

## DOSAGENS SÉRICAS REPETIDAS DE ENTICONVULSIVANTES EM PACIENTES EPILÉPTICAS

CARLOS A.M. GUERREIRO \*, MARCELO C. RAMOS \*, MARCELO ANNES \*\*

---

**RESUMO** — Para avaliação da aderência ao tratamento em epiléticas crônicas estudamos 38 pacientes através de 144 dosagens séricas repetidas de anticonvulsivantes a intervalos semanais. Todas as pacientes apresentavam crises supostamente de difícil controle, isto é, tiveram crises no mês anterior à última consulta. O nível sérico da droga antiepiléptica estava abaixo da faixa terapêutica em 34% das amostras analisadas. Houve ainda variações semanais importantes do nível terapêutico para subterapêutico das drogas e vice-versa. Baseados nestes achados sugere-se que a estratégia de dosagens séricas repetidas possa diferenciar as pacientes resistentes à droga daquelas que não fazem uso regular do medicamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** epilepsia, drogas anti-epilépticas, aderência, nível plasmático.

### **Serial antiepileptic blood levels in epileptic patients.**

**SUMMARY** — To evaluate complacence in chronic epileptic women we collected weekly 144 blood samples from 38 patients for antiepileptic drugs determination. All the patients were supposed to have uncontrolled seizures using phenobarbital, phenytoin or carbamazepine monotherapeutically. We found that 34% of the blood levels were below the standard normal range. Blood level with great weekly variations were interpreted as inadequate intake by the patient. We conclude that repetitive antiepileptic blood levels determination may elucidate if the patient has drug-resistant seizures or if the patient is not complacent to the drug therapy.

**KEY WORDS:** epilepsy, antiepileptic drugs, complacence, plasma level.

---

O tratamento das epilepsias melhorou consideravelmente nas últimas décadas com a introdução da monitorização plasmática das drogas antiepilépticas (DAE). Cerca de 20-30% dos pacientes com epilepsia nunca atingem controle completo das crises apesar de tratamento adequado, sendo por isso designados droga-resistentes ou intratáveis<sup>1,2</sup>. Porém, aproximadamente 60% de todos os pacientes com epilepsia não tomam suas medicações do modo prescrito<sup>3,8,9</sup>.

A avaliação adequada e diferenciação destes dois tipos de pacientes só é possível, em nosso entender, pela monitorização sérica das drogas por determinado tempo e de modo seriado, como se mostra neste estudo.

### **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Crítérios de inclusão utilizados no estudo: pacientes epiléticas que — (1) eram consideradas «retornos» no Ambulatório de Epilepsia do HC/UNICAMP, com mais de 1 ano de história de epilepsia; (2) não apresentavam distúrbio comportamental ou retardo mental evi-

---

Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP): \* Professor Assistente Doutor; \*\* Médico Residente. Aceite 05-julho-1992.

Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro — Departamento de Neurologia, FCM/UNICAMP — Caixa Postal 6111 — 13082-970 Campinas SP — Brasil.

dentes; (3) estavam na menacme; (4) apresentavam crises epilépticas não controladas, isto é, tiveram pelo menos 1 crise no mês anterior à consulta de inclusão; (5) compareceram a 4 sessões com intervalos semanais para colheita de amostras de soro e realização de EGG; (6) referiam fazer uso regular da medicação.

Foram estudadas 38 pacientes epilépticas, com idade variando de 15 a 45 anos (mediana 28 anos; média 28,25 anos). O tempo de doença variou de 1 a 42 anos (mediana 16; média 17,5). Todas estavam recebendo monoterapia com doses variando de 100-200 mg/d para fenobarbital, 600-1200 mg/d para carbamazepina e 300-450 mg/d para a fenitoína, respectivamente em uma única, três e em duas tomadas ao dia.

Foram obtidas 144 dosagens séricas sendo 57 de fenobarbital, 45 de carbamazepina e 42 de fenitoína. Foram colhidas 4 amostras com intervalos semanais (7 dias), exceto de 3 pacientes em uso de fenobarbital (3 amostras), 2 pacientes em uso de carbamazepina que tiveram 2 e 3 amostras e 1 paciente em uso de fenitoína que teve 2 amostras dosadas. As pacientes supostamente estavam em uso dos respectivos medicamentos há pelo menos 1 mês e permaneceram com dose fixa durante as 4 semanas do estudo. As pacientes não era dito que as amostras séricas se destinavam a dosagem da droga antiepiléptica, era comentado que as amostras eram para dosagens hormonais, o que realmente foi realizado e foi mostrado em outra oportunidade.<sup>5</sup> Para determinação quantitativa dos níveis séricos a técnica utilizada foi a cromatografia em fase gasosa, pelo método de Sichler e Pippenger<sup>16</sup> modificado. Estas dosagens foram realizadas no Centro de Investigação de Neurologia (CIN) da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As faixas terapêuticas consideradas adequadas para o laboratório para fenobarbital, carbamazepina e fenitoína foram, respectivamente, de 15 a 40, 4 a 10, 10 a 20 microgramas/ml. O CIN está integrado a esquema internacional de controle de qualidade, o «Healthcontrol of the Department of Pharmacology and Therapeutics of the University of Wales College of Medicine».<sup>4</sup> Mensalmente são enviadas de Cardiff amostras com concentrações desconhecidas e dosadas por todos os laboratórios do mundo incluídos nesse esquema. Os resultados são então enviados para a sede do esquema, onde é feita análise estatística e são encontradas as médias das concentrações das drogas. Este valor é usado como controle das dosagens realizadas, permitindo garantir a qualidade necessária para a confiabilidade das determinações.

Das 38 pacientes apenas 1 apresentava crise parcial complexa (CPC) isoladamente; 4, crises tônico-clônicas primariamente generalizadas (CTCG); 2, crises parciais simples (CPS) com evolução para CPC; 2, CPS-CTCG; 10, CPC-CTCG; 19, CPS-CPC-CTCG. Das 38 pacientes, 4 apresentavam epilepsias generalizadas idiopáticas e 34, epilepsias parciais sintomáticas ou criptogênicas.

Foram realizadas 31 tomografias computadorizadas de crânio, sendo normais em 20 pacientes; 9 apresentaram nódulos calcificados compatíveis a neurocisticercose; 1, área de hipopotenuação e em 1 verificou-se área de hiperatenuação após injeção endovenosa de contraste. O exame de líquido cefalorraqueano foi normal em 36 pacientes; 1 paciente apresentou discreta hiperproteinorraquia e 1, discreta pleocitose. As amostras estudadas foram coletadas de 1984 a 1986.

## RESULTADOS

Nas Tabelas 1 2 e 3 mostram-se os resultados das dosagens de todas as pacientes incluídas no estudo. As amostras em falta nas tabelas (8) são devidas ao fato de que não foram coletadas com a quantidade de soro necessária para a realização de outras dosagens (prioritárias) e das dosagens séricas das drogas antiepilépticas.

Na Tabela 4 mostram-se os resultados das dosagens séricas, segundo a droga e o nível sérico (baixo ou adequado). Em 66% dos pacientes o nível sérico foi considerado adequado e em 34%, baixo. Oito dosagens séricas (de 4 pacientes) tiveram «zero» como resultado. Não comparamos os grupos entre si com relação às drogas utilizadas por não ser propósito do estudo.

## COMENTARIOS

Clinicamente pode-se considerar haver aderência adequada quando o paciente deixa de tomar no máximo uma dose do seu medicamento durante um mês. Apesar de afirmarem as pacientes uso correto da medicação, cerca de 34% das dosagens séricas sugeriram uso incorreto, dado que está de acordo com os encontrados na literatura<sup>1,8,14</sup>.

Tabela 1. Níveis séricos de fenobarbital em 4 amostras com intervalos semanais.

Pacientes	Dose Prescrita (mg)	Amostras			
		1	2	3	4
1	150	16,9	22,0	28,7	27,8
2	200	28,2	31,8	34,6	—
3	100	6,7	4,5	3,0	2,0
4	100	11,5	0,7	4,6	9,4
5	150	17,6	18,3	15,7	22,2
6	200	45,8	46,4	37,9	39,8
7	200	6,2	6,8	5,4	6,0
8	150	12,8	9,9	13,5	15,4
9	100	12,8	9,9	13,0	15,0
10	100	3,8	1,4	4,0	5,2
11	100	8,7	5,6	12,6	10,0
12	100	15,2	14,4	14,4	17,4
13	200	24,9	17,4	27,8	—
14	150	14,1	14,6	15,9	15,3
15	150	29,6	27,6	25,9	—

Tabela 2. Níveis séricos de carbamazepina em 4 amostras em intervalos semanais.

Pacientes	Dose Prescrita (mg)	Amostras			
		1	2	3	4
1	600	11,0	3,6	6,0	12,5
2	1200	4,7	0,0	4,1	8,9
3	600	5,0	6,9	9,1	7,9
4	1200	12,2	17,5	11,5	7,7
5	1200	13,3	10,7	13,6	12,3
6	1000	19,0	—	—	13,8
7	600	6,7	3,8	3,1	6,1
8	800	11,6	11,3	5,3	5,3
9	800	5,4	8,3	8,2	12,7
10	1000	9,2	8,6	12,0	19,2
11	600	10,8	3,7	17,2	13,3
12	600	3,3	7,1	4,2	—

Tabela 3 Níveis séricos de fenitoína em 4 amostras com intervalos semanais.

Pacientes	Dose Prescrita (mg)	Amostras			
		1	2	3	4
1	350	1,8	2,4	0,0	1,3
2	400	9,0	12,8	15,1	13,4
3	350	33,3	37	32,2	29,1
4	300	26,6	29	19,7	28,9
5	400	25,9	31,7	37,8	34,2
6	300	11,9	15,7	9,5	7,9
7	450	11,6	14,2	17,6	17,8
8	350	22,6	21,7	21,8	23
9	350	20,7	24,8	17,4	29,9
10	300	0,0	0,0	—	—
11	400	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabela 4. Distribuição das dosagens séricas segundo a droga e o nível.

Nível sérico	Drogas			Total
	Fenobarbital	Fenitoína	Carbamazepina	
Baixo	30	13	06	49 ( 34%)
Adequado	27	29	39	95 ( 66%)
Total				144 (100%)

Em 8 amostras séricas a droga pesquisada não foi encontrada, sugerindo que estas 4 pacientes não tomavam a medicação ou o faziam de modo intermitente. Mesmo conhecendo-se os parâmetros farmacocinéticos das DAE e sabendo-se que pode demorar de 5 a 25 dias para se alcançar nível sérico estável, os intervalos das dosagens foram de 1 semana, porque as pacientes já deveriam estar tomando o medicamento há mais de 1 mês.

Neste estudo as variações semanais deveriam ser menos importantes para aquelas drogas com meia-vida longa. Porém, mesmo nas pacientes que usavam fenobarbital, a droga de maior meia-vida utilizada, foi encontrado grande contingente de dosagens séricas flutuantes e inadequadas.

Diversos fatores contribuem para alteração dos padrões individuais de distribuição das drogas, os quais podem ser inerentes: ao metabolismo das drogas<sup>9</sup> no que se refere à absorção, distribuição, biotransformação, excreção, variabilidade genética, doenças crônicas ou agudas, interação de drogas, tolerância e efeitos inapropriados; ou ao que se refere à relação médico-paciente<sup>9,12,14</sup>. Estes fatores incluem: falta de compreensão por parte da paciente ou explicação insatisfatória por parte do médico, regimes complicados através de múltiplas doses, falha do médico em adequar o tratamento à necessidade da paciente, custo elevado da medicação, falta em reforçar a necessidade do tratamento, curso prolongado do tratamento, isolamento social e falta de motivação dos pacientes.

Apesar de estarem as pacientes motivadas com relação ao tratamento, houve grande índice de não aderência a ele, a julgar pelas dosagens séricas das DAE abaixo do nível terapêutico e pelas variações de níveis séricos a intervalos semanais.

A diferenciação de pacientes com epilepsia resistentes a drogas epiléticas daqueles que não fazem uso correto da medicação pode ser feita pela dosagem sérica das drogas, fato já consagrado<sup>6,7,14</sup>. A contribuição das dosagens séricas na conduta do tratamento medicamentoso está bem estabelecida<sup>10,11,13,15,17,18</sup>. A dosagem seriada é, em nosso entender, estratégia adequada para esta avaliação, pois pode indicar flutuações importantes dos níveis séricos não justificados pela farmacocinética da droga. Não acreditamos que desta maneira estejamos utilizando em excesso o recurso da monitorização sérica das drogas anti-epiléticas.

Em nossa opinião, esta é uma das melhores indicações práticas para a monitorização sérica das drogas antiepiléticas.

**Agradecimentos** — Ao Centro de Investigações em Neurologia (CIN) da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, particularmente nas pessoas das biólogas Tânia Marcourakis e Zulma F.S. Ferreira, pelas dosagens séricas de drogas antiepiléticas.

#### REFERÊNCIAS

1. Cabrini GP, Sironi VA, Marossero F, Baruzzi A. Indications of anticonvulsivant plasma levels monitoring in medical and surgical treatment of epilepsy. *J Neurosurg Sci* 1979, 23:29-36.

2. Cornaggia CM, Cattabeni G, Cerisola N, Leozapa C, Mascetti PL, Massinomi R, Porro G, Mangeri E. Intractable epilepsies: an open trial with clobazam. *Acta Neurol (Napoli)* 1989, 11:1-9.
3. Cornaggia CM, Canevini MP, Giuccioli D, Cangen R. Antiepileptic drug monitoring in severe epilepsies. *Acta Neurol (Napoli)* 1987, 9:26-32.
4. Griffiths A, Hebdige S, Perucca E, Richens A. Quality control in drug measurement. *Therap Drug Monit* 1980, 2:51-59.
5. Guerreiro CAM. Contribuição ao estudo da relação ciclo menstrual e crises epilépticas: aspectos clínicos, eletrencefalográficos e exames subsidiários. Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 1988.
6. Kutt H, Penry JK. Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1974, 31:283-288.
7. Larkin JG, Herrick AL, McGuire GM, Percy-Robb IX, Brodie MJ. Antiepileptic drug monitoring at the Epilepsy Clinic: a prospective evaluation. *Epilepsia* 1991, 32:89-95.
8. Lisk DR, Greene SH. Drug compliance and seizure control in epileptic children. *Postgrad Med J* 1985, 61:401-405.
9. Livainen M. Intensive monitoring of intractable seizures. *Acta Neurol Scand* 1983, Suppl 93:21-30.
10. Meijer JW. Knowledge, attitude and practice in antiepileptic drug monitoring. *Acta Neurol Scand Suppl* 1991, 134:1-128.
11. Nhachi CFB, Mwaluko GMP. Therapeutic drug monitoring: an aid to anti-epileptic drug therapy in Zimbabwe: a review. *East Afr Med J* 1990, 67:311-318.
12. Peterson GM, Mclean S, Millingen KS. Determinants of patient compliance with anti-convulsant therapy. *Epilepsia* 1982, 23:607-613.
13. Pippenger CE, Lesser RP. An overview of therapeutic drug monitoring. *Clev Clin Quart Summ* 1984, 51:241-254.
14. Pryse-Phillips W, Jardine F, Bursey F. Compliance with drug therapy by epileptic patients. *Epilepsia* 1982, 23:269-274.
15. Scollo-Lavizzari G. Pharmacological principles in the long-term treatment of epilepsy. *Eur Neurol* 1981, 20:297-305.
16. Sichler DW, Pippenger CE. Phenobarbital, carbamazepine, primidone and phenitoin: simultaneous determination with on-column methylation (TMPAH). In: Pippenger CE, Penry JK, Kutt H (eds): *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation*. New York: Raven Press, 1989, p 335-338.
17. Van der Kleijn E, Schobsen F, Termond E, Janssen W, Vrel TB. Continuous monitoring of plasma antiepileptic drug levels. *Acta Neurol Scand* 1983, Suppl 97:91-114.
18. Wallace SJ. Antiepileptic drug monitoring: an overview. *Dev Med Child Neurol* 1990, 32:923-926.