

## DOSES-CARGA DE CARBAMAZEPINA E DIFENIL-HIDANTOÍNA

UTILIZAÇÃO EM PACIENTES DE ALTO RISCO

*PAULO J. M. LEITE \**

*LOLITA M. TSANACLIS \*\**

*TANIA MARKOURAKIS \*\**

*PAULO ROGÉRIO M. BITTENCOURT \**

O tratamento farmacológico de epilepsia tem como objetivo a supressão das crises através da manutenção de concentração cerebral efetiva da droga utilizada, produzindo um mínimo de efeitos colaterais. Por vezes há necessidade de controle de crises epiléticas dentro de curto espaço de tempo. Esta situação ocorre quando pacientes ambulatoriais apresentam aumento súbito na frequência de crises devido à interrupção da medicação, quando há necessidade de troca imediata da medicação devido a efeitos colaterais, quando ocorre início abrupto de crises frequentes por dano agudo ao sistema nervoso central (SNC), como na evolução de abscessos, doenças cerebrovasculares, traumatismo cranioencefálico, neurocirurgias ou mesmo em doenças subagudas, como neurocisticercose e tumores cerebrais. Indicação suplementar de dose-carga de carbamazepina ocorre na síndrome de abstinência alcoólica<sup>12</sup>. Em publicação anterior foram demonstrados níveis séricos de carbamazepina, valproato de sódio e difenil-hidantoína obtidos após administração de doses-carga a voluntários normais<sup>8</sup>. O presente estudo teve como objetivo verificar a utilidade de doses-carga de difenil-hidantoína e carbamazepina administradas por via oral ou por sonda nasogástrica a pacientes agudamente enfermos, internados em um hospital geral. A carbamazepina e a difenil-hidantoína foram escolhidas por serem drogas de escolha e de eficácia comprovada em crises epiléticas parciais com ou sem generalização secundária, ou em crises generalizadas tônico-clônicas de início focal<sup>1,3,19</sup>, como é o caso na maioria das situações encontradas em urgências neurológicas, quando o quadro epilético é quase universalmente secundário a lesões estruturais do SNC<sup>2</sup>. Mesmo em populações ambulatoriais, epilepsia de início localizado ocorre em  $\frac{3}{4}$  dos casos, como demonstrado em estudo de 300 pacientes<sup>1</sup>, novamente apontando a mais comum indicação de difenil-hidantoína e carbamazepina. Em estudo originado do mesmo ambulatório incluindo 147 pacientes as etiologias encontradas foram traumatismo cranioencefálico em 13% dos casos, trauma peri-natal em 11%, neurocisticercose em 4%, doenças vasculares em 2,5%, neurocirurgia isoladamente em 1,5%; em 68% dos casos não houve uma causa evidenciável<sup>2</sup>.

---

\* Unidade de Neurologia Clínica, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba;  
\*\* Centro de Investigações em Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Do ponto de vista da farmacologia clínica, o tratamento de crises epilépticas obteve avanço com o maior conhecimento de farmacologia clínica na década de 1970. Os fatores que influenciam níveis séricos de drogas antiepilépticas são "compliance", biodisponibilidade (formulação da cápsula), vida média da droga, posologia, idade e peso corporal, genética, presença de patologia hepática ou renal, doença gastrointestinal<sup>19</sup>. Assim, existe variação inter-individual de níveis séricos na administração não só de drogas antiepilépticas<sup>3,19</sup>, como em várias outras, incluindo antibióticos e digoxina<sup>19</sup>. A partir da evidência de uma boa correlação entre níveis séricos de várias drogas antiepilépticas e grau de controle das crises<sup>8,19,20,23</sup>, chegou-se ao conceito de faixa terapêutica, válida estatisticamente para a maioria da população<sup>19</sup>. Para a carbamazepina a faixa terapêutica é considerada de 4,8 a 11,9 µg/ml e para a difenil-hidantoína de 10 a 25 µg/ml<sup>9</sup>. O limite inferior da faixa terapêutica é, portanto, conceituado estatisticamente como aquele a partir do qual há maior possibilidade de controle terapêutico. Essa conceituação não é universal e não deve ser considerada verdadeira em todos os casos específicos. Da mesma maneira, o limite superior da faixa terapêutica não é universalmente aquele em que se iniciam sintomas de toxicidade, pois é comum que haja algum grau de sobreposição entre o nível terapêutico e o tóxico. Acima do limite superior ocorre aumento da prevalência de toxicidade, não acompanhada de maior efeito antiepiléptico. Assim, é possível na prática médica encontrarmos pacientes com níveis superiores aos terapêuticos sem sinais de toxicidade clínica e também pacientes com níveis inferiores à faixa terapêutica com bom controle de crises. Por esse motivo, as doses de drogas antiepilépticas não são dependentes de níveis séricos e sim da situação clínica completa, da qual o nível sérico é senão um dos componentes<sup>13,16,17,19,21,23</sup>.

#### CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Durante o período de estudo todos os pacientes internados na Unidade de Neurologia Clínica do Hospital Nossa Senhora das Graças foram incluídos quando havia indicação clínica de dose-carga de droga antiepiléptica. Assim que um paciente fosse identificado, um protocolo previamente estabelecido entrava em jogo. A dose-carga era prescrita sem demora por via oral ou por via sonda nasogástrica, dependendo da situação clínica. Amostras de sangue de 8 ml foram colhidas 2, 4, 6, 8, 12 e 18 horas após a administração da dose-carga. O soro foi separado e congelado a -20°C para posterior determinação de níveis séricos por cromatografia gasosa (Centro de Investigações em Neurologia, Universidade de São Paulo). Na quarta, sexta e oitava hora após a administração da dose-carga os pacientes foram examinados com a finalidade de quantificar clinicamente sinais de toxicidade específicos de carbamazepina e difenil-hidantoína. Nos pacientes que receberam difenil-hidantoína foram avaliados tontura, náusea, falta de equilíbrio, tremor, nistagmo horizontal e vertical, movimento ocular de seguimento contínuo, ataxia de marcha, de tronco e de membros, tremor e flapping<sup>(7,14)</sup>. Nos pacientes que receberam carbamazepina foram avaliados ainda sonolência e diplopia<sup>(6,8,17)</sup>. Os efeitos colaterais foram quantificados como ausentes, discretos, moderados ou severos. Discretos foram náusea, tontura, tremor, falta de equilíbrio, sonolência e diplopia que não incomodassem o paciente na sua atividade. Efeitos que incomodassem, porém não impedissem a movimentação, foram denominados de moderados. Efeitos foram denominados severos quando impedissem, por exemplo, marcha e visão normal. No caso de náusea foi utilizado vômito como indicador de severidade. Os efeitos objetivamente examinados foram classificados em clinicamente desprezíveis, clinicamente claros e clinicamente óbvios. Esta classificação

foi usada em todos os sinais exceto nistagmo horizontal e vertical e movimento ocular de seguimento contínuo. Estes foram avaliados de acordo com os métodos de Bittencourt (4). A frequência de crises epiléticas nas 24 horas após a administração da dose-carga foi monitorizada e o sucesso da manobra terapêutica foi avaliado pela necessidade ou não de utilização de medicação anti-epilética suplementar.

### RESULTADOS

Foram estudados 16 pacientes que receberam dose-carga, sendo que 6 receberam carbamazepina (600 mg) e 10 difenil-hidantoína (1000 mg). A idade variou de 25 a 56 anos ( $40 \pm 19$ , média  $\pm$  desvio padrão) no grupo da carbamazepina e de 12 a 73 anos ( $38 \pm 12$ , média  $\pm$  desvio padrão) no grupo da difenil-hidantoína. As indicações clínicas de dose-carga e a etiologia das crises epiléticas estão especificadas nas tabelas 1 e 2. De 10 pacientes que receberam difenil-hidantoína 6 não apresentaram alterações ao exame clínico. Nistagmo horizontal e movimentos oculares de seguimento contínuo quebrados ocorreram em dois pacientes, sendo que a alteração foi quantificada como discreta e observada na quarta, sexta e oitava horas após a administração

Tipos de crises epiléticas	DPH	CBZ
Crise parcial simples	3	1
Crise parcial complexa	1	1
Crise parcial simples com generalização secundária	3	1
Crise generalizada tônico-clônica	3	1

Tabela 1 — Indicação de doses-carga de carbamazepina (CBZ, 600mg via oral) e difenil-hidantoína (DPH, 1000mg via oral), por tipo de crise. Foram utilizadas doses-carga de carbamazepina 600mg via oral em dois pacientes com finalidade de atenuar sintomas de síndrome de abstinência alcoólica.

Etiologia das crises epiléticas	DPH	CBZ
Etilismo crônico	1	2
Infarto cerebral	2	2
Neurocisticercose	1	2
Meningite tuberculosa	1	—
Hematoma intraparenquimatoso	1	—
Malformação cerebral congênita	1	—
Causa não esclarecida	3	—

Tabela 2 — Etiologia das crises epiléticas e medicação usada no seu tratamento. Em dois pacientes foi utilizada carbamazepina com finalidade de atenuar os sintomas da síndrome de abstinência alcoólica (DPH = difenil-hidantoína, CBZ = carbamazepina).

da dose-carga. Em um paciente ocorreu tontura, falta de equilíbrio e ataxia de marcha, todas denominadas discretas, ocorrendo apenas na quarta hora após a dose-carga. Um paciente apresentou discreto movimento ocular de seguimento contínuo quebrado. Dos 6 pacientes que receberam carbamazepina, dois apresentaram sonolência, nistagno horizontal e movimentos de seguimento contínuo quebrados, quantificados como discretos e observados na quarta, sexta e oitava horas após a dose-carga. Os níveis séricos de difenil-hidantoína e carbamazepina observados entre 2 e 18 horas após administração das doses-carga são mostrados na tabela 3. Efeitos colaterais discretos foram observados no grupo da difenil-hidantoína apenas em pacientes com níveis séricos situados na faixa terapêutica, entre 10,1 e 12,2  $\mu\text{g/ml}$ . Nos dois pacientes que apresentaram efeitos colaterais discretos após a administração de carbamazepina não houve relação de sua severidade com os respectivos níveis séricos, que se encontravam predominantemente na faixa terapêutica. Não houve necessidade de repetição de dose-carga ou de utilização de medicação antiepiléptica suplementar em qualquer dos 16 pacientes. Todos os pacientes recebiam medicações específicas para suas doenças básicas, que incluem heparina, cumarínicos, praziquantel, dexame-tazona, furosemida, isoniazida, estreptomícina, etambutol, amicacina, cefoxitina, insulina e teofilina.

Tempo (horas)	Difenil-hidantoína			Carbamazepina		
	Média	d.p.	Limites	Média	d.p.	Limites
2	7,6	2,7	3,6-12,5	3,9	2,0	1,9-6,0
4	8,8	3,0	6,0-12,2	5,3	2,3	3,9-8,1
6	8,7	2,9	6,2-11,4	6,5	2,5	3,6-8,9
8	8,7	2,9	4,6-9,4	7,5	2,7	4,1-10
12	7,2	2,7	3,7-9,4	7,3	2,7	9,2-6,4
18	6,4	2,5	2,8-8,6	8,1	2,8	11,5-5,5

Tabela 3 — Média, desvio-padrão (d.p.) e limites das concentrações séricas observadas após (tempo) a administração oral ou por sonda nasogástrica de doses-carga de difenil-hidantoína (1000mg, 10 pacientes) e carbamazepina (600mg, 6 pacientes) expressas em  $\mu\text{g/ml}$ .

#### COMENTÁRIOS

Os níveis séricos observados após a dose-carga de 1000mg de difenil-hidantoína mal chegaram à porção mais inferior da chamada faixa terapêutica. Estas baixas concentrações séricas, embora possam parecer surpreendentes, são explicáveis e decorrentes do metabolismo de primeira passagem extenso da difenil-hidantoína, assim como de sua absorção lenta e incompleta, já que uma injeção intravenosa de 1000mg deve teoricamente produzir concentração sérica em torno de 15-20  $\mu\text{g/ml}$ , num indivíduo de 75 kg de peso com volume de distribuição de 0,65 l/kg<sup>8</sup>. Assim, a dose-carga de 1000mg de difenil-hidantoína, administrada por via oral ou por via sonda nasogástrica, é insuficiente para atingir níveis séricos considerados terapêuticos, conforme já relatado<sup>8</sup>. Por outro lado, não houve recorrência de crises epiléticas nas 24 horas após

a administração da dose-carga, sugerindo que esta medida terapêutica é de qualidade pelo menos razoável. A falta de efeitos colaterais confirma relatos anteriores em voluntários normais<sup>8</sup> como previsto pelos níveis séricos. Em conjunto, esses dados sugerem que uma dose-carga ideal de difenil-hidantoína, administrada por via oral ou por via sonda nasogástrica, deve ser em torno de 1500mg. É importante notar que os níveis séricos de difenil-hidantoína se mantiveram bastante estáveis entre 2 e 18 horas após a administração, em média (tabela 3). Assim sendo, quando uma dose-carga desta magnitude é utilizada, não há necessidade de medicação suplementar por um período de até 18 horas, e no caso deste estudo, por 24 horas. Estes resultados estão de acordo com a farmacologia clínica da difenil-hidantoína 4.8.19.

Após a dose-carga de carbamazepina (600mg) via oral ou sonda nasogástrica, níveis séricos dentro da faixa terapêutica foram observados em quase todos os pacientes entre 2 e 18 horas após a administração. Estes resultados confirmam relatos anteriores em voluntários normais<sup>8</sup> e indicam que a dose de 600mg de carbamazepina é ideal para obtenção de níveis séricos terapêuticos, na maioria da população, em curto período de tempo. A estabilidade dos níveis séricos até além das 18 horas após a administração dá grande margem de segurança clínica, como claramente demonstrado, e torna este esquema útil e de grande aplicabilidade prática no controle subagudo de crises epilêpticas frequentes de início localizado. A aplicabilidade prática se estende à manutenção do controle de estado de mal epilêptico tratado agudamente de outras maneiras e no tratamento da síndrome de retirada de álcool.

#### RESUMO

Doses-carga de difenil-hidantoína (1000mg) e carbamazepina (600mg) foram administradas oralmente a respectivamente 10 e 6 pacientes com crises epilêpticas secundárias a doença aguda neurológica ou síndrome de abstinência alcoólica. No grupo da difenil-hidantoína a idade variou de 12 a 73 anos e as concentrações séricas 2, 4, 6, 8, 12 e 18 horas após a administração foram 7,6, 8,8, 8,7, 8,7, 7,2 e 6,5  $\mu\text{g/ml}$  (média). Não foram anotados efeitos colaterais importantes por um método quantitativo. No grupo da carbamazepina a idade variou de 25 a 56 anos e as concentrações séricas nas mesmas horas foram 3,9, 5,3, 6,5, 7,5, 7,4 e 8,2  $\mu\text{g/ml}$ . Efeitos colaterais foram discretos. Não foi necessária medicação suplementar durante as 24 horas após a administração das doses-carga. Embora ambos os esquemas tenham controlado a situação clínica sem efeitos colaterais relevantes, as concentrações séricas foram sub-terapêuticas no caso da difenil-hidantoína. Sugerimos que a dose-carga ideal de difenil-hidantoína é 1500mg. A dose-carga de carbamazepina foi eficaz e produziu níveis séricos terapêuticos. A estabilidade dos níveis séricos durante o período de estudo torna este esquema útil no controle subagudo de crises epilêpticas frequentes, no tratamento de manutenção de estado de mal epilêptico e na síndrome de retirada alcoólica.

## SUMMARY

*Carbamazepine and phenytoin loading-doses: utilization in high-risk patients.*

Loading-doses of phenytoin (1000mg) and carbamazepine (600mg) were given orally respectively to 10 and 6 patients with uncontrolled epileptic seizures secondary to acute neurological disorders or alcohol withdrawal. In the phenytoin group age varied between 12-73 years and serum concentrations at 2, 4, 6, 8, 12 and 18 hours after drug administration were 7.6, 8.8, 8.7, 8.7, 7.2 and 6.5 µg/ml (means). A quantitative method did not detect important side-effects. In the carbamazepine group age varied between 25-56 years and serum concentrations at the same times were 3.9, 5.3, 6.5, 7.5, 7.4 and 8.2 µg/ml. Side-effects were discrete. Further medication was not necessary in the 24 hours after drug administration. Although both regimens controlled the clinical situation without relevant side-effects serum concentrations were sub-therapeutic in the case of phenytoin. We suggest the ideal phenytoin oral loading-dose is 1500mg. The carbamazepine load produced therapeutic concentrations. The stability of serum concentrations for the period of the study shows that these regimens are useful in the subacute control of epileptic seizures in the maintenance treatment of status epilepticus and in alcohol withdrawal.

## REFERÊNCIAS

1. BITTENCOURT, P.R.M. — Diretrizes gerais. In P.R.M. Bittencourt (ed.): *Palestras do II Simpósio Paranaense de Epilepsia*, Publicações do Capítulo Paranaense da Liga Brasileira de Epilepsia, 1984, pg. 45.
2. BITTENCOURT, P.R.M. — Epilepsy in Latin America. In J. Laidlaw, A. Richens & J. Oxley: *Textbook of Epilepsy*. Ed. 3. Churchill-Livingstone, Edinburgh, na prensa.
3. BITTENCOURT, P.R.M. — Particularidades do tratamento farmacológico da epilepsia. In P.G. de Sena (ed.): *Novas Achegas sobre Epilepsia*. UFBA, Salvador, 1980.
4. BITTENCOURT, P.R.M. — The effect of some centrally acting drugs on saccadic and smooth pursuit eye movements in man. PhD Thesis, University of London. London, 1981.
5. BITTENCOURT, P.R.M.; GRESTRY, M.A. & RICHENS, A. — Quantitative assessment of smooth-pursuit eye movements in healthy and epileptic subjects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43:119, 1980.
6. BITTENCOURT, P.R.M.; PERUCCA, E. & CREMA, A. — Cerebellar toxicity of antiepileptic drugs. In K. Blum & L. Manzo (eds.): *Neurotoxicology*. Marcel Dekker, New York, 1985, pg. 233.
7. BITTENCOURT, P.R.M. & RICHENS, A. — Assessment of antiepileptic drug toxicity by eye movements. In P.A. Buser, W.A. Cobb & T. Okuna (eds.): *Kyoto Symposia. (EEG Supplement 36)*, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, pg. 467.
8. BITTENCOURT, P.R.M. & RICHENS, A. — Concentrações séricas após doses únicas de drogas anti-epilépticas: conceito de dose-carga. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:11, 1985.
9. BITTENCOURT, P.R.M.; SMITH, A.T.; LLOYD, D.S.L. & RICHENS, A. — Determination of smooth pursuit eye movement velocity in humans by computer. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 64:399, 1982.
10. BITTENCOURT, P.R.M.; WADE, P.; SMITH, A.T. & RICHENS, A. — Benzodiazepines impair smooth pursuit eye movements. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 15:259, 1983.

11. BITTENCOURT, P.R.M.; WADE, P.; SMITH, A.T. & RICHENS, A. — The relationship between peak velocity of saccadic eye movement and serum benzodiazepine concentration. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 12:532, 1981.
12. BJORKQUIST, S.E.; ISOHANNIM, M.; MAKELA R. & MALINEN, L. — Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta. psychiat. scand.* 53:333, 1976.
13. BOOKER, H.E. & DARCEY, B. — Serum concentration of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. *Epilepsia* 14:177, 1973.
14. DAM, M. — Phenytoin toxicity. In D.M. Woodbury, J.K. Penry & C.E. Pippenger (eds.): *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York, 1982, pg. 247.
15. GRIFFITHS, A.N.; MARSHALL, R.W. & RICHENS, A. — Saccadic eye movement analysis as a measure of drug effects on human psychomotor performance. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 18:735, 1984.
16. HÖPPENER, R.J.; KUYER, A.; MIJER, J.W.A. & MULSMAN, J. — Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermitent side-effects. *Epilepsia* 21:341, 1980.
17. MASCAN, R.L. — Carbamazepine: Neurotoxicity. In D.M. Woodbury, J.K. Penry & C.E. Pippenger (eds.): *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York, 1982, pg. 521.
18. MARSDEN, C.E. & REYNOLDS, E.H. — Neurology. In J. Laidlaw & A. Richens (eds.): *Textbook of Epilepsy*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1982, pg. 116.
19. REYNOLDS, E.H. — Serum levels of anticonvulsant drugs: interpretation and clinical value. *Pharmacol. Ther.* 8:217, 1979.
20. REYNOLDS, E.M.; SHORVON, S.D.; GALBRAITH, A.W.; CHADWICK, D.; C.I. DELLAPORTAS & VY DELINGUN — Phenytoin monotherapy for epilepsy: a long-term prospective study, assisted by serum level monitoring in previously untreated patients. *Epilepsia* 22:475, 1981.
21. RIKER, W.K.; DOWNES, H.; OLSEN, G.D. & SMITH, B. — Conjugate lateral gaze nystagmus and free phenytoin concentration in plasma: lack of correlation. *Epilepsia* 19:93, 1978.
22. SILVADO, C.E.S. & BITTENCOURT, P.R.M. — Classificação das crises epilépticas. In P.R.M. Bittencourt (ed.): *Palestras do II Simpósio Paranaense de Epilepsia*. Publicações do Capítulo Paranaense da Liga Brasileira de Epilepsia, 1984, pg. 16.
23. STRANDJORD, R.E. & JOHANNESSEN, S.I. — Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. *Epilepsia* 21:655, 1980.

*Unidade de Neurologia Clínica, Hospital Nossa Senhora das Graças — Rua Alcides Munhoz, 433 - Mercês - 80510 - Curitiba, PR - Brasil.*