

Lamotrigina: Eficácia e Segurança

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original

Lamotrigine in Epilepsy, Pregnancy and Psychiatry - a Drug for All Seasons?

Autores: Vajda F, Dodd S, Horgan D e colaboradores

Instituição: University of Melbourne, Melbourne, Austrália;

Fonte: Journal of Clinical Neuroscience 20(1):13-16, Jan, 2013

A lamotrigina é um fármaco anticonvulsivante e estabilizador do humor. Seu uso apresenta vantagens, em termos de tolerância, em relação a outros fármacos, mesmo durante a gestação.

Introdução e objetivos

Embora no início a lamotrigina tenha sido considerada um anticonvulsivante de segunda linha, atualmente ela é utilizada como monoterapia em pacientes com crises parciais e generalizadas. Além disso, a lamotrigina é um estabilizador do humor que pode ser administrada em substituição ao valproato ou ao lítio em pacientes com transtorno bipolar (TAB) com predomínio de depressão. A ação terapêutica da lamotrigina ocorre principalmente pela inibição da liberação de aminoácidos excitatórios e pela estabilização das membranas neuronais por ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem.

A lamotrigina é absorvida completamente ao ser administrada por via oral. Ela possui meia-vida aproximada de 24 horas e é eliminada por via urinária, conjugada ao ácido glucurônico. Os dados disponíveis indicam que a lamotrigina tem perfil farmacocinético favorável e índice terapêutico elevado e previsível. Os indutores enzimáticos aceleram o metabolismo da lamotrigina, enquanto que o valproato diminui. Assim, a associação com fenitoína e valproato implica na necessidade de aumentar ou reduzir a dose da lamotrigina, respectivamente.

No presente estudo foi avaliado o uso da lamotrigina em pacientes com epilepsia ou transtornos psiquiátricos e seu uso durante a gestação.

Uso da lamotrigina na epilepsia

Conforme os resultados de estudo prévio, durante as primeiras 24 horas de administração de 120 ou 240 mg de lamotrigina em pacientes epiléticos, observa-se diminuição da fotossensibilidade e da frequência de picos interictais no eletroencefalograma. A aprovação

da lamotrigina coincidiu com a aprovação da vigabatrina. Embora esta última tenha se mostrado mais eficaz, seu perfil de tolerabilidade foi pior que a da lamotrigina. A eficácia da lamotrigina em paciente com crises parciais resistentes ao tratamento foi demonstrada em diversos estudos clínicos controlados com placebo. A lamotrigina também se mostrou eficaz em pacientes com epilepsia generalizada primária e naqueles com síndrome de Lennox-Gastaut. Em indivíduos com epilepsia generalizada refratária ao tratamento observou-se a eficácia da lamotrigina como complemento ao tratamento de pacientes com epilepsia generalizada primária com crises de ausência ou tônico-clônicas que não respondem à monoterapia com valproato. Estes achados, junto com os resultados de outros estudos, permitem concluir que a lamotrigina possui efeito sinérgico com o valproato. Deve-se considerar que a ausência total de crises foi observada em apenas 4% dos pacientes tratados com lamotrigina, achado semelhante ao observado com outros anticonvulsivantes.

A fenitoína, a carbamazepina, a oxcarbazepina e a olanzapina aumentam o metabolismo da lamotrigina. Por outro lado, o valproato, a sertralina e a fluoxetina a inibem. Como consequência, há diminuição e aumento do nível sérico da lamotrigina, respectivamente. Existem dois estudos realizados com o objetivo de comparar a eficácia da lamotrigina com a de outros fármacos anticonvulsivantes. Os resultados do primeiro destes estudos indicaram que a lamotrigina foi superior à carbamazepina quanto ao tempo transcorrido até a primeira crise. Assim, foi sugerido que a lamotrigina é vantajosa em pacientes com crises parciais. No segundo estudo, observou-se que o valproato foi mais bem tolerado que o topiramato e mais eficaz que a lamotrigina, o qual o posiciona como agente de primeira linha para o tratamento dos pacientes com epilepsia

generalizada ou sem classificação. Entretanto, o valproato possui perfil desfavorável de tolerância durante a gravidez. Isto implica em considerar o uso da lamotrigina em mulheres em idade fértil com necessidade de controle das crises. A eficácia moderada da lamotrigina, em comparação à do valproato, em pacientes com epilepsia generalizada primária é uma limitação ao seu uso. Porém, a lamotrigina possui eficácia comparável ao valproato em indivíduos com epilepsia parcial.

Uso da lamotrigina na psiquiatria

A lamotrigina pode ser utilizada como estabilizador do humor. Na realidade, sua eficácia no tratamento de pacientes com TAB foi definida em meados da década de 90. Este fármaco pode ser utilizado como terapia de manutenção em pacientes com TAB com 18 anos ou mais, com o objetivo de manter a eutímia e prevenir recidivas de depressão ou mania. Entretanto, é menos efetiva que o lítio na prevenção de mania durante o tratamento de manutenção. Há evidências de que a lamotrigina é eficaz para depressão aguda do bipolar, TAB refratário e depressão unipolar resistente, embora o fármaco não esteja aprovado para esta indicação. Em pacientes com ciclagem rápida, a administração de lamotrigina foi superior ao placebo. Até o momento, não existem dados suficientes sobre a eficácia da lamotrigina em pacientes com mania aguda. Uma vantagem da lamotrigina, em comparação a outros estabilizadores do humor como o lítio, é seu melhor perfil de tolerância.

Os resultados sobre o uso da lamotrigina em pacientes com transtornos psiquiátricos diferentes do TAB são heterogêneos. De acordo com o observado em indivíduos com transtornos de personalidade, a lamotrigina pode diminuir a impulsividade e a agressividade. Em pacientes com esquizofrenia, o uso da lamotrigina em associação a antipsicóticos não foi eficaz. Também não foram observados benefícios com o uso da lamotrigina em pacientes com obesidade, dependência de cocaína ou autismo. Por outro lado, a lamotrigina foi superior ao placebo em indivíduos com transtornos por despersonalização e estresse pós-traumático. Pode-se concluir que a lamotrigina é uma opção terapêutica importante na prática clínica atual. Seu perfil de tolerância é superior ao de outros fármacos como o lítio, os antipsicóticos atípicos, o valproato e a carbamazepina, embora possam surgir lesões de pele no início do tratamento.

Gravidez

Segundo os dados incluídos no estudo International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP), o tratamento com lamotrigina em doses de até 300 mg/dia durante a gravidez está associado a frequência de malformações fetais inferior à de outros anticonvulsivantes. Além de não provocar malformações fetais significativas, a lamotrigina não afetaria o funcionamento cognitivo fetal. Porém, sua eficácia na epilepsia é menor do que a do valproato.

Deve-se considerar que os contraceptivos orais aumentam a eliminação e diminuem a eficácia da lamotrigina. A dose da lamotrigina deve ser aumentada a cada trimestre da gestação e diminuída após o parto. Por isso, a dosagem a ser utilizada durante a gravidez não é simples.

O início do tratamento com lamotrigina deve ser gradual, para prevenir efeitos adversos potencialmente graves. Na realidade, a dose final deve ser atingida após oito semanas de tratamento. A necessidade de avaliação da concentração plasmática dos anticonvulsivantes não está definida. De qualquer forma, a determinação da concentração plasmática durante a gravidez pode ser útil para estabilizar a dose de forma segura. Entre as limitações do tratamento com lamotrigina durante a gravidez, destaca-se a eficácia insuficiente nos casos de epilepsia, a necessidade de iniciar o tratamento com doses baixas, que podem ser ineficazes, e a toxicidade após o parto se a dose não for reduzida. Embora não tenham sido observados problemas graves com a administração da lamotrigina durante a lactação, aconselha-se avaliar a ocorrência de toxicidade, especialmente em crianças prematuras ou com baixo peso de nascimento.

Tolerância

A administração de lamotrigina pode causar lesões graves de pele. Aproximadamente 10% dos pacientes podem apresentar lesões de pele discretas, enquanto que quadros graves ocorrem em 0,1%. A suspensão do tratamento pode resolver as lesões de pele. Casos potencialmente fatais, como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica podem ocorrer, mas são muito raros. Para reduzir o risco de lesões de pele, aconselha-se aumento gradual da dose, principalmente se a lamotrigina for administrada em associação ao valproato. Existem relatos de casos de necrose hepática fatal e de novos tipos de crises epiléticas em pacientes com epilepsia generalizada. A faixa terapêutica da lamotrigina não pode ser definida precisamente, sendo necessário adaptar a dose às necessidades e características de cada indivíduo.

Comentários

A epilepsia e o transtorno bipolar ocorrem com frequência em mulheres em idade fértil, necessitando tratamento específico, já que são situações com consequências negativas. A lamotrigina pode ser útil nesta população devido a seu bom perfil de eficácia e tolerância, inclusive em mulheres grávidas. Assim, a lamotrigina deve ser considerada na hora de planejar o tratamento.