

# INTOXICAÇÃO POR DIFENILHIDANTOÍNA

EM MONOTERAPIA E EM COMBINAÇÃO COM OUTROS ANTICONVULSIVANTES

A. O. SCHELP \*

B. WEISNER \*\*

A pequena margem terapêutica da maioria dos medicamentos antiepiléticos<sup>5</sup>, aliada ao fato de que uma efetiva redução na frequência das crises epiléticas, por exemplo para a difenilhidantoína (DPH), só ocorre após serem atingidos elevados níveis plasmáticos leva, não raramente, a uma preferência pela introdução de politerapia dentro da premissa de que menores doses posológicas também acarretam menores riscos de efeitos colaterais.

As interações metabólicas entre DPH e outras drogas antiepiléticas devem ser consideradas quando da instituição de esquemas terapêuticos para controle de manifestações epiléticas ou algicas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1979 e 1984 foram determinados os níveis plasmáticos de DPH em 1.000 pacientes que faziam uso da droga como monoterapia ou em associação com outros medicamentos antiepiléticos. Foram analisados os dados de prontuário de todos os pacientes que tinham níveis plasmáticos de DPH acima de 24 mg/l com especial ênfase para a presença de sinais clínicos de efeitos colaterais (Tabela 1). A determinação dos níveis plasmáticos de DPH foi feita por meio de enzaimunoensaio (EMIT). Foram considerados para fins de análise somente os pacientes que se encontravam com esquemas terapêuticos constituídos de doses posológicas médias, na época da constatação de sinais clínicos de intoxicação. Não foram considerados na análise pacientes em uso de medicação por via parenteral. Foram excluídos também os pacientes que apresentavam níveis plasmáticos tóxicos de outras drogas, que levassem a dificuldades para o estabelecimento de causa-efeito. Os dados estatísticos foram analisados mediante teste do  $\chi^2$ , considerando o nível de significância 0,05.

---

Trabalho apresentado no Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (19-22, setembro, 1984; Heidelberg, Alemanha Ocidental): \* Pós-graduando da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP); \*\* Professor, Universitäts Hamburg (Alemanha Ocidental).

	N	Níveis séricos de DPH acima de 24mg/l		Efeitos colaterais	
		n	%	n	%
<b>Monoterapia:</b>					
Difenilhidantoína	673	22	3,3	3	0,4
<b>Associação medicamentosa:</b>					
Difenilhidantoína + Primidona	105	5	4,8	2	1,9
Difenilhidantoína + Fenobarbital	81	8	9,9	2	2,5
Difenilhidantoína + Carbamazepina	66	6	9,1	4	6,1
Difenilhidantoína + Ácido Valpróico	20	1	5,0	1	5,0
Difenilhidantoína + Clonazepan	8	3	37,5	2	25,0
Difenilhidantoína + Fenobarbital + + Carbamazepina	30	2	6,6	2	6,6
Difenilhidantoína + duas ou mais drogas associadas	17	5	29,4	2	11,7
<b>Total</b>	<b>327</b>	<b>30</b>	<b>9,1</b>	<b>15</b>	<b>4,6</b>

Tabela 1 — Frequência de efeitos colaterais com níveis séricos acima de 24mg/l em diferentes combinações terapêuticas.

## RESULTADOS

Os níveis plasmáticos de DPH se encontram com mais frequência acima daqueles considerados como terapêuticos naqueles pacientes submetidos a politerapia (19%) em comparação àqueles em uso de DPH como droga única (3%).

Na tabela 1 é apresentada a frequência em que foram determinados níveis séricos elevados ( $> 24$  mg/l) de DPH em combinação com uma ou mais drogas anticonvulsivantes. Foi estabelecido um percentual que variou entre 5 e 9%, excetuando-se as combinações com clonazepan ou compostas de mais de três medicamentos que, devido ao pequeno número, não apresentaram significância ( $p > 0,05$ ). Dos pacientes, 52 apresentaram níveis plasmáticos de DPH acima de 24 mg/l sob monoterapia ou politerapia. Dentre os pacientes em uso de DPH como medicamento único, três (14%) apresentaram efeitos colaterais enquanto que sob politerapia 15 pacientes (50%) apresentaram efeitos não desejados (Fig. 1). As concentrações plasmáticas médias de DPH não se diferenciaram significativamente nestes grupos (Tabela 2). Na tabela 3 são apresentados os efeitos colaterais registrados, com os respectivos percentuais. Não foi constatado significativo predomínio de efeitos colaterais para qualquer das associações de DPH com uma ou mais drogas antiepilépticas ( $p > 0,05$ ).

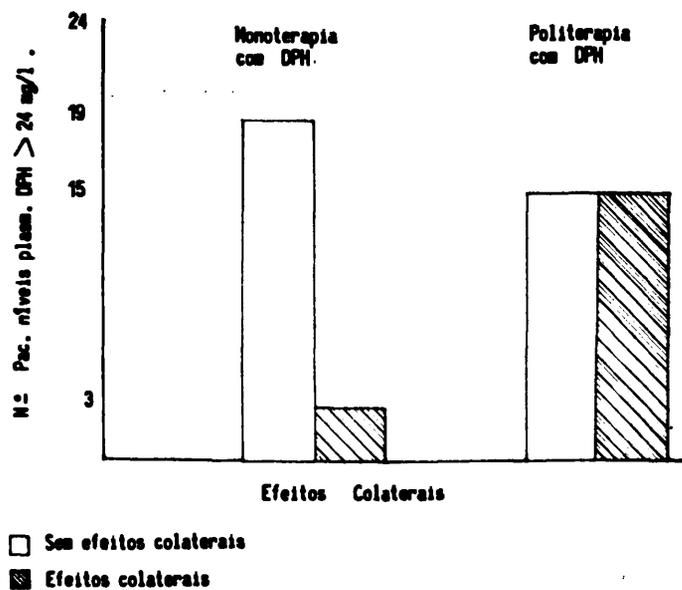


Fig. 1 — Número de pacientes com níveis plasmáticos de DPH acima de 24mg/l em mono ou em politerapia com e sem registro de efeitos colaterais.

	Média	Desvio-padrão
Monoterapia sem efeitos colaterais	33,3	6,5
Monoterapia com efeitos colaterais	36,3	5,5
Politerapia sem efeitos colaterais	37,5	10,3
Politerapia com efeitos colaterais	35,6	12,8

Tabela 2 — Média e desvio-padrão (em mg/l) dos níveis plasmáticos acima de 24mg/l em pacientes sob mono ou politerapia.

Efeito colateral	n	%
Nistagmo	8	15,3
Ataxia	8	15,3
Polineuropatia	2	3,8
Diplopia	1	1,9
Exantema	1	1,9
Aumento número crises epilépticas	1	1,9
Lupus Eritematoso	1	1,9
Total	22	

Tabela 3 — Efeitos colaterais em 52 pacientes sob mono ou politerapia com níveis plasmáticos de DPH acima de 24mg/l.

## COMENTARIOS

Em 1.000 pacientes tratados com DPH foi determinado o percentual de efeitos colaterais observados naqueles pacientes que tinham níveis plasmáticos acima dos níveis médios<sup>1</sup>. Observaram-se com maior frequência (Tabela 1) níveis plasmáticos elevados entre os pacientes submetidos a politerapia com níveis posológicos médios de DPH (300mg/dia).

Estão relativamente bem estabelecidas as interferências mútuas que se observam na farmacocinética das diferentes drogas antiepilépticas quando utilizadas em associação<sup>3</sup>. A indução enzimática do sistema microsomal, particularmente pela carbamazepina, não parece ter influência sobre os níveis plasmáticos de DPH<sup>2</sup>, o que justifica o elevado percentual de casos com níveis plasmáticos acima de 24mg/l nos pacientes submetidos a esta associação terapêutica.

A distribuição percentual dos efeitos colaterais é semelhante à constatada em outros estudos<sup>6</sup>. O percentual foi consideravelmente mais elevado no grupo de pacientes sob politerapia, apesar dos níveis plasmáticos de DPH não estarem significativamente mais elevados neste grupo em comparação àqueles observados nos pacientes sob monoterapia, o que demonstra claramente a importância de outros fatores, como por exemplo a determinação das frações livres dos medicamentos.

Os dados fortalecem a premissa de que devemos primeiramente esgotar todas as tentativas de controle com uma única droga, antes de ser tentada utilização de um segundo medicamento<sup>5,6</sup>.

## RESUMO

Entre julho de 1979 e julho de 1984 foram determinadas as concentrações plasmáticas de difenilhidantoína de 1.000 pacientes que faziam uso do medicamento como única droga ou em associação com outros anticonvulsivantes. Sob monoterapia encontramos um percentual de 3,3% com níveis séricos acima de 24mg/l e 0,4% com sinais clínicos de efeitos colaterais. Entre os pacientes em utilização de associação medicamentosa foi determinada elevação dos níveis séricos de difenilhidantoína em 9,1% dos pacientes e sinais clínicos de intoxicação em 4,6%. Não foi constatado predomínio de qualquer das diferentes associações medicamentosas na frequência de sinais clínicos de intoxicação. Os dados reforçam a assertiva de que devemos esgotar todas as possibilidades de controle com uma única droga, antes de tentar a utilização de um segundo medicamento.

## SUMMARY

*Diphenylidantoin intoxication in monotherapy and in association with other antiepileptic drugs.*

It was determined the serum concentration of phenytoin in 1000 patients from July 1979 to July 1984. Among those, 67.3% as monotherapy and 32.7%

as polytherapy. With monotherapy we found increased concentration of phenytoin ( $> 24\text{mg/l}$ ) in 3.3% and side effects in 0.4%. The patients treated with combination of two or more antiepileptic drugs showed increased concentration of phenytoin in 9.1% and side effects in 4.6%. Toward side effects, there were no difference between the many associations of two or more drugs. The data reinforce conviction that we must first attempt to reach the upper therapeutic threshold before we try the use of two or more distinct drugs.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Von 1000 Patienten erhielten 67,3% eine Mono — und 32,7% eine Kombinationstherapie. Unter Monotherapie zeigten sich erhöhte Phenytoinspiegel oberhalb  $24\text{mg/l}$  in 3,3%, Nebenwirkungen in 0,4%; unter Kombinationstherapie fanden sich erhöhte Phenytoinspiegel in 9,1%, Nebenwirkungen in 4,6% der Fälle. 2-fach-Kombinationen von Antiepileptika unterschieden sich voneinander nicht. Die daten unterstützen die Auffassung, die Monotherapie bis an die obere Grenze der Verträglichkeit auszunutzen, bevor eine Kombinationstherapie eingesetzt wird.

#### REFERÊNCIAS

1. BOOKER, H.E. — Clinical use and interpretation of serum phenytoin levels. In: C.E. Pippenger, J.K. Penry, & H. Kutt (eds.): *Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation*. Raven Press, New York, 1978, pg. 253.
2. CHRISTIANSEN, J. & DAM, M. — Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. *Acta neurol. scand.* 49:543, 1973.
3. PIPPENGER, C.E. — An overview of antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 23 (suppl.): 81, 1982.
4. REYNOLDS, E.H. & SCHORVON, S.D. — Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 22:1, 1981.
5. RICHENS, A. — Interactions with antiepileptic drugs. *Drugs* 13:266, 1977.
6. SCHMIDT, D. — Reductions of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia* 24:368, 1983.
7. WEISNER, B. & BERNHARDT, W. — Antiepileptic therapy with phenytoin: what is the optimum serum level? *J. europ. Neurol.* 18:111, 1979.

*Neurologische Klinik — Universitäts Krankenhaus Eppendorf — Martinistrasse 52  
— 2000 Hamburg 20 — BRD.*