



## Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas

*Use of psychoactive and antiepileptic drugs: guidelines for pediatricians*

Gibsi P. Rocha<sup>1</sup>, Bianca H. Batista<sup>2</sup>, Magda L. Nunes<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar as indicações e o manejo clínico das drogas psicoativas e antiepilépticas na infância e adolescência.

**Fontes dos dados:** Estudo baseado em revisão de literatura. Os autores organizam, de acordo com os quadros patológicos, uma rotina para o manejo dos psicofármacos e das drogas antiepilépticas na infância e na adolescência.

**Síntese dos dados:** Indicação clínica, dosagem terapêutica e efeitos colaterais dos psicofármacos e drogas antiepilépticas são descritos. O uso de psicofármacos na infância e adolescência está se tornando mais freqüente, com a disponibilidade de novos medicamentos e com o crescimento do conhecimento sobre diagnóstico de transtornos emocionais nessa faixa etária.

**Conclusões:** O manejo dos psicofármacos e drogas antiepilépticas na faixa etária pediátrica requer amplo conhecimento da farmacocinética dos mesmos, assim como de seus efeitos colaterais deletérios. A escolha do fármaco adequado é determinante no sucesso terapêutico.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S45-S55: Psicofármacos, drogas antiepilépticas, epilepsia, doenças psiquiátricas, infância, adolescência.*

### Drogas psicoativas

O uso de psicofármacos na infância e adolescência está se tornando mais freqüente, com a disponibilidade de novos medicamentos e o crescimento do conhecimento sobre diagnóstico de transtornos emocionais nessa faixa etária.

Ao decidir qual psicofármaco usar em determinado paciente, devemos levar em consideração dois fatores igualmente importantes e comumente interligados: o diagnóstico e os sintomas-alvo. É importante fazer um diagnóstico preciso e também identificar e quantificar os sintomas-alvo. Estes devem ser graves o suficiente a ponto de

### Abstract

**Objective:** To review the guidelines for the use of psychoactive and antiepileptic drugs in childhood and adolescence.

**Sources of data:** Literature review.

**Summary of the findings:** The clinical indications, dosage and side effects of psychoactive and antiepileptic drugs are presented. The use of psychoactive drugs is increasing due to the release of new drugs and to the better understanding of emotional disorders in children and adolescents.

**Conclusions:** The use of antiepileptic and psychoactive drugs in childhood requires extensive knowledge concerning pharmacokinetics and deleterious side effects. An adequate choice of drugs is essential to ensure a successful treatment.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S45-S55: Psychoactive drugs, antiepileptic drugs, epilepsy, psychiatric diseases, childhood, adolescence, psychopharmacology.*

interferir no funcionamento e no desenvolvimento do paciente. Em alguns casos, esta decisão é facilitada, pois a mesma medicação é efetiva tanto na patologia de base como nos sintomas-alvo. Por exemplo, os antipsicóticos são utilizados para tratar tanto a esquizofrenia como os seus sintomas-alvo (alucinações, delírios, distúrbios do pensamento). O mesmo não ocorre com o sintoma hiperatividade, presente em vários transtornos psiquiátricos. O psiquiatra deve fazer o diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade antes de iniciar o tratamento com metilfenidato. O uso dessa droga em um paciente com esquizofrenia em remissão, transtorno bipolar ou com um quadro *border-line* pode desencadear sintomas psicóticos<sup>1</sup>.

### Farmacocinética em crianças e adolescentes

A farmacocinética lida com o processo biológico que leva a alterações na concentração de drogas nos tecidos e fluidos

1. Professora adjunta de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (FAMED/PUCRS).  
2. Médica residente, Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas, PUCRS.  
3. Professora adjunta de Neurologia e Pediatria, FAMED/PUCRS.

corporais. As mudanças que ocorrem durante o crescimento na absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos podem afetar o fornecimento de uma droga ao tecido-alvo. Crianças e adolescentes freqüentemente necessitam de doses mais altas por peso do que adultos para conseguir resultados terapêuticos e níveis séricos equivalentes. Isso se atribui a dois fatores: metabolismo mais rápido pelo fígado e filtragem glomerular aumentada<sup>2</sup>.

### **Princípios básicos para utilização**

Deve-se obter uma história clínica e exames físico e neurológico completos para descartar fatores orgânicos que possam estar contribuindo para a sintomatologia psiquiátrica. Recomendam-se os seguintes testes laboratoriais: hemograma completo; níveis plasmáticos de uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, cálcio, dióxido de carbono e fosfato; e testes de função hepática. Um eletrocardiograma (ECG) basal deve ser obtido antes da administração de antidepressivos tricíclicos e lítio, pois estes podem causar alterações cardiológicas. O eletroencefalograma (EEG) também está indicado em casos selecionados (pacientes com epilepsia ou de alto risco para epilepsia) ao se usar antipsicóticos, antidepressivos e lítio, pois estes podem baixar o limiar convulsivo. Testes de função da tireóide são recomendados ao se usar lítio, pois este pode causar hipotireoidismo. Com o uso de tricíclicos, um funcionamento tireóideo anormal prévio pode agravar arritmias cardíacas causadas por estes fármacos.

Ao escolher o psicofármaco, recomenda-se o uso inicial de medicação-padrão para a idade, diagnóstico e sintomas-alvo do paciente. A seleção de um fármaco com menor risco de causar efeitos colaterais sérios, resposta prévia do paciente, respostas de familiares àquele medicamento e experiência do próprio médico com o psicotrópico são fatores importantes.

Em relação à posologia, recomenda-se o uso inicial de doses baixas. Com isso, evitam-se doses iniciais que excedam a dose terapêutica para alguns pacientes, abrangendo-se também aquelas crianças e adolescentes que obtêm boa resposta com pequenas doses. O aumento da dose deve continuar até que um dos seguintes eventos ocorra: a) uma diminuição satisfatória dos sintomas; b) o alcance do limite superior da dosagem recomendada; c) a observação de efeitos colaterais que impossibilitem um aumento da dose; ou d) após uma melhora quantificável dos sintomas-alvo, a ocorrência de um platô na melhora ou uma piora nos sintomas com aumentos adicionais da dose<sup>3</sup>.

### **Principais transtornos psiquiátricos com indicação para tratamento farmacológico**

*Transtorno afetivo bipolar (CID-10: F31)/transtorno bipolar (DSM-IV 296.0)*

Estabilizadores do humor são medicações usadas em psiquiatria da infância e adolescência habitualmente da mesma forma que são usadas em adultos, ou seja, a sua maior indicação é o tratamento do transtorno de humor bipolar. Por outro lado, sintomas como descontrole de

impulsos e agressividade, presentes em uma variedade de outros quadros, podem também ser controlados com drogas como lítio, carbamazepina e ácido valpróico. Essas medicações podem ser usadas para o tratamento do transtorno, não havendo diferenças estatisticamente significativas no efeito das drogas quando comparadas entre si. Há, no entanto, clara descrição na literatura da necessidade de, em muitos casos, associar-se mais do que um estabilizador para o controle da ciclagem e de episódios maníacos.

Os cuidados com os estabilizadores do humor em crianças e adolescentes seguem os parâmetros de controle usados em adultos, devendo-se monitorizar os níveis séricos das drogas e realizar hemograma com contagem de plaquetas para o controle de eventuais leucopenias com carbamazepina. O ganho de peso excessivo pode ser um problema com o uso de ácido valpróico, assim como efeitos gastrointestinais no início do tratamento. O uso de lítio em crianças implica cuidados na manutenção de níveis terapêuticos, evitando níveis tóxicos, pois nessa faixa etária há rápido metabolismo e riscos aumentados de desidratação, especialmente em crianças hiperativas.

**Tabela 1** - Dosagem preconizada de lítio em crianças e adolescentes

<b>Peso corporal</b>	<b>Dosagem recomendada</b>
Até 25 kg	600 mg/dia
25-40 kg	900 mg/dia
40-50 kg	1.200 mg/dia
50-60 kg	1.500 mg/dia

Lítio: as doses são variáveis e determinadas de acordo com o peso; deve-se objetivar uma litemia de 0,6 a 1,2 mEq/l (Tabela 1). Os principais efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, aumento de peso, cefaléias e tremores. Os níveis séricos devem ser monitorados com cuidado, para evitar toxicidade, e deve-se estar atento para o desenvolvimento de hipotireoidismo e leucocitose<sup>3</sup>.

Carbamazepina: a dose usual em crianças é de 200 a 600 mg/dia (20-60 mg/kg/dia), podendo-se aumentar, monitorando o nível sérico, que deve variar entre 8 e 12 mg/l. Os paraeftos da carbamazepina incluem leucopenia e *rash* maculopapular com edema. No início do tratamento, podem ocorrer tonturas, diplopia e náuseas.

Ácido valpróico: as doses podem variar de 15 a 60 mg/kg/dia, a meia-vida é de 6 a 16 horas, e os níveis séricos devem permanecer entre 50 e 100 mg/l. A droga pode causar sedação e efeitos gastrointestinais, que são menores na forma de divalproato sódico. Também podem ocorrer ganho de peso e hepatotoxicidade. Deve-se atentar para a possibilidade de desenvolvimento de ovários policísticos em meninas.

De acordo com a literatura, o uso combinado do lítio com o divalproato de sódio parece ser mais eficaz no tratamento do transtorno bipolar nessa faixa etária, já que apenas a metade dos pacientes respondem à monoterapia em fase aguda<sup>4,5</sup>.

*Transtorno de humor – episódio depressivo (CID-10: F32)/ episódio depressivo maior (DSM-IV 296.2)*

Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) são atualmente os antidepressivos mais utilizados nessa faixa etária, e essa tendência relaciona-se ao perfil de efeitos colaterais mais seguro, com redução da cardiotoxicidade e menor risco de letalidade com superdosagem. Outro motivo que justifica a preferência do uso de ISRS em crianças é a existência de somente um estudo duplo-cego, realizado em 1987, demonstrando a superioridade dos tricíclicos sobre placebo<sup>6</sup>. Existem algumas hipóteses para essa ausência de dados a favor dos tricíclicos: falhas metodológicas, como doses baixas do antidepressivo, tempo insuficiente de tratamento e número reduzido de indivíduos incluídos nos estudos. Os ISRS também foram aprovados para uso em outros transtornos, como pânico e ansiedade<sup>3</sup>.

Cloridrato de fluoxetina: as doses iniciais sugeridas para crianças são de 5 a 10 mg, utilizando-se a forma líquida para melhor dosagem. A dose terapêutica tende a ser entre 10 e 20 mg, administrada pela manhã, para evitar insônia. Nos adolescentes, inicia-se com uma dose matinal de 10 mg, aumentando para 20 mg em 1 a 2 semanas. As doses para o tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em adolescentes podem ser aumentadas até 80 mg, divididas em duas tomadas se não houver resposta terapêutica em mais de 5 semanas. As doses recomendadas para bulimia são de 60 mg ao dia.

Os principais efeitos colaterais incluem inapetência, perda de peso, náusea, aumento de ansiedade, insônia e agitação. A fluoxetina é metabolizada no sistema enzimático P450 2D6, e, por isso, há o potencial para interação com outras drogas metabolizadas por este sistema, podendo causar aumento de níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, diazepam e fenitoina, entre outros.

Cloridrato de sertralina: as doses iniciais são de 25 mg pela manhã ou à noite, com aumentos de 25 mg semanais, de acordo com a resposta clínica. As doses terapêuticas relatadas na literatura tendem a variar entre 25 e 200 mg ao dia. Essas mesmas doses são recomendadas para o tratamento de TOC, transtorno de pânico e transtorno de estresse pós-traumático. Em adultos, as doses recomendadas para TOC são mais altas do que as doses recomendadas para outros transtornos. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náusea, insônia, diarreia, sonolência e problemas de ejaculação.

Cloridrato de paroxetina: uma dose inicial de 20 mg pela manhã é recomendada e parece ser a dose terapêutica na maioria dos casos de depressão e fobia social. As doses terapêuticas para o tratamento de TOC e transtorno de pânico ficam em torno de 40 mg.

Os efeitos colaterais incluem cansaço, aumento de sudorese, náusea, inapetência, sonolência, boca seca, tontura, tremor, aumento de ansiedade, disfunções sexuais e insônia. A paroxetina parece apresentar mais efeitos de perfil noradrenérgico do que outros ISRS.

Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo e causar perda de libido<sup>7,8</sup>.

Os antidepressivos tricíclicos, por muitos anos, foram os antidepressivos mais usados na infância e adolescência. A imipramina é o seu representante mais conhecido. Vários estudos abertos demonstraram sua eficácia no tratamento de depressão maior em crianças, mas nenhum estudo duplo-cego confirmou esses achados. Os estudos com adolescentes também demonstraram uma resposta pobre a esses tratamentos. Outras indicações para o tratamento com os tricíclicos são enurese, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e angústia de separação. As doses iniciais sugeridas para o tratamento de transtorno depressivo maior são de 25 mg à noite, aumentando-se 25 mg a cada 3 dias, de acordo com a resposta clínica ou até se atingir uma dose máxima de 5 mg/kg/dia. É preferível que se administre a medicação à noite, devido ao efeito sedativo. A resposta terapêutica pode ser demorada, e não se aconselha troca de medicação antes de se completarem 6 semanas de tratamento com um nível sérico adequado: 125 a 250 mg/ml. O nível sérico dos tricíclicos é muito variável. O único tricíclico que tem uma janela terapêutica é a nortriptilina, com um nível sérico entre 50 e 180 mg/ml. Os efeitos adversos mais frequentes são sedação, constipação, visão turva, hipotensão ortostática, taquicardia, retenção urinária, excitação, irritabilidade, inapetência, aumento de sudorese e aumento do apetite. Os tricíclicos podem diminuir o limiar convulsivo e, em doses acima de 3 mg/kg, podem causar alterações de condução cardíaca, sendo sugerido que se faça ECG para fins de controle.

A clomipramina é indicada no tratamento de TOC em doses iniciais de 25 mg/kg, com aumentos semanais, de acordo com a resposta clínica, até chegar à dose máxima, de 3 mg/kg. A dose máxima em adolescentes é de 250 mg ao dia. O risco maior deste medicamento é a diminuição do limiar convulsivo, sendo este efeito cumulativo<sup>3,7,9</sup>.

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) são antidepressivos pouco usados na infância e adolescência porque requerem uma dieta especial sem tiramina. Eles têm efeitos adversos graves e interagem com outros medicamentos, podendo causar crises hipertensivas e convulsões. Entre os alimentos e drogas que devem ser evitados estão queijos, chocolates, comidas defumadas, passas, remédios para resfriados e para asma, estimulantes, cafeína, tricíclicos, etc. Alguns autores relatam bons resultados com IMAO no tratamento de depressão em adolescentes que não melhoraram com tricíclicos<sup>3</sup>.

Quanto ao tempo de tratamento de depressão com antidepressivos, recomenda-se que todos os pacientes tenham uma fase de continuidade de pelo menos 6 meses, na mesma dose da fase aguda. Não havendo necessidade de manutenção, deve-se descontinuar em 6 semanas ou

mais. Os pacientes que se beneficiariam com terapêutica de manutenção são aqueles com episódios múltiplos ou graves e aqueles com alto risco de recaída, tal como história familiar de depressão bipolar ou recorrente, pacientes com comorbidades, situações ambientais estressantes ou de pouco apoio, pacientes com sintomatologia residual ou subsindrômica<sup>7,9</sup>.

*Transtornos psicóticos - CID-10: esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e delirantes F20 - F29, DSM-IV: esquizofrenia 295*

Os antipsicóticos são usados na prática clínica para tratar transtornos psicóticos e uma variedade de condições não-psicóticas, incluindo autismo, síndrome de Tourette, retardo mental associado a alterações de comportamento e também quadros de explosões de agressividade encontrados em crianças ou adolescentes com transtorno de conduta.

Os antipsicóticos são medicações de grande valia para a psiquiatria da infância e adolescência, tendo seu uso limitado, porém, pelos riscos de discinesias tardias e de retirada, e, em alguns pacientes, ganho de peso e sedação excessiva. Este risco de discinesia tardia é minimizado com o uso de antipsicóticos atípicos.

Em quadros francamente psicóticos, onde há delírios e/ou alucinações, o antipsicótico é usado para o controle destes, conectando o paciente novamente à sua realidade. Há, no entanto, uma variedade de outros diagnósticos não-psicóticos onde o que se pretende com o uso de um antipsicótico não é o tratamento da doença propriamente dita, mas sim o controle de sintomas-alvo, como estereotípias, agressividade auto- e hetero-dirigida, maneirismos, explosões de raiva e hiperatividade, sintomas estes que respondem bem ao uso tanto de antipsicóticos típicos quanto de atípicos.

Os efeitos colaterais observados em crianças e adolescentes são semelhantes àqueles encontrados em adultos. Sinais de liberação extrapiramidal, especialmente distonias, parkinsonismo e sedação são os mais comuns, especialmente no uso de antipsicóticos típicos e de alta potência, como haloperidol, sendo menos comuns com antipsicóticos atípicos como a clozapina e risperidona.

Entre os antipsicóticos mais utilizados em crianças e adolescentes, estão os listados a seguir:

**Haloperidol:** pertence à classe das butirofenonas; usado em crianças nas doses de 0,25 a 6 mg (0,016 a 0,15 mg/kg), reservando-se doses mais altas para sintomas psicóticos agudos e monitorando-se efeitos extrapiramidais.

**Clorpromazina:** pertence à classe das fenotiazinas alifáticas; as doses variam de 10 a 200 mg (0,5 a 3 mg/kg), e pode causar, entre outros efeitos, sedação e fotossensibilização cutânea.

**Tioridazina:** é uma fenotiazina, podendo ser usada nas doses de 10 a 200 mg (0,5 a 3 mg/kg); dentre os efeitos indesejáveis pode-se ter sedação, tonturas e enurese.

**Risperidona:** é um antipsicótico atípico usado nas doses de 2 a 6 mg/dia; dentre os efeitos colaterais destacam-se sedação e ganho de peso, porém é menos propenso a causar efeitos de liberação extrapiramidal.

*Transtornos de ansiedade: CID F41-F43, DSM-IV 300*

Embora os transtornos de ansiedade sejam bastante prevalentes em crianças e adolescentes, os estudos avaliando tratamento psicofarmacológico para essas patologias são escassos. Em geral, os grupos de pacientes são pequenos e as respostas ao placebo são altas. As medicações comumente utilizadas são os antidepressivos, ISRS e tricíclicos, como citado anteriormente. Outras opções são beta-bloqueadores e buspirona.

Os benzodiazepínicos possuem ação miorrelaxante, anticonvulsivante, hipnótica e ansiolítica, e, apesar de serem medicações amplamente estudadas para uso em adultos, há poucos estudos controlados avaliando seu uso em crianças e adolescentes.

A eficácia de medicações como alprazolam e clonazepam pode ser claramente comprovada no tratamento de sintomas somáticos e sinais autonômicos de ansiedade (palpitações, tremores, sudorese) encontrados em diferentes transtornos de ansiedade, como pânico, por exemplo. Os benzodiazepínicos podem também controlar a ansiedade proveniente de situações circunscritas específicas que a criança ou o adolescente possam ter que enfrentar, denominada "ansiedade antecipatória", relacionada a episódios potencialmente geradores de medo e ansiedade, como no caso de procedimentos médicos.

Há estudos duplo-cegos mostrando que o alprazolam pode ser útil em crianças com transtorno de excesso de ansiedade e transtorno evitativo da infância e da adolescência. Outros mostram que o clonazepam tem resultados terapêuticos em crianças com transtorno de ansiedade de separação e em adolescentes que sofrem de transtorno do pânico.

Tonturas e sedação são os efeitos colaterais mais observados em crianças; são dose-dependentes e autolimitados conforme se instala a tolerância. Outros efeitos colaterais potenciais incluem incoordenação, diplopia, tremores e desinibição comportamental ou efeito paradoxal, comum especialmente em crianças muito pequenas e que se caracteriza por irritabilidade, rompantes de agressividade e descontrole de impulsos.

O potencial dessas drogas em causar tolerância ou dependência é bastante conhecido; dessa forma, recomenda-se o uso por curtos períodos de tempo, procedendo à retirada gradual para que sejam evitados sintomas de abstinência ou ansiedade de rebote<sup>10,11</sup>.

*Transtornos hipercinéticos – perturbação da atividade e atenção Ff 90.0, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade DSM-IV 314*

Os estimulantes são as drogas de escolha para essa patologia, com 75% dos pacientes tendo respostas favo-

ráveis. O metilfenidato é o mais utilizado no Brasil, sendo um psicofármaco muito estudado, com vários estudos duplo-cegos mostrando sua superioridade em relação ao placebo. Alguns estudos mostram que os estimulantes são superiores aos tricíclicos, especialmente no sintoma desatenção. Estes últimos são usados como drogas de primeira linha por alguns médicos quando estão presentes diagnósticos comórbidos, tais como transtornos depressivos ou de ansiedade.

O metilfenidato tem rápido início de ação, com melhora dos sintomas nas primeiras horas de uso do medicamento. O pico plasmático ocorre entre 1 e 2,5 horas após a administração, e a meia-vida sérica é de cerca de 2,5 horas. Os sintomas que respondem à medicação são desatenção, hiperatividade, impulsividade e agressividade.

As doses terapêuticas estão entre 0,3 e 0,7 mg/kg/dose. Inicia-se com 10 mg uma ou duas vezes ao dia e aumenta-se semanalmente de acordo com a resposta clínica e efeitos colaterais. A máxima dose diária recomendada é de 60 mg ao dia. A melhora de sintomas pode ser vista 20 minutos após a administração da medicação, e o efeito terapêutico dura de 4 a 6 horas. Os efeitos adversos mais relatados são diminuição do apetite, insônia, irritabilidade gastrointestinal, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, alterações de humor, cefaléia e supressão do crescimento. Este último efeito parece ser reversível, e são aconselháveis períodos sem medicação, como nas férias, por exemplo, para que haja retomada do crescimento. Estimulantes podem desencadear tiques em crianças com história pessoal ou familiar de tiques. Podem também desencadear o aparecimento de sintomas psicóticos – por isso, seu uso é contra-indicado em crianças com quadro limítrofe grave, esquizofrenia e outros transtornos psicóticos<sup>3,11</sup>.

Os antidepressivos tricíclicos, especialmente a imipramina, são também muito usados para tratamento do TDAH. Outros medicamentos ainda não disponíveis no Brasil incluem atomoxetine (potente inibidor seletivo da recaptura da noradrenalina), Adderal XR (anfetamina composta por diversos sais), OROS MPH (sistema oral de liberação osmótica de metilfenidato) e modafinil (agente estimulante da vigília que atua seletivamente no centro sono/vigília, ativando o córtex do cérebro)<sup>12</sup>.

#### *Transtornos globais do desenvolvimento – transtornos invasivos do desenvolvimento - F84*

Os transtornos invasivos do desenvolvimento incluem o transtorno autista, a síndrome de Asperger, a doença de Rett, o transtorno desintegrativo infantil e os transtornos globais do desenvolvimento (TGD) sem outra especificação.

Os sintomas-alvo para o tratamento dessas patologias incluem a hiperatividade motora, a desatenção, os comportamentos repetitivos e tiques, a agressividade com automutilação e destrutividade e o prejuízo nas interações sociais.

Para os sintomas-alvo hiperatividade motora e desatenção, recomenda-se o uso de estimulantes ou agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos.

Estudos iniciais com dextroanfetamina e levoanfetamina foram frustrantes. Estudos mais recentes (menores, controlados) com metilfenidato demonstraram melhora na hiperatividade e irritabilidade, tendo como efeitos colaterais insônia, anorexia, irritabilidade e agressividade. Atualmente está sendo feito um estudo controlado com metilfenidato pela *Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) - Autism Network*<sup>13</sup>.

A clonidina (agonista  $\alpha$ -2-adrenérgico) parece apresentar resultados inconsistentes, com melhoras na hiperatividade, irritabilidade, estereotipias, fala inadequada e comportamento oposicional. Efeitos adversos incluem hipotensão, sedação e irritabilidade.

A guanfacina (agonista  $\alpha$ -2-adrenérgico) tem algumas vantagens em comparação com a clonidina. A meia-vida é mais longa, levando a doses menos frequentes e menos rebote de hipertensão. Parece ser menos sedativa e causar menos hipotensão do que a clonidina<sup>3</sup>.

Para os sintomas-alvo comportamento repetitivo e tiques motores e/ou vocais, está indicado o uso de ISRS.

A clomipramina (152 mg/dia ou 4,3 mg/kg/dia), em estudo duplo-cego (*crossover*) com 28 indivíduos (6-23 anos) com diagnóstico de autismo, em comparação à desipramina (127 mg/dia ou 4,0 mg/kg/dia) mostrou superioridade nos sintomas de autismo, na irritabilidade e sintomas oposicionais e nos sintomas obsessivo-compulsivos. Os dois medicamentos apresentaram resultados comparáveis quanto à hiperatividade. Efeitos colaterais da clomipramina incluem taquicardia, diminuição do limiar convulsivo e prolongamento do intervalo QT no ECG.

A fluvoxamina, em estudo duplo-cego (grupos paralelos), foi comparada a placebo em 30 adultos com autismo por 12 semanas. Os resultados evidenciaram que oito dos 15 pacientes tratados com fluvoxamina versus zero dos 15 pacientes tratados com placebo tiveram resposta terapêutica nos seguintes sintomas: pensamentos e comportamentos repetitivos, agressividade e alguns aspectos da interação social, especialmente a linguagem. Efeitos adversos incluíram sedação leve e náusea<sup>14</sup>. Em estudo duplo-cego (grupos paralelos) em crianças e adolescentes (5-18 anos) utilizando fluvoxamina por 12 semanas na dose média de 115,6 mg/dia, os mesmos autores observaram que 1/18 pacientes do grupo fluvoxamina e 0/16 pacientes do grupo placebo obtiveram controle dos sintomas. Os efeitos adversos incluíram agressividade, agitação, ansiedade, anorexia, insônia e hiperatividade motora (McDougle C, dados relatados, *Annual Meeting 2003, American Psychiatric Association*).

Outros fármacos que têm sido utilizados no controle desses sintomas são a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina e o citalopram.

Para os sintomas-alvo agressividade, automutilação e destrutividade, estão indicados os antipsicóticos.

O haloperidol é a droga mais estudada em casos de autismo, demonstrando uma melhora no retraimento, estereotipias, hiperatividade, labilidade afetiva, negati-

vismo e raiva. O maior problema são as discinesias crônicas e agudas.

Os antipsicóticos atípicos incluem clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona (não disponível comercialmente no Brasil).

A experiência com o uso da clozapina é reduzida, existindo apenas relatos de casos. Os complicadores são o risco de agranulocitose, que faz com que sejam necessários exames de sangue freqüentes, e a diminuição do limiar convulsivo.

Em relação ao uso da risperidona, existe maior experiência clínica. Em estudo duplo-cego comparando risperidona com placebo em 31 pacientes (idades 18-43), sendo 17 autistas e 14 com transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação, a risperidona ( $2,9 \pm 1,4$  mg/d) foi superior ao placebo (8/14 pacientes *versus* 0/16 pacientes) nos seguintes sintomas: agressividade, ansiedade/nervosismo, depressão, irritabilidade e comportamentos autistas. O efeito adverso observado foi sedação leve. O segundo estudo do *RUPP - Autism Network* demonstrou superioridade da risperidona quando comparada ao placebo. Os efeitos colaterais incluíram aumento de peso, cansaço, sonolência, tontura e aumento na salivação<sup>15</sup>.

A olanzapina foi avaliada em estudos abertos pequenos e relatos de casos, com resultados sugerindo a superioridade do haloperidol, com menos efeitos extrapiramidais, mas com maior ganho de peso. Estudos controlados são necessários<sup>3</sup>.

A experiência com a quetiapina também é reduzida, existindo apenas um estudo aberto pequeno e relatos de casos<sup>3</sup>.

Em relação ao uso da ziprasidona, existe um estudo retrospectivo de uma série de casos com 12 indivíduos (idade média:  $11,62 \pm 4,38$ ; 8 a 20 anos), com dose média de  $59,23 \pm 34,76$  mg/dia (20-120 mg/dia). Os resultados demonstraram que seis dos 12 pacientes apresentaram uma resposta no *Clinical Global Impression Scale* (CGI), e não houve ganho de peso significativo<sup>16</sup>.

Para o sintoma-alvo prejuízos na socialização, estão indicados os agentes glutaminérgicos, pois eles parecem ser eficazes nos sintomas negativos da esquizofrenia. Este grupo inclui a lamotrigina, a amantadina e a D-cycloserine.

Outras drogas utilizadas no manejo desses casos são a mirtazapina, que parece ajudar nos casos de ansiedades relacionadas a separações e transições, o ácido valproico e o aripiprazol.

Progressos consideráveis têm ocorrido na psicoterapia dos transtornos invasivos do desenvolvimento, inclusive no tratamento do autismo. O tratamento farmacológico dessas patologias continua tendo como objetivo o manejo dos sintomas-alvo. Muitos dos pacientes mais jovens apresentam hiperatividade motora e desatenção. Até agora, resultados de pesquisas sobre o uso de psicoestimulantes para esses sintomas mostraram poucos resultados. Estudos preliminares com agonistas  $\alpha$ -2 têm se mostrado promissores. Pesquisas em larga escala com esses agentes estão sendo feitas.

Comportamentos ritualísticos são sintomas que freqüentemente necessitam de tratamento farmacológico nesses pacientes. Um pequeno número de estudos controlados com os ISRS sugere que essa classe de drogas pode ajudar com esses sintomas, especialmente em pacientes pós-púberes. Agressividade, automutilação e comportamento destrutivo também podem fazer parte do quadro. O uso de antipsicóticos atípicos parece funcionar bem com esses sintomas. O *NIMH-sponsored RUPP Network* completou recentemente um estudo controlado com risperidona com 101 crianças e adolescentes autistas, que demonstrou uma melhora significativa dos sintomas agressivos<sup>13</sup>. Estudos com drogas que têm como sintomas-alvo os prejuízos sociais do autismo e outros transtornos globais do desenvolvimento, incluindo agentes que têm efeito predominante no sistema glutamatérgico, têm se mostrado promissores<sup>3</sup>.

### **Considerações finais**

A psicofarmacologia na infância e na adolescência continua sendo uma área com muitas perguntas não respondidas, mesmo com os progressos das últimas décadas. Um exemplo disso é que os parâmetros usados para decidir tempo de tratamento, necessidade de manutenção, etc. ainda são extrapolações dos tratamentos com pacientes adultos.

Apesar dessas limitações, psicofármacos, quando bem indicados, podem contribuir de maneira significativa no desenvolvimento desses pequenos pacientes.

### **Drogas antiepilépticas**

A epilepsia acomete 0,5 a 1% dos pacientes pediátricos, com a maioria dessas síndromes iniciando durante os primeiros anos de vida. Antes de iniciarmos o tratamento medicamentoso com drogas antiepilépticas (DAE), o maior desafio consiste em caracterizar o tipo de crise, realizar o diagnóstico síndrômico da epilepsia e assessorar o paciente e os familiares. O controle completo das crises sem efeitos adversos pode ser adquirido em muitos pacientes, mas está longe de ser uma norma usual no tratamento da epilepsia infantil. Com as medicações terapêuticas clássicas, pelo menos 25% das crianças epiléticas permanecem refratárias ao tratamento. Quando esta terapêutica falha, recorre-se às novas DAEs para otimizar o tratamento. A falha na terapia com DAEs pode consistir em um controle incompleto das crises sem efeitos adversos, um controle completo das crises apenas possível com efeitos adversos, ou um controle incompleto das crises com persistentes efeitos adversos<sup>17</sup>.

### **Farmacocinética nas crianças e adolescentes**

Considerações farmacológicas representam um elemento importante na seleção das drogas antiepilépticas. Biodisponibilidade, metabolismo, excreção, farmacocinética e interações medicamentosas são pontos a serem considerados<sup>18</sup>.

Em crianças, é difícil individualizar a dose de DAE. Em comparação com adultos, são necessárias doses mais elevadas com relação ao peso. Com exceção do período neonatal, o encurtamento das meias-vidas de eliminação exige administrações mais freqüentes para a manutenção de níveis plasmáticos estáveis. Finalmente, a monitorização dos níveis plasmáticos é mais importante nessa faixa etária<sup>19</sup>.

**Princípios básicos**

A terapêutica medicamentosa das epilepsias é indicada quando há grande probabilidade de recorrência das crises e, geralmente, após a segunda crise não provocada (excluem-se crises febris). Para a maioria dos pacientes, o uso de apenas uma DAE (monoterapia) propicia maior adesão ao tratamento, maior janela terapêutica e maior eficácia do que a politerapia; além disso, a ocorrência de efeitos adversos é menor<sup>19</sup>. A abordagem racional do tratamento exige a seleção da droga com base no indivíduo, levando em consideração o tipo de crise, a síndrome epiléptica, peculiaridades individuais, experiência do médico, origem do provento da medicação ou seu custo<sup>17</sup>.

A escolha da DAE varia de acordo com o tipo de crise e/ou síndrome epiléptica (Tabela 2). Os efeitos adversos são fator limitante na escolha da DAE, assim como a interação medicamentosa entre as DAEs no caso de politerapia (ou em relação a outros medicamentos) (Tabelas 3 e 4)<sup>20,21</sup>.

A descontinuação da terapêutica antiepiléptica poderá ser realizada quando o paciente apresentar um período de 2 a 5 anos livre de crises, crises parciais simples ou generalizadas, exame neurológico e de quociente de inteligência normais, e quando o EEG estiver normalizado com o tratamento<sup>22</sup>.

**Principais síndromes epilépticas na infância**

**Síndrome de West – CID-10: G40.0**

A síndrome de West é uma encefalopatia epiléptica idade-dependente caracterizada pela tríade clínica de espasmos infantis, retardo ou regressão no desenvolvimento neuropsicomotor e EEG com padrão de hipsarritmia. O prognóstico é geralmente desfavorável<sup>23</sup>.

O tratamento de primeira escolha consiste na corticoterapia (prednisona a 2 mg/kg/dia, dose única, por 2 semanas, com retirada gradual por mais 3 semanas), ACTH natural (75 UI/m<sup>2</sup> IM duas vezes ao dia por 2 semanas, com retirada gradual por mais 2 semanas) ou ACTH sintético (10-20 UI IM uma vez ao dia por 2 semanas, com retirada gradual por mais 6 semanas). Cuidados incluem monitorização da pressão arterial, coleta de glicosúria, eletrólitos e glicemia<sup>23,24</sup>.

A vigabatrina é efetiva particularmente nos espasmos infantis associados à esclerose tuberosa, sendo usada na dose de 20 a 400 mg/kg/dia, dependendo da literatura consultada. A maioria dos efeitos colaterais da vigabatrina é transitória e bem tolerada, excetuando-se o risco irreversível de perda do campo visual em até 40 a 50% dos casos<sup>25,26</sup>.

A utilização de topiramato como droga de adição na dose de 2 a 24 mg/kg/dia mostrou resultados promissores<sup>27</sup>. A zonisamida (não disponível no Brasil) tem sido utilizada na dose de 4 a 8 mg/kg/dia, fracionada em duas vezes, obtendo controle das crises em 20 a 38% dos casos e podendo ser utilizada em monoterapia ou como droga de adição<sup>28</sup>.

A vitamina B6 em altas doses obtém o controle das crises em 10 a 30% dos casos. Sintomas gastrointestinais ocorrem em até 70% dos casos<sup>29</sup>. O hormônio liberador da

**Tabela 2** - DAEs de primeira e segunda escolha segundo o tipo de crise

	Crises focais	Crises generalizadas			
		Tônico-clônicas	Ausência	Mioclônicas	Atônicas/Clônicas
<b>Drogas de primeira escolha</b>	Carbamazepina Fenitoína	Carbamazepina Fenitoína Valproato	Etosuximida Valproato	Valproato Clonazepam	Valproato
<b>Drogas de segunda escolha</b>	Valproato Fenobarbital Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Lamotrigina Topiramato	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Nitrazepam Topiramato Lamotrigina

Modificado de Yacubian<sup>19</sup>.

**Tabela 3** - Principais efeitos sistêmicos ou neurotóxicos e raras reações idiossincrásicas das DAEs

DAE	Efeitos sistêmicos ou neurotóxicos	Raras reações idiossincrásicas
<b>Carbamazepina</b>	Náusea, vômito, diarreia, hiponatremia, rash, prurido, retenção urinária, sonolência, cefaléia, visão borrada, diplopia, vertigem	Agranulocitose, s. Stevens-Johnson, anemia aplástica, insuficiência hepática, dermatite/rash, doença do soro, pancreatite
<b>Fenobarbital/ primidona</b>	Náusea, rash, comprometimento do sono, sedação, alteração de conduta, hiperatividade, ataxia, tolerância, dependência	Agranulocitose, s. Stevens-Johnson, anemia aplástica, insuficiência hepática, dermatite/rash, doença do soro
<b>Fenitoína</b>	Hipertrofia gengival, hirsutismo, rash, linfadenopatia, ataxia, confusão, diplopia, neuropatia	Agranulocitose, s. Stevens-Johnson, anemia aplástica, insuficiência hepática, dermatite/rash, doença do soro
<b>Valproato</b>	Ganho de peso, náusea, vômito, queda de cabelo, tremor	Agranulocitose, s. Stevens-Johnson, anemia aplástica, insuficiência hepática, dermatite/rash, doença do soro, pancreatite
<b>Etosuximida</b>	Náusea, vômito, distúrbio de sono, hiperatividade	Agranulocitose, s. Stevens-Johnson, anemia aplástica, dermatite/rash, doença do soro
<b>Felbamato</b>	Náusea, vômito, anorexia, perda de peso, vertigem	Anemia aplástica, insuficiência hepática
<b>Gabapentina</b>	Sonolência, ataxia, cefaléia, vertigem, nistagmo, alteração da coordenação, distúrbio do humor e do pensamento	
<b>Lamotrigina</b>	Sonolência, náusea, vertigem, diplopia	s. Stevens-Johnson, dermatite/rash
<b>Topiramato</b>	Sonolência, fadiga, vertigem, perda de peso, nistagmo, diplopia, cálculo renal, distúrbio de conduta	
<b>Tiagabina</b>	Sonolência, fadiga, vertigem, ganho de peso, nistagmo, diplopia, distúrbio de conduta	
<b>Vigabatrina</b>	Sonolência, fadiga, vertigem, ganho de peso, nistagmo, diplopia, distúrbio de conduta, alteração no campo visual	
<b>Oxcarbazepina</b>	Tontura, alergia, fadiga, vertigem	

Modificado de Holmes<sup>20</sup>.

tireotrofina também pode ser utilizado (dose de 0,05 mg/kg endovenosa na primeira semana, seguido da mesma dose intramuscular por mais 2 semanas, suspenso por 2 semanas e completado com 0,05 mg/kg intramuscular por mais 2 semanas) e mostrou-se efetivo e seguro<sup>30</sup>.

#### **Síndrome de Lennox-Gastaut – CID-10: G40.4**

É uma síndrome idade-específica, caracterizada por crises tônico-axiais, ausências atípicas e quedas súbitas decorrentes de crises atônicas e mioclônicas. Apresenta EEG característico, com retardo neuropsicomotor associado ou não a desordens psiquiátricas<sup>31</sup>.

Raros pacientes conseguem obter o controle das crises com monoterapia, já que o controle total é observado em apenas 5% dos pacientes, mesmo com a politerapia. A opção mais usual é associar o valproato de sódio (até 60 mg/kg/dia em duas ou três tomadas) a uma das seguintes medicações: clobazam (10 a 40 mg/dia em duas doses/dia), clonazepam (0,1 a 0,3 mg/kg/dia), nitrazepam (1 mg/kg/dia), vigabatrina (inicial de 50 a 80 mg/kg/dia até um máximo de 150 mg/kg/dia) ou lamotrigina (2 mg/kg/dia até 7 mg/kg/dia, ou até três vezes menor quando em associação com ácido valpróico). O topiramato pode ser utilizado, mostrando-se eficaz no controle das crises tônicas e atônicas. Os corticosteróides são reservados para os casos de



**Tabela 4** - Principais interações entre as DAEs

<b>Efeito das DAEs convencionais sobre as novas drogas</b>					
<b>Drogas</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Lamotrigina</b>	<b>Topiramato</b>	<b>Oxcarbamazepina</b>	<b>Vigabatrina</b>
Fenitoína	Nenhum	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Nenhum
Carbamazepina	Nenhum	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Nenhum
Valproato	Nenhum	Aumento do nível sérico	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Fenobarbital	Nenhum	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Diminuição do nível sérico	Nenhum

  

<b>Efeito das novas DAEs sobre as drogas convencionais</b>				
<b>Drogas</b>	<b>Fenitoína</b>	<b>Carbamazepina</b>	<b>Valproato</b>	<b>Fenobarbital</b>
Gabapentina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Lamotrigina	Nenhum	Nenhum	Diminuição do nível sérico em 25%	Nenhum
Topiramato	Pode aumentar o nível sérico	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Oxcarbamazepina	Pode aumentar o nível sérico	Nenhum	Nenhum	Leve aumento do nível sérico
Vigabatrina	Diminuição do nível sérico ( $\pm 20\%$ )	Nenhum	Nenhum	Nenhum

Modificado de French & Gidal<sup>21</sup>.

estado de mal não-convulsivo ou de exacerbação na frequência das crises. Algumas crianças se beneficiam com dieta cetogênica<sup>31</sup>.

#### **Epilepsia mioclônica benigna da infância – CID: G40.3**

Idiopática, com crises mioclônicas de curta duração e generalizações variáveis. Ocorre em crianças menores de 3 anos e com antecedentes familiares positivos. Possui bom prognóstico, porém pode evoluir para crises tônico-clônicas generalizadas na adolescência. O valproato produz controle completo das crises. Sem tratamento, as crises podem persistir por anos. São necessárias precauções devido à sua hepatotoxicidade<sup>32</sup>.

#### **Epilepsia occipital benigna da infância (tipo Panayiotopoulos) – CID-10: G40.0**

As crises podem consistir de alucinações visuais, sintomas de perda de campo visual, ilusões visuais e perda da consciência. O EEG interictal mostra descargas de ponta-onda occipitais bilaterais de alta amplitude com uma frequência de 1,5 a 2,5 cps. Ocorre atenuação ou desaparecimento desses paroxismos com a abertura dos

olhos. Em geral, o tratamento tem boa resposta com carbamazepina, difenilhidantoína ou clobazan<sup>33,34</sup>.

#### **Epilepsia benigna da infância com pontas centro-temporais – CID-10: G40.0**

É a forma mais comum de epilepsia parcial da infância. As crises iniciam-se entre 3 e 10 anos de idade, os meninos são mais afetados que as meninas, e o desenvolvimento neuropsicomotor é normal<sup>35</sup>.

Nas epilepsias benignas rolândicas, nem sempre é necessário o uso de DAE. Nesses casos, a maioria das drogas antiepilépticas são efetivas, sendo a carbamazepina uma das drogas de escolha<sup>35</sup>.

#### **Epilepsia de ausência da infância – CID-10: G40.3**

É a forma mais freqüente entre as epilepsias com crises de ausência. Ocorre em crianças previamente hígdas, com história familiar positiva de epilepsia em 15 a 30% dos casos. As crises são caracterizadas por perdas súbitas da consciência durando de 5 segundos a 1 minuto. O EEG consiste de paroxismos interictais e ictais de complexos

espícula-onda lenta generalizados a 3 Hz. As crises podem ser causadas por hiperpnéia, sonolência e certas atividades cognitivas<sup>33,34</sup>.

O tratamento indicado é valproato de sódio (dose inicial de 15 mg/kg/dia até a dose máxima de 60 mg/kg/dia) ou etosuximida (início com 125 a 250 mg/dia com dose máxima de até 50 mg/kg/dia – medicamento não disponível no Brasil) em monoterapia, alcançando cerca de 80% de sucesso terapêutico. Quando necessário, pode-se associar as duas medicações, ou pode-se fazer tentativas com a segunda linha, composta de lamotrigina, clonazepam e acetazolamida. A carbamazepina pode acentuar as crises e causar estado de mal de ausência<sup>33,34</sup>.

### **Epilepsia de ausência juvenil – CID: G40.3**

Pode ser um contínuo da forma infantil, mas que começa perto da puberdade e tem uma frequência mais alta de crises tônico-clônicas generalizadas. O tratamento é o mesmo utilizado para a ausência infantil<sup>34</sup>.

### **Epilepsia mioclônica juvenil – CID-10: G40.3**

É um distúrbio hereditário; o gene foi mapeado no cromossomo 6. Ocorrem crises mioclônicas, podendo ocorrer crises tônico-clônicas generalizadas e ausência. Apresenta excelente resposta ao ácido valpróico. Entretanto, pode ocorrer recidiva com a retirada da medicação<sup>32</sup>.

### **Crises parciais complexas – CID-10: G40.2**

Originam-se mais frequentemente no córtex temporal, mas também no córtex frontal ou parietal. O tratamento pode ser feito com carbamazepina, fenitoína primidona ou valproato<sup>36</sup>.

A seguir descrevemos as indicações terapêuticas, dosagens e mecanismos de ação das DAEs mais utilizadas:

**Carbamazepina:** age bloqueando os canais de sódio nos níveis pré- e pós-sinápticos<sup>36</sup>. É eficaz na profilaxia de crises parciais simples ou complexas e crises tônico-clônicas generalizadas. Pode aumentar a frequência das crises generalizadas do tipo ausência. O tratamento deve ser iniciado em doses baixas, aumentando-se a dose em 2 a 7 dias. A dose de manutenção é em torno de 20 mg/kg/dia<sup>34</sup>.

**Fenitoína:** age como estabilizador das membranas celulares excitáveis, reduzindo a condutância ao sódio nas membranas, o que resulta em diminuição intracelular do íon. Também limita a permeabilidade da membrana ao cálcio<sup>36</sup>. É uma droga bastante eficaz, e não há diferenças estatisticamente significativas entre ela e a carbamazepina na prevenção das crises parciais e tônico-clônicas generalizadas. Entretanto, devido aos seus efeitos adversos, deve ser considerada como droga de segunda escolha, principalmente em meninas. Pode apresentar farmacocinética algumas vezes imprevisível, devido ao seu metabolismo. No *status epilepticus*, a infusão endovenosa deve ser feita lentamente e em veia calibrosa na dosagem de 18 mg/kg. A dose de manutenção é de 4 a 7 mg/kg/dia<sup>19,34</sup>.

**Valproato de sódio:** a ação antiepiléptica do valproato interfere com a condutância do sódio e aumenta a inibição

neuronal mediada pelo ácido gama-aminobutírico. É utilizada no controle de crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, crises mioclônicas e crises mistas – em menor grau, também nas focais. A dose de manutenção é de 30 a 60 mg/kg/dia<sup>8</sup>. Atualmente, está disponível comercialmente o divalproato, uma formulação com absorção mais estável e melhor perfil de tolerabilidade<sup>34,37</sup>.

**Fenobarbital:** apresenta ação depressora seletiva do córtex motor. Aumenta o limiar das células normais e a inibição pré-sináptica; assim, diminui as descargas repetitivas dos neurônios no foco epileptogênico. Possui também a propriedade de potencializar os efeitos inibitórios do GABA<sup>36</sup>. É eficaz no tratamento de crises focais e generalizadas e *status* epiléptico que não responde à difenilhidantoína e aos benzodiazepínicos, na dose de 20 mg/kg endovenosa. Também está indicado nas crises convulsivas no período neonatal. A dose de manutenção é de 3 a 5 mg/kg/dia duas vezes ao dia nos primeiros 6 meses de vida e uma vez ao dia após os 6 meses. A suspensão do tratamento deve ser lenta e gradual, para evitar o risco bem estabelecido de exacerbação das crises<sup>34,36</sup>.

**Vigabatrina:** preserva o GABA através do bloqueio irreversível da GABA-transaminase, enzima responsável por sua degradação<sup>36</sup>. Tem sua principal indicação nos espasmos infantis e na síndrome de West (particularmente nos pacientes com esclerose tuberosa), podendo ser usada em epilepsias generalizadas graves, como Lennox-Gastaut. A dose é de 40 a 200 mg/kg/dia, podendo ser dividida em uma a duas tomadas ao dia<sup>24</sup>.

**Lamotrigina:** estabiliza as membranas neuronais através de bloqueio dos canais de sódio e da liberação de ácido glutâmico, um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central<sup>33</sup>. Eficaz na prevenção de crises focais, pode ser usada em epilepsias generalizadas idiopáticas, particularmente a epilepsia mioclônica juvenil, e também em epilepsias generalizadas idiopáticas e secundárias, particularmente a epilepsia mioclônica juvenil e a síndrome de Lennox-Gastaut<sup>31</sup>. A dose recomendada é de 5 a 15 mg/kg/dia, iniciando com 2 mg/kg/dia em duas tomadas. A dose é menor se associada ao valproato<sup>34</sup>.

**Oxcarbazepina:** modula diferentes canais iônicos, como os de sódio, potássio e cálcio voltagem-dependentes. A eficácia é semelhante à da carbamazepina, porém seus efeitos colaterais são menores devido à ausência do metabólito 10,11-epóxido (principal responsável pela toxicidade da droga). O fato de não utilizar o sistema microsomal P-450 impede a indução de outras drogas antiepilépticas, além de não alterar o metabolismo de outros medicamentos e substâncias endógenas. Utilizada nas epilepsias parciais com ou sem generalização secundária, tem como dose média 20 a 40 mg/kg/dia<sup>34</sup>.

**Topiramato:** age bloqueando os canais de sódio e potencializando os efeitos mediados pelo GABA, além de ser antagonista do receptor de glutamato e inibidor da anidrase carbônica<sup>34,38</sup>. Entre as drogas novas, é uma das mais eficazes em pacientes refratários às medicações de primeira escolha. É eficaz no tratamento das crises focais, síndrome de Lennox-Gastaut e de West e também na epilepsia

mioclônica juvenil. A dose de manutenção é de 3 a 6 mg/kg/dia, iniciando-se de maneira lenta, com 0,5 mg/kg/dia, e aumentando a cada 2 semanas<sup>38</sup>.

**Gabapentina:** o mecanismo de ação ainda não foi elucidado; seu efeito pode estar relacionado à alteração na concentração de aminoácidos no sistema nervoso. Está indicada nas crises focais, piorando as crises mioclônicas. A dose varia de 30 a 90 mg/kg/dia<sup>39</sup>.

### Considerações finais

O uso de DAEs na infância deve ocorrer de forma racional e somente quando houver indicação precisa. Todos as DAEs apresentam potenciais efeitos colaterais que podem ser mais relevantes num indivíduo cujo sistema nervoso central ainda está em desenvolvimento. A definição do tratamento exige diagnóstico preciso de epilepsia e/ou risco de recorrência das crises e seleção da droga com base em características individuais. Deve ser levado em consideração o tipo de crise, a síndrome epiléptica, o uso de outras medicações associadas, a experiência do médico no manejo da DAE e no pronto reconhecimento de seus efeitos colaterais. Também deve ser considerada a disponibilidade da medicação (rede de saúde, mercado nacional, importação) e seu custo, tendo em vista que uma das principais causas de não-adesão ao tratamento em nosso meio é o elevado custo das DAEs.

### Referências

- Green WH. Princípios da psicofarmacoterapia e tratamento com drogas específicas. In: Lewis, Melvin, editores. Tratado de psiquiatria da infância e adolescência. Batista D, Costa S, Ortiz I, tradutores. Porto Alegre, Artes Médicas; 1995.
- Riddle MA. Farmacocinética nas crianças e nos adolescentes. In: Lewis, Melvin, editores. Tratado de psiquiatria da infância e adolescência. Batista D, Costa S, Ortiz I, tradutores. Porto Alegre, Artes Médicas; 1995.
- Green WH. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology. 3rd ed. New York: Barnes & Nobles; 2001.
- Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:713-20.
- Pavuluri MN, Naylor MW, Janicak PG. Recognition and treatment of pediatric bipolar disorder. *Contemporary Psychiatry*. 2000;1(1).
- Preskorn SH, Weller EB, Hughes CW, Weller RA, Bolte K. Depression in prepubertal children: dexamethasone nonsuppression predicts differential response to imipramine vs. Placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23(1):128-33.
- Birmaher B, Brent D. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37 Suppl:10.
- Campbell M, Rapoport J, Simpson G. Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):537-43.
- Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Wagner KD, Birmaher B, Geller B, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(11):1442-54.
- Riddle MA, Bernstein GA, Cook EH, Leonard HL, March JS, Swanson JM. Anxiolytics, adrenergic agents, and naltrexone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):546-54.
- Rocha GP. Psicofarmacologia na Infância e Adolescência. In: Fichtner N. Prevenção, Diagnóstico e Tratamento dos Transtornos Mentais da Infância e da Adolescência: um enfoque desenvolvimental. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 263-78.
- AACAP Practice Parameters for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41 Suppl 2:26-49.
- RUPP Autism Network. *N Engl J Med*. 2002;347:314-21.
- McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1001-8.
- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:633-41.
- McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:921-7.
- Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:29-38.
- Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 4:19-23.
- Yacubian EMT. Farmacocinética das drogas antiepilépticas. In: Yacubian EMT. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.
- Holmes GL, Stafstrom CE. The Epilepsies. In: Davis RB. Child and Adolescent Neurology. St. Louis: Mosby; 1998.
- French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 8:30-36.
- Practice Parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Neurology*. 1996;47(2):600-2.
- Severo CMD, Nunes ML. Aspectos clínicos, tratamento e prognóstico de pacientes com síndrome de West. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2001;7(4):139-43.
- Batista BHB, Nunes ML. Síndrome de West: definição, fisiopatologia, critérios diagnósticos e tratamento. *Rev Med PUCRS*. 2002;12:232-7.
- Koul R, Chacko A, Ganesh A, Bulusu S, Al Riyami K. Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. *Arch Dis Child*. 2001;85:469-73.
- Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001;23:649-53.
- Thijis J, Verhelst H, Van Coster R. Retrospective study of Topiramate in a pediatric population intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg*. 2001;101:171-6.
- Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev*. 2001;23:658-61.
- Toribe Y. High-dose vitamin B6 treatment in West syndrome. *Brain Dev*. 2001;23:654-7.
- Takeuchi Y, Takano T, Abe J, Takikita S, Ohno M. Thyrotropin-releasing hormone: role in the B6 treatment of West syndrome and related epileptic encephalopathies. *Brain Dev*. 2001;23:668-76.
- Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003277.
- Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. London: John Libbey Ltd.; 2002. p. 69-79.
- Fenichel GM. Neurologia pediátrica. Sinais e sintomas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
- Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Supl 1:19-27.
- Bourgeois B. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia*. 2000;41(8):1057-8.
- Engel J Jr. Seizures and epilepsy. Philadelphia: Davis Company; 1989. p. 410-442.
- Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R, Tomassini EC, McDonald J, Sederer M, et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:232-6.
- Gauser TA. Topiramate. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:71-80.
- McLean MJ, Gidal BE. Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Clin Ther*. 2003;25(5):1382-1406.

Correspondência:

Gibsi P. Rocha  
Departamento de Psiquiatria da FAMED - PUCRS  
Hospital São Lucas da PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690  
CEP 90610-000 - Porto Alegre, RS  
E-mail: GibsiR@aol.com