

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E
TOXICOLÓGICAS

LAÍSA FERREIRA MAIA

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA CARBAMAZEPINA

Belo Horizonte
2013

LAÍSA FERREIRA MAIA

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA CARBAMAZEPINA

Monografia apresentada ao IV Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientador(a): Prof.(a) Elisabete Costa Reis Dutra

Belo Horizonte

2013



FOLHA DE APROVAÇÃO

“ABORDAGEM TERAPEUTICA DA CARBAMAZEPINA”

LAÍSA FERREIRA MAIA

Monografia apresentada e aprovada em 25/10/2013 pela Comissão
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Elisabete Costa Reis Dutra

Profa. Mestre Elisabete Costa Reis Dutra (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Flávia Dayrell França

Flávia Dayrell França (Examinadora)

Doutora em Bioquímica e Imunologia – UFMG

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me guiar e tornar possível que tudo isso acontecesse.

À minha família, aos meus pais Isabel e Vantuir, Livia e Giovanni pelo constante apoio e por me fazerem acreditar que eu era capaz.

À orientadora Prof^a. Elisabete Costa Reis Dutra pelo incentivo e paciência ao longo deste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para que mais essa etapa fosse vencida. Muito obrigada!

RESUMO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica, definida por alterações neurológicas em que ocorrem convulsões periódicas e imprevisíveis, sendo convulsão caracterizada por uma alteração transitória do comportamento devido a descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais. O primeiro relato mencionando o distúrbio data acerca de 2000 a.C. e durante longos séculos posteriores crenças, mitos e interpretações errôneas envolviam a epilepsia. Com o desenvolvimento da psicofarmacoterapia a partir dos anos 50, muitos pacientes anteriormente marginalizados da sociedade, foram reintegrados devido aos fármacos eficazes. Assim, em 1953, em Basileia, na Suíça, o químico Walter Schindler descobriu a carbamazepina durante sua procura por um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina, introduzida no mercado recentemente. Acredita-se que o mecanismo de ação anticonvulsivante ocorra através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente, que são um dos principais responsáveis pela rápida despolarização na membrana neuronal que ocorre nos processos epiléticos. A carbamazepina é utilizada no tratamento de certos tipos de crises convulsivas, possuindo ação favorável nas epilepsias focais ou generalizadas, diminuindo de modo sensível as manifestações clínicas e aumentando a frequência de crises generalizadas de ausência. Além do uso em situações em que o paciente apresenta sintomatologia complexa psíquica, psicossensorial e psicomotora. Entretanto observam-se reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, gastrointestinal, cardiovascular e renal. Desta forma, aconselha-se a monitorização terapêutica, através da dosagem dos níveis do medicamento no organismo, garantindo um tratamento eficaz, individualizado e com o mínimo de efeitos colaterais.

Palavras-chave: epilepsia, Carbamazepina, anticonvulsivantes e monitorização terapêutica.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic brain disease, defined by neurological changes that occur in periodic and unpredictable seizures, being characterized by a transient change in behavior due to abnormal electrical discharges from cerebral neurons. The first report mentioning the disturbance date about 2000 b.C. and, during long centuries later, beliefs, myths and misconceptions involving epilepsy. With the development of psychotherapy from the 50s, many patients previously marginalized of society were reinstated due to effective drugs. So, in 1953, in Basel, Switzerland, chemist Walter Schindler found carbamazepine during his search for a tricyclic compound with properties similar to the antipsychotic chlorpromazine, introduced in the market recently. It is believed that the mechanism of anticonvulsant action occurs by blocking the sodium channels voltage-dependent, which are one of the mainly contributor to the rapid membrane depolarization in neuronal processes that occurs in epileptics. Carbamazepine is used to treat certain types of seizures, with favorable action in focal or generalized epilepsies, decreasing appreciably clinical manifestations, and increasing the frequency of generalized seizures of absence. In addition to the use in situations in which the patient complex symptoms psychic, psychomotor and psychosensorial. However, adverse reactions related to the central nervous system, gastrointestinal, cardiovascular and renal function are observed. Therefore, it is advised the therapeutic drug monitoring, by measurement of blood, providing an effective treatment, individualized and with minimal side effects.

Keywords: epilepsy, carbamazepine, anticonvulsants and therapeutic drug monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural da Carbamazepina.....	5
Figura 2 – Inativação do canal de sódio ampliada por fármaco anticonvulsivante.....	5
Figura 3 – Reação de metabolização da carbamazepina.....	7
Figura 4 – Vias metabólicas de biotransformação da carbamazepina.....	8
Figura 5 – Fluxograma de tratamento da epilepsia.....	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de medicamentos que possuem níveis séricos diminuídos pelo uso concomitante à carbamazepina.....	14
Tabela 2 – Principais fármacos inibidores enzimáticos que elevam o nível plasmático da carbamazepina.....	15
Tabela 3 – Principais fármacos indutores enzimáticos que reduzem o nível plasmático da carbamazepina.....	15
Tabela 4 – Principais tipos de doenças do movimento.....	17

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Fórmula estrutural da Carbamazepina.....	4
2.2 Mecanismo de Ação.....	5
2.3 Farmacocinética.....	6
2.3.1 Absorção.....	6
2.3.2 Distribuição.....	6
2.3.3 Metabolismo e excreção.....	7
2.4 Usos do medicamento.....	8
2.5 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do tratamento da epilepsia.....	9
2.6 Interações medicamentosas.....	14
2.7 Toxicidade.....	16
2.8 Monitorização terapêutica.....	18
3 CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica, definida por alterações neurológicas em que ocorrem convulsões periódicas e imprevisíveis, sendo convulsão caracterizada por uma alteração transitória do comportamento devido a descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais (GOODMAN *et al.*, 2010; HANG; DALE, 2011; COSTA *et al.*, 2012).

Estima-se que cerca de 0,5% a 1% da população mundial seja afetada pela enfermidade, ou seja, mais de 50 milhões de pessoas apresentam o transtorno, sendo que 3% a 4% serão acometidos durante toda a vida. Calcula-se que na população ocidental a incidência seja de 1 caso a cada 2000 pessoas por ano, sendo maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. Sendo que a probabilidade de qualquer indivíduo ser afetado por epilepsia ao longo da vida é cerca de 3% (PORTO *et al.*; 2007; BRASIL, 2010).

As crises epilépticas podem ser classificadas como parciais quando se iniciam focalmente em parte específica da área cortical ou generalizadas, quando, desde o início todo o cérebro é acometido, envolvendo os dois hemisférios (GOODMAN *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2012).

O primeiro relato mencionando o distúrbio data acerca de 2000 a.C. e durante longos séculos posteriores crenças, mitos e interpretações errôneas envolviam a epilepsia. Durante a Idade Média, houveram epilépticos perseguidos como bruxos, isolados por medo de contágio e as crises eram consideradas artifícios de feitiçaria, com consequentes tratamentos mágicos e religiosos. Somente com os avanços em anatomia, patologia, química, farmácia e fisiologia ocorridos durante o Iluminismo que surgiram ideias mais modernas em relação à epilepsia (GOMES, 2006; COSTA *et al.*, 2012).

Sabe-se que pacientes com transtornos psicossociais apresentam consequências que superam os estigmas e limitações sociais impostos pelas próprias morbidades e dificuldade de controle das mesmas (COSTA *et al.*, 2009).

Há divergências de quais são os fatores que influenciam na qualidade de vida, bem estar e felicidade de tais pacientes. Entretanto com o desenvolvimento da psicofarmacoterapia a partir dos anos 50, muitos pacientes anteriormente marginalizados da sociedade, foram reintegrados devido aos fármacos eficazes (ARAUJO *et al.*, 2010).

Antes do surgimento das drogas antiepilépticas, várias propostas terapêuticas eram utilizadas para diminuir a incidência ou severidade das crises: oculoterapia, ligadura das artérias cerebrais, compressão testicular, trepanação, aplicação de ventosas, histerectomia e uso de preparações a base de ervas e extratos animais (PORTO *et al.*; 2007).

Em meados do século XIX iniciou-se o tratamento de mulheres com histeria fazendo uso de brometos, expandindo para epilepsia em 1857 por Charles Locock, por acreditar que irritação focal poderia causar crises epiléticas (GOMES, 2006).

O fenobarbital foi um dos primeiros barbitúricos hipnóticos a serem desenvolvidos, abrindo caminho para a terapia anticonvulsiva. Hauptmann, em 1911, contando o número de crises dos pacientes após administrar o medicamento, demonstrou de maneira clara o efeito anticonvulsivante do mesmo. Iniciou-se assim a síntese de medicamentos psicoativos como a primidona (1937), fenitoína (1938), clorpromazina (1952) e a imipramina (1957), revolucionando as práticas psiquiátricas (SANZ *et al.*, 1997; GUERREIRO, 2006; ARAUJO *et al.*, 2010).

A grande quantidade de efeitos adversos desses novos medicamentos se tornou um obstáculo ao uso, dificultando a adesão e tolerância ao tratamento pelos usuários. Desta forma, iniciaram-se investigações em busca de compostos que iriam suprir as necessidades dos pacientes. Realizaram-se vários experimentos e quando se comprovava a eficácia, iniciavam-se estudos da mesma classe farmacológica (GOMES, 2006; ARAUJO *et al.*, 2010).

Assim, em 1953, em Basileia, na Suíça, o químico Walter Schindler descobriu a carbamazepina durante sua procura por um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina, introduzida no mercado recentemente.

Nos laboratórios da Geigy, Theobald e Kanz investigaram as atividades anticonvulsivantes, reportando os resultados em 1963. Desde 1958, vários ensaios ocorreram na Europa, sendo que o primeiro resultado em pacientes epiléticos foi publicado em 1963. Ano em que o medicamento foi introduzido na Suíça e Grã Bretanha (FREY; JANS, 1985; GALVAO, 2009).

A carbamazepina foi utilizada como anticonvulsivante pela primeira vez nos Estados Unidos em 1974, mostrando-se eficaz no tratamento de primeira linha de crises convulsivas parciais. Para aqueles pacientes com distúrbios comportamentais e que não respondiam a monoterapia, combinava-se com drogas tranquilizantes (ARAUJO *et al.*, 2010; SOLON *et al.*, 2010).

Inicialmente era prescrita apenas para pacientes adultos e posteriormente iniciou-se o tratamento em crianças. Sendo hoje considerada um dos melhores anticonvulsivantes, com menores alterações psicológicas e efeitos adversos (SOLON *et al.*, 2010).

Atualmente existem vários estudos que demonstram que alguns agentes anticonvulsivantes possuem propriedades antimaníacas e de profilaxia para o transtorno bipolar. Desta forma, a carbamazepina, juntamente com o lítio, ácido valpróico e divalproato de sódio são utilizados como estabilizantes do humor, embora não possuam características antidepressivas e sedativas (ARAUJO *et al.*, 2010; TONELLI, 2012).

Com o passar do tempo, houve uma evolução na compreensão dos mecanismos da epileptogênese, levando a uma base mais racional para tais descobertas. Acredita-se que o tratamento terá grandes avanços com o surgimento dos novos anticonvulsivantes (lamotrigina, vigabatrina, tiagabine, topiramato, gabapentina e leviracetam), desenvolvidos para atuar nos mecanismos teóricos da epilepsia (GOMES, 2006; PORTO *et al.*; 2007).

O objetivo geral deste trabalho é elaborar um material bibliográfico sobre a abordagem terapêutica do medicamento carbamazepina. A seguir, serão abordados os seguintes temas: fórmula estrutural da Carbamazepina, mecanismo de ação,

farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), usos do medicamento, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do tratamento da epilepsia, interações medicamentosas, toxicidade e monitorização terapêutica do anticonvulsivante carbamazepina.

Realizou-se uma revisão na literatura no período de Junho a Setembro de 2013, obtendo dados relacionados ao tema em bancos de dados e livros relacionados. Como metodologia incluiu a análise das informações obtidas em bases de dados como PUBMED e SCIELO e também no site do Ministério da Saúde, utilizando as seguintes palavras chaves: epilepsia, Carbamazepina, anticonvulsivantes e monitorização terapêutica. O material bibliográfico constituiu-se de 29 referências.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fórmula estrutural da Carbamazepina

A carbamazepina é um anticonvulsivante com propriedades químicas semelhantes aos antidepressivos tricíclicos, sendo derivado de iminostilbeno com estrutura similar a imipramina. Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) é denominada 5-H-dibenz-[b,f]-azepine-5-carboxamide (GALVÃO, 2009; COSTA *et al.*, 2012).

Sua molécula consiste em dois anéis de benzeno e um anel composto por sete membros, uma ligação dupla e um grupo carbamil, ligado ao nitrogênio na posição 5, não pertencente ao anel heterocíclico, provocando uma tração de suma importância para a atividade anticonvulsivante do medicamento. A fórmula estrutural encontra-se demonstrada na Figura 1 (FREY; JANS, 1985; GALVÃO, 2009).

O fármaco é caracterizado como um pó cristalino branco amarelado, com ponto de fusão entre 189° e 193°, solúvel em clorofórmio e propileno glicol, levemente solúvel em etanol e acetona e praticamente insolúvel em água e éter (GALVÃO, 2009).

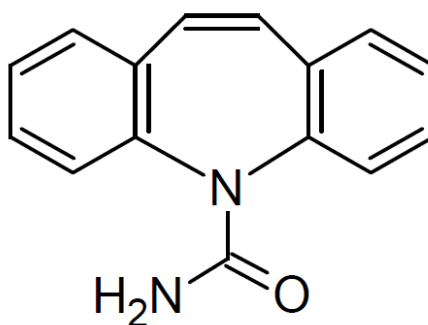


FIGURA 1: Fórmula estrutural da Carbamazepina
Fonte: ARAUJO *et al.*, 2010.

2.2 Mecanismo de Ação

A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. O mecanismo de ação anticonvulsivante ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que ocorre através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente, que são um dos principais responsáveis pela rápida despolarização na membrana neuronal que ocorre nos processos epiléticos. O fármaco prolonga a inativação do canal, impedindo de retornar ao estado de repouso e consequentemente reduzindo o número de canais funcionais disponíveis para gerar potenciais de ação. O mecanismo de inativação do canal de sódio está demonstrado na Figura 2 (PORTO *et al.*; 2007; GALVÃO, 2009; ARAUJO *et al.*, 2010; GOODMAN *et al.*, 2010; HANG; DALE, 2011).

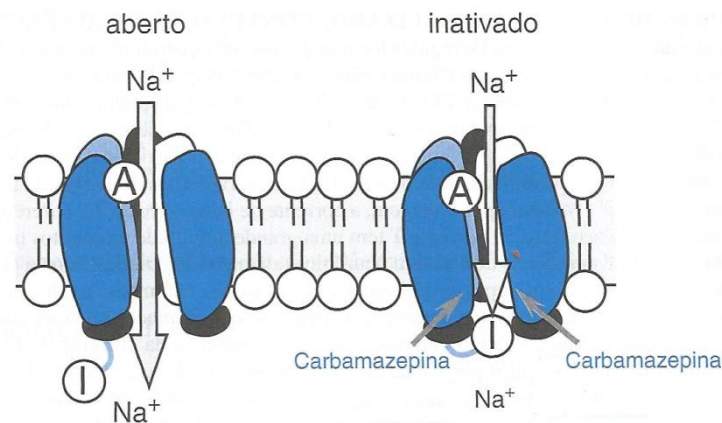


FIGURA 2: Inativação do canal de sódio ampliada por fármaco anticonvulsivante.
 FONTE: GOODMAN *et al.*, 2010.

Estudos sugerem que a carbamazepina também possui ações secundárias devido ao estímulo de liberação do hormônio antidiurético, são elas: efeitos anticolinérgicos, antidepressivos, miorelaxante e antiarrítmico. Os efeitos depressivos sobre o *turnover* (quantidade metabolizada) da dopamina e noradrenalina podem ser responsáveis pelas propriedades antimaníacas. (GALVÃO, 2009; ARAUJO *et al.*, 2010).

2.3 Farmacocinética

2.3.1 Absorção

A carbamazepina está disponível no mercado farmacêutico sob as formas de comprimidos, cápsulas e suspensões orais. Após administrada é absorvida quase completamente, de forma lenta e irregular pelo trato gastrointestinal. É capaz de induzir seu próprio metabolismo, por isso, sua meia-vida após uma dose única pode ser de até 48 horas, podendo cair substancialmente após a administração por repetidas semanas (GALVÃO, 2009; ARAUJO *et al.*, 2010).

O pico plasmático da substância inalterada após uma dose única oral é de 12 horas para os comprimidos convencionais. Já para as suspensões orais, tal concentração média pode ser alcançada em 2 horas. Não há divergências relevantes em relação à quantidade de substância ativa absorvida, baseando-se nas diferentes formas farmacêuticas orais. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (*steady-state*) variam de indivíduo para indivíduo, sendo que para a maioria dos pacientes relatou-se um intervalo de 4 e 12 µg/mL. Segundo a literatura, a ingestão de alimentos não tem influência significativa na taxa e extensão da absorção da carbamazepina (ARAUJO *et al.*, 2010).

2.3.2 Distribuição

A distribuição do fármaco ocorre rapidamente em todos os tecidos. A ligação com proteínas plasmáticas é de aproximadamente 75%, porém o efeito terapêutico está relacionado à porção livre que varia de 7% a 31%. Após a absorção completa, o volume de distribuição varia de 0,8 a 1,9 L/Kg. A carbamazepina é capaz de atravessar a barreira placentária e as concentrações presentes no leite materno correspondem a 25% a 60% dos níveis plasmáticos. A quantidade do fármaco inalterada encontrada no líquido cérebro-espinhal e saliva corresponde a parte da ligação não-protéica no plasma (20% a 30%) (ARAUJO *et al.*, 2010; GOODMAN *et al.*, 2010).

2.3.3 Metabolismo e excreção

O metabolismo da carbamazepina ocorre no fígado, sendo a via predominante a conversão no metabólito 10,11 – epóxido, tão ativo quanto o composto de origem. O citocromo P450 (CYP3A4) é o principal responsável pela metabolização, demonstrada na Figura 3 (ARAUJO *et al.*, 2010; GOODMAN *et al.*, 2010).

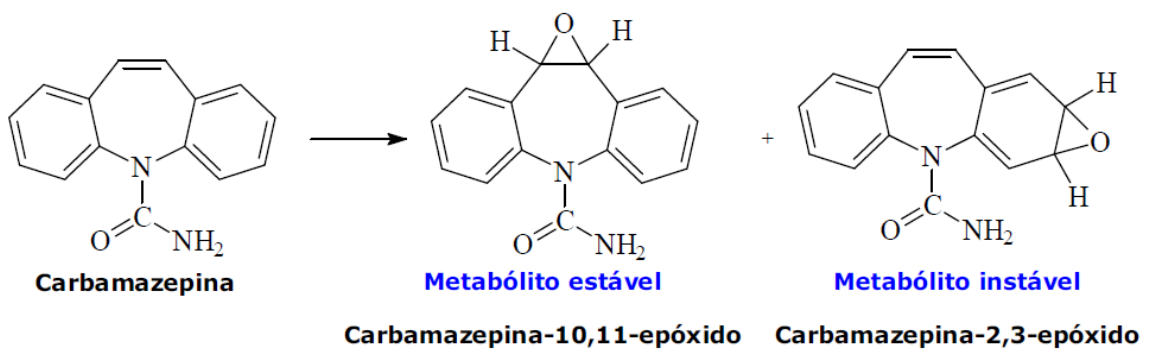


FIGURA 3. Reação de metabolização da carbamazepina.
 FONTE: ARAUJO *et al.*, 2010.

A enzima epóxido hidrolase é responsável pela conversão do metabólito ativo em trans-10,11-dihidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina e metabólitos inativos pela conjugação com o ácido glicurônico. Essa reação de biotransformação está representada na Figura 4. A carbamazepina também é desativada por conjugação e hidroxilação (ARAUJO *et al.*, 2010; GOODMAN *et al.*, 2010).

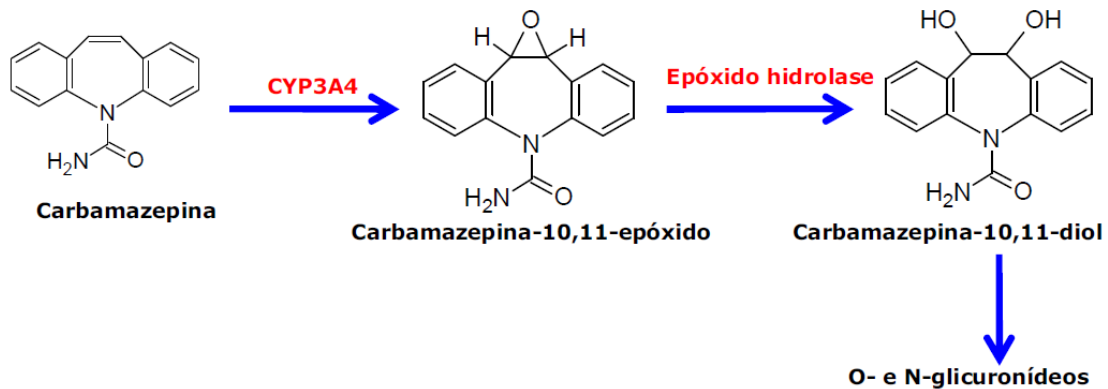


FIGURA 4. Vias metabólicas de biotransformação da carbamazepina.
 FONTE: ARAUJO *et al.*, 2010.

A carbamazepina é excretada quase totalmente na urina (72%), na forma de seus metabólitos, sendo muito pouco excretada nas fezes (28%). Após uma dose oral única, a meia-vida de eliminação do fármaco inalterado é de 36 horas, sendo que a administração repetida causa uma diminuição dessa meia-vida, passando a ser de 16 a 24 horas. A utilização concomitante de fármacos indutores de enzimas hepáticas reduz a meia-vida para 9 a 10 horas. Cerca de 2% da dose é encontrada na urina como substância inalterada e cerca de 1% como o metabólito ativo. Devido a elevada eliminação da carbamazepina, as crianças podem precisar de doses mais elevadas que adultos (GALVÃO, 2009; ARAUJO *et al.*, 2010).

2.4 Usos do medicamento

A carbamazepina é utilizada no tratamento de certos tipos de crises convulsivas, possuindo ação favorável nas epilepsias focais ou generalizadas, diminuindo de modo sensível as manifestações clínicas e aumentando a frequências de crises generalizadas de ausência. Além do uso em situações em que o paciente apresenta sintomatologia complexa psíquica, psicossensorial e psicomotora (FIGUEIREDO, 1968; YACUBIAN, 2002; ARAUJO *et al.*, 2010).

O medicamento é considerado droga de escolha para o tratamento de algumas doenças neurológicas, como a neuralgia do trigêmeo, que consiste em síndrome crônica, caracterizada por dor nos lábios, gengivas, bochechas e queixo. Estudos realizados comprovaram uma melhora de 58% na intensidade da dor em pacientes em uso da carbamazepina comparada a um grupo placebo (ALVES *et al.*, 2004).

E ainda observa-se o uso da carbamazepina em condições psiquiátricas, tais como o transtorno do humor bipolar, considerado uma doença crônica, definida pela alternância de episódios de mania ou de episódios de mania e depressão. O lítio é considerado o medicamento de escolha para tal enfermidade, entretanto iniciou-se o uso de anticonvulsivantes clássicos em psiquiatria após observar os sintomas em pacientes com epilepsia, já que tais medicamentos são moduladores do humor, potencializam as ações do GABA e ainda possuem início de ação rápido (MORENO *et al.*, 2004; ROSA *et al.*, 2006).

2.5 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas no tratamento da epilepsia

A epilepsia é uma doença que causa bastante impacto na vida do paciente e de seus familiares, já que esta condição possui consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, prejudicando diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado (BRASIL, 2010; COSTA *et al.*; 2012).

O objetivo principal do tratamento se baseia em melhorar a qualidade de vida do paciente através do controle das crises juntamente com o mínimo de efeitos adversos. A decisão para iniciar o tratamento medicamentoso com anticonvulsivantes fundamenta-se no risco e nas consequências da recorrência de crises e também nos efeitos adversos do fármaco escolhido (BRASIL, 2010).

O diagnóstico é de grande importância para uma terapia adequada, determinando se o paciente realmente sofre de epilepsia e qual a classificação. De acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde a epilepsia pode ser classificada da seguinte maneira (BRASIL, 2010; COSTA *et al.*; 2012):

- G40.0 Epilepsia e síndromes epilépticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal;
- G40.1 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples;
- G40.2 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas;
- G40.3 Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas
- G40.4 Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas
- G40.5 Síndromes epilépticas especiais
- G40.6 Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal);
- G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal; ou
- G40.8 Outras epilepsias.

O diagnóstico pode ser feito clinicamente, por meio de um exame físico geral e anamnese detalhada com pacientes e familiares, caracterizando a idade de início,

frequência de ocorrência e intervalos mais curtos e mais longos entre as crises, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com outros distúrbios paroxísticos da consciência (BRASIL, 2010; COSTA *et al.*; 2012).

O principal exame complementar consiste na eletroencefalografia (EEG), que auxilia na resposta de questões diagnósticas como se o paciente realmente possui epilepsia, onde seria a zona epileptogênica e se o tratamento está sendo adequado, sendo obrigatórios para a confirmação diagnóstica da epilepsia. Exames de imagem também podem auxiliar quando há suspeita de causas estruturais, como lesões cerebrais que ocorrem em pacientes com tumores, malformações vasculares ou esclerose hipocampal (BRASIL, 2010).

De acordo com a Portaria SAS/MS nº 492 de 23 de setembro de 2010, serão incluídos no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do tratamento da epilepsia pacientes que possuem diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas, ou seja, que tenham apresentado duas crises epiléticas com mais de 24 horas de intervalo. Sendo excluídos aqueles pacientes com diagnóstico duvidoso ou suspeita de crises não epiléticas (BRASIL, 2010).

De acordo com as recomendações da ILAE, baseando-se em evidências de eficácia e efetividade, a escolha de fármacos anticonvulsivantes ocorre da seguinte maneira (BRASIL, 2010):

- Adultos com epilepsia focal: carbamazepina, fenitoína e ácido valpróico.
- Crianças com epilepsia focal: carbamazepina;
- Idosos com epilepsia focal: lamotrigina e gabapentina;
- Crises generalizadas: ácido valpróico.

Mesmo com o avanço da psicofarmacoterapia e adequada utilização dos medicamentos anticonvulsivantes, em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal não ocorre um controle satisfatório, sendo estes candidatos ao tratamento cirúrgico. Quando ocorrer falha no controle das crises com a utilização do primeiro medicamento, assegurada a adesão ou o nível sérico, deve-se tentar a troca do medicamento, mantendo a monoterapia. Entretanto, se com o segundo fármaco

tratamento também não for eficaz, pode-se tentar a combinação de dois anticonvulsivantes. Estudos sugerem que tais combinações sejam realizadas com fármacos que possuam diferentes mecanismos de ação. Por exemplo, observa-se um sinergismo da ação anticonvulsivante a partir da associação entre valproato e lamotrigina, clobazam e carbamazepina e topiramato e bloqueadores dos canais de sódio. Da mesma forma, o uso concomitante de lamotrigina e carbamazepina ou lamotrigina e difenilhidantoína tornam a tolerabilidade ao tratamento maior (GUERREIRO, 2006; BRASIL, 2010).

De acordo com o protocolo, recomenda-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas de determinados grupos. Por exemplo, para pacientes idosos (idade acima de 60 anos) são indicados fármacos não indutores do metabolismo hepático (como gabapentina e lamotrigina), evitando o uso dos medicamentos indutores enzimáticos clássicos (como carbamazepina, fenitoína e fonobarbital), sendo que o escalonamento da dose deve ser lento e a dose máxima atingida deve ser menor do que a normalmente recomendada. A duração do tratamento não é definida. O paciente é considerado livre de crises quando, em vigência do tratamento com dose inalterada, elas não ocorrem por pelo menos 2 anos. O fluxograma para tratamento da epilepsia está descrito na Figura 5 (BRASIL, 2010).

A carbamazepina, segundo o protocolo, é indicada em monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária. Pode ser dispensada em forma de comprimidos de 200 mg ou xarope de 20 mg/ml. O esquema terapêutico é descrito da seguinte maneira (BRASIL, 2010):

- Dose inicial:
 - Adultos: 200 mg/dia
 - Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia
 - Crianças < 6 anos: 5-10 mg/Kg/dia
- Escalonamento:
 - Adultos: 200 mg/dia/semana
 - Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia/semana
 - Crianças < 6 anos: 5-10 mg/Kg/dia/semana
- Dose máxima:

Adultos: 1800 mg/dia/semana

Crianças de 6 a 12 anos: 600-1000 mg/dia

Crianças < 6 anos: 35 mg/Kg/dia

- Intervalo entre as doses: 2 a 3 administrações/dia.

2.6 Interações Medicamentosas

Interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, definidas como a modulação da atividade farmacológica de determinado fármaco pela administração simultânea de outro medicamento, alimentos, bebidas ou algum agente químico ambiental. Elas podem ser de natureza farmacêutica, farmacocinética ou farmacodinâmica, resultando em efeitos desejáveis ou indesejáveis. As interações desejáveis baseiam-se no tratamento de doenças concomitantes, redução de efeitos adversos, aumento na adesão ao tratamento, prolongamento da duração do efeito ou redução da dose. Já as indesejáveis podem ocasionar redução do efeito farmacológico ou até contradição na ação esperada, aumento na incidência e diversidade de efeitos adversos, além de possível aumento no custo da terapia (KAWANO *et al.*, 2006; SECOLI, 2010; RIBEIRO; LIMA, 2011).

A carbamazepina é um anticonvulsivante que pode ser prescrito em associação com outros fármacos. Por ser um medicamento com baixo índice terapêutico e que possui efeitos farmacológicos potentes mesmo em pequenas variações de concentrações, apresenta alta probabilidade em participar de interações clinicamente relevantes. Sua potente capacidade indutora de enzimas catabólicas estimula o metabolismo e conseqüentemente diminui o nível sérico de outras drogas, como exemplificado na Tabela 1 (ARAUJO *et al.*, 2010; RIBEIRO; LIMA, 2011).

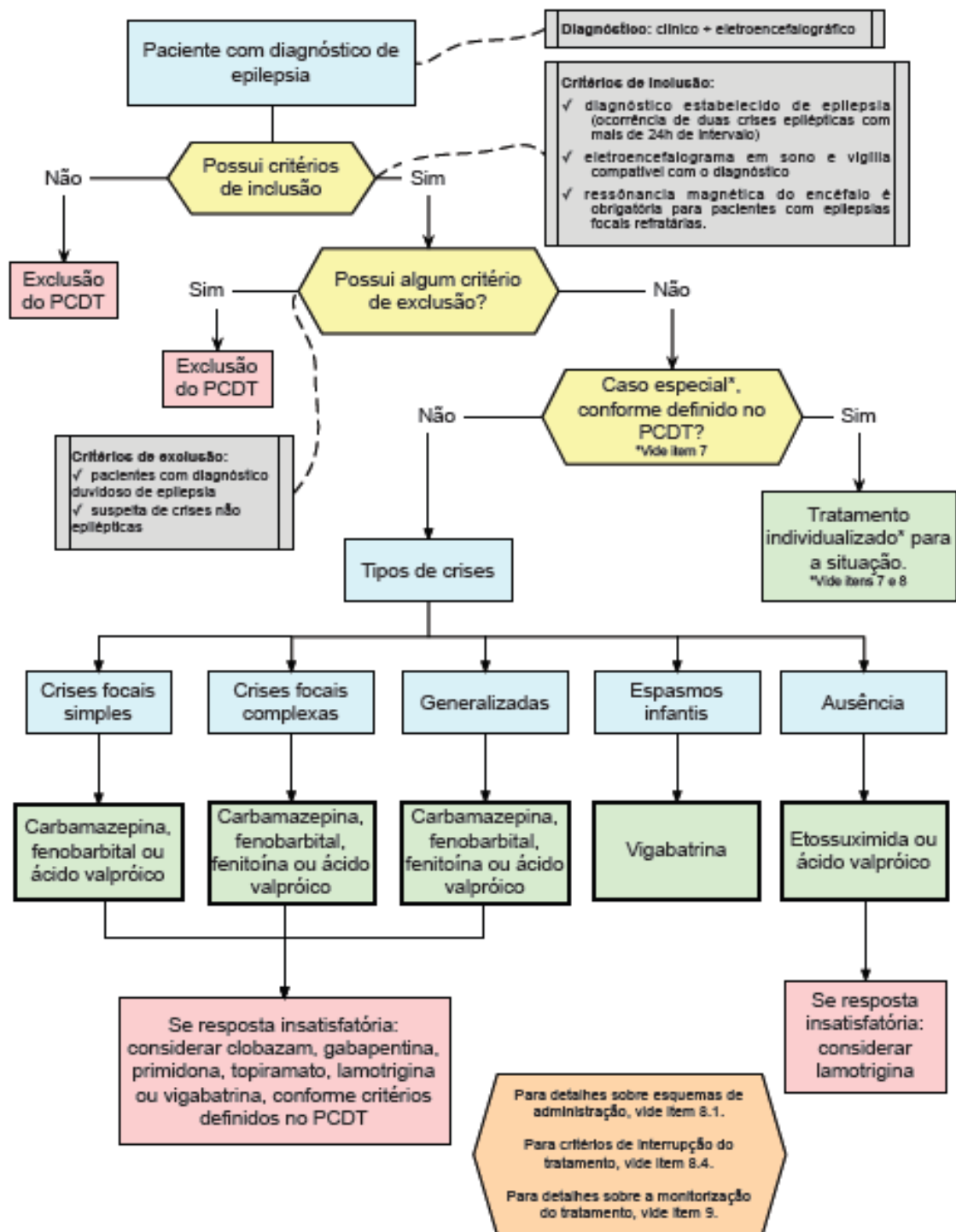


FIGURA 5. Fluxograma de tratamento da epilepsia.
 FONTE: BRASIL, 2010.

Tabela 1: Exemplos de medicamentos que possuem níveis séricos diminuídos pelo uso concomitante à carbamazepina.

Albendazol	Haloperidol	Risperidona
Estradiol	Hidrocortizona	Sertralina
Anlodipino	Lamotrigina	Sinvastatina
Cetoconazol	Lovastatina	Topiramato
Ciclosporina	Mebendazol	Tramadol
Claritromicina	Midazolan	Trazodona
Dexametasona	Nortriptilina	Valproato
Fentanila	Prednisolona	Varfarina

FONTE: PORTO *et al.*, 2011.

A principal enzima responsável pela formação do metabólito da carbamazepina é a enzima citocromo P450 (CYP3A4). Desta forma, o uso desse medicamento juntamente com inibidores da CYP3A4 podem ocasionar elevação nas concentrações plasmáticas da carbamazepina, induzindo a reações adversas e possíveis intoxicações. Os principais medicamentos que elevam os níveis séricos de carbamazepina estão descritos na Tabela 2 (ARAUJO *et al.*, 2010).

Tabela 2: Principais fármacos inibidores enzimáticos que elevam o nível plasmático da carbamazepina quanto co-administrados.

Dextropopoxifeno	Diltiazem	Cimetidina
Ibuprofeno	Ticlopidina	Omeprazol
Eritomicina	Fluoxetina	Oxibutinina
Claritromicina	Fluvoxamina	Dantroleno
Desipramina	Vigabatrina	Acetazolamida
Isoniazida	Cetoconazol	Verapamil
Ritonavir	Loratadina	

FONTE: ARAUJO *et al.*, 2010

De maneira semelhante, a co-administração de fármacos indutores da CYP3A4 pode aumentar o metabolismo da carbamazepina e consequente redução do nível

sérico, ocasionando diminuição do efeito terapêutico, conforme Tabela 3 (ARAUJO *et al.*, 2010).

Tabela 3: Principais fármacos indutores enzimáticos que reduzem o nível plasmático da carbamazepina quanto co-administrados.

Felbamato	Fenobarbital	Ácido Valpróico
Metosuximida	Fenitoína	Valpromida
Oxcarbazepina	Primidona	Cisplatina
Clonazepan	Prograbida	Aminofilina
Rifampicina	Teofilina	Isotretinoína

FONTE: ARAUJO *et al.*, 2010.

Não há relatos de interação entre a carbamazepina e alimentos e tabaco. Entretanto o uso concomitante a bebidas alcoólicas pode levar a somação dos efeitos depressores centrais (PORTO *et al.*, 2011).

2.7 Toxicidade

A utilização da carbamazepina não está isenta de complicações. Observam-se reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, gastrointestinal, cardiovascular e renal. Algumas dessas reações podem estar relacionadas à dose administrada, desaparecendo com a redução ou suspensão do fármaco. Sendo que a não relação com a dose requer a suspensão imediata do medicamento (MUNNÉ *et al.*; 2003; BRASIL, 2010).

Os sinais de intoxicação aguda geralmente aparecem quando os níveis séricos ultrapassam o valor de referência, sendo que, normalmente, para indivíduos que já fazem uso do medicamento são necessários níveis mais elevados em relação a indivíduos que utilizam pela primeira vez. Em intoxicações leves observam-se diplopia, visão embaçada, fadiga, náusea, vertigem, sonolência, nistagmo, ataxia e disartria. As intoxicações moderadas apresentam depressão do nível de consciência. Já nas intoxicações severas observam-se coma, convulsões, hipotensão e alterações cardíacas (MUNNÉ *et al.*; 2003; RIBEIRO; LIMA, 2011).

O uso de carbamazepina pode levar a uma toxicidade crônica em que são observados, além dos sinais semelhantes aos da intoxicação aguda, efeitos menos comuns como leucopenia transitória, trombocitopenia transitória, rash cutâneo, hiponatremia, hipoosmolaridade, elevação das enzimas hepáticas e polineuropatias leves (RIBEIRO; LIMA, 2011).

O efeito tóxico cardiovascular e neurológico, assim como para mecanismo terapêutico, deve-se ao efeito bloqueador dos canais de sódio voltagem-dependentes e também por efeitos colinérgicos (ARAUJO *et al.*, 2010).

Não existe um antídoto específico para o tratamento das intoxicações pelo anticonvulsivante. Devem-se monitorar os sinais vitais e realizar lavagem gástrica, seguida da administração de carvão ativado em múltiplas doses, a cada 4 horas, já que ele se liga ao medicamento no lúmen intestinal, impedindo a absorção primária e favorecendo a eliminação, interrompendo a circulação entero-hepática e aumentando a excreção biliar (ARAUJO *et al.*, 2010; CALIX *et al.*; 2011).

É comum o aparecimento de doenças do movimento induzidas por fármaco, entre elas distonia, acatisia, parkinsonismo, discinesia, tiques e mioclonias, descritas na Tabela 4 (DAMASIO; CARVALHO, 2011).

Estudos demonstram que os fármacos utilizados no tratamento da epilepsia estão associados a um risco duas vezes maior de anomalias congênitas. A carbamazepina apresenta potencial teratogênico, associado a defeitos do tubo neural, anomalias do aparelho urinário e síndromes de dismorfismo e atraso mental. Desta forma, deve-se planejar a gravidez em uma paciente epilética para reduzir os riscos materno-fetais (RODRIGUES *et al.*, 2005).

A carbamazepina é contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade a algum componente da formulação, bloqueio atrioventricular, depressão da medula óssea e histórico das porfirias hepáticas. Deve-se também avaliar a relação risco-benefício na gestação, lactação, diabetes *mellitus*, glaucoma, disfunção hepática, insuficiência

renal e reações hematológicas induzidas por outros medicamentos (ARAÚJO *et al.*, 2010).

Tabela 4: Principais tipos de doenças do movimento.

Doença do movimento	Sinais e sintomas cardinais
Parkinsonismo	Acinesia (lentificação e fadigabilidade do movimento), rigidez, tremor de repouso e perturbação da marcha.
Tremor	Oscilação rítmica e sinusoidal de um segmento corporal.
Distonia	Contrações musculares involuntárias de músculos agonistas e antagonistas, que provocam movimentos repetitivos e de torção e/ou posturas anômalas mantidas.
Tiques	Movimentos ou vocalizações involuntárias e estereotipadas
Mioclonias	Abalos breves, bruscos e repentinos, tipo “sacudidela”.
Acatisia	Incapacidade para permanecer quieto, que se traduz por movimentos estereotipados das extremidades com o objetivo de mudar constantemente de posição.
Discinesia	Movimentos coreicos com envolvimento da língua e região oromandibular.

FONTE: DAMASIO; CARVALHO, 2011.

2.8 Monitorização Terapêutica

A amplitude da ação de um fármaco relaciona-se em maior grau com a concentração plasmática do medicamento do que com a dose administrada. É necessário atingir uma concentração eficaz mínima (CEM) para obter o efeito desejado, que terá duração correspondente ao tempo que nível do fármaco ficará acima deste valor. Entretanto, aplica-se esta mesma situação aos efeitos indesejados, existindo uma faixa terapêutica em que as concentrações do fármaco asseguram a eficácia sem causar efeitos tóxicos intoleráveis. A carbamazepina é considerada um fármaco com pequeno índice terapêutico, sendo eficaz em concentrações de 4 a 12 µg/ml e com valor crítico acima de 15 µg/ml. Desta forma as doses devem ser tituladas cuidadosamente, realizando uma criteriosa monitorização terapêutica (GOODMAN *et al.*, 2010).

A monitorização terapêutica de medicamentos é um importante instrumento para assegurar que o tratamento indicado ao paciente seja realizado de maneira individual, apresentando o máximo de eficácia com mínimo de efeitos adversos. É indicada quando a janela terapêutica é pequena, em politerapias ou terapias a longo prazo, entre outras (CAZENAVE *et al.*, 1996).

Para a determinação e quantificação de anticonvulsivantes, a cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência e técnicas de imunofluorescência polarizada, são os métodos analíticos frequentemente utilizados (CAZENAVE *et al.*, 1996).

O momento para começar o processo de monitorização é de suma importância e varia de acordo com o fármaco. Para a carbamazepina inicia-se de 2 a 4 semanas após o início do tratamento, coletando o material antes da administração da dose (CARRONDO, 2010).

3 CONCLUSÃO

A epilepsia consiste em uma enfermidade que afeta de maneira significativa a qualidade de vida do paciente, ocorrendo, ainda hoje, marginalização desses indivíduos. O surgimento dos medicamentos anticonvulsivantes promoveu reintegração dos epiléticos. A carbamazepina é um medicamento bastante utilizado, sendo eficaz no tratamento da epilepsia, bem como em outras situações como na neuralgia do trigêmeo e no transtorno do humor bipolar.

O efeito anticonvulsivante da carbamazepina ocorre pelo bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente, responsáveis pela despolarização na membrana neuronal que ocorre nas crises convulsivas.

Apesar da sua eficácia é um fármaco que possui efeitos adversos relacionados com o sistema nervoso central, gastrointestinal, cardiovascular e renal, podendo seu uso causar intoxicações agudas e crônicas. Além das interações que ocorrem quando utilizado concomitante a outros medicamentos, principalmente pela principal enzima responsável pela formação do metabólito ser a enzima citocromo P450 (CYP3A4). Desta forma, substâncias indutoras ou inibidoras dessa enzima podem aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos da droga.

Devido a toxicidade e baixo índice terapêutico é aconselhado realizar a monitorização terapêutica, através da dosagem dos níveis do medicamento no organismo. De forma a garantir que a terapia seja eficaz, individualizada e com o mínimo de efeitos tóxicos e indesejáveis para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, T. C. A. *et al.* Tratamento Farmacológico da Neuralgia do Trigêmeo: Revisão Sistemática e Metanálise. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 54, n. 6, p. 835-849, nov./dez. 2004.
- ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: Uma Revisão de Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 30-45, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Epilepsia. Portaria SAS/MS nº 492 – 23/09/2010**. 2010.
- BRUTON, L. *et al.* **Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica**. 1. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1219 p.
- CALIX, M. J. *et al.* Hemoperfusão com carvão activado na intoxicação grave por carbamazepina. **Nascer e Crescer**, v. 20, n. 1, p. 23-25, 2011.
- CARRONDO, A. P. Monitorização Farmacêutica de Fármacos. **Centro de Informação do Medicamento**, set./dez, 2010. Disponível em <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6277.pdf>. Acesso em 10 set, 2013.
- CAZENAVE, S. O. S. *et al.* Monitorização terapêutica de anticonvulsivantes. **Revista de Ciências Médicas – PUCCAMP**, v. 5, n. 2, p. 69-75, maio/agosto, 1996.
- COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguína, v. 5, n. 3, julho 2012.
- COSTA, C. R. C. M.; FILHO, H. S. M.; GOMES, M. M. Avaliação Clínica e Neuropsicológica da Atenção e Comorbidade com TDAH nas Epilepsias da Infância: Uma revisão sistemática. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.15, n. 2, p. 77-82, 2009.
- DAMASIO, J.; CARVALHO, S. Doenças dos movimentos induzidas por fármacos. **Acta Med Port**, v. 25, n. 4, p. 915-922, 2011.
- FIGUEIREDO, J. A. Tegretol no Tratamento da Epilepsia. **Arq. Neuro-Psiquiat.**, São Paulo, v. 26, n. 3, Setembro, 1968.
- FREY, H-H.; JANS, D. **Antiepileptic Drugs (Handbook of Experimental Pharmacology)**. V. 74. Berlin: Springer-Verlag, 1985. 867p.
- GALVÃO, Wilma Gomes. **Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica**. 2009. 67f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) – Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás e Centro Universitário de Anápolis, Goiás, 2009.

- GOMES, M. M., História da Epilepsia: Um Ponto de Vista Epidemiológico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 3, p. 161-167, 2006.
- GUERREIRO, C. A. M. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 1, p. 18-21, 2006.
- KAWANO, D. F. *et al.* Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 487-495, out./dez., 2006.
- MORENO, R. A. *et al.* Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 37-43, 2004.
- MUNNÉ, P. *et al.* Intoxicaciones medicamentosas (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. **ANALES Sis San Navarra**, v. 26, n. 1, p. 65-97, 2003.
- PORTO, C. C. *et al.* **Interação Medicamentosa**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 796p.
- PORTO, L. A. *et al.* O Papel dos Canais Iônico nas Epilepsias e Considerações Sobre as Drogas Antiepilépticas – Uma breve revisão. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 13, n. 4, p.169-175, 2007.
- RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- RIBEIRO, Danyelle Francisca. LIMA, Érika Karolyne Nere Camarço. **Possíveis Interações Farmacológicas Entre Psicotrópicos e a Politerapia Realizada Por Pacientes Adultos da Cidade de Anápolis, Goiás**. 2011. 101f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Estadual de Goiás, Goiás, 2011.
- RODRIGUES, C. T. *et al.* Epilepsia e Gravidez: Que Conduta? **Arquivos de Medicina**, v. 19, n. 1-2, p. 39-41, 2005.
- ROSA, A. R. *et al.* Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. **Ver. Psiqu. Clín.**, v. 33, n. 5, p. 249-261, 2006.
- SANZ, M. J. M. **Psicofarmacología Del Niño y Del Adolescente**. 1. ed. Madrid: Diaz de Santos, 1997. 368p.
- SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.35, n. 1, p. 28-34, São Paulo, mar., 2001.
- SOLON, L. G. S. *et al.* Determination of carbamazepine in pharmaceutical formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.46, n. 3, p. 509-513, jul./set., 2010.

TONELLI, Denise Aparecida Gianoti. **Participação dos canais de sódio voltagem-dependentes no efeito tipo antimaníaco da fenitoína e da carbamazepina na hiperlocomoção induzida por metilfenidato.** 2012. 50f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

YACUBIAN, E. M. T. Tratamento da epilepsia na infância. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 1, 2002.