

# CONCENTRAÇÕES SÉRICAS EFICAZES APÓS DOSES ÚNICAS DE DROGAS ANTI-EPILEPTICAS

CONCEITO DE DOSE CARGA

PAULO R.M. BITTENCOURT \*

ALAN RICHENS \*\*

É frequente que o médico se veja frente a situações clínicas nas quais seja necessário controlar crises epiléticas recorrentes dentro de curto espaço de tempo. Em casos de estado de mal epilético diazepam, o tratamento de primeira escolha, tem efeito por apenas algumas horas, após o que o controle deve ser baseado em droga a ser utilizada cronicamente<sup>5</sup>. Mais frequente é o caso de pacientes de ambulatório que apresentem aumento súbito no número de crises devido à interrupção da medicação, tão comum em nosso meio<sup>3</sup>. Em ambiente hospitalar, especificamente em neurocirurgia ou em casos de trauma crânio-encefálico, também se deseja controle rápido de crises epiléticas. Para que não sejam necessárias medidas heróicas que levam à politerapia com todos os seus problemas<sup>13</sup> é útil o conceito de dose-carga, ou seja, a dose e via de administração apropriadas para se obter efeito anti-epilético com uma droga em um período previsível de tempo.

Neste trabalho os autores apresentam dados farmacocinéticos sobre carbamazepina, fenitoína e valproato de sódio com o objetivo de determinar maneiras eficientes de se obter rapidamente tal efeito com administração oral destas drogas.

## MATERIAL, MÉTODOS, RESULTADOS

*Experimento 1* — Neste estudo inicial foram administradas doses únicas de fenitoína (500mg), carbamazepina (400mg) e valproato de sódio (600mg na preparação de liberação gástrica) a voluntários normais utilizando técnica duplo-cega, randomizada, controlada por placebo. Cinco voluntários normais do sexo masculino com  $25 \pm 4,2$  (média  $\pm$  desvio padrão) anos de idade tomaram parte no estudo. Foi-lhes pedido que não tomassem bebida alcoólica ou drogas de qualquer tipo entre 24h antes e 24h depois de cada dia-teste, que ocorreram com intervalos de 1-2 semanas. Em cada dia-teste os voluntários tiveram um jejum de suco de frutas e torrada simples antes de chegar ao laboratório

---

\* Ambulatório de Epilepsia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Unidade de Neurologia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Brasil; \*\* Department of Pharmacology and Therapeutics, Welsh National School of Medicine, Cardiff, País de Gales, UK.

às 9h. Não lhes foi permitido comer ou beber até 4h após ingesta de tratamento. Uma amostra de 10ml de sangue foi obtida antes e após 1,2,4,6 e 8h da ingesta da medicação. O soro foi separado e congelado para subsequente determinação da concentração das drogas. Fenitoína e ácido valpróico foram medidos por cromatografia a gás e carbamazepina por EMIT, na Clinical Pharmacology Unit Institute of Neurology, Queen Square, Londres, Inglaterra. As concentrações séricas observadas são apresentadas na tabela 1. Houve pronunciada variação na rapidez e quantidade de absorção entre os voluntários, principalmente no caso de fenitoína e carbamazepina. Ambas as drogas foram absorvidas lentamente atingindo concentrações séricas máximas entre 4-6h após administração oral. Houve, no entanto, pouca variação nas concentrações séricas dessas drogas entre 2-8 horas. Em nenhum caso a concentração de fenitoína atingiu a faixa considerada «terapêutica», que inicia aos 40  $\mu\text{mol/l}$  e vai até 100  $\mu\text{mol/l}$ , segundo Richens 14. No caso de carbamazepina alguns voluntários mostraram concentrações no limite mínimo da faixa de concentrações consideradas «terapêuticas», que inicia aos 20  $\mu\text{mol/l}$  e vai até 50  $\mu\text{mol/l}$ . Na maioria essas concentrações foram observadas 6h após administração oral da droga e nunca passaram de 24  $\mu\text{mol/l}$ . Valproato de sódio comportou-se de maneira diferente, já que a concentração máxima observada ocorreu 1h após administração oral. Houve queda progressiva das concentrações até 8h após administração. Entre 1h e 4h as concentrações se mantiveram acima do limite mínimo aceito como eficiente desta droga (350  $\mu\text{mol/l}$ ), segundo Richens 15.

	Fenitoína			Carbamazepina			Ácido Valpróico		
	Média	d.p.	Limites	Média	d.p.	Limites	Média	d.p.	Limites
1h	5,8	4,5	0-9,6	8,5	6,1	0-16,8	439,4	37	375-466
2h	16,2	10,4	7,4-34	15,3	4,2	12,6-21,8	381,4	45	322-445
4h	19,8	9,4	14,4-36	18,1	3,7	12,6-21,8	332,8	62	287-438
6h	19,7	10,7	11,0-38	21,5	1,9	19,7-24,2	297	29	270-312
8h	16,4	7	10,0-26	19,6	3,4	16,4-23,1	259,2	41	210-312

Tabela 1 — Média, desvio padrão (d.p.) e limites de concentrações séricas observadas em 5 voluntários normais entre 1-8 horas após administração oral de fenitoína (500mg), carbamazepina (400mg) e valproato de sódio (600mg), expressas em  $\mu\text{mol/l}$ . O fator de conversão para  $\mu\text{g/ml}$  é respectivamente 4,0, 4,2 e 6,9.

*Experimento 2* — Este estudo foi realizado por não terem sido obtidas concentrações séricas de carbamazepina e fenitoína satisfatórias no experimento 1. A estratégia utilizada foi exatamente a mesma no que diz respeito ao planejamento duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, assim como na questão de horário, alimentação e intervalo entre dias-teste. Cinco voluntários normais do sexo masculino com  $23,8 \pm 3$  (média = desvio padrão) anos de idade receberam doses únicas orais de carbamazepina (1.000mg), fenitoína (1.000mg) e placebo. Uma amostra de 10ml de sangue foi obtida antes e 4,6 e 8h após administração da medicação. O soro foi separado e congelado para posterior

determinação de concentração como no experimento 1. As concentrações séricas obtidas são apresentadas na tabela 2. Não houve pico determinável em qualquer caso no período pesquisado. As concentrações se mantiveram estáveis entre 4-8h após administração. Após carbamazepina todas as amostras tiveram concentrações dentro da faixa considerada «terapêutica» para esta droga. Após fenitoína 5 amostras mostraram concentrações acima de 40  $\mu\text{mol}/1$ , porém a concentração máxima observada foi 42  $\mu\text{mol}/1$ .

*Efeitos colaterais* — Em ambos os experimentos efeitos colaterais de qualquer natureza só foram observados após administração de carbamazepina. Quando utilizada a dose de 500mg dois dos voluntários apresentaram moderada toxicidade entre 4-6h após ingestão. Quando utilizada a dose 1.000mg todos os voluntários apresentaram toxicidade variável entre 2 e 12 horas após administração. As queixas foram de sonolência e moderada incoordenação motora nos casos mais leves e de sensação vertiginosa com náuseas, sonolência e incoordenação motora nos casos mais severos. Clinicamente notava-se ataxia de tronco e extremidades, disartria, nistagmo de tipo parético e anormalidades de movimentos oculares sacádicos e de seguimento contínuo. Esses efeitos foram estudados em detalhe e publicados previamente 1,4,16. Essa síndrome de toxicidade por carbamazepina foi reversível em todos os casos em 12h da ingestão.

	Fenitoína			Carbamazepina		
	Média	d.p.	Limites	Média	d.p.	Limites
4h	24	10,7	14-40	33,3	8,5	21-8-45,4
6h	26,5	11	16-41	34	4,7	26,9-39,5
8h	24,8	11,5	14-42	34,2	2,8	31,5-37,8

Tabela 2 — Média, desvio padrão (d.p) e limites de concentrações séricas observadas em 5 voluntários normais entre 4-8 horas após administração oral de fenitoína (1000mg) e carbamazepina (1000mg), expressas em  $\mu\text{mol}/1$ .

COMENTARIOS

As baixas concentrações séricas de fenitoína observadas após doses únicas de 500mg e 1.000mg demonstram a absorção lenta e incompleta da droga, já que uma injeção intravenosa de 1.000mg deve teoricamente produzir concentração sérica em torno de 60-80 $\mu\text{mol}/1$ , baseado num indivíduo de 75kg de peso com um volume de distribuição de 0,65 l/kg<sup>7,14</sup>. Essas observações indicam que injeção intravenosa de 1.000mg ou doses orais de 1.500-2.000mg nas primeiras 24h são necessárias para se atingir concentrações séricas na parte alta da faixa de concentrações “terapêuticas”, ou seja, acima de 60 $\mu\text{mol}/1$ , em que pode se presumir um efeito anti-epiléptico apropriado<sup>12</sup>. Em crianças a dose-carga é baseada no peso e, uma maneira que se mostrou eficaz, foi a de administrar 6mg/kg em 4 doses sucessivas a intervalos de 8 horas, seguidas por uma dose diária de 6mg/kg<sup>18</sup>. No caso de carbamazepina a dose-carga

é menor que no caso de fenitoína devido à mais completa e rápida absorção desta droga<sup>11</sup>. Na maioria dos adultos uma dose de 800mg deve ser suficiente, embora possa se esperar moderada toxicidade vestibulo-cerebelar<sup>4</sup>. Concentrações séricas terapêuticas podem, portanto, ser atingidas através da administração de carbamazepina via oral em 4 horas após ingestão. Em crianças a dose-carga não está determinada claramente, mas há evidência de que deve se localizar em torno de 30mg/kg<sup>15</sup>.

O conceito de dose-carga é discutível no caso de valproato de sódio. Por um lado a evidência de que haja uma faixa de concentrações séricas terapêuticas é contraditória. Gram et al.<sup>6</sup> demonstraram que níveis entre 113-344  $\mu\text{mol/l}$  são eficazes no controle de crises. A maioria dos estudos publicados no entanto, sugere uma faixa terapêutica entre 350-700  $\mu\text{mol/l}$ <sup>15</sup>. A ocorrência de efeitos adversos hematológicos, em sistema nervoso central e mesmo alopecia parece ser relacionada com níveis séricos acima de 800  $\mu\text{mol/l}$ <sup>8</sup>. Por outro lado, há forte evidência de uma ausência de correlação simples entre concentrações séricas e efeito anti-epiléptico. Rowan et al.<sup>17</sup> demonstraram claramente que o efeito supressor de fotosensibilidade em pacientes epilépticos é independente de concentrações séricas, iniciando-se várias horas após a administração de uma dose terapêutica única e perdurando por até vários dias após eliminação completa da droga da corrente sanguínea. Este "hit and run" tipo de mecanismo ainda não foi desvendado em detalhe<sup>15</sup>, porém sugere alguma interação complexa entre a molécula de ácido valpróico e seu receptor tecidual cerebral, ou uma dificuldade da molécula em atravessar a barreira hêmato-encefálica. Estas observações têm grande importância no que diz respeito à utilidade de medir concentrações séricas rotineiramente no cuidado de pacientes epilépticos, já que é inútil se obter um dado laboratorial que não guarda relação com o efeito clínico desejado. Embora este estudo demonstre claramente que concentrações séricas apropriadas são obtidas em uma hora após administração oral de uma dose usual (600mg) de valproato de sódio (forma de liberação não-entérica), não se pode no momento prever quando o efeito terapêutico tomará lugar.

Fenitoína e carbamazepina demonstram relação direta entre concentrações séricas e efeito, seja no controle de crises<sup>9</sup> ou na produção de distúrbios de motricidade ocular utilizados como modelo do efeito de carbamazepina no sistema nervoso central<sup>4</sup>. No caso destas duas drogas monitorização de níveis séricos não só é útil como, em alguns casos de pacientes tratados com fenitoína, indispensável por razões farmacocinéticas<sup>11,14</sup>. Baseando-se nesses resultados pode ser sugerido que doses-carga de fenitoína de em torno de 1.500mg são desprovidas de efeitos tóxicos indesejáveis na grande maioria de adultos e podem, portanto, ser utilizadas rotineiramente em cuidado de pacientes de ambulatório, mesmo em ambientes em que não haja possibilidade de determinação rotineira de concentrações séricas<sup>3</sup>. Mesmo que a dose total seja dividida em duas ou três tomadas nas primeiras 24 horas, concentrações eficazes deverão ser obtidas em até 48 horas. Se por outro lado o antigo costume de se prescrever 300mg/dia for seguido, concentrações efetivas serão obtidas entre 7 e 14 dias após o início do tratamento<sup>14</sup>.

Devido a características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais simples <sup>4,11</sup>, a obtenção de concentrações séricas eficazes em poucas horas por via oral é mais segura no caso de carbamazepina. Por esta razão pode ser sugerido que uma alternativa para o tratamento de estado de mal epilético <sup>5</sup> seja a administração intravenosa de diazepam, concomitante à administração via sonda naso-gástrica de carbamazepina. Devido à sua rápida redistribuição após injeção intravenosa <sup>2</sup> o efeito anti-epilético de diazepam diminui drasticamente após poucas horas. Para evitar um retorno das crises, carbamazepina via sonda naso-gástrica pode ser utilizada em casos nos quais por algum motivo não se queira administrar fenitoína intravenosamente <sup>5</sup>. A utilização de dose-carga via oral no caso de fenobarbital é procedimento criticável e perigoso e, por isso, talvez não tenha sido tentado por outros autores. Devido à sua absorção e eliminação ainda mais lentas que as da fenitoína <sup>10</sup> doses acima de 500mg teriam que ser utilizadas, causando depressão severa do sistema nervoso central e prejudicando a avaliação neurológica de pacientes tanto de ambulatório como hospitalizados.

#### RESUMO

Doses únicas de fenitoína (500 a 1.000mg), carbamazepina (400 e 1.000mg) e valproato de sódio (600mg) foram administradas oralmente a 5 voluntários normais jovens e concentrações séricas foram determinadas entre 1 e 8 horas após administração. A técnica foi duplo-cega, controlada por placebo. Concentrações séricas "terapêuticas" foram obtidas após valproato de sódio e após a dose de 1.000mg de carbamazepina. Os resultados sugerem que doses-carga de fenitoína (1.500-2.000mg) e carbamazepina (800mg) são úteis no controle sub-agudo de crises epiléticas frequentes em pacientes de ambulatório e que carbamazepina pode ser utilizada para o controle crônico de estado de mal epilético inicialmente tratado com diazepam ou outra preparação de ação rápida.

#### SUMMARY

*Efficient serum concentrations after single doses of antiepileptic drugs: the loading-dose concept.*

Single doses of phenytoin (500 and 1.000mg), carbamazepine (400 and 1.000mg) and sodium valproate (600mg) were given orally to 5 healthy young volunteers and serum concentrations determined between 1-8h after administration. The design was double-blind and placebo-controlled. Serum concentrations considered "therapeutic" were obtained after sodium valproate and the 1000mg dose of carbamazepine. The results suggest the loading-doses of phenytoin (1500-2000mg) and carbamazepine (800mg) are useful in the subacute control of frequent epileptic seizures on an out-patient basis, and that carbamazepine may be used for lasting control of seizures of status epilepticus treated initially with diazepam or other rapidly-acting preparation.

## REFERÊNCIAS

1. BITTENCOURT, P.R.M. — The effects of some centrally-acting drugs on saccadic and smooth pursuit eye movements in man. PhD Thesis, University of London. London, 1981, pg. 191.
2. BITTENCOURT, P.R.M. & DHILLON, S. — Benzodiazepines: clinical aspects. In A. Richens & V. Marks (eds.): Therapeutic Drug Monitoring. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1981, pg. 275.
3. BITTENCOURT, P.R.M.; GABARDO, A.C. & SILVADO, C.E.S. — Monotherapy without serum levels for epilepsy. Abstracts, 15th International Epilepsy Symposium, 1983, pg. 131.
4. BITTENCOURT, P.R.M. & RICHENS, A. — Assessment of antiepileptic drug toxicity by eye movements. In P.A. Buser, W.A. Cobb & T. Okuma (eds.): Kyoto Symposia (EEG Supplement 36). Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, pg. 467.
5. DELGADO-ESCUETA, A.V.; WASTERLAIN, C.; TREIMAN, D.M. & PORTER, R.J. — Current concepts in neurology: management of status epilepticus. New Engl. J. Med. 306:1337, 1982.
6. GRAM, L.; FLACHS, H.; WURTZ-JORGENSEN, A.; PARNAS, J. & ANDERSEN, B. — Sodium valproate, relationship between serum levels and therapeutic effect: a controlled study. In S.I. Johannessen et al (eds.): Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring. Raven Press, New York, 1980, pg. 217.
7. GUGLER, R.; MANION, C.V. & AZERNOFF, D.L. — Phenytoin: pharmacokinetics and bio availability. Clin. Pharmac. Therap. 19:135, 1976.
8. HENRIKSEN, O. & JOHANNESSEN, S.I. — Clinical observations of sodium valproate in children: an evaluation of therapeutic serum levels. In S.I. Johannessen et al (eds.): Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring. Raven Press, New York, 1980, pg. 253.
9. LUND, L. — Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels: a prospective 3-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. Arch. Neurol. (Chicago) 31:289, 1974.
10. MAYNERT, E.W. — Phenobarbital: absorption, distribution and excretion. In D.M. Woodbury, J.K. Penry & C.E. Pippinger (eds.): Antiepileptic Drugs. Raven Press, New York, 1982, pg. 309.
11. PERUCCA, E.; BITTENCOURT, P.R.M. & RICHENS, A. — Effects of dose-increments on serum carbamazepine increments in epileptic patients. Clin. Pharmacokin. 5:576, 1980.
12. PERUCCA, E. & RICHENS, A. — Reversal by phenytoin of carbamazepine-induced water intoxication: a pharmacokinetic interaction. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43:540, 1980.
13. REYNOLDS, E.H. & SHORVON, S.D. — Monotherapy or polytherapy for epilepsy? Epilepsia 22:1, 1981.
14. RICHENS, A. — Clinical pharmacokinetics of phenytoin. Clin. Pharmacokin. 4:153, 1979.
15. RICHENS, A. — Clinical pharmacology and medical treatment: part one. In J. Laidlaw & A. Richens (eds.): A Textbook of Epilepsy. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1982, pg. 292.
16. RICHENS, A. & BITTENCOURT, P.R.M. — Disturbed eye movements in the epileptic patient. Brit. J. clin. Practice suppl. 27:120, 1983.
17. ROWAN, A.J.; BENNIE, C.D.; WARFIELD, C.A.; MEINARDI, H. & MEIJER, J.W.A. — The late effect of sodium valproate on the photoconvulsive response in man. Epilepsia 20:61, 1979.
18. WILSON, J.T.; HOJER, B.; RAEN, A. — Loading and conventional dose therapy with phenytoin in children: kinetic profile of parent drug and main metabolite in plasma. Clin. Pharmacol. Ther. 20:48, 1976.

*Unidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Nossa Senhora das Graças — Rua Alcides Munhoz, 433, Mercês — 80000, Curitiba, PR — Brasil.*