

Efeitos adversos no sistema nervoso central dos fármacos antiepiléticos em idosos*

Adverse effects on the central nervous system by antiepileptic drugs in elderly

Brígida Caroline Saraiva Barreto¹, Paulo Sérgio Massabki²

*Recebido da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Campus Vergueiro. São Paulo, SP

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os principais efeitos adversos de medicamentos abordados neste estudo abrangem desde cefaleia até atrofia cerebral, mostrando a importância e as peculiaridades do paciente geriátrico. Para esta faixa etária, não basta estudar o efeito do fármaco isoladamente, pois os pacientes idosos geralmente fazem uso de diversos medicamentos ao mesmo tempo, para diversas doenças. Além do mais possuem, pela própria idade, alterações fisiológicas as quais alteram a absorção e farmacocinética de alguns fármacos. Desta forma, é importante avaliar e medicar cada paciente de acordo com suas necessidades e alterações. O objetivo deste estudo foi levantar os principais efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) decorrentes do uso de antiepiléticos em idosos.

CONTEÚDO: Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando-se os bancos de dados do MedLine, *Drugs & Aging*, LILACS, Bireme, *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *Epilepsy Research*, por meio das palavras-chave: efeitos adversos, fármacos antiepiléticos, idosos, sistema nervoso central. Foram procurados estudos originais e revisões sobre as abordagens dos efeitos adversos no SNC por anticonvulsivantes em idosos, que datam de 1997 até 2008. Também foram pesquisadas por via eletrônica as referências bibliográficas da SciELO para complementar o estudo, assim como pesquisa no livro de Farmacologia Terapêutica, dados que datam de 1997 até 2009.

CONCLUSÃO: Foram observados significativos efeitos adversos no SNC por fármacos antiepiléticos utilizados em idosos, principalmente devido ao fato deles apresentarem diferenças orgânicas na absorção e na sua eliminação.

Descritores: Efeitos adversos, Fármacos antiepiléticos, Idosos, Sistema nervoso central.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The main adverse effects raised in this review may go from a headache to brain atrophy, showing the importance and uniqueness of the geriatric patient. For this age group is not enough study the effect of the drugs separately because patients generally make use of various medications at the same time, for various diseases. Moreover own age have the physiological changes which alter the absorption and pharmacokinetics of the drug. So, is important to assess and medicate each patient according to their needs and changes. The objective of this study was intends to raise the main adverse effects on the central nervous system (CNS) due antiepileptic drugs in the elderly.

CONTENTS: A literature review was did by the MedLine, *Drugs & Aging*, LILACS, Bireme, *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *Epilepsy Research*, using the keywords: adverse effects, antiepileptic drugs, elderly, and central nervous system. Were searched for original studies and reviews about the approaches of CNS side effects of anticonvulsants in the elderly, dating from 1997 until 2008. Were also surveyed by the electronic search of bibliographic references SciELO to complement the literature review as well as research in the book of *Pharmacology Therapeutics*, data dating from 1997 to 2009.

CONCLUSION: They raised significant adverse effects on the central nervous system by antiepileptic drugs used in the elderly, mainly due to the fact that organic elderly showed differences in absorption and your elimination.

Keywords: Adverse effects, Antiepileptic drugs, Central nervous system, Elderly.

INTRODUÇÃO

Os fármacos antiepiléticos podem atuar eficientemente em casos de epilepsias parciais, outros em epilepsias generalizadas e outros, ainda, no tratamento de distúrbios afetivos bipolares, neuralgia do trigêmeo, entre outros. O medicamento deve atuar de forma a possibilitar melhora das crises sem, contudo, produzir efeitos adversos significativos no sistema nervoso central (SNC) ou em outros órgãos¹. Porém não é sempre o que ocorre, pois efeitos adversos são observados principalmente quando se trata de pacientes que possuem como próprio fator de risco a idade avançada, além de comorbidade e polifarmácia^{2,3}.

A população mundial está crescendo, e os idosos (acima de 65 anos) já representam um percentual significativo de demandas para os serviços de saúde. A idade tem considerável influência no

1. Graduanda (4º Ano) de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

2. Médico, Doutor da Disciplina de Clínica Médica e Reumatologia do Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM); Professor, Doutor do Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 17 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 12 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Brígida Caroline Saraiva Barreto

Rua José Piragibe, 228/ 31A - Butantã

05585-040 São Paulo, SP

Fones: (11) 6798-7644 - (13) 8818-7919

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

processo de farmacocinética, o que necessita ajuste de dose ou alterações na via de administração do fármaco. Apenas a idade é uma das graves contribuições para variações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e efeitos adversos. Outros fatores incluem fragilidade física, comorbidades, influência da dieta e interações medicamentosas^{4,5}.

Mensurar sobre antiepiléticos em estudos na população de idosos é crucial. Um dos maiores problemas que são encontrados no tratamento são as interações medicamentosas entre anticonvulsivantes e outros medicamentos, o que interfere no seu metabolismo⁶.

Os fármacos antiepiléticos atuam no SNC na excitabilidade neuronal, condutância do Na^+ , K^+ ou Ca^{++} , ou atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato ou outros neurotransmissores⁷. Atualmente, considera-se que o neurotransmissor inibitório, o ácido GABA, desempenha um papel fundamental no controle dos eventos epiléticos. Ao se alterarem experimentalmente os níveis desse neurotransmissor, observam-se, pela sua diminuição, manifestações do tipo convulsivas, e, pelo aumento, ação antiepilética em geral. Agentes como os barbitúricos, benzodiazepínicos por ação direta nos receptores, alteram os níveis do neurotransmissor GABA, como por exemplo, o ácido valpróico que age em parte aumentando os níveis desse neurotransmissor. Nesse sentido, a vigabatrina age inibindo a enzima GABA transaminase que degrada o GABA e a tiagabina que reduz a recaptção neuronal de GABA¹. Já em relação à inibição das funções dos canais de Na^+ e Ca^{2+} , a análise eletrofisiológica de neurônios individuais durante convulsões parciais exhibe um padrão de disparo neuronal caracterizado por despolarização e disparo de potenciais de ação de alta frequência. Fármacos antiepiléticos como carbamazepina, lamotrigina, ácido valpróico e fenitoína inibem os potenciais de ação de frequência. A inibição dos disparos de alta frequência é mediada pela redução da capacidade dos canais de Na^+ em recuperar seu estado de inativação (período refratário). Dessa forma, reduz o número de canais disponíveis para gerar potenciais de ação. A comparação do eletroencefalograma (EEG) e de registros intracelulares (neurônios talâmicos) durante crise generalizada de ausência mostra que a geração de 3 por segundo de “pontas e ondas” é uma forma específica de canais de Ca^{2+} controlados pela voltagem, o baixo limiar de corrente T. O principal mecanismo de ação antiepilética de fármacos (etossuximida, trimetadiona e ácido valpróico) nas crises de ausência é a inibição de corrente T. Portanto, o mecanismo comum de ação de antiepiléticos é a inibição dos canais de Na^+ controlados pela voltagem nas crises parciais e a inibição dos canais de Ca^{2+} controlados pela voltagem nas crises de ausência¹.

Os efeitos adversos são classificados de acordo com a dose-dependente (toxicidade relacionada à dose) ou idiossincráticos (toxicidade relacionada à substância, independente da dose). Essa classificação é importante para o tratamento dos efeitos adversos⁷. Os fármacos antiepiléticos apresentam efeitos adversos mais comuns no SNC, pele/tecido conjuntivo e gastrointestinal/hepáticas. Geralmente esses efeitos adversos aparecem no início do tratamento e costumam ser revertidos ambulatorialmente. Apenas nos casos de reações sistêmicas, é necessário a internação em ambiente hospitalar, onde a medicação antiepilética deverá ser interrompida abruptamente, podendo precipitar o descontrole

das crises epiléticas⁷. Os principais antiepiléticos são: fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e barbitúricos.

O objetivo deste estudo foi rever diversos efeitos adversos no SNC causados pelos principais fármacos antiepiléticos em pacientes idosos.

FENITOÍNA

Propriedades antiepiléticas

A fenitoína (difenilidantoína ou 5,5-difenildantoína) foi indicada como fármaco antiepilético, após estudos experimentais de Putnam e Merrit em 1937, quando demonstraram sua ação em animais, pela utilização do choque eletro-convulsivo. Não apresenta ação hipnótica. Apresenta, quando administrada em animais adultos a propriedade de limitar o desenvolvimento de convulsões máximas, por impedir o espalhamento da descarga convulsiva. Ao contrário de outros fármacos como o fenobarbital, a fenitoína não eleva o limiar para convulsões induzidas pelo choque eletro-convulsivo, ou por fármacos convulsivantes como estricnina, picrotoxina ou pentilenotetrazol. Seu efeito mais significativo em animais é o de modificar o padrão de convulsões induzido pelo eletrochoque máximo. Nesse caso, é capaz de abolir a fase de convulsão tônica¹.

Mecanismo de ação

O principal local de ação da fenitoína parece localizar-se no córtex motor, onde a disseminação da atividade epilética é inibida. Possivelmente por promover o efluxo do sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar frente à hiperexcitabilidade causada por estimulação excessiva, ou por alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente de sódio da membrana. Isso inclui a redução da potenciação pós-tetânica no nível das sinapses. A perda da potenciação pós-tetânica previne a lesão de áreas corticais adjacentes por parte de focos epiléticos corticais. A fenitoína reduz a atividade máxima dos núcleos do tronco cerebral, responsáveis pelo componente tônico das convulsões tônico-clônicas (grande mal)⁸.

Farmacocinética

A propriedade de baixa solubilidade em água e caráter ácido, afeta a velocidade e o teor de absorção da fenitoína, administrada por via oral ou muscular. A meia-vida de absorção pode variar de 1 a 2,8 horas. A metabolização é realizada principalmente no fígado, pelo sistema enzimático citocromo P450 (isoformas CYP2C9/10 e CYP2C19). A principal forma de cessação de atividade é decorrente dessa metabolização, sendo que menos que 5% de uma dose é eliminada em forma de fármaco inalterado¹.

Uso terapêutico

É um fármaco de primeira escolha em casos de epilepsias parciais (focal) e em casos de epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas. Frequentemente é utilizado associado a outros fármacos anticonvulsivantes em epilepsia do tipo pequeno mal (ausências), pois os fármacos utilizados nesses casos podem ocasionalmente precipitar quadros do tipo grande mal epilético (tônico-clônicas). Apesar de não disponíveis no mercado nacional, ainda são utilizadas como antiepiléticos a mefenitoína (3-metil-5,5-fenilidantoína) e a etotoína (3-etil-5-fenilidantoína)¹.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos observados na fenitoína são: ataxia, nistagmo, sonolência, hirsutismo, gengivite, eritema, *lupus-like*, discrasias sanguíneas e hepatotoxicidade⁹.

CARBAMAZEPINA**Propriedades antiepiléticas**

Foi sintetizada por Geigy por volta de 1950 e sua ação antiepilética em animais foi descrita em 1963. Introduzida como antiepilética na Europa, inicialmente, e somente após 1974 foi aprovado o seu uso nos Estados Unidos da América. O espectro anticonvulsivante em animais é diferente daquele demonstrado para a difenilidantoína e para o fenobarbital. Em doses de 7,5 mg/kg, bloqueia as convulsões máximas induzidas por eletrochoque, em 50% dos animais; para o eletrochoque mínimo, a dose é de 9,8 mg/kg e para as convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol é de 16 mg/kg, quando administrada por via intraperitoneal¹.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de tegretol, só foi parcialmente elucidado. Ela estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação. Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepiléticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsáveis pelas propriedades antimaniacas da carbamazepina¹⁰.

Farmacocinética

O fármaco é praticamente insolúvel em água e sua absorção por via oral é lenta. O pico de concentração plasmática se observa após 4 ou 8 horas da administração oral. A via predominante de metabolismo em humanos envolve a conversão ao metabólito ativo 10, 11-epóxido, o qual é excretado principalmente na urina na forma de glicoronídeos. A isoforma do citocromo hepático P450, que é responsável pela biotransformação da carbamazepina, é CYP3A4. Carbamazepina é também inativada por conjugação e hidroxilação¹.

Uso terapêutico

Pela baixa toxicidade e relativa ausência de efeitos adversos, a carbamazepina é considerada um dos mais importantes fármacos antiepiléticos de primeira escolha, para uso a partir do terceiro ano de vida. É de grande utilidade no tratamento de epilepsias generalizadas do tipo grande mal e também das epilepsias parciais com sintomatologia complexa (psicomotoras ou focais de lobo temporal). Apresenta além da ação antiepilética, ação sedativa e também vem sendo usada no tratamento de distúrbio afetivo bipolar. É utilizada na clínica para o alívio da neuralgia do trigêmeo. Pode ser administrada em combinação com a fenitoína ou fenobarbital¹.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos observados na carbamazepina são: diplopia, visão borrada, tontura, cefaleia, sonolência, eritema, agranulocitose, hepatotoxicidade⁹ e hipertrigliceridemia¹¹.

ÁCIDO VALPRÓICO**Propriedades antiepiléticas**

O estabelecimento de sua atividade antiepilética, por volta de 1964, decorreu de forma casual, ao se utilizar esse fármaco para dissolver outras substâncias que seriam testadas farmacologicamente. Quando administrado em animais de laboratório, elevam os níveis cerebrais de neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico. Assim, sua ação anticonvulsiva parece se correlacionar com a elevação dos níveis desse neurotransmissor. Após a administração do ácido valpróico em animais de laboratório observa-se, após uma hora, elevação de até 60% nos níveis cerebrais de GABA, sem se observar alterações significativas nos níveis de ácido glutâmico, ácido aspártico ou de glicina. Esse efeito se deve, ao menos em parte, à inibição da enzima metabolizadora do GABA, a gaba-transaminase. As investigações iniciais com esse composto demonstraram que protege camundongos, ratos, gatos e cães de convulsões induzidas por eletrochoque e por pentilenotetrazol¹.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do ácido valpróico/valproato de sódio ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro¹².

Farmacocinética

Estudando-se a farmacocinética do ácido valpróico, observou-se, em voluntários, após a administração de 400 mg, por via oral, uma completa e rápida absorção, sendo que a alimentação pode ocasionar retardamento dessa absorção. O pico de nível plasmático é atingido entre 0,5 e 2 horas após a administração oral. A meia-vida de eliminação varia de aproximadamente 8 a 15 horas. Algumas evidências apontam para o fato de que o ácido valpróico pode inibir a atividade de enzimas do sistema microsômico hepático (CYP2C9, CYP2C19). Assim, a associação desse fármaco com outros que sejam metabolizados no fígado deve ser feita com critério, considerando as possíveis interações. A sua principal via de ativação é a via de conjugação com o ácido glicurônico. A eliminação do fármaco inalterado por via renal é insignificante¹.

Uso terapêutico

Na prática clínica, o ácido valpróico tem mostrado ser efetivo nas convulsões generalizadas de todos os tipos. A melhor resposta terapêutica, entretanto, parece ser nas crises mioclônicas e nas crises de ausência. Sua eficácia nas crises parciais é menos evidente e sua utilização nesses casos é feita associando-se outros antiepiléticos¹. Assim como a carbamazepina, hoje em dia tem sido muito utilizado na Psiquiatria como estabilizador do humor também, no tratamento do distúrbio afetivo bipolar.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos observados no ácido valpróico são: alopecia, aumento do peso corporal, tremores, náuseas, vômitos, hepatotoxicidade, pancreatite e encefalopatia⁹.

BARBITÚRICOS**Propriedades antiepiléticas**

Os barbitúricos foram os primeiros medicamentos empregados de forma efetiva no controle dos quadros convulsivos. Sintetizados em 1864 a partir da condensação do ácido malônico com a ureia, o ácido barbitúrico não apresenta, entretanto, nenhuma atividade farmacológica. A atividade hipnótica e anticonvulsivante somente se verifica ao se substituir os hidrogênios do carbono 5 da estrutura do ácido por radicais alcoílicos ou arilas. O fenobarbital (feniletilmalonil ureia) foi introduzido no arsenal terapêutico em 1912 e, juntamente com o desoxibarbitúrico primidona (feniletilmalonil desoxiuréia), constituem os dois mais importantes barbitúricos utilizados para o tratamento das epilepsias¹.

Mecanismo de ação

Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos benzodiazepínicos (BZD). Atuam também em nível de receptores GABA, embora em locais diferentes dos BDZ, uma vez que não ocorre antagonismo competitivo entre si¹³.

Farmacocinética

A absorção dos barbitúricos após administração oral é completa, apesar de lenta. Parte do fármaco absorvido é eliminada por excreção renal (10% a 25%); grande parte é metabolizada no fígado, pelo sistema de enzimas microsômicas. A principal isoforma do citocromo P450 é CYP2C9, e as secundárias são CYP2C19 e 2E1. A primidona é convertida no fígado a dois metabólitos ativos: o fenobarbital e a feniletilmalonamida. O efeito anticonvulsivante da primidona decorre de ação do fármaco e também dos dois metabólitos ativos¹.

Uso terapêutico

Os barbitúricos são fármacos empregados para tratamento de quase todos os tipos de epilepsia. Tanto as epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas e mioclônicas como as epilepsias parciais podem ser controladas com o emprego dos barbitúricos. O fenobarbital é ainda empregado para controle de convulsões febris da infância. Possui um efeito antiepilético marcante, em doses que não induzem excessiva sedação¹.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos observados no barbitúrico são: sonolência, irritabilidade, distractibilidade, depressão, alteração da libido, eritema cutâneo e hepatotoxicidade⁹.

EFEITOS ADVERSOS GERAIS DOS ANTIEPILÉTICOS

Todos os fármacos antiepiléticos podem causar efeitos adversos no SNC, principalmente sonolência, seguidas de nistagmo, ataxia, irritabilidade, vertigem, instabilidade, cefaleia, tremor, outros sinais extrapiramidais; diplopia, outros transtornos oculares,

acometimento da função mental, segundo o *Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy* em 1986⁷. As categorias de efeitos adversos no SNC mais comuns estão apresentadas no quadro 1⁷.

Quadro 1 – Categorias de efeitos adversos dos antiepiléticos no sistema nervoso central

| Categorias | Exemplos |
|---|---|
| Alterações cognitivas e comportamentais | Psicoses, síndromes afetivas, transtornos de personalidade e comportamentais, encefalopatia |
| Agravamento das crises epiléticas | |
| Alterações motoras | Tremor, incoordenação, diplopia, tiques, coreoatetose |
| Alterações neuroendócrinas | |
| Redução do campo visual | |
| Tonturas | |
| Neuropatias periféricas | |

Alguns efeitos adversos podem ser destacados dos principais fármacos antiepiléticos: fenitoína: nistagmo, ataxia, náuseas, vômitos, depressão, sonolência, piora da crise convulsiva⁷, lesão cerebelar¹⁴. Carbamazepina: diplopia, vertigens, cefaleia, náuseas, sonolência, neutropenia, hiponatremia. Astenia, eritema, sonolência, tontura, náusea, depressão, ataxia e amnésia⁷.

Ácido valpróico: tremor, dispepsia, náuseas, vômitos, alopecia, trombocitopenia, edema periférico, tremores, náuseas, vômitos e sonolência¹⁵.

Barbitúrico (fenobarbital): sonolência no início do dia, dificuldade em acordar e às vezes, risco de queda¹⁶, dificuldade para falar, problemas de coordenação e equilíbrio, particularmente em idosos, distúrbios do humor, artralgia entre outros¹⁷.

Como se pode observar nos estudos revisados existem diversos efeitos adversos no SNC decorrentes do uso de fármacos antiepiléticos em idosos, desde cefaleia à lesão cerebelar.

Em estudo com 30 pessoas com pré-requisito de ter no mínimo 50 anos para avaliar a menção dos efeitos dos antiepiléticos no equilíbrio de idosos assintomáticos, 10 faziam monoterapia de gabapentina, 10 de lamotrigina e 10 de carbamazepina por no mínimo 30 dias. Tontura, ataxia e marcha instável foram os efeitos adversos mais comuns pelos fármacos antiepiléticos sobre o SNC, porém as diferenças qualitativas e quantitativas entre os antiepiléticos ainda não estão muito elucidadas.

Observou-se que a lamotrigina pode induzir menor desequilíbrio em pessoas mais velhas quando comparada à monoterapia com carbamazepina. Outro efeito adverso notado foi o risco de queda em mulheres idosas, que vem aumentando principalmente com o uso de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina¹⁸.

De fato têm-se alterações no SNC pelo uso de fármacos antiepiléticos em idosos¹⁸, porém o estudo referido tem uma amostra pequena e também se refere à monoterapia o que não é uma realidade nesta faixa etária. Idosos geralmente possuem múltiplas morbidades e fazem uso de diversos medicamentos ao mesmo tempo e a análise dos efeitos adversos em fármacos associados é extremamente importante para esta classe de pacientes. Portanto o referido estudo apesar de ser importante ao relatar que a lamotrigina gera menos desequilíbrio em relação à carbamazepina, não se deve esquecer que ao se associar medicamentos à farmacodinâmica, consequente-

mente efeitos adversos dos medicamentos são alterados.

Outro estudo ressalta que devido os distúrbios neurológicos aumentarem com a idade, é comum um índice maior de idosos utilizando fármacos antiepiléticos². Há uma discussão sobre o uso de fenitoína e fenobarbital em idosos, sendo melhor a lamotrigina, gabapentina e carbamazepina. Além disso, ressalta-se que a idade é apenas uma das contribuições para efeitos adversos por antiepiléticos, que outros fatores como comorbidades, interações medicamentosas, fragilidade física conferem uma somatória de causas de efeitos adversos^{2,18}.

Outra pesquisa com pacientes de 65 anos ou mais, tratados com lamotrigina (n = 93) ou carbamazepina (n = 92) durante 40 semanas discute sobre a diferença etiológica da epilepsia em idosos, assim como alterações na farmacocinética e farmacodinâmica em relações a pacientes mais jovens¹⁹. Em particular, pacientes idosos tendem a obter o controle da epilepsia com menor dose e possuem menores níveis séricos do que os mais jovens, mas eles também são mais suscetíveis aos efeitos adversos no SNC, tais como comprometimento da marcha e tremor postural¹⁹. A alta prevalência de comorbidades, polifarmácia e as interações com o antiepilético também contribuem para diferentes respostas nesta população. Entre os resultados encontrados o presente estudo não traz muitas diferenças entre lamotrigina e carbamazepina, em relação aos efeitos adversos no SNC (47% para lamotrigina e 49% para carbamazepina), esta proporção também foi semelhante entre tontura, dor de cabeça, sonolência e náusea. Enfim o estudo relata que o melhor resultado de pacientes tratados com carbamazepina é o uso de uma formulação de liberação prolongada, o que reduz efeitos adversos associados com altas concentrações do fármaco. Uma explicação para isso seria que os pacientes deste estudo toleraram melhor a carbamazepina, por causa da sua faixa etária. O presente estudo não identificou diferença estatisticamente significativa na eficácia entre lamotrigina e carbamazepina em pacientes idosos com epilepsia recém-diagnosticada. Este estudo tem maior importância por ter maior número de pacientes estudados e analisa a presença de comorbidades, interações medicamentosas como sendo fatores importantes para a faixa etária em estudo, o que o estudo anterior não ressaltou e analisou estes dados como um dos motivos de não terem obtido diferenças significativas entre lamotrigina e carbamazepina¹⁸.

Sobre efeitos adversos da fenitoína tem-se um estudo com relato de três casos de paciente idosos¹⁴. Trata-se de três casos com diferentes problemas que desencorajam o uso da fenitoína como agente antiepilético. No primeiro caso, o paciente foi encontrado semi-inconsciente na rua, houve confusão de diagnóstico com intoxicação alcoólica devido ao alto índice de fenitoína encontrada no sangue. O segundo caso, quedas em casa, relata o problema da toxicidade da fenitoína em paciente que já possuía doença cerebrovascular. E por último trata-se de paciente alcoólatra e com cirrose que nunca deveria ter recebido fenitoína. No primeiro caso houve a troca por carbamazepina e o paciente teve boa evolução. No segundo caso apenas foi feita a suspensão lenta da fenitoína e no último caso foi feita a substituição por ácido valpróico¹⁴. Apesar de apresentar poucos relatos de caso, discutiram também que a fenitoína é o mais antigo fármaco não sedativo e antiepilético, introduzido em 1938 e que altera a con-

dução Na^+ e K^+ , assim como não é mais fármaco de primeira linha segundo as normas publicadas em 2004 da *National Institute for Clinical Excellence* (NICE). Apesar da substituição por medicamentos mais indicados em cada caso, pode-se discutir sua escolha do valproato no último caso, já que o paciente possuía hepatopatia e este medicamento está contra-indicado. Mesmo sendo pouco o número de casos relatados, os casos foram bem escolhidos, pois além de diversificados, associam interações medicamentosas, assim como comorbidades já presentes. Mostram que a toxicidade da fenitoína pode imitar uma intoxicação alcoólica e lesão de fossa posterior, sendo importante considerar a toxicidade como causa de lesão cerebelar. Outra consideração a se observar neste relato é que os exames complementares para análise de efeitos adversos são limitados, diferente de outro estudo em que ao se investigar sobre encefalopatia por valproato, além de analisarem os níveis séricos do fármaco em questão, fizeram eletroencefalograma (EEG)²⁰. Outro estudo que usa tomografia computadorizada como exame complementar²¹, para evidenciar outro efeito adverso neurológico decorrente ao uso crônico da fenitoína, a atrofia cerebelar.

O estudo que faz o uso do EEG relata cinco casos clínicos com pacientes com idade entre 71 e 89 anos para debaterem se a encefalopatia por valproato é sub-reconhecida em pessoas idosas²⁰. O valproato é um dos fármacos de primeira escolha em idosos pela sua alta eficácia e pela boa tolerabilidade cardiovascular, porém pode ter efeitos adversos e um dos mais sérios é a encefalopatia. Em seus relatos de casos os níveis séricos dos fármacos estão entre a normalidade, porém nota-se considerável alteração de amônia e o EEG é sugestivo de encefalopatia tóxica e descargas epiléticas²⁰. Apesar deste estudo apresentar mais casos e exames complementares, usou a fenitoína como interação medicamentosa e depois também usou a fenitoína como substituto do valproato. Mesmo sabendo que hoje em dia a fenitoína não é fármaco de primeira escolha, quando há efeitos adversos consideráveis de outros antiepiléticos como a encefalopatia, recorre-se a ela novamente.

A compreensão e notificação dos efeitos adversos medicamentosos são de fundamental importância para intervenção médica de uso seguro e efetivo do medicamento em questão, assegurando assim uma assistência médica de alta qualidade e segurança.

Entre os estudos revisados pode-se relatar um consenso entre eles. Um dos maiores problemas dos efeitos adversos nos idosos deve-se à interação de fármacos e as comorbidades apresentadas por esta faixa etária.

Como efeitos adversos no SNC dos fármacos antiepiléticos, notaram-se relatos principalmente de náuseas, vômitos e alterações cognitivas e comportamentais. Porém nem todos os estudos relatam de fato qual a etiologia desses efeitos adversos se é de fato apenas do antiepilético ou da interação medicamentosa por este grupo de pacientes ou pela sua idade.

Sabe-se que estes efeitos podem acontecer e como conduta para os efeitos adversos dos antiepiléticos todos os estudos observados entram em concordância e relatam a necessidade de monitorização do fármaco-terapêutico e diminuição de dose para os idosos, já que estes apresentam efeitos indesejáveis resultantes de altas concentrações plasmáticas do fármaco não ligado e diminuição da sua depuração.

Assim sendo, há necessidade de monitorização cuidadosa da dosa-

gem do fármaco, e muitas vezes necessidade de diminuição da dose para prevenção e diminuição de efeitos adversos²². Além disso, os efeitos terapêuticos em idosos também são observados em baixas doses, assim como cada paciente apresenta suscetibilidade maior a efeitos adversos a cada fármaco, é necessária a sua interação medicamentosa ou substituição, mesmo que nem sempre o fármaco ideal ao paciente seja o ideal nas normas estabelecidas.

CONCLUSÃO

Existem significativos efeitos adversos no sistema nervoso central por antiepiléticos em idosos. Principalmente por ter-se nesta faixa etária diferenças substanciais na absorção e na sua eliminação. Náuseas, vômitos, alterações cognitivas e comportamentais, cefaleias, atrofia cerebral e até agravamento das crises epiléticas foram os principais efeitos adversos ressaltados nos estudos revisados.

REFERÊNCIAS

1. Delucia R, Filho RMO, Planeta CS, et al. Farmacologia integrada. 3ª Ed, Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2007. p. 247-50.
2. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68:(Suppl 1):S49-63.
3. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LT, et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica* 2007;41(6):1049-53.
4. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clinical implications. Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):49-64.
5. Albuquerque M, Scorza FA. Tratamento da epilepsia do idoso. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2002;8(1):27-30.
6. Leppik I. Antiepileptic drug trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(1):45-8.
7. Vasconcelos LFR, Gomes MM, Oliveira MLW et al. Efeitos adversos das drogas antiepiléticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2002;8(1):13-23.
8. <http://www.bulas.med.br/index.pl>, acesso em 20/05/2009.
9. <http://www.psiquiatriageral.com.br/epilepsia/controladfe.htm>, acesso 25/05/2009.
10. <http://www.pdamed.com.br/bulanv/pdamed>, acesso em 20/05/2009.
11. Kowacs PA, Silva Júnior EB, Rocha SFB et al. Severe hypertriglyceridemia as a carbamazepine-induced paradoxical effect. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005;11(1):37-8.
12. www.psicosite.com.br/far/anm/bula/depakote-b.htm, acesso em 20/05/2009.
13. Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedation and analgesia for children. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44(1):56-64.
14. Brostoff JM, Birns J, McCrea D. Phenytoin toxicity: an easily missed cause of cerebellar syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(2):211-4.
15. <http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=215>, acesso em 24/05/2009.
16. Chaimowicz F, Ferreira Tde J, Miguel DF. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev Saude Publica* 2000;34(6):631-5.
17. (<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26425-1-0%5D.PDF>), acesso em 25/10/2009.
18. Fife TD, Blum D, Fisher RS. Measuring the effects of antiepileptic medications on balance in older people. *Epilepsy Res* 2006;70(2-3):103-9.
19. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.
20. Beyenburg S, Back C, Diederich N, et al. Is valproate encephalopathy under-recognised in older people? A case series. *Age Ageing* 2007;36(3):344-6.
21. Chow KM, Szeto CC. Cerebral atrophy and skull thickening due to chronic phenytoin therapy. *CMAJ* 2007;176(3):321-3.
22. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, et al. Anticonvulsant therapy in aged patients. *Clinical pharmacokinetic considerations. Drugs Aging* 1997;10(4):278-89.