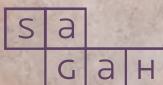


FARMACOLOGIA APLICADA

Lucimar Filot da Silva Brum



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS

Fármacos que afetam o sistema nervoso central: antiepilepticos

Objetivos de aprendizagem

Ao final deste texto, você deve apresentar os seguintes aprendizados:

- Identificar as diferentes classes de fármacos antiepilepticos.
- Descrever o mecanismo de ação e os efeitos adversos dos fármacos antiepilepticos.
- Conhecer os riscos relacionados ao uso de antiepilepticos na gravidez.

Introdução

De acordo com a Liga Brasileira de Epilepsia, a epilepsia é definida como

[...] uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. Durante alguns segundos ou minutos, uma parte do cérebro emite sinais incorretos, que podem ficar restritos a esse local ou espalhar-se. Se ficarem restritos, a crise será chamada parcial; se envolverem os dois hemisférios cerebrais, generalizada. Por isso, algumas pessoas podem ter sintomas mais ou menos evidentes de epilepsia, não significando que o problema tenha menos importância se a crise for menos aparente” (LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA, 2018).

Há várias causas para as convulsões, como, por exemplo, algumas doenças neurológicas, tumores, traumatismos na cabeça e acidente vascular encefálico (AVE). Em alguns pacientes, a causa das convulsões pode ser menos óbvia ou desconhecida, como anormalidade congênita ou fator genético. Em outros, essas convulsões podem ser causadas por um acometimento tóxico agudo ou metabólico sistêmico subjacente (p.ex., infecções, hipoglicemia, hipoxia, envenenamento) e, além disso,

para cada caso, a terapia adequada deve ser direcionada à anomalia em questão.

O termo **crise epiléptica** se refere à alteração transitória do comportamento decorrente das deflagrações rítmicas, sincrônicas e desordenadas de populações de neurônios cerebrais. O termo **epilepsia** se refere a um distúrbio da função cerebral que é caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de crises epilépticas. Os agentes farmacológicos em uso clínico atual inibem as crises convulsivas, por essa razão, são conhecidos como anticonvulsivantes. Por outro lado, ainda não está claro se algum desses agentes interfere no desenvolvimento da epilepsia.

Para a escolha do tratamento medicamentoso, é imprescindível conhecer o tipo específico de crise, as características do paciente (p. ex., sexo, idade, função renal, função hepática, gestante) e as características farmacológicas e o perfil dos efeitos adversos do fármaco.

Neste capítulo, vamos abordar os mecanismos de ação e os efeitos adversos dos fármacos antiepilepticos.

Fármacos antiepilepticos

Um fármaco antiepileptico (anticonvulsivante) ideal para ser empregado na clínica médica deveria ter a eficácia de suprimir todas as convulsões sem causar quaisquer efeitos adversos. No entanto, ainda hoje, em torno de 25% dos pacientes que recebem medicação antiepileptica não têm controle das crises convulsivas e, além disso, alguns fármacos são extremamente prejudiciais ao paciente, causando efeitos adversos, de leves a graves, sendo que algumas situações podem levar o paciente à morte devido à anemia aplásica ou à insuficiência hepática.

Para atenuar os efeitos adversos, recomenda-se tratar o paciente com um único fármaco. Caso as convulsões não sejam adequadamente controladas pelo medicamento inicial em concentrações plasmáticas adequadas, a substituição por um segundo é preferível à administração concomitante dos dois. No entanto, em algumas situações clínicas, torna-se necessário o uso de vários fármacos, especialmente quando dois ou mais tipos de epilepsia ocorrem no mesmo paciente.

Recomenda-se a monitorização da concentração plasmática do medicamento, principalmente no início da terapia medicamentosa, ou quando se faz ajuste de dosagem no paciente no qual as crises não estejam controladas ou

quando surgem efeitos adversos. É importante ressaltar que nem sempre os efeitos adversos estão relacionados com a concentração plasmática.

Os fármacos usados para tratar a epilepsia geralmente inibem o disparo dos neurônios no cérebro por: aumentar os efeitos inibitórios do ácido γ -aminobutírico (GABA); reduzir os efeitos dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato; ou alterar o movimento dos íons sódio e cálcio pelas membranas dos neurônios.

Com relação à farmacocinética, em geral, os fármacos anticonvulsivantes são bem-absorvidos por via oral, possuindo boa biodisponibilidade. A maioria deles é metabolizada por enzimas hepáticas, sendo, em alguns casos, formados metabólitos ativos.

As interações medicamentosas farmacocinéticas são comuns nesse grupo de fármacos. Por exemplo, fármacos que inibem o metabolismo dos anticonvulsivantes (como a cimetidina) ou que deslocam os anticonvulsivantes dos locais de ligação às proteínas plasmáticas (p.ex., anti-inflamatórios não esteroides – AINEs) podem aumentar as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes para níveis tóxicos. Já os fármacos que induzem às enzimas responsáveis pelo metabolismo desses medicamentos (p.ex., rifampicina) podem tornar os níveis plasmáticos inadequados ao controle das convulsões.

Barbituratos anticonvulsivantes

Fenobarbital e mefobarbital são agentes anticonvulsivantes seguros e de baixo custo. Entretanto, medicamentos que produzem menos sedação vêm substituindo os barbituratos como fármacos de escolha para a maioria dos tipos de convulsão em adultos. Eles são úteis no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas generalizadas, embora sejam com frequência utilizados como uma tentativa em virtude do todo tipo de convulsão, sobretudo quando é difícil controlar os ataques.

- **Mecanismo de ação:** os barbituratos facilitam e prolongam os efeitos inibitórios do GABA. O mecanismo pelo qual o fenobarbital inibe as convulsões provavelmente envolve a potencialização da inibição sináptica por ação no receptor GABAérgico. Em concentrações terapêuticas relevantes, aumenta a duração do tempo de abertura do canal de cloreto mediado pelo GABA.
- **Efeito adverso:** o efeito adverso mais comum é a sedação. Em alguns casos, o fenobarbital pode induzir irritabilidade e hiperatividade em

crianças e agitação e confusão em pacientes idosos. É preciso ter cautela ao usar durante a gravidez, pois já foram identificados alguns casos de hipoprotróمبina com hemorragia em recém-nascidos de mães epilepticas que foram tratadas com fenobarbital durante a gestação. O fenobarbital também pode provocar indução enzimática, tolerância e dependência.

Hidantoínas

Os fármacos dessa classe são: fenitoína, etotoína, mefenitoína e fosfenoína. A fenitoína (difenilidantoína) é eficaz em todos os tipos de crises epilépticas parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência.

- **Mecanismo de ação:** essa classe de fármacos bloqueia os canais de sódio dependentes de voltagem e inibem a geração de potenciais de ação repetitivos.
- **Efeitos adversos:** os efeitos adversos da fenitoína consistem em nistagmo, diplopia, ataxia, sedação, hirsutismo, anemia, indução enzimática e teratogênese. A hiperplasia gengival ocorre em cerca de 20% de todos os pacientes durante o tratamento crônico e, provavelmente, é a manifestação mais comum de toxicidade da fenitoína nas crianças e nos adolescentes jovens.

Carbamazepina

A carbamazepina é considerada um fármaco de escolha para as convulsões parciais, sendo frequentemente usada para o tratamento das convulsões tônico-clônicas generalizadas. Uma vantagem clínica importante desses fármacos é que não são sedativos nas faixas terapêuticas comuns. Durante o seu uso, as funções renal e hepática e os parâmetros hematológicos devem ser monitorados.

A carbamazepina apresenta grande probabilidade de interações medicamentosas, como a fenobarbital, em que a fenitoína e o valproato (indutores enzimáticos) podem aumentar o metabolismo da carbamazepina. Por outro lado, a carbamazepina pode aumentar a biotransformação da fenitoína. A administração concomitante de carbamazepina pode reduzir as concentrações de valproato, lamotrigina, tiagabina e topiramato. A carbamazepina reduz a concentração plasmática e o efeito terapêutico do haloperidol. O metabolismo

da carbamazepina pode ser inibido por fármacos, como propoxifeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina e isoniazida.

- **Mecanismo de ação:** seu mecanismo de ação é análogo ao da fenitoína. A carbamazepina bloqueia os canais de sódio e inibe os disparos repetitivos de alta frequência nos neurônios, assim como também age na pré-sinapse ao reduzir a transmissão sináptica, sendo provável que esses efeitos sejam responsáveis pelo seu efeito anticonvulsivante.
- **Efeitos adversos:** os principais efeitos adversos são a diplopia, a ataxia, a indução enzimática, as discrasias sanguíneas e a teratogênese. A intoxicação aguda por carbamazepina pode acarretar estupor ou coma, irritabilidade exacerbada, convulsões e depressão respiratória. Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, toxicidade hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitose) e reações de hipersensibilidade (reações cutâneas perigosas, eosinofilia, linfadenopatia, esplenomegalia).

Succinimidas

Essa classe de fármacos consiste na etossuximida, na fensuximida e na metossuximida, que são os principais agentes no tratamento das crises de ausência.

- **Mecanismo de ação:** bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem.
- **Efeitos adversos:** os efeitos adversos são doses dependentes e, em geral, bem tolerados, que incluem efeitos no trato gastrintestinal (TDI), como dor, náuseas e vômitos. Os outros efeitos adversos incluem letargia e dor de cabeça. Também foram relatados sintomas de parkinsonismo e fotofobia. Inquietude, agitação, ansiedade, agressividade, incapacidade de se concentrar e outros efeitos comportamentais ocorreram, principalmente, nos pacientes com história pregressa de transtorno psiquiátrico.

Ácido valproico

O ácido valproico foi introduzido originalmente como principal agente no tratamento das convulsões generalizadas (de ausência), mas provou ser também eficaz contra as convulsões parciais, tônico-clônicas generalizadas e mioclônicas.

Pode ocorrer interações medicamentosas em pacientes que fazem uso de valproato pois ele inibe o metabolismo dos fármacos como por exemplo a fenitoína e o fenobarbital. O valproato também interfere no metabolismo da lamotrigina e do lorazepam. A administração simultânea de valproato e clonazepam foi associada à ocorrência das crises de ausência.

- **Mecanismo de ação:** inibe os disparos repetitivos de alta frequência nos neurônios. Inibe em altas concentrações a enzima GABA-T responsável pela degradação do GABA.
- **Efeitos adversos:** as reações adversas mais comuns incluem desconforto gastrintestinal, como anorexia, náuseas e vômito, hepatotoxicidade e perda temporária de cabelo. Os efeitos no sistema nervoso central (SNC) incluem sedação, ataxia e tremor, no entanto, esses sintomas são infreqüentes e geralmente melhoram com a redução da dose. O ácido valproico apresenta maior risco de induzir efeitos teratogênicos, inclusive anomalias do tubo neural e, portanto, é contraindicado na gestação.

Benzodiazepínicos

O diazepam e o lorazepam são usados no tratamento agudo intravenoso do estado epiléptico. O clorazepato é usado ocasionalmente como auxiliar nas convulsões parciais complexas. O clonazepam é um fármaco de ação longa, com eficácia comprovada contra as convulsões de ausência. Também é um medicamento de escolha alternativa para as convulsões mioclônicas.

- **Mecanismo de ação:** os benzodiazepínicos se ligam ao receptor GABA e aumentam a eficiência da inibição sináptica GABAérgica
- **Efeitos adversos:** os efeitos adversos dos benzodiazepínicos consistem em sedação, tolerância e dependência.

Gabapentina

A gabapentina é mais eficiente como fármaco anticonvulsivante e eficiente como auxiliar no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas generalizadas. A gabapentina foi desenvolvida como um agonista do GABA de ação central e sua alta lipossolubilidade facilita a sua permeabilidade pela membrana hematoencefálica.

- **Mecanismo de ação:** embora tenha uma estrutura similar à do GABA, não age sobre os receptores deste, podendo, entretanto, alterar o metabolismo desse neurotransmissor, sua liberação não sináptica ou a recaptação pelos transportadores do GABA. Foi observado um aumento na concentração de GABA no cérebro dos pacientes.
- **Efeitos adversos:** os efeitos adversos mais comuns da gabapentina são a sedação, a vertigem, a alteração no comportamento, a ataxia, a dor de cabeça e os tremores.

Lamotrigina

A lamotrigina é útil no tratamento das convulsões parciais e de ausência e mioclônicas em crianças. A lamotrigina é útil como monoterapia e coadjuvante no tratamento das crises parciais e tônico-clônicas secundariamente generalizadas dos adultos e da síndrome de Lennox-Gastaut de crianças e adultos. Essa síndrome é um distúrbio infantil que é caracterizado por apresentar vários tipos de convulsões, retardo mental e refratariedade ao tratamento anticonvulsivante.

- **Mecanismo de ação:** a lamotrigina é um fármaco auxiliar que produz uma inibição dependente de voltagem e do uso dos canais pré-sinápticos de sódio que resulta na supressão dos neurônios de disparo rápido. Provavelmente, tal ação seja responsável pela sua eficácia na epilepsia focal. Sua eficácia nas crises de ausência generalizadas pode envolver ações sobre os canais de cálcio ativados por voltagem.
- **Efeitos adversos:** sedação, ataxia, náuseas, vertigem, dor de cabeça e dermatite com risco à vida (observada em pacientes pediátricos).

Levetiracetam

Este é um fármaco aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) como coadjuvante ao tratamento das crises epilépticas mioclônicas, parciais e tônico-clônicas generalizadas primárias de adultos e crianças a partir da idade de 4 anos.

- **Mecanismo de ação:** ainda não está esclarecido o mecanismo pelo qual o levetiracetam produz os efeitos anticonvulsivantes. Não existem

evidências de ação nos canais de Na⁺ dependente de voltagem ou na transmissão sináptica mediada pelo GABA ou pelo glutamato.

- **Efeitos adversos:** o levetiracetam é bem tolerado e os efeitos adversos citados mais comumente foram a sonolência, a astenia e a tontura.

Tiagabina

A tiagabina foi aprovada pelo FDA como coadjuvante para o tratamento das convulsões parciais em adultos.

- **Mecanismo de ação:** inibe o transportador de GABA (GAT-1) e, desse modo, reduz a recaptação desse neurotransmissor pelos neurônios e pela glia, prolongando a ação inibitória do GABA liberado na fenda sináptica.
- **Efeitos adversos:** em geral, a tiagabina é bem-tolerada. Os poucos eventos adversos são relacionados com a dose, consistindo em nervosismo, vertigem, tremor, dificuldade de se concentrar e depressão. A confusão excessiva, a sonolência ou a ataxia podem levar à interrupção do tratamento com tiagabina.

Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante eficiente como auxiliar contra as convulsões parciais e tônico-clônicas generalizadas. Foi aprovado pelo FDA para a monoterapia inicial (pacientes com idade mínima de 10 anos) e como coadjuvante no tratamento (pacientes com idade mínima de 2 anos) das convulsões parciais ou tônico-clônicas generalizadas primárias, da síndrome de Lennox-Gastaut (crianças com 2 anos ou mais) e como profilaxia da enxaqueca dos adultos.

- **Mecanismo de ação:** é provável que o mecanismo de ação do topiramato envolva o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. O fármaco também potencializa os efeitos inibitórios do GABA, agindo em um local diferente daquele dos benzodiazepínicos e barbituratos. O topiramato também bloqueia os receptores dos aminoácidos excitatórios.
- **Efeitos adversos:** os principais efeitos adversos consistem em sedação, embotamento mental, cálculos renais e perda de peso.

Felbamato

Fármaco anticonvulsivante aprovado pelo FDA para tratar crises parciais. É eficaz em alguns pacientes com convulsões parciais e convulsões mioclônicas.

- **Mecanismo de ação:** embora seu exato mecanismo de ação ainda seja desconhecido, as evidências sugerem que o felbamato bloqueia o receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo local de ligação da glicina.
- **Efeitos adversos:** pode provocar anemia aplásica e grave hepatotoxicidade de forma inesperada em um grande número de pacientes, o que reduz seu uso.

Vigabatrina

A vigabatrina foi aprovada pelo FDA em 2009 como coadjuvante ao tratamento das convulsões parciais complexas refratárias dos adultos. Útil como um agente alternativo no tratamento das convulsões tônico-clônicas.

- **Mecanismo de ação:** constitui um inibidor irreversível da GABA aminotransferase, a enzima responsável pela degradação do GABA. Aparentemente, age aumentando a quantidade de GABA liberado nas sinapses, potencializando os efeitos inibitórios. Também pode potencializar o GABA ao inibir o transportador da recaptura.
- **Efeitos adversos:** sedação, vertigem e ganho de peso são os efeitos mais comuns. As reações adversas menos comuns, mas muito desagradáveis, são a agitação, a confusão e a psicose.

Riscos relacionados ao uso de antiepilepticos na gravidez

Os fármacos antiepilepticos têm grande impacto na saúde da mulher, em especial as que estão em idade reprodutiva. Fármacos antiepilepticos interferem na eficácia dos contraceptivos hormonais e, portanto, oferecem risco de gravidez indesejada.

A mulher epileptica tem que manter o uso do medicamento antiepileptico durante a gestação, pois é necessário haver a manutenção do controle das crises,

porém, por outro lado, tais fármacos causam efeitos indesejáveis, podendo causar malformações congênitas e até aborto espontâneo.

De fato, a teratogenicidade é uma preocupação para as mulheres grávidas que usam medicamentos anticonvulsivantes, pois há maior risco de malformação congênita. Sabe-se que a espinha bífida está diretamente relacionada com o uso do ácido valproico e da carbamazepina. O ácido valproico é o fármaco anticonvulsivante que apresenta maior risco de malformações congênitas, seguido pela fenitoína, pelo fenobarbital e pelo topiramato (Figura 1).



Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado um aumento da frequência de complicações durante a gestação, o parto e o puerpério e de malformações no feto de mulheres com epilepsia em uso de fármacos antiepilepticos, incluindo abortos espontâneos e morte perinatal, anomalias congênitas e anormalidades de crescimento e desenvolvimento das crianças. O risco aumentado de complicações nessas pacientes é de cerca de 1 a 3 vezes o esperado para a população geral.

É extremamente relevante realizar a monitorização e os cuidados farmacêuticos em mulheres que estão em idade reprodutiva e fazem uso de anticonvulsivantes devido a interações com anticoncepcionais orais (diminuição da concentração plasmática do anticoncepcional e risco de gestação) e efeitos teratogênicos potenciais, causando malformações congênitas (cardiopatias congênitas, anomalias do tubo neural, fenda palatina, etc.), em especial com o uso do ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, topiramato e carbamazepina.

A lamotrigina e o leveracetam têm demonstrado menor risco (Figura 1). Considerando a necessidade da minimização da exposição da gestante aos fármacos anticonvulsivantes, mas também a importância de controlar as convulsões maternas, recomenda-se, às mulheres epilépticas que queiram engravidar, que seja feito o controle dos níveis plasmáticos do anticonvulsivante e da suplementação de folato para reduzir a probabilidade de anomalias do tubo neural.



Referências

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA. *O que é epilepsia*. 2018. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/o-que-e-epilepsia/>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

PENNELL, P. B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*, New York, v. 13, p. 811-820, 2016.

Leituras recomendadas

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CLARK, M. A. et al. *Farmacologia ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HAMMER, G. D; MCPHEE, S. J. *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. 2018. Disponível em: <<https://www.ilae.org/>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. (Lange).

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA. Epilepsia na mulher. 2018. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/artigo/epilepsia-na-mulher/>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

MANREZA, M. L. G. de. Epilepsia na mulher. [2017]. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2017/05/Epilepsia-na-mulher-Material-01.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

PANUS, P. C. et al. *Farmacologia para fisioterapeutas*. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILLIAMSON, E.; DRIVER, S.; BAXTER, K. *Interações medicamentosas de Stockley*. Porto Alegre: Artmed, 2012.

YACUBIAN, E. M. T. *O tratamento da epilepsia na mulher com valproato/divalproato e outros fármacos antiepilepticos*. [2017]. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2017/05/Epilepsia-na-mulher-Material-02.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. (Ed.). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014. Disponível em: <http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2017/05/Tratamento_Medicamentoso_das_Epi-lepsias-3.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2018.

Encerra aqui o trecho do livro disponibilizado para esta Unidade de Aprendizagem. Na Biblioteca Virtual da Instituição, você encontra a obra na íntegra.

Conteúdo:



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS