300 mg/dia. Dose máx: 500 mg/dia  <b>Tratamento adjuvante:</b> 300-500 mg/dia dividido em 1-2 tomas.
Adulto	30-50Kg: 1,2 – 1,8g/d 50-70Kg: 1,2 – 2,4g/d >70Kg: 2,4 – 3,2g/d	Com indutores hepáticos: 30-45mg/d, dividida em 2-3 tomas Sem indutores hepáticos: 15-30mg/d, dividida em 2-3 tomas				

**Tabela 5.** RUF- rufinamida; TGB-tiagabina; TPM-topiramato VPA- valproato de sódio; VGB- vigabatrina; ZNS-zonisamida

CF-Crises focais; CTCSG-crises tónico-clónicas secundariamente generalizadas; CTCPG-crises tónico-clónicas primariamente generalizadas; GS- generalização secundária; NA- não aplicável; IR-insuficiência renal; TFG- taxa de filtração glomerular

## **FENOBARBITAL**

Indicações – Todos os tipos de crises, excepto crises de ausências típicas; estado de mal epiléptico.

Cuidados – Efeito sedativo em adultos; pode causar alterações do comportamento e agitação em crianças; cuidado no uso em idosos e debilitados; depressão respiratória grave; história de abuso de álcool ou drogas; crises de abstinência podem surgir aquando da retirada do fármaco; considerar suplementação com vitamina D em pessoas imobilizadas ou com pouca exposição solar por longos períodos de tempo; evitar em crises agudas porfiria.

Insuficiência hepática – Pode precipitar coma; evitar em casos de insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal – Usar com cuidado.

Posologia- Consultar tabela 4.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **PRIMIDONA**

A primidona é convertida em grande quantidade em fenobarbital e provavelmente é este o mecanismo responsável pelo seu efeito antiepiléptico.

Indicações – Todos os tipos de crises, excepto crises de ausências típicas; tremor essencial.

Cuidados – Os mesmo cuidados do fenobarbital.

Insuficiência hepática – Reduzir a dose; pode precipitar coma.

Insuficiência renal – Usar com cuidado.

Posologia- Consultar tabela 4.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **FENITOÍNA**

Indicações – Todos os tipos de crises, excepto crises de ausências; estado de mal epiléptico; nevralgia do trigémio, se a carbamazepina é inapropriada.

Cuidados – Hipersensibilidade cruzada com a carbamazepina; evitar retirada abrupta; evitar em indivíduos com alelo HLA-B\*1502 de origem chinesa Han e tailandesa; considerar suplementação com vitamina D em pessoas imobilizadas ou com pouca exposição solar por longos períodos de tempo; interromper a alimentação entérica 2h antes e depois de cada toma; evitar em crises agudas de porfiria; pode provocar doenças hematológicas e da pele.

Insuficiência hepática – Reduzir dose para evitar toxicidade.

Efeitos laterais – Náuseas, vômitos, tonturas, diplopia, ataxia, sonolência, letargia, sedação, cefaleias, discinésias, encefalopatia aguda, *rash* cutâneo, discrasias hematológicas, hiperplasia gengival.

Posologia- Consultar tabela 4.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **RUFINAMIDA**

Indicações – Tratamento adjuvante de crises epiléticas no síndrome de Lennox-Gastaut.

Cuidados – *Rash* cutâneo, febre ou outros sinais do síndrome de hipersensibilidade ao fármaco; evitar retirada abrupta.

Insuficiência hepática – Titulação lenta e cautelosa em pessoas com insuficiência leve a moderada; evitar na insuficiência hepática severa.

Efeitos laterais – Náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, dispepsia, dor abdominal, anorexia, perda de peso, tonturas.

Posologia- Consultar tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **TIAGABINA**

Indicações – Crises focais com ou sem generalização secundária, como tratamento adjuvante.

Cuidados – Evitar em crises agudas de porfiria; evitar retirada abrupta; pode prejudicar a capacidade de desempenhar tarefas específicas, como conduzir.

Insuficiência hepática – Em pessoas com insuficiência hepática leve a moderada, reduzir a dose e/ou prolongar o intervalo das tomas; evitar na insuficiência hepática grave.

Efeitos laterais – Diarreia, tonturas, fadiga, nervosismo, dificuldades de concentração, tremor, labilidade emocional e dificuldade no discurso.

Posologia- Consultar tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **TOPIRAMATO**

Indicações – Crises focais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primariamente generalizadas, em monoterapia ou tratamento adjuvante; crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut, em tratamento adjuvante; profilaxia da enxaqueca.

Cuidados – Risco de desenvolver acidose metabólica; risco de nefrolitíase – assegurar hidratação adequada (em particular após exercício físico em ambientes quentes); risco de desenvolver miopia aguda com glaucoma de ângulo fechado secundário, que tipicamente ocorre em 1 mês após início do tratamento; evitar em reacções agudas de porfíria; evitar retirada abrupta.

Insuficiência hepática – Usar com cuidado em insuficiência hepática moderada ou grave.

Insuficiência renal – Diminuir a dosagem para metade em caso de insuficiência renal ligeira ou moderada.

Posologia- Consultar tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **VALPROATO DE SÓDIO**

Indicações- todas as formas de epilepsia, convulsões tónico-clónicas, particularmente as da epilepsia generalizada lária. É o fármaco de escolha na epilepsia primária generalizada, ausências generalizadas e convulsões mioclónicas. Pode ser opção na ausência típica, convulsões atónicas e tónicas. Profilaxia da enxaqueca, doença bipolar.

Cuidados - Monitorizar a função hepática antes de iniciar a terapêutica e durante os primeiros 6 meses, especialmente em doentes de risco; realizar hemograma e monitorizar o potencial hemorrágico prévio a cirurgia; evitar retirada brusca; considerar suplementação de vitamina D em pacientes que estão imobilizados por muito tempo ou que têm exposição solar ingestão dietética de cálcio inadequadas.

Contraindicações: história familiar de alterações hepáticas graves; porfíria aguda

Na insuficiência renal, reduzir a dose.

Posologia: Consultar a tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **VIGABATRINA**

Indicações - Fármaco prescrito em associação com outros antiepilépticos no tratamento da epilepsia focal com ou sem generalização secundária.

A sua prescrição não é aconselhada a não ser que outras combinações de 1ª linha não resultem eficazes ou não sejam toleradas;

Pode ser prescrito em monoterapia no tratamento dos espasmos infantis- síndrome de West.

Cuidados - idosos (pode ser necessário ajuste de dose); monitorizar funções neurológicas; evitar interrupção abrupta do tratamento; história de psicose, depressão ou problemas de comportamento; pode haver exacerbação de crise de ausências.

Contraindicações- alteração dos campos visuais.

Posologia - consultar tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **ZONISAMIDA**

Indicações - Pode ser usada em monoterapia no tratamento de convulsões focais, com ou sem generalização secundária, em adultos com diagnóstico recente de epilepsia, pode ser também utilizado como adjuvante do tratamento de convulsões focais refractárias com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade.

Cuidados - idosos; assegurar hidratação adequada (especialmente em situação de nefrolitíase ou em caso de atividade física intensa); acidose metabólica (considerar redução da dose ou descontinuação); evitar interrupção abrupta).

Contraindicações - hipersensibilidade às sulfonamidas.

Posologia - consultar tabela 5.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.

## **CLOBAZAM**

Indicações - Fármaco prescrito em associação com outros antiepilépticos como adjuvante no tratamento da epilepsia; tratamento da ansiedade.

Cuidados - doença respiratória; debilidade muscular e miastenia gravis, dependência de álcool

Posologia - consultar tabela 6.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.



## **CLONAZEPAM**

Indicações - Todas as formas de epilepsia; crises mioclônicas, estado de mal.

Cuidados - idosos e doentes debilitados; doença respiratória e obstrução das vias aéreas; ataxia cerebelar, danos cerebrais; história de dependência do álcool; depressão ou ideias suicidas; evitar interrupção brusca; porfíria aguda; miastenia gravis (evitar em caso de instabilidade); pode afetar a capacidade de conduzir.

Contraindicações - depressão respiratória; insuficiência pulmonar aguda; debilidade muscular respiratória, incluindo miastenia gravis; coma; dependência do álcool.

Posologia - consultar tabela 6.

Para outras informações recomenda-se a consulta de RCM.



## **BIBLIOGRAFIA**

British National Formulary for Children (2014-2015) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2014

British National Formulary (2014) BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2014

The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care Issued: January 2012 last modified: December 2013 NICE clinical guideline 137 [guidance.nice.org.uk/cg137](http://guidance.nice.org.uk/cg137)

Glauser, T. et al., Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 551-63.

Costa, J. et al., Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2011. 52(7): p. 1280-91.

Brodie, M.J., Meta-Analyses of Antiepileptic Drugs for Refractory Partial (Focal) Epilepsy: an Observation. *Br J Clin Pharmacol*, 2013

Parra J., What do they offer new antiepileptic drugs? *Rev. Med. Clin. Condes*, 2013; 24(6) 995-1003

Tracy G. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes; *Epilepsia*, 54(1):1–13, 2013 doi: 10.1111/epi.12074

Shorvon S, The Principles of Drug Treatment Handbook of Epilepsy Treatment, 2005, 2<sup>nd</sup> Ed., 60-108

RCM's fármacos