



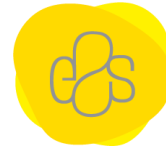
Monitorização Laboratorial de Antiepiléticos: Relevância Clínica e Detecção Precoce de Efeitos Adversos

Sara Filipa Sousa Reisinho





ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



ULS
BRAGA

Monitorização Laboratorial de Antiepiléticos: Relevância Clínica e Detecção Precoce de Efeitos Adversos

Autor

Sara Filipa Sousa Reinho

Orientadores

Especialista ACSP/ Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa/Professora Coordenadora E2S-IPP, LAQV-

REQUIMTE

Especialista ACSP/ Maria do Céu Ribeiro Lamas/Professora E2S-IPP, LAQV-REQUIMTE

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública – Área de Especialização em Microbiologia e Saúde Pública pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.



Agradecimentos

A concretização desta tese não teria sido possível sem o apoio e contributo de várias pessoas e instituições, a quem expresso a minha profunda gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço às Professoras Dr.^a Maria do Céu Lamas, Dr.^a Maria Manuela Amorim, Técnico Especialista Arsénio Miguel e Dr.^a Silvia Santos, pela orientação científica, disponibilidade constante e valiosas sugestões ao longo de todo o percurso.

Por fim, deixo um sincero agradecimento a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste projeto.



Resumo

A monitorização laboratorial dos fármacos antiepiléticos constitui uma ferramenta essencial na prática clínica, permitindo otimizar a eficácia terapêutica e minimizar riscos. Estes medicamentos apresentam uma margem terapêutica estreita, ou seja, pequenas variações nas concentrações plasmáticas podem conduzir a perda de eficácia ou a toxicidade. Assim, a determinação periódica dos níveis séricos possibilita ajustar a dose de forma individualizada, tendo em conta fatores como idade, peso, função hepática e renal, bem como interações medicamentosas.

Para além da eficácia, a monitorização contribui para a deteção precoce de efeitos adversos, frequentemente associados ao uso prolongado destes fármacos. Entre os mais relevantes encontram-se alterações hepáticas, hematológicas e metabólicas, que podem ser identificadas através de exames laboratoriais regulares, como provas de função hepática, hemogramas e eletrólitos séricos. Desta forma, é possível prevenir complicações graves e garantir maior segurança ao doente.

A adesão terapêutica também beneficia desta abordagem, uma vez que níveis plasmáticos inesperadamente baixos podem indicar incumprimento, interações ou metabolismo acelerado. Por outro lado, concentrações elevadas sem sintomas podem alertar para risco futuro de toxicidade.

Em suma, a monitorização laboratorial dos antiepiléticos é fundamental para assegurar um equilíbrio entre eficácia e segurança, funcionando como um apoio indispensável ao clínico na individualização da terapêutica e na prevenção de efeitos adversos.

Palavras-chave: Fármacos antiepiléticos; Monitorização terapêutica; Epilepsia; Carbamazepina, Ácido Valpróico; Fenitoína; Fenobarbital



Abstract

Laboratory monitoring of antiepileptic drugs is a key tool in clinical practice, allowing optimization of therapeutic efficacy while minimizing risks. These drugs have a narrow therapeutic window, meaning that small variations in plasma concentrations can lead either to loss of seizure control or to toxicity. Regular measurement of serum levels therefore enables individualized dose adjustment, taking into account factors such as age, weight, liver and kidney function, as well as potential drug–drug interactions. Beyond efficacy, monitoring plays a crucial role in the early detection of adverse effects, which are often associated with long-term use of these medications. Relevant complications include hepatic, haematological, and metabolic alterations, which can be identified through routine laboratory tests such as liver function tests, complete blood counts, and serum electrolytes. This approach helps prevent severe outcomes and ensures greater patient safety.

Therapeutic adherence can also be evaluated through monitoring. Unexpectedly low plasma concentrations may indicate non-compliance, drug interactions, or accelerated metabolism. Conversely, high concentrations in asymptomatic patients may serve as a warning sign for potential future toxicity. In summary, laboratory monitoring of antiepileptic drugs is fundamental to maintaining the balance between efficacy and safety. It provides clinicians with valuable guidance for tailoring therapy to individual needs while preventing and managing adverse effects.

Keywords: Antiepileptic drugs; Therapeutic drug monitoring; Epilepsy; Carbamazepine; Valproic acid; Phenytoin; Phenobarbital



Índice

1. Introdução	1
2. Epilepsia: conceitos fundamentais e relevância clínica	1
2.1. Terapêutica antiepilética	2
2.2. Mecanismos de ação antiepiléticos	2
2.3. Antiepiléticos de primeira geração	3
2.4. Monitorização terapêutica de fármacos	4
2.5. Antiepiléticos de primeira geração: caracterização individual	6
2.5.1. Ácido Valpróico	7
2.5.2. Carbamazepina	8
2.5.3. Fenitoína	10
2.5.4. Fenobarbital	12
3. Objetivos	15
4. Materiais e Métodos	16
4.1. Tipo de estudo	16
4.2. População e amostra	16
4.3. Instrumentos e procedimentos	17
4.4. Variáveis do estudo	17
4.5. Questões éticas	18
4.6. Tratamento e análise de dados	19
5. Resultados	20
6. Discussão	26
7. Conclusão	28
Referências Bibliográficas	29



Índice de Tabelas

Tabela 1: Variáveis em estudo.....	18
Tabela 2: Doseamentos para análise estatística.....	20
Tabela 3: Medidas descritivas de cada fármaco.....	22
Tabela 4: Distribuição temporal dos doseamentos dos antiepiléticos por trimestre.....	24

Índice de Figuras

Figura 1: Distribuição etária da população estudada.....	20
Figura 2: Distribuição percentual dos doseamentos por faixa terapêutica.....	21
Figura 3: Boxplots com identificação de outliers para cada fármaco.....	23
Figura 4: Boxplot sem outlier para cada fármaco.....	24

Siglas

AEL – Antiepiléticos de primeira geração

AIQ – Amplitude Interquartil

ALT – Alanina Aminotransferase

AMPA – Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

AST – Aspartato Aminotransferase

CBZ – Carbamazepina

CYP – Citocromo P450

DP – Desvio-Padrão

FA – Fosfatase Alcalina

FAE – Fármacos Antiepiléticos

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

GGT – Gama-glutamyltransferase

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High Performance Liquid Chromatography)

IAQ – Intervalo Interquartil

ILAE – International League Against Epilepsy

IV – Intravenoso

LC-MS/MS – Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa

MNT – Monitorização Terapêutica de Fármacos (em inglês TDM – Therapeutic Drug Monitoring)



NMDA – N-metil-D-aspartato

OMS – Organização Mundial da Saúde

PB – Fenobarbital

PHT – Fenitoína

SIADH – Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética

SJS/TEN – Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise Epidérmica Tóxica

TDM – Therapeutic Drug Monitoring (Monitorização Terapêutica de Fármacos)

ULSB – Unidade Local de Saúde Braga

UGT – Uridina-difosfato-glucuronosiltransferase

VPA – Ácido Valpróico



1. Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crónica caracterizada pela predisposição para crises epiléticas recorrentes, com impacto clínico, psicológico e socioeconómico significativo. O controlo farmacológico é, na maioria dos doentes, a intervenção central da terapêutica, sendo os antiepiléticos de “primeira geração” – ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital – ainda amplamente utilizados pela sua eficácia comprovada e acessibilidade.

Estes fármacos apresentam janelas terapêuticas estreitas (quando a dose eficaz e a dose tóxica de um fármaco estão muito próximas) e evidenciam variabilidade farmacocinética, o que torna a monitorização relevante para a otimização da dose adequada e prevenir toxicidade. Em contexto de rotina hospitalar, é possível documentar níveis subterapêuticos (associados a falha de controlos) ou supraterapêuticos (associados a efeitos adversos), guiando decisões clínicas mais seguras e individualizadas.

Apesar do uso frequente dos quatro fármacos alvo, nem sempre existe integração sistemática entre o resultado do doseamento e os restantes parâmetros laboratoriais com potencial de sinalizar efeitos adversos precoces (por exemplo, alterações hepáticas, hematológicas, metabólicas). Por outro lado, constrangimentos de registo clínico dificultam, na prática, a identificação exaustiva de todos os doentes com diagnóstico formal de epilepsia em sistemas administrativos.

Para ultrapassar estas limitações e espelhar a realidade assistencial, esta dissertação define como amostra o doseamento dos quatro fármacos no ano de 2024, permitindo caracterizar de forma abrangente a distribuição dos níveis séricos e a sua relação com marcadores laboratoriais de segurança no mesmo episódio clínico. A abordagem é metodologicamente robusta, exequível e clinicamente pertinente para serviços de Patologia Clínica.

2. Epilepsia: conceitos fundamentais e relevância clínica

A epilepsia é uma doença neurológica crónica caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais que daí resultam.

De acordo com a *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE), o diagnóstico pode ser estabelecido quando ocorrem: pelo menos duas crises não provocadas com mais de 24 horas de intervalo; um episódio que surge sem causa aparente e que tem mais de 60% de hipótese de voltar a acontecer nos próximos 10 anos ou uma identificação de uma síndrome epilética específica.(1)



A classificação das crises, segundo a ILAE, organiza-se em três grupos: crises focais, que se originam numa rede neuronal localizada de um hemisfério cerebral; crises generalizadas, que envolvem redes bilaterais desde o início e crises de início desconhecido, cujo o início não é possível determinar. (2)

A epilepsia afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das doenças neurológicas mais comuns. (3) A prevalência global ativa situa-se entre 4 e 10 casos por 1000 habitantes, embora valores mais elevados sejam descritos em países de baixo e médio rendimento. (4) A incidência é bimodal, com picos no primeiro ano de vida (associados a etiologias congénitas, infeções perinatais e distúrbios metabólicos) e após os 60 anos, quando predominam causas vasculares, degenerativas e tumorais.(5)

As causas de epilepsia agrupam-se em seis categorias: genética, estrutural, metabólica, infecciosa, imune e idiopática.(6) Esta diversidade etiológica explica a heterogeneidade da doença e reforça a necessidade de terapêuticas personalizadas.

2.1. Terapêutica antiepilética

O tratamento farmacológico é a principal estratégia no controlo da epilepsia. Deste modo, a escolha do fármaco depende de múltiplos fatores, incluindo o tipo de crise ou síndrome epilética, a idade, o sexo, as condições clínicas associadas, as potenciais interações medicamentosas e o perfil de segurança.(7) O objetivo é alcançar o controlo total das crises com a menor dose eficaz possível, minimizando efeitos adversos.

A maioria dos doentes inicia tratamento com monoterapia (terapia única), a qual é suficiente para controlar as crises em cerca de 70% dos casos.(8) Quando a monoterapia não é eficaz, pode recorrer-se à politerapia (terapia combinada), associando fármacos com mecanismos de ação distintos, embora esta esteja associada a um maior risco de toxicidade.(9)

2.2. Mecanismos de ação antiepiléticos

Os antiepiléticos ajudam a controlar a atividade dos neurónios, atuando em diferentes pontos, de forma a equilibrar a comunicação entre sinais excitadores (principalmente do glutamato) e inibidores (mediada pelo GABA – ácido gama-aminobutírico).(10) Alterações neste equilíbrio podem desencadear descargas neuronais excessivas, levando a crises epiléticas.(11)

Os principais mecanismos farmacológicos incluem:



- 1) Bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem – a carbamazepina e a fenitoína ligam-se preferencialmente ao estado inativo dos canais de sódio, estabilizando a membrana neuronal e prevenindo descargas repetitivas de alta frequência. Este mecanismo é essencial no controlo de crises focais e tónico-clónicas generalizadas.(12)
- 2) Potenciação da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA – O fenobarbital aumenta a eficácia do GABA ao nível do recetor GABA_A, prolongando a abertura dos canais de cloro e promovendo a hiperpolarização neuronal. O ácido valpróico, por sua vez, aumenta a disponibilidade de GABA por inibição da GABA_{transaminase} e estimulação da síntese de GABA.(13)
- 3) Modulação dos canais de cálcio tipo T – O bloqueio destes canais, expressos nos neurónios talâmicos, inibe descargas rítmicas características das crises de ausência. O ácido valpróico é um dos fármacos que atua também por este mecanismo.(14)
- 4) Redução da neurotransmissão excitatória glutamatérgica – Alguns antiepiléticos reduzem a excitabilidade sináptica por inibição de recetores glutamatérgicos (ex.: NMDA – N-Metil-D-Aspartato, AMPA – Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), embora este efeito seja menos pronunciado nos quatro fármacos em foco.(15)

Estes diferentes mecanismos explicam a diversidade de opções terapêuticas e reforçam a necessidade de personalizar o tratamento ao perfil clínico de cada doente.

2.3. Antiepiléticos de primeira geração

Apesar do desenvolvimento de fármacos de segunda e terceira geração, os antiepiléticos clássicos – ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital – continuam amplamente utilizados. Estes fármacos apresentam eficácia comprovada, custo reduzido e ampla disponibilidade, o que justifica a sua utilização continuada em muitos contextos clínicos.(16) Contudo, apresentam janela terapêutica estreita, interações medicamentosas frequentes e risco acrescido de efeitos adversos.(17)

Em Portugal, a sua utilização continua a ser relevante. Por outro lado, o relatório de Monitorização do Consumo de Medicamentos de 2023 do Infarmed, revela evolução nas despesas por classes terapêuticas, o que sugere uma tendência de crescimento em consumo medicamentoso global no país.(18) Esta realidade reflete não apenas a eficácia clínica destes fármacos, mas também fatores como a experiência acumulada dos clínicos, a sua disponibilidade no mercado nacional e o custo relativamente acessível face a moléculas mais recentes. Neste contexto, torna-se pertinente analisar sucintamente as especificidades de cada um dos antiepiléticos de primeira geração:



- **Ácido Valpróico:** eficaz em múltiplos tipos de crises. Atua por mecanismos diversos (potenciação do GABA, bloqueio de canais de sódio e cálcio). Versátil, mas associado a hepatotoxicidade, hiperamonemia e teratogenicidade. (19)
- **Carbamazepina:** indicada para crises focais e tónico-clónicas generalizadas. É um potente indutor enzimático e sofre autoindução metabólica, exigindo monitorização frequente nas primeiras semanas. Os riscos principais incluem hiponatremia, leucopenia e reações cutâneas graves. (20)
- **Fenitoína:** também utilizada em crises tónico-clónicas e no estado epilético (IV). Apresenta cinética não linear, pelo que, pequenas alterações na dose podem causar grandes variações séricas. Entre os efeitos adversos, destacam-se alterações neurológicas, hiperplasia gengival e osteopenia. (21)
- **Fenobarbital:** um dos fármacos mais antigos, eficaz em crises generalizadas e focais. O seu uso tem diminuído devido ao risco de sedação, défices cognitivos e dependência, mas mantém-se relevante em contextos de recursos limitados. (22)

Apesar de cada especificidade, a sua utilização clínica requer sempre uma escolha individualizada e ajustada ao perfil de cada doente. Os fatores que deverão ser considerados como influenciadores de decisão são: o tipo de crise, idade, sexo, gravidez, situação clínica, potenciais interações medicamentosas e tolerabilidade. (23)

A monitorização terapêutica de fármacos tem particular relevância nos antiepiléticos clássicos, permitindo ajustar doses em função da variabilidade interindividual, detetar precocemente níveis tóxicos e identificar problemas de adesão. (24)

Apesar da respetiva utilidade, é importante reconhecer que os antiepiléticos de primeira geração apresentam limitações significativas, sobretudo no que respeita ao perfil de segurança e ao risco de interações. Embora os antiepiléticos de nova geração apresentem melhor perfil de segurança e menor risco de interações, os clássicos continuam a desempenhar um papel central na prática clínica.

2.4. Monitorização terapêutica de fármacos

A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) consiste na determinação quantitativa da concentração plasmática de medicamentos com o objetivo de otimizar a terapêutica de forma individualizada. (24)



Este processo é particularmente relevante em fármacos com janelas terapêuticas estreitas, em que pequenas variações na concentração podem traduzir-se em perda de eficácia ou toxicidade.(25)

Nos antiepiléticos clássicos, a monitorização terapêutica de fármacos é considerada prática clínica de referência, uma vez que estes apresentam elevada variabilidade interindividual, interações medicamentosas frequentes e risco de efeitos adversos graves.(26)

A TDM deve ser criteriosa, aplicada a contextos específicos em que a informação maximize a sua utilidade clínica (27):

- Avaliação da eficácia terapêutica: doentes sem controlo de crises apesar da adesão relatada;
- Detecção precoce de toxicidade: permite identificar níveis elevados antes do aparecimento de manifestações clínicas graves;
- Ajuste posológico: essencial em situações de alteração do metabolismo (gravidez, insuficiência hepática ou renal);
- Interações medicamentosas: presença de indutores ou inibidores enzimáticos que alterem o metabolismo;
- Monitorização da adesão terapêutica: confirmar se o fármaco está efetivamente presente em circulação;
- Situações especiais: pediatria, geriatria, cuidados intensivos e estados críticos.

Apesar da variação interlaboratorial de valores de referência, os intervalos terapêuticos geralmente aceites são(16,28):

- Ácido valpróico: 50–100 µg/mL (nível livre: 5–15 µg/mL)
- Carbamazepina: 4–12 µg/mL
- Fenitoína: 10–20 µg/mL (nível livre: 1–2 µg/mL)
- Fenobarbital: 15–40 µg/mL

Além dos níveis séricos, a monitorização deve ser acompanhada de outros parâmetros laboratoriais: função hepática (AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina, albumina); hemograma completo (particularmente plaquetas e leucócitos); função renal (creatinina, ureia); amónia (no caso do ácido valpróico) e perfil lipídico (em terapêutica prolongada com o ácido valpróico).



A escolha do método depende da disponibilidade técnica, de custos, do tempo de resposta e das especificidades do fármaco(29):

- Imunoensaios: rápidos, automatizáveis e com o custo relativamente baixo;
- Cromatografia líquida de alta eficiência (*HPLC*): elevada especificidade e precisão, permite o doseamento simultâneo de vários fármacos;
- Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (*LC-MS/MS*): considerada padrão-ouro em termos de sensibilidade e especificidade, embora de custo elevado e maior complexidade técnica.

Por sua vez, a interpretação dos níveis séricos deve ser sempre contextualizada clinicamente(30). Entre os fatores determinantes destacam-se:

- Momento da colheita: idealmente no estado de equilíbrio (*steady-state*) e imediatamente antes da próxima dose (nível residual ou *trough*);
- Variações na ligação às proteínas: em hipoalbuminemia, insuficiência renal ou gravidez, os níveis “livres” são mais representativos da fração ativa;
- Interações medicamentosas: indutores reduzem níveis séricos de outros fármacos; inibidores (ex.: valproato) podem aumentá-los;
- Situação clínica: presença de crises, efeitos adversos, condições clínicas hepáticas ou renais.

Embora muito útil, a TDM apresenta limitações.(31) Nem sempre existe correlação linear entre concentração sérica e resposta clínica, existem diferenças interindividuais na sensibilidade ao fármaco, custos laboratoriais associados e necessidades de logística apropriada para a colheita e transporte e a disponibilidade limitada em alguns centros, especialmente para frações livres. Apesar destas limitações, a TDM mantém-se como uma ferramenta fundamental na prática clínica, permitindo integrar dados laboratoriais e clínicos na gestão da epilepsia.

2.5. Antiepiléticos de primeira geração: caracterização individual

Considerando a relevância da TDM na gestão da epilepsia, torna-se pertinente analisar individualmente os principais antiepiléticos clássicos em foco neste estudo. Nas secções (ou sub-itens) seguintes apresenta-se a caracterização mais detalhada de cada um destes fármacos, contemplando os respetivos mecanismos de ação, propriedades farmacocinéticas, intervalos terapêuticos, efeitos adversos e aspetos relevantes da monitorização laboratorial.



2.5.1. Ácido Valpróico

O ácido valpróico (VPA) é um dos antiepiléticos de primeira geração mais utilizados a nível mundial, devido à sua ampla eficácia em múltiplos tipos de crises e diversidade de indicações clínicas.(19) Revela eficácia comprovada em vários tipos de crises epilépticas (tónico-clónicas, de ausência e mioclonias) e em algumas síndromes específicas. Também pode ser usado no tratamento da perturbação bipolar e da enxaqueca.

Mecanismos de ação

O VPA atua por diversos mecanismos complementares, justificando a sua eficácia em diferentes formas da epilepsia. Destaca-se a potenciação da neurotransmissão inibitória GABAérgica, através da inibição da GABA-transaminase (enzima responsável pela degradação do GABA) e do aumento da síntese deste neurotransmissor.(32) Adicionalmente, bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando membranas neuronais, inibindo os canais de cálcio tipo T nos neurónios talâmicos, sendo este, um mecanismo importante no controlo das crises de ausência.(13)

Farmacocinética

O VPA apresenta absorção oral rápida e quase completa, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 1 e 4 horas após a administração. Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (80-90%), sendo esta ligação saturável. Em situações de hipoalbuminemia (gravidez ou insuficiência hepática, a fração livre do fármaco pode aumentar de forma desproporcional.(33)

O metabolismo ocorre predominantemente no fígado, através da glucuronidação e da β -oxidação, com menor contribuição do sistema enzimático do citocromo P450.(34) A meia-vida média em adultos varia entre 9 e 16 horas, podendo ser reduzida pela coadministração de indutores enzimáticos.(32)

Intervalo terapêutico e TDM

O intervalo terapêutico clássico situa-se entre 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para a epilepsia, embora em situações clínicas específicas se admitam valores até 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$.(24) A determinação da fração livre (5-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) pode ser relevante em situações de hipoalbuminemia, gravidez ou insuficiência hepática, dado que corresponde à porção farmacologicamente ativa.(35)



Interações medicamentosas

O VPA é simultaneamente substrato e inibidor enzimático. Atua como inibidor moderado de enzimas do citocromo P450 e da uridina-disfosfato-glucuronosiltransferase (UGT), podendo aumentar os níveis de fármacos como a lamotrigina, aumentando o risco de toxicidade cutânea.(36) Por outro lado, indutores enzimáticos clássicos reduzem as concentrações de VPA, podendo comprometer a sua eficácia.(26)

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns incluem sintomas gastrointestinais, tremor e aumento ponderal. Entre as complicações graves destacam-se a hepatotoxicidade, pancreatite aguda e trombocitopenia.(37) Pode também estar associado a encefalopatia hiperamonémica (disfunção cerebral causada por níveis elevados de amónia no sangue), mesmo com concentrações séricas dentro da faixa terapêutica.(38) O VPA é altamente teratogénico, associando-se a malformações congénitas e défices cognitivos no feto, sendo contraindicado em mulheres em idade fértil sem métodos contraceptivos eficazes.(39)

Monitorização laboratorial

Além da determinação dos níveis séricos, a monitorização de segurança deve incluir(24):

- Perfil hepático;
- Hemograma completo, com particular atenção às plaquetas;
- Amónia plasmática em caso de alteração do estado mental ou sintomas sugestivos de encefalopatia;
- Perfil lipídico, especialmente em terapêutica prolongada;
- Avaliação periódica do peso corporal.

2.5.2. Carbamazepina

A Carbamazepina (CBZ) é amplamente utilizada no tratamento de epilepsia, particularmente eficaz em crises epiléticas parciais e tónico-clónico generalizadas. É também indicada em outras condições neurológicas, como a neuralgia do trigémeo, a neuropatia diabética dolorosa e em alguns distúrbios psiquiátricos, como a doença bipolar.(40)



Mecanismo de ação

O mecanismo principal da CBZ consiste no bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem no estado inativo, estabilizando as membranas neuronais hiper reativos e reduzindo a propagação de descargas sinápticas repetitivas.(41) Este efeito traduz-se numa redução significativa da excitabilidade neuronal, tornando-a eficaz sobretudo em crises focais e secundariamente generalizadas.

Farmacocinética

A absorção oral da CBZ é relativamente lenta e variável, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 4 e 8 horas após a administração. A ligação às proteínas plasmáticas situa-se entre 70-80%. A característica farmacocintética mais relevante é a autoindução enzimática: a CBZ induz a sua própria metabolização através do CYP3A4 (Citocromo P450 3A4, enzima hepática metabolizadora), levando a uma redução progressiva das concentrações séricas nas primeiras semanas de tratamento.(33) A meia-vida inicial varia entre 25-65 horas, reduzindo-se para 12-17 horas após a autoindução. O principal metabolito é a carbamazepina-10,11-epóxido, que contribui para o efeito terapêutico mas também para a toxicidade.(42)

Intervalo terapêutico e TDM

O intervalo terapêutico estabelecido situa-se entre 4-12 µg/mL, devendo idealmente medir-se os níveis séricos em estado de equilíbrio (*steady-state*), 3-5 dias após o início ou ajuste da dose, e repetir a determinação após 2-4 semanas para documentar o efeito da autoindução.(24)

A TDM é fundamental em situações de falha de terapêutica, suspeita de toxicidade, uso simultâneo de indutores ou inibidores enzimáticos, gravidez, doentes idosos ou com comorbilidades hepáticas.(26)

Interações medicamentosas

Como indutor enzimático potente (CYP3A4, CY1A2, CYP2C9, UGT), a CBZ reduz as concentrações de múltiplos fármacos, incluindo contraceptivos orais, anticoagulantes orais, corticoides e outros antiepiléticos.(43) Por outro lado, inibidores do CYP3A4 (ex.: eritomicina, verapamil, diltiazem) podem aumentar significativamente os níveis de CBZ, potenciando o risco de toxicidade.(44) A interação com outros antiepiléticos clássicos é particularmente relevante: a fenitoína e o fenobarbital aceleram o metabolismo da CBZ, enquanto o valproato pode aumentar a concentração do metabolito epóxido.(45)



Efeitos adversos

Os efeitos adversos frequentes incluem tonturas, visão dupla, falta de coordenação motora, cefaleias e sintomas gastrointestinais. Entre as complicações graves, destaca-se a hiponatremia induzida por SIADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion*), mais comum em idosos.(46)

Monitorização laboratorial

Além da determinação dos níveis séricos, a monitorização deve incluir:

- Ionograma, com particular atenção ao Sódio sérico, pela possibilidade de hiponatremia;
- Função hepática (AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina);
- Hemograma completo, para deteção precoce de leucopenia ou trombocitopenia.

Utilização em Portugal

Em Portugal, a CBZ continua a ser um dos antiepiléticos mais prescritos, especialmente no tratamento de epilepsias focais, em linha com as recomendações internacionais.(47) Dados do Infarmed indicam que, entre 2013 e 2022, a CBZ continuou a ser dos antiepiléticos mais consumidos, refletindo não apenas a sua eficácia, mas também a confiança dos clínicos portugueses na sua utilização.(48)

2.5.3. Fenitoína

A fenitoína (PHT) foi introduzida na terapêutica antiepilética na década de 1930 e continua a ser utilizada no tratamento de crises tónico-clónicas generalizadas e em situações de emergência, como o estado epilético, sobretudo por via intravenosa.(16) Embora a sua eficácia esteja comprovada, a sua utilização prolongada tem diminuído devido ao perfil farmacocinético complexo e ao risco de efeitos adversos significativos.(49)

Mecanismo de ação

Tal como a CBZ, a fenitoína atua predominantemente através do bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, prolongando o estado inativo destes canais e reduzindo descargas neuronais repetitivas.(10) O mecanismo estabiliza a membrana neuronal e impede a propagação da atividade epilética, justificando a eficácia nas crises focais e tónico-clónicas.



Farmacocinética

Apresenta absorção oral variável e extensa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 90%). O metabolismo é hepático, maioritariamente pelo CYP2C9 e CYP2C19.(33) A sua característica farmacocinética mais relevante é a cinética não linear (*Michaelis-Menten*), que são pequenas alterações de dose que poderão levar a grandes variações da concentração plasmática, dificultando o ajuste posológico.(21) A meia-vida situa-se em média entre 22 horas, mas varia com a dose e as características individuais. Em situações de hipoalbuminemia ou uremia, a fração livre aumenta, podendo ocorrer toxicidade mesmo com níveis totais dentro da faixa de referência.(50)

Intervalo terapêutico e TDM

O intervalo terapêutico da PHT situa-se entre 10–20 µg/mL (nível total) e 1–2 µg/mL (fração livre).(24) A TDM é essencial devido à cinética saturável e à elevada variabilidade interindividual. A determinação de níveis livres deve ser considerada em casos de hipoalbuminemia, insuficiência renal, gravidez ou em doentes críticos, porque é esta fração reflete a atividade farmacológica.(51)

Interações medicamentosas

A PHT é um indutor potente de enzimas hepáticas (CYP3A4, CYP2C9, UGT), reduzindo a eficácia de diversos fármacos, como contraceptivos orais, anticoagulantes orais e imunossupressores.(43) Por sua vez, inibidores enzimáticos (ex.: isoniazida, fluconazol, amiodarona) podem aumentar os níveis séricos de PHT, potenciando o risco de toxicidade.(44)

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns, em casos de níveis elevados, incluem nistagmo, ataxia, diplopia e sonolência. O uso crónico está associado a hiperplasia gengival, hirsutismo, alterações ósseas (osteopenia/osteoporose) e neuropatia periférica.(52) Efeitos raros, mas graves, incluem reações cutâneas graves (síndrome de *Stevens-Johnson*/necrólise epidérmica tóxica), hepatotoxicidade e discrasias sanguíneas.(53)



Monitorização laboratorial

A monitorização deve incluir(54):

- Níveis séricos (total e, quando indicado, livre);
- Função hepática (AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina);
- Função renal (essencial para interpretar níveis totais);
- Parâmetros ósseos e vitamina D em terapêutica prolongada;
- Vigilância clínica dos sinais de toxicidade neurológica e cutânea.

Utilização em Portugal

Em Portugal, a utilização da PHT é atualmente mais restrita a contextos hospitalares, nomeadamente no tratamento agudo do estado epiléptico, em conformidade com protocolos nacionais de urgência.(55) O uso em regime crónico tem vindo a diminuir, sendo progressivamente substituída por fármacos com perfis de segurança mais favoráveis, como a lamotrigina ou o levetiracetam. No entanto, mantém relevância na prática clínica, especialmente em hospitais centrais.

2.5.4. Fenobarbital

O fenobarbital (PB) é um dos fármacos antiepiléticos mais antigos, introduzido em 1912, e continua a ser utilizado em vários contextos clínicos pela sua eficácia e baixo custo, sobretudo em contextos de recursos limitados.(56) É eficaz em crises tónico-clónicas generalizadas e em crises focais, mas não é recomendado para crises de ausência.(16) Apesar do seu uso ter diminuído em países desenvolvidos devido aos efeitos adversos cognitivos e comportamentais, o PB permanece listado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como medicamento essencial.(57)

Mecanismo de ação

O PB atua principalmente sobre os recetores GABA_A, prolongando a abertura dos canais de cloro e potenciando a inibição pós-sináptica. O efeito provoca mais hiperpolarização dos neurónios, reduzindo a excitabilidade e prevenindo a propagação das descargas epilépticas.(12) Além disso, pode regular canais de cálcio e inibir recetores glutamatergicos AMPA, contribuindo adicionalmente para o seu efeito anticonvulsivante.(58)



Farmacocinética

O PB apresenta absorção oral completa, com biodisponibilidade próxima de 100% e pico sérico em 1-2 horas. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (40-60%) e sofre metabolização hepática pelo CYP2C9, com excreção renal parcial na forma inalterada.(30) A semivida longa (80-120 horas) permite uma posologia de toma única diária, mas contribui para acumulação e risco de toxicidade.(22)

Intervalo terapêutico e TDM

O intervalo terapêutico situa-se entre 15-40 µg/mL, embora níveis superiores possam ser necessários em estado epiléptico refratário.(24) A TDM é recomendada, sobretudo em situações de suspeita de toxicidade, politerapia, doentes pediátricos ou idosos, e em casos de insuficiência hepática ou renal.(26)

Interações medicamentosas

O PB é um forte indutor enzimática (CYP3A4, CYP2C9, UGT), reduzindo os níveis séricos de diversos fármacos, incluindo outros antiepiléticos, contraceptivos orais, anticoagulantes e antibióticos.(43) Estas interações explicam parte da sua utilização decrescente em países desenvolvidos, onde existem alternativas com menor potencial indutor.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem sedação, alterações cognitivas, alterações comportamentais (irritabilidade, depressão) e défices de coordenação motora. A utilização prolongada associa-se a dependência física, défices de desempenho escolar em crianças e osteopenia/osteoporose.(59) Reações adversas graves, como hepatotoxicidade e discrasias hematológicas, são raras, mas possíveis.

Monitorização laboratorial

A monitorização laboratorial deve incluir(60):

- Níveis séricos de PB;
- Função hepática (AST/ALT, GGT, FA, bilirrubina);
- Hemograma completo.

Utilização em Portugal

Em Portugal, o fenobarbital é atualmente pouco utilizado na prática clínica diária para tratamento crónico da epilepsia, refletindo a preferência por fármacos mais modernos e com melhor perfil de segurança.(47)



Contudo, mantém relevância em contextos específicos, como no estado epilético refratário e em populações pediátricas selecionadas, sobretudo em hospitais centrais.(55)

A nível mundial, continua a ser o antiepilético mais utilizado em países de baixo rendimento, pela sua disponibilidade e baixo custo, sendo responsável por grande parte do acesso ao tratamento da epilepsia nesses contextos.



3. Objetivos

Avaliar a relevância da monitorização laboratorial de antiepiléticos de “primeira geração” – ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital – na otimização terapêutica e na deteção precoce de potenciais efeitos adversos, numa amostra identificada a partir dos valores dos doseamentos séricos realizados em 2024.

Mais especificamente, pretende-se descrever a distribuição dos níveis séricos por fármaco e a proporção de resultados obtidos inferior, entre o intervalo ou superior da faixa terapêutica.



4. Materiais e Métodos

4.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional descritivo, baseado na análise de dados laboratoriais obtidos durante o ano de 2024 no Serviço de Patologia Clínica da Unidade Local de Saúde de Braga (ULSB). Este estudo assume caráter retrospectivo, visando caracterizar padrões de monitorização terapêutica e avaliar variações na distribuição dos níveis séricos dos quatro antiepiléticos analisados.

4.2. População e amostra

A população deste estudo contemplou o total de registos laboratoriais (Clinidata®) de todos os episódios de doseamento sérico de ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, realizados a indivíduos adultos, entre o dia 1 de janeiro de 2024 e 31 de dezembro de 2024.

Por razões de confidencialidade, não se guardaram datas exatas de colheita; a dimensão temporal foi representada pela variável “Trimestre da colheita” (1^o–4^o trimestre de 2024). Os dados foram pseudonimizados à origem com um identificador único (ID) e analisados ao nível de episódio de colheita, com análise complementar ao nível do primeiro doseamento por doente para controlo de repetições

A amostra final incluiu unicamente episódios que cumpriam simultaneamente os critérios laboratoriais definidos e a disponibilidade dos parâmetros complementares selecionados. Foram eliminadas duplicações, inconsistências e resultados não interpretáveis, garantindo robustez metodológica e qualidade dos dados analisados. Para cada episódio foi atribuído um identificador pseudonimizado, garantindo anonimização irreversível dos dados.

Para a seleção das amostras, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para garantir a relevância dos dados analisados. Foram incluídas as amostras que cumprissem simultaneamente os seguintes requisitos:

- Provenientes de indivíduos adultos (Idade \geq 18 anos);
- Pelo menos um doseamento sérico válido de um dos quatro fármacos durante o período de estudo;

Como critérios de exclusão estipulou-se:

- Idade <18 anos;
- Amostras não interpretáveis (ex.: hemólise grave, erro de identificação ou registo incorreto do fármaco);
- Colheitas duplicadas ou registos inconsistentes após validação da base de dados.



4.3. Instrumentos e procedimentos

Os dados foram recolhidos de duas plataformas complementares utilizadas na prática clínica hospitalar: o Clinidata® e o SClínico®:

- Clinidata®: sistemas de informação laboratorial do Serviço de Patologia Clínica, fornecendo os valores quantitativos dos doseamentos séricos e dos parâmetros laboratoriais concomitantes, bem como informação técnica sobre os métodos de doseamento. Foi a fonte principal de dados, utilizado para identificar os episódios de doseamento sérico dos antiepiléticos alvo –ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Para cada episódio de doseamento, foram extraídos automaticamente os resultados laboratoriais do mesmo episódio clínico (definido como \pm vinte e quatro horas em relação á colheita do fármaco);
- SClínico®: plataforma de registo clínico eletrónico em uso no Serviço Nacional de Saúde (SNS), fornecendo dados demográficos (idade) e, quando registada a indicação terapêutica.

A integração de dados entre as duas plataformas permitiu harmonizar informação demográfica e analítica, assegurando que todos os parâmetros analisados correspondiam ao mesmo episódio clínico. A utilização de pseudonimização garantiu total anonimização dos participantes, sem possibilidade de reidentificação.

Os intervalos terapêuticos e de referência laboratorial utilizados foram os em vigor em 2024 no Serviço de Patologia Clínica da ULS Braga.

Cada episódio correspondeu a uma colheita de sangue com doseamento de um dos quatro fármacos, acompanhado dos resultados laboratoriais obtidos no mesmo episódio clínico, operacionalmente definido como a janela de ± 24 horas em torno do doseamento e ainda os dados demográficos (sexo, idade).

4.4. Variáveis do estudo

As variáveis incluídas neste estudo foram agrupadas em quatro categorias principais – demográficas, laboratoriais, contexto da colheita e variáveis derivadas – permitindo estruturar a interpretação estatística e garantir consistência metodológica na classificação dos níveis séricos (subterapêutico, terapêutico, supratherapêutico).



Tabela 1 – Variáveis em estudo

Categoria	Variável	Descrição
Demográficas	ID	Código alfanumérico atribuído para anonimização
	Sexo	F (feminino) / M (masculino)
	Idade (anos)	Calculada a partir da data de nascimento e da data da colheita (datas eliminadas por confidencialidade)
Laboratoriais	Antiepilético doseado	Ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
	Nível sérico	µg/mL
Contexto da colheita	Trimestre da colheita	1.º ao 4.º de 2024
Derivadas das anteriores	Classificação do nível sérico	Inferior, entre e superior da faixa terapêutica definida pelo laboratório local
	Fora da faixa	0 = dentro / 1 = fora

4.5. Questões éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Local de Saúde de Braga. Todos os dados foram tratados de forma anonimizada e utilizados exclusivamente para fins científicos, em conformidade com o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD) e os princípios da Declaração de Helsínquia.

Todas as variáveis passíveis de identificação indireta foram removidas ou transformadas em variáveis derivadas, garantindo total proteção da privacidade dos doentes. Desta forma, as datas exatas de nascimento e de colheita não foram incluídas na base final, por representarem identificadores indiretos suscetíveis de permitir a reidentificação dos participantes através do cruzamento com outras fontes clínicas. Em sua substituição, foram criadas variáveis derivadas que permitem manter a dimensão temporal sem comprometer a anonimização:

- A idade foi calculada e a data de nascimento removida;
- A variável temporal foi representada pelo trimestre da colheita (1º – 4º trimestre de 2024);
- A cada doente foi atribuído um identificador único (ID) pseudonimizado, sem possibilidade de reversão na base de análise. A chave de correspondência entre o ID e o processo clínico permaneceu encriptada e acessível exclusivamente á investigadora principal, sendo eliminada após a conclusão do estudo.

A chave de pseudonimização permaneceu encriptada e foi destruída após a conclusão do estudo.



4.6. Tratamento e análise de dados

A análise estatística deste estudo é descritiva e incluiu medidas de tendência central, variabilidade e frequências relativas, complementadas por boxplots com e sem outliers para avaliar dispersão e assimetria dos níveis séricos. A estatística foi realizada com recurso ao IBM SPSS Statistics® (versão 29.0.2).



5. Resultados

Foram incluídos 638 doentes, correspondendo a 2562 episódios de doseamento de anti-epiléticos realizados no período em análise, sendo que apenas 1281 episódios de doseamento foram utilizados para este estudo. Os episódios excluídos correspondiam maioritariamente a pedidos únicos ou situações isoladas, não se enquadrando nos critérios definidos para a análise.

A idade média foi de 59 anos (mínimo: 17; máximo: 99; DP: 17,43). A distribuição por sexo foi equilibrada, com 50,87% de indivíduos do sexo masculino e 49,13% do sexo feminino. A distribuição das idades apresenta uma assimétrica à direita (Figura 1), com predominância de doentes adultos e idosos. Este padrão é compatível com o aumento da incidência de epilepsia nas faixas etárias mais avançadas.

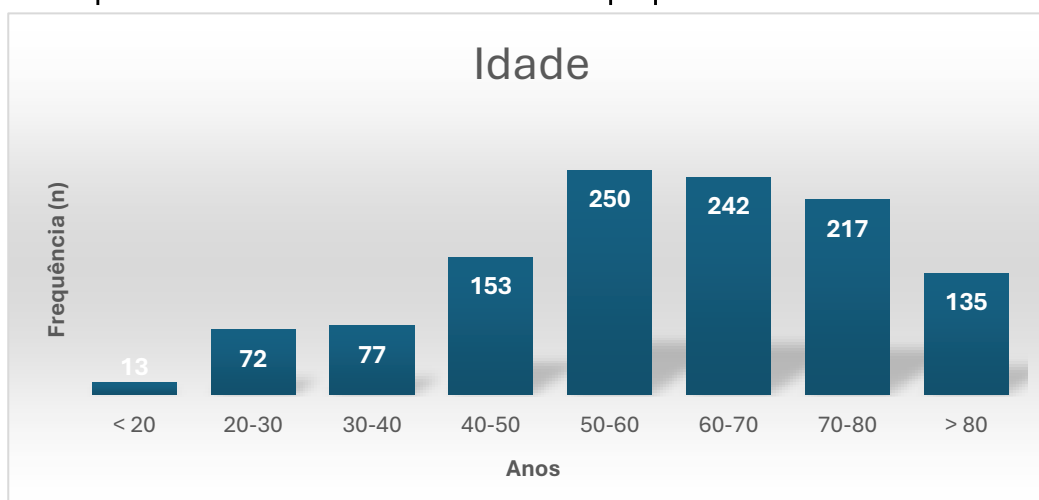


Figura 1: Distribuição etária da população estudada

Foram inicialmente identificados 1281 doseamentos de doseamento, dos quais 102 (cerca de 8%) apresentavam valores inferiores ou superiores do limite de deteção analítico, sendo estes excluídos da análise estatística descritiva detalhada. Deste modo, conforme apresentado na Tabela 2, foram considerados 1179 doseamentos válidos (793 de ácido valpróico, 181 de carbamazepina, 95 de fenitoína e 110 de fenobarbital) para as análises subsequentes.

Tabela 2: Doseamentos para análise estatística

Fármaco	Total de Doseamentos	Doseamentos < ou > Limite Deteção	Total considerado para análise estatística
Ácido Valpróico	838	45	793
Carbamazepina	198	17	181
Fenitoína	120	25	95
Fenobarbital	125	15	110
Total	1281	102	1179

A análise da distribuição dos níveis séricos revelou padrões distintos entre os quatro fármacos estudados (Figura 2).

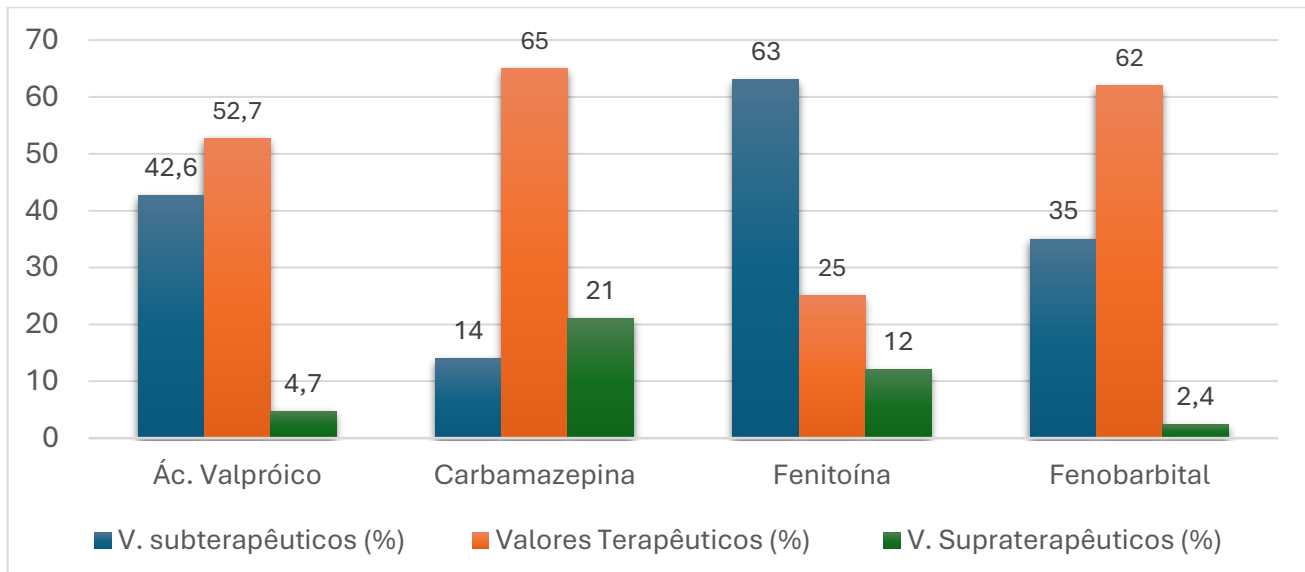


Figura 2: Distribuição percentual dos doseamentos por faixa terapêutica

No caso do ácido valpróico mais de metade dos doseamentos (52,7%) situou-se dentro da faixa terapêutica (50-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), embora com uma percentagem relevante de resultados subterapêuticos (42,6%), sugerindo possível variabilidade interindividual ou questões relacionadas com a adesão à terapêutica. Foram ainda registados alguns valores supraterapêuticos (cerca de 4,7%), que apesar de menos frequentes, são clinicamente relevantes devido ao risco associado de hepatotoxicidade e alterações metabólicas.

Na carbamazepina, a maioria dos doseamentos (65%) situou-se dentro da faixa terapêutica (4-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Foram identificados 21% de valores supraterapêuticos, reforçando a necessidade de ajustamentos posológicos cuidadosos e monitorização regular.

A fenitoína demonstrou o comportamento mais heterogêneo: 25% dos valores dentro da faixa terapêutica (10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e cerca de 12% de valores supraterapêuticos, podendo reforçar o risco de toxicidade neurológica. Observa-se uma elevada proporção de valores subterapêuticos (63%), o que reflete também a sua cinética não linear, uma grande variabilidade interindividual e influência na adesão terapêutica.

No caso do fenobarbital, 62% dos valores estavam dentro da faixa terapêutica (15-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 35% com níveis subterapêuticos e 2,4% com níveis supraterapêuticos. A maior parte dos doseamentos situou-se dentro da faixa de referência, mas o risco de efeitos adversos cognitivos e sedativos em níveis elevados mantém a monitorização como prática fundamental.



Atendendo aos padrões de distribuição e a variabilidade observada entre fármacos, procedeu-se à análise detalhada das medidas de tendência central e dispersão, de forma a caracterizar quantitativamente o comportamento das concentrações séricas. Estes resultados encontram-se sintetizados na Tabela 3, que apresenta a estatística descritiva completa para cada um dos quatro antiepiléticos.

Tabela 3: Medidas descritivas de cada fármaco

Fármaco	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão	AIQ	Mínimo	Máximo
Ácido Valpróico	57.83	56.0	51.0	37.21	37.00	3.0	793.0
Carbamazepina	10.75	9.50	9.6	13.38	4.85	0.6	181.0
Fenitoína	12.19	9.30	5.8	10.59	9.40	2.4	95.0
Fenobarbital	20.82	19.48	28.2	11.89	12.30	4.1	110.0

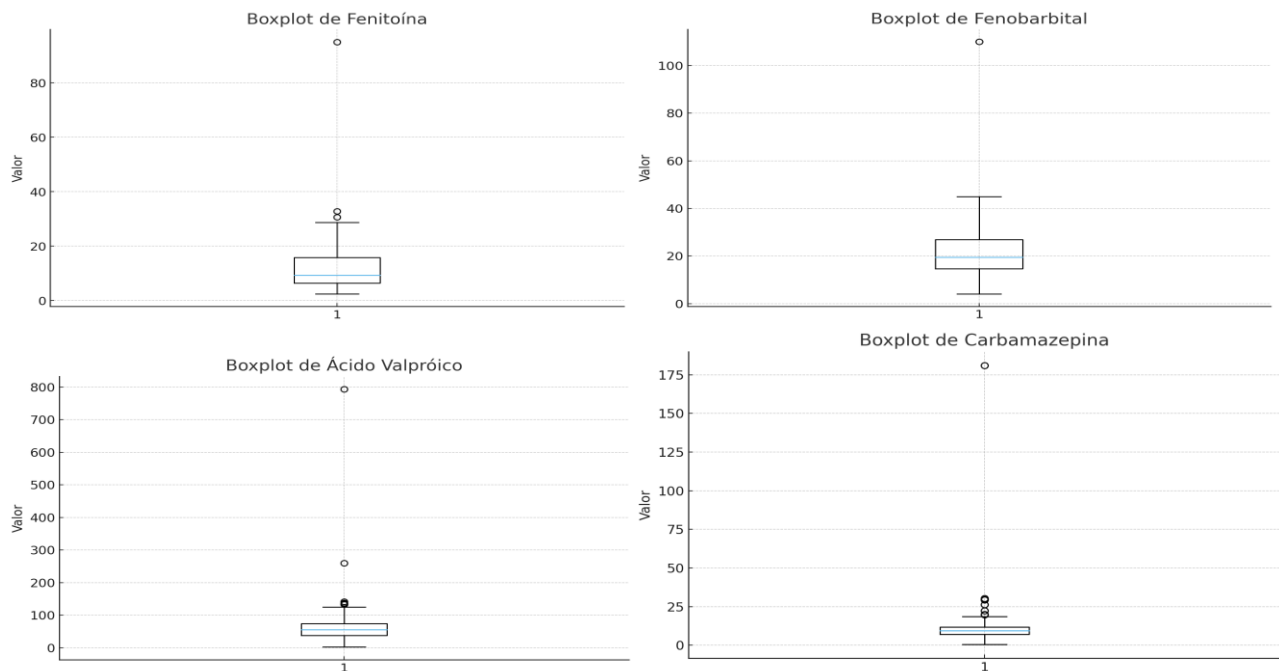
O **ácido valpróico** evidenciou-se por apresentar a maior amplitude total, com valores que variam entre 3 e 793 $\mu\text{g/mL}$, destacando a presença de outliers muito elevados e justificando o desvio-padrão acentuado. A **carbamazepina** demonstrou uma distribuição global mais estável, com média e mediana próximas, mesmo com a existência de valores extremos pontuais que aumentaram o desvio-padrão.

A **fenitoína** apresentou assimetria marcada, com média superior à mediana e um intervalo de valores entre 2,4 e 95 $\mu\text{g/mL}$, sendo este um padrão compatível com a sua cinética não linear, na qual pequenas alterações de dose podem originar grandes variações séricas. O **fenobarbital** revelou uma variabilidade moderada, com valores menos extremos e uma maior consistência entre parâmetros descritivos, embora ainda com dispersão relevante entre doentes (4,1 e 110 $\mu\text{g/mL}$).

Globalmente, os resultados evidenciam que os quatro fármacos apresentam perfis de variabilidade distintos, sendo que o **ácido valpróico** e a **fenitoína**, são os que exibem maior amplitude e dispersão. Enquanto a **carbamazepina** e **fenobarbital** revelam comportamentos mais estáveis.

A heterogeneidade identificada na estatística descritiva, justificou a necessidade de complementar a análise da distribuição das concentrações séricas, recorrendo a ferramentas gráficas que permitissem evidenciar padrões não imediatamente perceptíveis através da análise numérica. Desta forma, os boxplots apresentados (Figura 3) permitiram visualizar de forma imediata a dispersão, os valores atípicos e a simetria ou assimetria dos dados.

Figura 3: Boxplots com identificação de outliers para cada fármaco

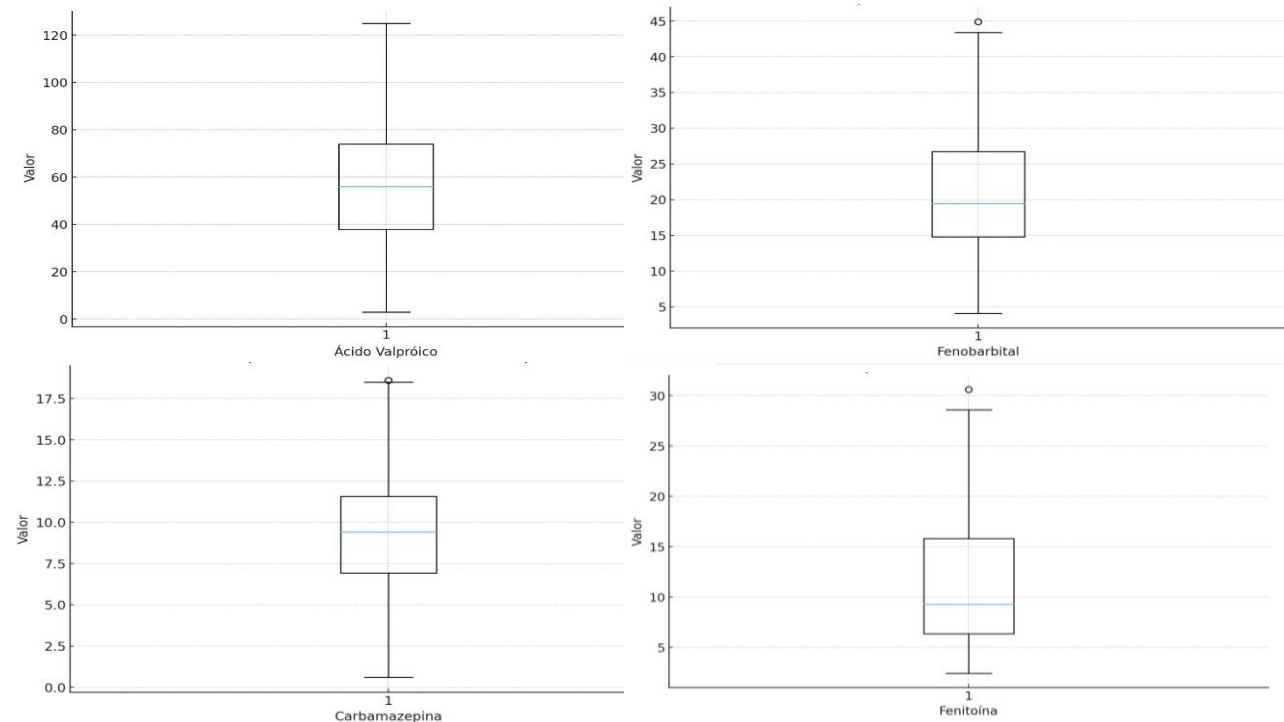


Neste caso, observa-se que todos os fármacos apresentam valores extremos, embora magnitude distinta. O ácido valpróico e a carbamazepina, exibem outliers mais pronunciados, onde se observa valores muito elevados que ampliam a amplitude total de dados. A fenitoína apresenta uma distribuição assimétrica, com valores extremos superiores compatíveis com a sua cinética não linear. O fenobarbital mostra um menor número de outliers e uma dispersão mais moderada.

A construção de boxplots sem outliers (Figura 4) permitiu esclarecer a distribuição central dos valores, reduzindo o impacto visual dos extremos.



Figura 4: Boxplot sem outlier para cada fármaco



Ao remover os valores extremos, torna-se evidente que a maioria dos valores do ácido valpróico, a carbamazepina e o fenobarbital se agrupam em torno dos respectivos intervalos terapêuticos. Enquanto a fenitoína se manteve numa dispersão relativamente elevada, sugerindo que a heterogeneidade dos valores não se deve exclusivamente à presença de pontos extremos, mas sim a uma variabilidade intrínseca ao fármaco. Assim, os fármacos com maior variabilidade e tendência para valores extremos exigem monitorização mais frequente e ajustes posológicos cautelosos.

Nesse contexto, a análise da distribuição temporal dos doseamentos torna-se relevante, na medida em que permite avaliar, a nível populacional, se a prática de monitorização no serviço tende a acompanhar a necessidade clínica de vigilância regular destes fármacos. A Tabela 4 apresenta o número de episódios por trimestre, permitindo avaliar, a nível do serviço, se a monitorização dos fármacos antiepiléticos é realizada de forma regular ao longo do ano.

Tabela 4 - Distribuição temporal dos doseamentos dos antiepiléticos por trimestre

	Ác. Valpróico	Carbamazepina	Fenitoína	Fenobarbital	Total trimestre
T1	194	41	20	34	289
T2	218	69	42	41	370
T3	250	39	31	16	336
T4	176	49	27	34	286
Total	838	198	120	125	1281



Observa-se que, ao longo do ano, o número de episódios de doseamento foi relativamente estável: 289 episódios ocorreram no Trimestre 1, 370 no Trimestre 2, 336 no Trimestre 3 e 286 no Trimestre 4. Esta distribuição homogénea, sugere que a monitorização laboratorial destes fármacos é realizada de forma contínua, sem lacunas sazonais importantes. Ao analisar cada fármaco individualmente, o **ácido valproico** destaca-se como o mais frequentemente monitorizado em todos os trimestres, refletindo também o seu uso generalizado como terapêutica de primeira linha. A carbamazepina foi o segundo mais monitorizado (198 episódios; 15,5%), seguida pelo fenobarbital (125 episódios; 9,8%) e pela fenitoína (120 episódios; 9,4%). A fenitoína, em particular, apresentou menor número de colheitas, o que poderá estar relacionado com a sua utilização cada vez mais restrita, associada ao perfil de efeitos adversos e às interações farmacocinéticas.



6. Discussão

Os resultados deste estudo reforçam a relevância da monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos (FAE), como o ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.

A caracterização da amostra revelou uma população constituída maioritariamente por adultos, o que é consistente com a epidemiologia da epilepsia, cuja incidência aumenta significativamente após os 60 anos, associada a etiologias vasculares, tumorais e degenerativas. (5)

O fármaco frequentemente doseado foi o ácido valpróico, em linha com a prática clínica nacional e internacional, onde permanece como uma opção terapêutica central devido à sua ampla eficácia em múltiplos tipos de crises epiléticas.(19,47) A distribuição das concentrações séricas mostrou que mais de metade dos doseamentos se encontravam dentro das faixas terapêuticas, embora se tenha verificado uma proporção significativa de valores fora do intervalo terapêutico. A presença de valores extremos muito elevados, evidenciada nas medidas descritivas e nos boxplots, reforçam a necessidade de monitorização regular, especialmente em populações vulneráveis ou polimedicadas ou com risco acrescido de toxicidade.(24,37)

Entre os quatro fármacos, a carbamazepina apresentou o perfil relativamente mais estável, com a maior proporção de valores dentro do intervalo terapêutico. Esta conduta, confirma a previsibilidade do fármaco após o estabelecimento da autoindução enzimática, que reduz progressivamente as concentrações séricas nas primeiras semanas de tratamento, requerendo assim, monitorização repetida. (33) Apesar da sua relativa estabilidade, os valores supraterapêuticos observados são clinicamente relevantes, devido ao risco de hiponatremia ou toxicidade neurológica associados a concentrações elevadas.(20,46) As interações com outros indutores enzimáticos, como a fenitoína e o fanobarbital, podem igualmente justificar parte da variabilidade observada.(43,45)

Relativamente ao fármaco com um padrão mais desfavorável, destaca-se a fenitoína, com 63% de valores subterapêuticos. Este perfil é expectável, sendo explicado pela própria cinética não linear, onde pequenas alterações na dose, podem originar aumentos desproporcionais da concentração plasmática.(21,50) Este padrão justifica a elevada taxa de efeitos adversos associados à fenitoína, incluindo toxicidade neurológicas, alterações ósseas, ataxia, sobretudo em regimes prolongados.(52,53) A nível nacional, o uso crónico tem diminuído precisamente devido a estas limitações, sendo o seu uso mais frequente em contexto hospitalar e em urgência. (55)

Parcialmente, o fenobarbital apresentou uma proporção elevada de valores dentro da faixa terapêutica, embora fosse ainda evidente uma quantidade significativa de valores subterapêuticos. Este resultado é coeso com a farmacocinética do fármaco, marcada por uma semi-vida muito longa (80-120 horas) e pelo



risco de acumulação ao longo do tempo.(22,30) O perfil de efeitos adversos – incluindo sedação, défices cognitivos, alterações comportamentais e risco de osteopenia – reforça a importância da monitorização laboratorial e clínica ao longo do tempo. (59,60)

Em termos temporais, a monitorização ocorreu de forma contínua ao longo do ano, sem picos sazonais marcados em trimestres específicos. Este resultado sugere que o seguimento dos doentes se realizou de forma consistente, em linha com a prática clínica habitual e com as recomendações internacionais para a TDM. (61) No entanto, a ausência de tendência temporal significativa poderá também refletir uma prática clínica ainda não orientada por protocolos padronizados de monitorização periódica, mas sim por solicitações pontuais, muitas vezes motivadas por alterações clínicas.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais complementares, não foi possível integrar, visto não terem sido pedidos junto a cada doseamento do fármaco pedido. A ausência de dados estruturados relativos a analitos laboratoriais essenciais à deteção e prevenção de alertas de riscos adversos, constitui uma limitação metodológica importante, sobretudo considerando a associação conhecida do ácido valpróico a trombocitopenia e hiperamonemia. Esta limitação reforça a importância de, em estudos futuros, incluir variáveis laboratoriais críticas de forma sistemática, na medida em que a literatura documenta uma associação significativa entre níveis séricos de VPA e alterações hematológicas e metabólicas.(62,63)

Assim, os resultados obtidos demonstram que a TDM é indispensável não só para verificar adesão e eficácia, mas também para prevenir toxicidade. A integração de TDM com algoritmos de apoio à decisão clínica, como sugerido em revisões recentes.(64) poderá constituir um avanço fundamental na personalização terapêutica e na redução de efeitos adversos graves.

De forma global, os resultados revelam que estes quatro fármacos antiepiléticos de primeira geração apresentam perfis de variabilidade muito distintos. Estes achados reforçam a importância da monitorização terapêutica de forma contínua, reconhecida como prática recomendada para otimizar a eficácia e minimizar riscos em antiepiléticos com janelas terapêuticas estreitas.(24,27,65)

No entanto, este estudo apresentou limitações relevantes, como a ausência de variáveis clínicas adicionais, a falta de registos sobre posologia, assim como a adesão terapêutica. Apesar destas limitações, os resultados obtidos refletem de forma realista a prática laboratorial e clínica local, constituindo uma base sólida para posteriormente melhorar estratégias de monitorização, revisão e vigilância da segurança dos quatro antiepiléticos estudados.



7. Conclusão

O presente estudo permitiu caracterizar a monitorização laboratorial de quatro fármacos antiepiléticos de uso frequente — ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital — ao longo de um ano na ULSB. A análise dos 1281 doseamentos realizados, demonstrou padrões distintos de variabilidade e adequação aos intervalos terapêuticos, relevando assim as especificidades farmacocinéticas de cada fármaco e a diversidade da prática clínica.

Verificou-se que o ácido valpróico representou uma distribuição relativamente equilibrada entre valores terapêuticos e subterapêuticos, enquanto a carbamazepina demonstrou maior estabilidade, com a maioria dos valores dentro da faixa terapêutica de referência. No que toca à fenitoína, destaca-se pela elevada proporção de concentrações subterapêuticas, o que é compatível com a sua cinética de saturação e sensibilidade. O fenobarbital, por sua vez, exibe maior consistência, embora cerca de um terço dos valores se encontrassem superiores ao intervalo terapêutico. Esta heterogeneidade entre fármacos reforça a importância de uma monitorização regular e personalizada, especialmente nos fármacos com maior variabilidade farmacocinética ou maior risco de toxicidade.

A falta de integração de variáveis clínicas e laboratoriais complementares essenciais para avaliar a segurança terapêutica, assim como a ausência de posologia e adesão terapêutica, constitui uma limitação importante deste estudo, condicionando a interpretação plena das relações entre níveis séricos, eficácia e segurança.

Do ponto de vista prático, estes resultados reforçam a importância de programas sistemáticos de monitorização terapêutica, sublinhando o papel dos laboratórios de análises clínicas como elementos essenciais no acompanhamento da epilepsia, apoiando a decisão clínica e contribuindo para uma abordagem mais personalizada, segura e eficaz. A monitorização laboratorial revela-se, assim, uma componente indispensável para garantir a otimização terapêutica em antiepiléticos com janelas terapêuticas estreitas e elevada variabilidade farmacocinética.

Posto isto, como perspetivas futuras, considero essencial a realização de um estudo prospetivo com recolha sistemática de dados clínicos e parâmetros laboratoriais detalhados e informação terapêutica completa, assim como a construção de perfis farmacoterapêuticos específicos para cada fármaco, que permitam uma avaliação mais abrangente da eficácia e segurança associadas ao uso destes quatro antiepiléticos clássicos. Uma abordagem integrada poderá contribuir para uma prática mais informada, precisa e alinhada com os princípios da medicina personalizada.



Referências Bibliográficas

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 1];55(4):475–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730690/>
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];58(4):522–30. Available from: [/doi/pdf/10.1111/epi.13670](https://doi.org/10.1111/epi.13670)
3. Epilepsy [Internet]. [cited 2025 Oct 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/epilepsy#tab=tab_1
4. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* [Internet]. 2010 May [cited 2025 Oct 1];51(5):883–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067507/>
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* [Internet]. 1993 [cited 2025 Oct 1];34(3):453–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8504780/>
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 1];58(4):512–21. Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Docume>
7. Franco V, French JA, Perucca E. Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];103:95–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611249/>
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Feb 3 [cited 2025 Oct 1];342(5):314–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10660394/>
9. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure* [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Oct 1];20(5):369–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306922/>
10. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2004 [cited 2025 Oct 1];5(7):553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15208697/>



11. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* [Internet]. 1996 [cited 2025 Oct 1];37 Suppl 6(SUPPL. 6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941036/>
12. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* [Internet]. 1995 [cited 2025 Oct 1];36 Suppl 2:S2–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8784210/>
13. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 1];3(5):371–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988776/>
14. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: General features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurology* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];2(6):347–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849151/>
15. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Oct 1];49(7):1239–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397299/>
16. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment: Third edition. *Handbook of Epilepsy Treatment: Third Edition* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2025 Oct 1];1–418. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444325201>
17. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Oct 1];52(4):657–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426333/>
18. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. *Monitorização do Consumo de Medicamentos – Abril 2023*. Lisboa: Infarmed; 2023. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/8865114/abril/c53fa6ad-8313-bd03-e540-2f0a51e89d9c?version=1.0>
19. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* [Internet]. 2003 [cited 2025 Oct 2];9(2):199–216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847559/>
20. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2025 Oct 2];364(12):1126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428768/>



21. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1979 [cited 2025 Oct 2];4(3):153–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/383353/>
22. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia* [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 2];53 Suppl 8:40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205961/>
23. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 2];16(1):48–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900382/>
24. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 2];40(5):526–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957667/>
25. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2003 Jun [cited 2025 Oct 2];25(3):347–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12766564/>
26. I. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2010 Aug 19 [cited 2025 Oct 2];8(3):254–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358975/>
27. French JA, White HS, Klitgaard H, Holmes GL, Privitera MD, Cole AJ, et al. Development of new treatment approaches for epilepsy: unmet needs and opportunities. *Epilepsia* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Oct 2];54 Suppl 4(SUPPL.4):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909849/>
28. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2006 [cited 2025 Oct 2];45(4):351–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16584283/>
29. Watanabe Y, Doki K, Sekine I, Hara H, Homma M. High-Performance Liquid Chromatography for Therapeutic Drug Monitoring of Serum Lenvatinib. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Oct 2];42(4):554–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398418/>
30. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 2];43(4):365–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952767/>



31. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Oct 2];49(7):1239–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397299/>
32. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 2];16(10):695–714. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12269862/>
33. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: Interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Oct 2];2(8):473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12878435/>
34. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2013 [cited 2025 Oct 2];23(4):236–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407051/>
35. Parker D, Sanders EJ, Burghardt KJ. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs: A brief review. *Ment Health Clin* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Oct 2];6(1):28. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6009246/>
36. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* [Internet]. 1999 [cited 2025 Oct 2];40(8):1141–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10448829/>
37. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* [Internet]. 1987 [cited 2025 Oct 2];37(3):379–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3102998/>
38. Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2025 Oct 2];164(7):1020–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17606652/>
39. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Oct 2];56(7):1006–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851171/>
40. Shorvon SD., Perucca Emilio, Engel Jerome. *The treatment of epilepsy*. 2016;



41. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2004 [cited 2025 Oct 2];5(7):553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15208697/>
42. Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, Svensson JO, Bertilsson L. Carbamazepine-10,11-epoxide in epilepsy. A pilot study. *Arch Neurol* [Internet]. 1990 [cited 2025 Oct 2];47(8):888–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2375696/>
43. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 Oct 2];61(3):246–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487217/>
44. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Oct 2];52(11):927–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23784470/>
45. Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Oct 2];83:251–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334546/>
46. Kaeley N, Kabi A, Bhatia R, Mohanty A. Carbamazepine-induced hyponatremia – A wakeup call. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2019 [cited 2025 Oct 2];8(5):1786. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6559088/>
47. Gama H. et al. Prescrição de medicamentos em Portugal Continental: padrões de utilização de antiepiléticos. 2016.
48. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Relatório do consumo de medicamentos em Portugal. Lisboa; 2023.
49. Das RR, Griesemer DA, Kothare S V. The Role of Phenytoin in the Treatment of Localization Related Epilepsy: An International Internet-Based Survey of Neurologists and Epileptologists. *ISRN Neurol* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2025 Oct 2];2013:613456. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3713315/>
50. Wu MF, Lim WH. Phenytoin: A guide to therapeutic drug monitoring. *Proceedings of Singapore Healthcare* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Oct 2];22(3):198–202. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287297477_Phenytoin_A_Guide_to_Therapeutic_Drug_Monitoring
51. Anderson GD, Pak C, Doane KW, Griffy KG, Temkin NR, Wilensky AJ, et al. Revised Winter-Tozer equation for normalized phenytoin concentrations in trauma and elderly patients with



- hypoalbuminemia. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1997 [cited 2025 Oct 2];31(3):279–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066931/>
52. Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2003 May [cited 2025 Oct 2];3(3):91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309069/>
 53. Yampayon K, Sukasem C, Limwongse C, Chinvarun Y, Tempark T, Rerkpattanapipat T, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Oct 2];73(7):855–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391407/>
 54. UNCONTROLLED WHEN PRINTED NHS Tayside Phenytoin Prescribing and Monitoring Guideline in adults 2 CONTENTS.
 55. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 016/2018: Estado de mal epilético no adulto. Lisboa; 2018.
 56. Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy: Large gaps in knowledge still exist, but we may be underestimating its clinical value. *BMJ: British Medical Journal* [Internet]. 2004 Nov 20 [cited 2025 Oct 2];329(7476):1199. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC529354/>
 57. WHO Model List of Essential Medicines – 22nd list, 2021. 2021.
 58. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl* [Internet]. 2013 [cited 2025 Oct 2];127(197):9–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480151/>
 59. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 2];16(10):669–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12269861/>
 60. Lewis CB, Patel P, Adams N. Phenobarbital. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2025 Oct 2];1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/>
 61. Krasowski MD, Penrod LE. Clinical decision support of therapeutic drug monitoring of phenytoin: measured versus adjusted phenytoin plasma concentrations. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 2];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22333264/>
 62. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for



- epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Oct 2];54(3):551–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23350722/>
63. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Oct 2];19(6):544–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109411/>
64. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Oct 2];10(1):119–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20021326/>
65. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 2];40(5):526–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957667/>

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA