

# ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EM EPILEPSIA

JOSÉ PIMENTEL

Núcleo de Estudos de Epilepsia. Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

Com a comercialização dos chamados antiepilépticos (AEs) *clássicos* - Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína e Valproato - a monoterapia tornou-se desde há muito a estratégia de eleição no tratamento das epilepsias. Este procedimento assentou não só na reconhecida eficácia destes anticonvulsivantes como na constatação frequente de interacções medicamentosas e efeitos teratogénicos acrescidos derivados do recurso a mais de um AE. À escolha de um destes medicamentos devem presidir critérios que incluem: eficácia clínica, isto é, acção na crise em questão desde que administrado na dose correcta; toxicidade, seja aguda, dependente da dose ou idiossincrásica, seja crónica, resultante sobretudo da dosagem e do seu uso prolongado; interacções com outros medicamentos, AEs ou não, das quais as farmacocinéticas são as mais relevantes pelas oscilações que podem determinar nas concentrações séricas do medicamento "alvo", com consequente quebra da eficácia clínica; efeitos cognitivos e comportamentais; teratogenicidade, de que nenhum está isento; custos do tratamento. Ainda assim, cerca de 35% dos doentes em regime de monoterapia são resistentes à terapêutica, principalmente se se trata de crises parciais, sintomáticas ou associadas a encefalopatia. Para este grupo a associação de dois AEs pode desempenhar um papel importante no controlo das mesmas. Os mecanismos de acção melhor conhecidos e os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos favoráveis dos denominados *novos* AEs, como sejam o Vigabatrin e a Lamotrigina, permitem admitir o novo conceito de *politerapia racional* o qual tem por objectivo um efeito terapêutico aditivo ou supra-aditivo, toxicidade limitada, diminuição das interacções medicamentosas e maior comodidade de administração. Embora a monoterapia continue a ser a estratégia terapêutica de eleição, este novo conceito pode ser uma opção válida e precoce num bom número das crises epilêpticas refractárias.

## SUMMARY

### Therapeutic strategies in epilepsy

With the advances in the so-called *classic* antiepileptic drugs (AED) - Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and valproate -, monotherapy has become the most popular strategy for the treatment of epilepsies, based on their unquestionable clinical efficacy and on frequent drug interactions and teratogenesis caused by polypharmacy. The choice of an AED should be ruled by its efficacy against a given seizure type; by its toxicity, either acute, dose-related or idiosyncratic, or chronic, due to the length of therapy or AED dosage; by its capacity to interact with other drugs, either AEDs or not, mainly through pharmacokinetic interactions, leading to fluctuation in the plasma concentration of the *target* drug and hence decreased in their efficacy; by its potential cognitive and behavioural side effects; by its teratogenesis which is common to all AEDs; by its cost. Despite their efficacy, about 35% of the patients are inadequately treated with monotherapy, partial, symptomatic or associated to encephalopathy being the most frequent of their seizures. For this particular group, the association of two AEDs could play an important role. The increasing knowledge of the mechanisms of the new generation of AEDs, such as vigabatrin and lamotrigine, and their favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles, rise to the new concept of *rational polytherapy* which allows an additive or supra-additive therapeutic efficacy, a limited toxicity, a decrease in drug interactions and an increased compliance. Although monotherapy should continue to be the choice therapy for epilepsies, this concept could be a reasonable and early option in the treatment of some refractory epilepsies.

## INTRODUÇÃO

A investigação realizada nos últimos anos no campo da epilepsia, respeitante a aspectos genéticos, fisiopatológicos, imageológicos e terapêuticos, tem contribuído decisivamente para aumentar os nossos conhecimentos sobre esta doença. Particularmente no que respeita ao tratamento, a experiência sedimentada resultante da utilização dos antiepilépticos (AEs) ditos de *clássicos* e a mais superficial proveniente do recurso aos novos anticonvulsivantes permite-nos ter uma visão actualizada das potencialidades dos anticomiciais à nossa disposição. Pretendemos com este artigo rever os conceitos terapêuticos das epilepsias à luz desta nova realidade.

## O PERÍODO DOS AEs CLÁSSICOS - IMPLEMENTAÇÃO DA MONOTERAPIA

Após anos de indefinição quanto ao número de AEs a administrar no tratamento das epilepsias, os trabalhos de Shorvon et al.<sup>1</sup>, Reynolds et al.<sup>2</sup> e Schmidt<sup>3</sup> no fim da década de setenta e princípio da de oitenta, consagraram a monoterapia como estratégia de eleição no tratamento da grande maioria das crises e síndromes epilêpticas, desde que criteriosamente realizada, isto é, administração do AE adequado à epilepsia em questão em doses terapêuticas. De acordo com o segundo destes autores<sup>2</sup> e com a nossa experiência são múltiplas as desvantagens da politerapia, resumidas no Quadro I.

### Quadro I - Desvantagens da politerapia em epilepsia

- Toxicidade aumentada
- Prováveis interações medicamentosas
- Impossibilidade de avaliação da eficácia isolada de cada AE
- Possível exacerbação das crises epilêpticas
- Teratogenicidade acrescida
- Aumento de defeitos cognitivos
- Má aderência ao tratamento
- Aumento dos custos

Estava-se no tempo em que o *arsenal* terapêutico à disposição era maioritariamente constituído por quatro AEs - fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), valproato (VPA) e fenobarbital (PB) -, com bastantes anos de comercialização, embora a utilização tendesse e tenda ainda hoje a restringir-se aos três primeiros.

Obviamente a escolha de um determinado AE não é arbitrária, antes deve obedecer a critérios bem definidos<sup>4</sup> (Quadro II). O primeiro deverá ser, como já referido, o da *eficácia* clínica. De uma maneira geral podemos afirmar que a CBZ e o VPA, provavelmente os dois AEs

### Quadro II - Critérios de escolha de um determinado AE

- Eficácia clínica
- Toxicidade
  - Aguda
  - Crónica
- Interação com outros medicamentos
- Efeitos teratogénicos
- Efeitos cognitivos e comportamentais
- Custos

mais prescritos pelos neurologistas em Portugal, são eficazes no tratamento de todas as crises epilêpticas, embora deva ser conhecido o facto de o primeiro não ter acção nas crises generalizadas mioclónicas, atónicas e *pequeno mal*. No que respeita às crises parciais, existe alguma controversia quanto ao benefício relativo destes dois AEs. Assim, se há evidência de eficácia idêntica nas crises parciais com generalização secundária mas melhores resultados por parte da CBZ nas parciais complexas<sup>5</sup>, outros estudos apontam para uma eficácia semelhante em qualquer tipo de crises parciais<sup>6</sup>. Uma elação prática é a possibilidade de recurso ao VPA sempre que se pretende tratar um doente que se crê epilêptico mas cujas crises ou síndrome não são facilmente discrimináveis.

Outro factor relevante é a eventual *toxicidade* dos AEs a qual pode ser aguda e, neste caso, dependente da dosagem ou idiossincrásica, e crónica. A que se relaciona com a dose do AE manifesta-se habitualmente, e de uma maneira muito uniforme para a maioria deles, por sonolência e nistagmo numa fase inicial, ataxia e disartria à medida que os níveis plasmáticos aumentam e, finalmente, confusão e estupor<sup>7</sup>. Quanto a idiossincrásica (Quadro II) a mais frequente é de longe a dermatite alérgica, traduzida por erupção eritematosa máculo-papular, podendo a sua frequência ser da ordem dos 15% para a CBZ e dos 10% para a PHT; vale a pena ainda referir que a lamotrigina (LTG) pode ser responsável por

### Quadro III - Reacções idiossincrásicas relacionadas com os AEs

| Reacção                | CBZ | PB | PHT | VPA |
|------------------------|-----|----|-----|-----|
| Agranulocitose         | +   | +  | +   | +   |
| Sind. Stevens-Johnson  | +   | +  | +   | +   |
| Anemia aplástica       | +   | -  | +   | +   |
| Insuficiência hepática | +   | +  | +   | +   |
| Dermatite alérgica     | +   | +  | +   | +   |
| Doença do sono         | +   | +  | +   | +   |
| Pancreatite            | +   | +  | +   | +   |

CBZ - Carbamazepina; PB - Fenobarbital; PHT - Fenitoína; VPA - Valproato; Sind. - Síndrome.

Adaptado, com permissão, de Pellock (1994).

este tipo de reacção em cerca de 3% dos casos<sup>8</sup>, enquanto que a oxcarbazepina (OCBZ) apresenta como uma das vantagens em relação à *droga mãe*, a CBZ, o facto de não causar este tipo de toxicidade<sup>8</sup>.

Uma medida prática para tentar obstar ao aparecimento de lesões cutâneas consiste em iniciar sempre a medicação com uma dose baixa, aumentando-a progressivamente, durante cerca de duas semanas, até atingir a pretendida. Outras manifestações idiossincrásicas, potencialmente mais graves, podem ainda ocorrer, embora sejam muito mais raras<sup>9</sup>. Finalmente a possibilidade de intoxicação crónica (Quadro IV) deve igualmente ser ponderada, admitindo-se que a politerapia, a dosagem do AE e a duração do tratamento possam ser factores predisponentes<sup>4</sup>. No conjunto dos AEs *clássicos*, a CBZ e o VPA têm menos efeitos tóxicos que o PB ou a PHT<sup>4</sup>.

#### Quadro IV - Toxicidade crónica dos AEs

##### Sistema Nervoso

Perturbações cognitivas  
 Perturbações comportamentais  
 Pseudodemência  
 Atrofia cerebelosa  
 Neuropatia periférica

##### Pele

Acne  
 Hirsutismo  
 Alopecia  
 Cloasma

##### Fígado

Indução enzimática

##### Sangue

Anemia megaloblástica  
 Trombocitopenia  
 Linfoma

##### Sistema Imunológico

Deficiência de IgA  
 Lupus eritematoso sistémico

##### Sistema Endócrino

Decréscimo dos níveis de tiroxina  
 Acréscimo de cortisol  
 Acréscimo do metabolismo das hormonas sexuais

##### Osso

Osteomalácia

##### Tecido Conjuntivo

Hipertrofia gengival  
 Contractura de Dupuytran

Igualmente a ter em conta é a possibilidade de ocorrência de *interacções medicamentosas* não só entre os AEs mas também entre estes e outros compostos de acção não anticonvulsivante. Trata-se de uma complicação principalmente dos AEs *clássicos*, com maior incidência nos idosos, nos doentes com patologias graves associadas, ou nos que estão polimedicados<sup>10</sup>. As interacções mais frequentes são as farmacocinéticas, quer derivadas da indução quer da inibição enzimática<sup>11</sup>. No primeiro caso, todos os AEs *clássicos*, embora o VPA menos, aumentam o metabolismo do medicamento *alvo* não antiepiléptico, com conseqüente atenuação do seu efeito farmacológico. Na prática este fenómeno de indução enzimática é a causa, por exemplo, da possibilidade da perda de parte da eficácia dos anticonceptivos orais quando associados à terapêutica anticonvulsivante *clássica* e explica a escolha preferencial do VPA nesta situação particular. Ocorrência idêntica pode advir da associação de AEs. Assim, é clássico o conhecimento de que a CBZ, para além da capacidade de auto-indução, pode diminuir a concentração plasmática dos outros AEs administrados concomitantemente<sup>12</sup>. No concernente à inibição enzimática, justifica-se saber que alguns medicamentos como sejam, entre outros, a eritromicina, o cloranfenicol, a cimetidina e o VPA, são capazes de inibir o metabolismo de alguns dos AEs *clássicos* e, desta maneira, induzir concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas<sup>11</sup>. Do ponto de vista clínico, dever-se-á ter presente que sempre que um doente epilético está em regime de politerapia existe a possibilidade de interacções medicamentosas; daí a vantagem de doseamentos séricos periódicos com vista a eventuais correcções das doses.

Os *efeitos teratogénicos* devem igualmente pesar na escolha de um AE. É sabido que, se todos os AEs *clássicos* em monoterapia podem ser responsabilizados pela ocorrência de malformações congénitas, tanto *majors* como *minors*, em regime de politerapia esse risco aumenta consideravelmente<sup>13</sup>. Certas associações, inclusive, devem ser evitadas, tais como a do PB com o VPA<sup>14</sup> devido às interacções metabólicas entre eles. Uma outra, a da CBZ com o VPA, é um risco acrescido de defeito do tubo neural, provavelmente devido ao aumento da concentração sérica do OCBZ-10,11-epóxido<sup>15</sup>, metabolito *major* da CBZ.

Outros factores, tais como *alterações cognitivas e comportamentais* devem igualmente ser ponderados. Se bem que se saiba que as crises epiléticas, por si só, podem ser responsáveis por estas alterações<sup>16</sup>, parece não haver dúvidas de que os AEs desempenham um

papel preponderante no seu desencadear<sup>17</sup>, de que a PHT e o PB são exemplos. A CBZ, pelo contrário, tem um efeito psicótropo positivo<sup>17</sup>.

Por fim, os custos do tratamento não devem ser negligenciados. Se bem que o preço de um determinado medicamento não deve nunca influenciar a decisão médica de o receitar, este problema coloca-se principal ou exclusivamente para os novos AEs, uma vez que os clássicos são todos comparticipados na sua totalidade.

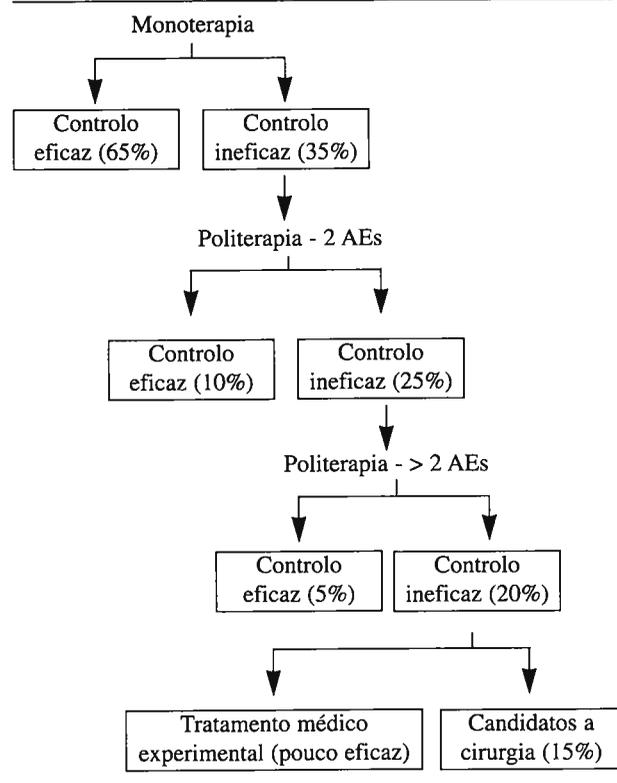
**A ERA DOS NOVOS AEs - HAVERÁ LUGAR PARA A POLITERAPIA?**

Apesar da sua eficácia comprovada, cerca de 35% dos epiléticos em regime de monoterapia correcta com os AEs clássicos, independentemente de experimentarem ou não efeitos acessórios, estão mal controlados<sup>18</sup>, sendo as crises parciais sintomáticas ou criptogénicas, e as que se associam a encefalopatia grave as mais frequentemente refractárias à terapêutica<sup>19, 20</sup>.

De acordo com o esquema do Quadro V verificamos existir lugar para um regime de dois AEs uma vez que ele

poderá ser efectivo em cerca de 10% dos doentes refractários ao tratamento clássico<sup>21</sup>. Tal decisão terapêutica deve ser cuidadosamente ponderada já que, tendo em conta as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos AEs “clássicos”, os efeitos acessórios indesejáveis resultantes de tal regime poderão ser da ordem dos 50%<sup>3,22</sup>. Contrariando frontalmente esta afirmação, parece haver evidência recente de que a frequência e intensidade de tais efeitos seriam independentes da administração conjunta de AEs<sup>23</sup>; este facto, se por um lado favorece um regime de politerapia, por outro carece de confirmação. No Quadro VI estão indicados, sem qualquer critério de opção pessoal nem de frequência da sua utilização, as associações de AEs clássicos mais frequentemente escolhidas. É, contudo, nossa impressão de que as combinações de CBZ com PHT e de CBZ com PRM, utilizadas frequentemente nas crises parciais, deram lugar mais recentemente à associação de CBZ com VPA. Para alguns autores<sup>24</sup>, a PHT, o PB, a PRM e as benzodiazepinas (excepto o clobazam) devem ser evitadas neste tipo de regime devido à percentagem especialmente elevada de interacções medicamentosas e efeitos acessórios que proporcionam.

**Quadro V - Eficácia de diversos regimes terapêuticos no tratamento das epilepsias**



Adaptado, com permissão, de Mattson (1994)

**QUADRO VI - Associações frequentes de AEs “clássicos”**

|           |
|-----------|
| PHT + PB  |
| CBZ + PHT |
| CBZ + PRM |
| CBZ + VPA |

PHT - Fenitoína; PB - Fenobarbital; PRM - Primidona; CBZ - Carbamazepina; VPA - Valproato.

Pelo que ficou escrito, facilmente se depreende o espaço aberto para a síntese de novas moléculas com propriedades anticonvulsivantes com o mesmo ou superior efeito terapêutico dos já existentes, mas com um perfil farmacocinético e farmacodinâmico tal que ocasione menos toxicidade e menos interacções medicamentosas<sup>8</sup>. Da discussão minuciosa dos novos AEs, já comercializados ou em vias de o serem no nosso país, nos ocupámos em publicação precedente<sup>8</sup>.

O vigabatrin (VGB) foi introduzido no mercado em 1991, aguardando-se para muito breve o lançamento da lamotrigina (LTG) e do topíramato (TPM). A médio prazo perfilam-se a gabapentina e a tiagabina. Quanto ao felbamato (FBM) a sua única indicação será o síndrome de Lennox-Gastault.

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas destes novos AEs permitem admitir um novo conceito no tratamento das epilepsias - o da *politerapia racional* -, isto é, um regime terapêutico com dois ou mais anticonvulsivos, fundamentado precisamente nas referidas propriedades, as quais, em comparação com as dos AEs *clássicos*, apresentam inquestionáveis vantagens. Necessário se torna frizar, e é um ponto que deve ficar bem claro, que esse regime deve ser objecto de ponderação e encarado apenas em casos seleccionados, uma vez que, pelo menos à luz da experiência e dos conhecimentos actuais, a monoterapia inicial deve continuar a ser a modalidade terapêutica correcta.

Que características devem então ter estes novos AEs susceptíveis de poderem ser utilizados segundo esta nova perspectiva (Quadro VII)? Em primeiro lugar devem possuir *mecanismos de acção diferentes*<sup>25</sup> de modo a que se obtenha um efeito sinérgico aditivo ou supra-aditivo no controlo das crises<sup>26\*</sup>; por outro lado, a *toxicidade* e as *interacções medicamentosas* devem ser *limitadas*; por último, a *administração* deve ser *cómoda* para o doente - não mais do que duas tomas diárias - de modo a aumentar a sua adesão ao tratamento.

**Quadro VII - Características dos AEs para politerapia racional**

- Diferentes mecanismos de acção
- Efeito terapêutico sinérgico aditivo ou supra-aditivo
- Toxicidade limitada
- Diminuição das interacções medicamentosas
- Administração cómoda

Certo é que algumas destas propriedades já existem nos AEs *clássicos* e daí que se consiga com eles uma politerapia eficaz sem efeitos acessórios significativos num número apreciável de casos. No entanto, é com a utilização dos novos anticonvulsivantes (Quadro VI) que o conceito de *racional* se aplica mais concretamente tendo em conta que os seus mecanismos de acção são melhor conhecidos e os respectivos perfis farmacocinéticos mais lineares. Quanto à toxicidade, embora ela pareça ser mais reduzida do que a dos AEs *clássicos*, deverá optar por uma atitude de expectativa uma vez o seu ainda reduzido tempo de utilização. Contra a sua administração, deverá ser evocado o desconhecimento actual de possíveis efeitos teratogénicos pela mesma razão acima referida, os ainda escassos ensaios clínicos respeitando *novos* AEs em associação, e o elevado custo da sua comercialização.

**QUADRO VIII - Novos AEs em politerapia racional**

**A Favor:**

- Mecanismos de acção melhor conhecidos
- Menos interacções medicamentosas
- Provável toxicidade limitada

**Contra:**

- Desconhecimento de possíveis efeitos teratogénicos
- Necessidade de maior número de ensaios clínicos
- Custo elevado da comercialização

No Quadro IX estão indicadas as combinações de AEs mais recomendáveis para o tratamento das crises epilêpticas. Como se verifica, não foram considerados nem o PB nem o PHT dado não os utilizarmos senão pontualmente. A associação da CBZ com o VPA é a preconizada entre os AEs "clássicos". Entre os "novos" e os "clássicos" anticonvulsivos, a associação do VGB ou da LTG com a CBZ ou o VPA é eficaz nas epilepsias parciais<sup>27, 28</sup> embora, no que respeita às generalizadas, e se bem que não existam estudos comparativos, a evidência actual é de que o VGB não é tão eficaz como a LTG<sup>28, 29</sup>. Na associação da LTG com a CBZ devemos ter a noção de que o primeiro AE pode induzir o aumento da concentração sérica do já referido CBZ-10,11-epóxido, com consequentes efeitos acessórios indesejáveis, principalmente náuseas e vômitos. Neste caso, deve ser a dose de CBZ a ser reduzida e não a de LTG, como se poderia ser tentado a fazer, dado ser este o AE que se adiciona. É, no entanto, um assunto em aberto, dado haver também evidência de que a interacção possa ser farmacodinâmica. Entre os novos AEs, a associação da LTG com o VGT parece ser uma boa escolha, não só pela eficácia clínica como pela ausência de efeitos acessórios, facto a que não

**Quadro IX - Associações recomendáveis de AEs**

| Tipos de crises               | Clássicos              | Clássicos + Novos*   | Novos*    |
|-------------------------------|------------------------|--|-----------|
| Generalizadas tónico-clónicas | CBZ + VPA              | CBZ / VPA + LTG**<br>CBZ + VPA + LTG***  |           |
| Generalizadas ausências       | VPA + ESM<br>VPA + CNZ | VPA + LTG<br>VPA + VGB   |           |
| Parciais                      | CBZ + VPA              | CBZ / VPA + LTG**<br>CBZ / VPA + VGB<br>CBZ + VPA + LTG***<br>CBZ + VPA + VGB***<br>CBZ + LTG + VGB***<br>VPA + LTG + VGB*** | LTG + VGB |

\* Já comercializados em Portugal (VGB) ou a serem-no em breve.  
 \*\* A associação CBZ+LTG pode causar efeitos acessórios indesejáveis.  
 \*\*\* Evitar sempre a associação de três AEs.  
 ESM - Etoxisimida; CNZ - Clonazepan.

é estranho o excelente perfil farmacocinético do VGT<sup>8</sup>.

Resta discutirmos as eventuais indicações de politerapia racional. Como já foi referido, trata-se de um conceito novo que, a aplicar, implica critérios rigorosos de selecção de doentes. Um deles será sempre o prognóstico das crises epilépticas pelo que, as já referidas crises parciais sintomáticas ou criptogénicas devem ser preferencialmente visadas. Esta é uma proposta (Quadro X) baseada em alguma reflexão sobre o problema e na nossa experiência clínica. Não nos custa admitir que a mesma

#### Quadro X - Indicações da politerapia racional

##### Crianças:

- Síndromes epilépticas com encefalopatia
  - Logo de início
- Crises parciais sintomáticas / criptogénicas
  - Na ausência de resposta adequada ao fim da primeira tentativa de monoterapia correcta
- Crises generalizadas ideopáticas
  - Na ausência de resposta adequada ao fim da segunda tentativa de monoterapia correcta

##### Adultos

- Crises parciais sintomáticas / criptogénicas
  - Na ausência de resposta adequada ao fim da primeira tentativa de monoterapia correcta
- Crises generalizadas
  - Na ausência de resposta adequada ao fim da segunda tentativa de monoterapia correcta

possa ser aperfeiçoada ou mesmo modificada à medida que aumente o conhecimento adquirido com a eventual utilização desta estratégia terapêutica. Devem ser ponderados essencialmente três factores: a idade do doente, o tipo, e a etiologia das crises ou síndromes epilépticos em questão. No que às crianças diz respeito é sabido que, mau grado as crises epilépticas neste grupo etário tenderem a ser, regra geral mais benignas do que nos adultos, não só o tempo que decorre até ao controlo das mesmas é um factor de prognóstico importante como uma terapêutica anticomial prolongada pode ter efeitos cognitivos e comportamentais decisivos. Propõem-se assim que nos síndromes epilépticos associados a encefalopatia grave (com exclusão do Síndrome de Lennox-Gastault para o qual o FBM parece ser extremamente eficaz), pela dificuldade habitual de controlo das crises se inicie de imediato um regime de politerapia racional. No que respeita às crises parciais (excluídas as ideopáticas, benignas), principalmente se seguidas de generalização, sejam sintomáticas ou criptogénicas, tal regime poderá ser implementado na ausência de resposta adequada ao

fim da primeira tentativa de monoterapia correcta, enquanto que para as generalizadas ideopáticas (caso, por exemplo, do *pequeno mal*) ele será protelado até à segunda tentativa de monoterapia nas mesmas condições. Para os adultos a proposta é semelhante tendo em conta os mesmos pressupostos. Assim, nas crises parciais, sintomáticas ou criptogénicas, a politerapia racional terá eventualmente lugar ao fim do primeiro ensaio com monoterapia correcta enquanto que para as crises generalizadas o mesmo deverá ser tentado ao fim do segundo.

#### CONCLUSÃO

A monoterapia deve continuar a ser a estratégia de eleição no tratamento das epilepsias. No entanto, numa percentagem não negligenciável de casos, a dificuldade do controlo das crises torna imprescindível o recurso à politerapia. A melhoria conseguida com associação dos AEs *clássicos* tem muitas vezes como contrapartida efeitos acessórios e interacções medicamentosas nocivas para o doente. O melhor conhecimento dos mecanismos de acção e os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos favoráveis dos novos AEs permitiu a introdução de um novo conceito de tratamento, a politerapia racional. Se, por ora, ela deverá ser apenas uma estratégia a adotar em casos seleccionados tendo em conta a idade do doente, o tipo, e a etiologia das crises ou síndromes epilépticos, é possível admitir que num futuro próximo possa vir a ter uma utilização mais ampla e precoce.

#### Agradecimento

O autor agradece à Sra. D. Maria Gabriela Baptista a assistência técnica prestada na elaboração do manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SHORVON SD, REYNOLDS EH: Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J* 1977; 1:1635-1637.
2. REYNOLDS EH, SHORVON SD: Monotherapy or politherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22:1-103.
3. SCHMIDT D: Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex-partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:1119-1124.
4. CHADWICK D: Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl.4): S3-S10.
5. MATTSON RH, CRAMER JA, COLLINS JF, et al.: A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327:765-771.
6. HELLER AJ, CHESTERMAN P, ELWES RDC, et al.: Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:44-50.
7. SCHMIDT D: Adverse effects of antiepileptic drugs. New York: Raven Press 1982.
8. PIMENTEL J, PINTO F: Novos medicamentos antiepilépticos. *Acta*

Med Port 1995; 8:43-48

9. PELLOCK JM: Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl. 4): S11-S18
10. BRODIE MJ, FEELY J: Adverse drug interactions. *Br Med J* 1988; 296:845-849
11. BRODIE MJ: Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl.1): S13—S22
12. PIPPENGER CE: Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl.3): S71-S76
13. NAKANE Y, OKUMA T, TAKAHASHI R, et al.: Multinstitutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21:663-680
14. LINDHOUT D, OMTZGT JGC: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implication for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl.4): S19-S28
15. LINDHOUT D: Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic -drug - induced teratogeneses. *Neurology* 1992; 42 (Suppl.5):43-47
16. THOMPSON PJ, TRIMBLE MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23:531-544
17. TRIMBLE MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions: a review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl.3): S37-S45
18. MATTSON RH: Drug treatment of partial epilepsy. In: Chauvel P, Delgado-Escueto AV, et al., eds. *Adv Neurol* 1992; 57:643-650
19. REYNOLDS EH: The prognosis of epilepsy: is chronic epilepsy preavailable. In: *Chronic epilepsy, its prognosis and management*. Trimble MR (Ed.), John Wiley & Sons, Chichester 1993:13-20
20. JANZ D: How does one assess the severity of epilepsy. In: *Chronic epilepsy, its prognosis and management*. Trimble MR (Ed.), John Wiley & Sons, Chichester 1993:21-36
21. MATTSON RH: Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994; 44 (Suppl.5): S4-S9
22. PELLOCK JM: Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:435-438
23. LAMMERS MW, HEKSTER YA, KEYSER A, et al.: Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia* 1995; 36:440-446
24. GRAM L: Safety of individual drugs and drug combinations. In: *Rational polypharmacy in the treatment of epilepsy. Theoretical and practical considerations. Monografia baseada num Simpósio realizado no 20th International Epilepsy Congress: Oslo, 1993*
25. WILDER BJ: The treatment of epilepsy: an overview of clinical practices. *Neurology* 1995; 45 (Suppl.2): S7-S11
26. FRÖSCHER W: Synergistic effects of drug combinations. *Epileptologia* 1994; 2 (Suppl.1):23-32
27. MUMFORD JP, CANNON DJ: Vigabatrin. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl.5):S25-S28
28. YUEN AWC: Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl.5): S35-S36
29. VOGT H, STOTZ G, FÜLÖP E: Survey of severe epilepsies treated with vigabatrin at the Swiss Epilepsy Centre in Zurich. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl.3): S106