

Oxcarbazepina

Carlos José Reis de Campos* e Ivette Catarina Jabour Kairalla**

RESUMO

Há uma tendência geral em se aceitar a Oxcarbazepina (OXC), um derivado ceto-análogo da Carbamazepina (CBZ), como mais uma droga de primeira escolha para o tratamento das epilepsias. Apresentamos, neste artigo, suas propriedades farmacocinéticas, sua interação com outras drogas, sua indicação clínica, efeitos colaterais e toxicidade.

UNITERMOS

Oxcarbazepina. Carbamazepina. Farmacocinética. Toxicidade.

A Oxcarbazepina (OXC) é uma droga ceto-análoga à carbamazepina (CBZ) (Ciba-Geigy, 1994) a qual, por sua vez, a par de suas qualidades, desencadeia efeitos colaterais dose-relacionados, incluindo tontura, diplopia e ataxia, que se acredita serem causados por seu metabólito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido. A OXC, porém, apesar de sua similaridade química com a CBZ, tem um metabólito completamente diferente no homem. Enquanto a CBZ é metabolizada principalmente por reações oxidativas em seu metabólito supra-referido, a OXC sofre redução metabólica para seu mono-hidroxi derivado ativo (MHD), de efeito antiepilético, sem formação de epóxido e com muito menos efeitos colaterais graves (Johannessen, 1990).

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

O uso racional de uma droga depende do entendimento claro de suas propriedades farmacocinéticas e dos fatores que as influenciam, buscando-se prover cada paciente, individualmente, com o tratamento mais efetivo, acompanhado de um mínimo de efeitos colaterais. Assim sendo, a OXC foi desenvolvida a partir de mudanças mínimas na estrutura da CBZ no sentido de melhorar a tolerabilidade sem sacrificar sua eficácia.

Doses repetidas de CBZ provocam indução de enzimas oxidativas e alteram, assim, a sua cinética de eliminação, fazendo com que as concentrações de *steady-state* não sejam alcançadas enquanto a indução não estiver completada. A OXC não provoca esta indução enzimática, o que permite alcançar o *steady-state* mais rapidamente, após a terceira ou quarta dose (Johannessen, 1990) e que, portanto, num regime de ingestão de 2 doses ao dia, será alcançado em 2 dias (Lloyd e col., 1994). Crianças e adultos têm o *steady-state* das concentrações plasmáticas de MHD semelhantes, podendo haver no idoso variações individuais (Ciba-Geigy, 1994).

Em seguida a uma dose única oral de 400 mg de OXC em sujeitos saudáveis, o pico máximo (T_{max}) da concentração sérica de seu MHD atinge 17,7 $\mu\text{mol/L}$ em 4 a 6 horas (Johannessen, 1990; Lloyd, 1994). Este é também o caso de pacientes recebendo tratamento crônico com esquema de 2 doses/dia.

Somente 38% do MHD se liga às proteínas séricas humanas, comparados aos 67% de seu composto similar (Johannessen, 1990). Sendo uma substância neutra lipofílica, o metabólito ativo da OXC é capaz de se difundir rapidamente através das membranas e barreiras do organismo. A substância também cruza a barreira hemato-encefálica.

Assim como a OXC é rapidamente absorvida, ela é também rapidamente eliminada do plasma e sua meia-vida é desprezível. Quanto ao MHD, seu tempo de meia-vida plasmática é de cerca de 9 horas após uma única dose de 600 mg (Johannessen, 1990; Lloyd e col., 1994).

* Professor Adjunto Doutor e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Epilepsias (SITE-EPM). Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

** Médica Pós-graduanda do SITE-EPM, (UNIFESP).

Na vigência de déficit moderado da função renal parece haver pouca influência nos níveis plasmáticos do MHD, embora em casos de insuficiência renal grave a dose da OXC deva ser reduzida à metade; por outro lado, no déficit de função hepática parece não haver influência na farmacocinética da OXC e do MHD (Ciba-Geigy, 1994).

INTERAÇÃO DE DROGAS

A OXC mostra pouca interação farmacocinética quando usada em politerapia com outras DAE tradicionais, bem como em relação a outras drogas, como eritromicina, dextropropoxifeno, anticoagulantes, hormônios sexuais ou cimetidina (Faigle & Menge, 1990; Baruzzi e col., 1994).

Além disso, há que se considerar que, como a ligação proteica do MHD é de somente 38%, o risco de interação medicamentosa por deslocamento de sítios de ligação é pequeno, o que não ocorre com as demais DAE de alto índice de ligação proteica, que nos casos de politerapia apresentam maior risco de interação farmacológica (Johannessen, 1990).

INDICAÇÃO CLÍNICA, EFEITOS COLATERAIS E TOXICIDADE

A OXC tem sido indicada nos mesmos grupos de diagnóstico que a CBZ, ou seja, crises epilépticas parciais com ou sem generalização subsequente e crises generalizadas tônico-clônicas, sendo, também, utilizada nos casos de nevralgia do trigêmeo refratários à CBZ (Rémillard, 1994).

A dose recomendada de OXC como monoterapia para adultos com epilepsia, segundo Dam (1994), é de 600 a 1200 mg/dia VO, mas pode ser aumentada em pacientes com crises refratárias e em pacientes que requerem politerapia. Tem sido sugerido, contudo, a introdução gradativa para evitar possíveis efeitos colaterais dose-dependentes, ainda que menos comuns. Em adultos, recomenda-se iniciar com 150 a 300 mg/dia, aumentando-se a cada 2 dias até atingir a dose de manutenção, sugerindo-se não ultrapassar 2.700 mg/dia. No caso de crianças, pode-se começar com uma dose de 10 mg/kg de peso, aumentando-se gradativamente. A dose de manutenção recomendada neste caso é de 30 mg/kg de peso/dia e, se ainda não houver o controle das crises, pode-se ir aumentando 5 a 10 mg/kg/dia (Ciba-Geigy, 1994). A dose diária deve ser dividida em 3 tomadas ao longo das 24 horas e se estes horários prejudicarem a aderência ao tratamento, tem se considerado a prescrição em 2 tomadas diárias sem grandes prejuízos para sua eficácia clínica. Na substituição do tratamento de CBZ por OXC, é possível terminar o tratamento com CBZ num dia e logo começar com a dose plena de OXC no dia seguinte (Dam, 1994).

Dam e col. (1989), num amplo estudo controlado duplo-cego, randomizado, multicêntrico, realizado na Escandinávia

(Dinamarca), compararam a OXC com a CBZ em 235 casos recém-diagnosticados de pacientes com epilepsia. Não encontraram diferença na eficácia entre os 2 grupos em tratamento, mas houve uma redução significativa na frequência de efeitos colaterais graves no grupo com OXC. No mesmo estudo foi verificado que reações alérgicas são raras e que embora a ação antidiurética da OXC, levando a hiponatremia, pareça ser algo maior em relação a CBZ, não foi relatada a necessidade de interrupção do tratamento. A OXC, bem como a CBZ, pode levar a flutuações no número de leucócitos sanguíneos, com tendência a leucopenia leve, que também não tem exigido, em geral, modificações do tratamento (Ciba-Geigy, 1994).

Estudos realizados em animais não parecem mostrar efeitos teratogênicos significantes ou efeitos na fertilidade de ratos e camundongos, seja em doses terapêuticas ou tóxicas (Andermann, 1994). Porém, não se deve estabelecer simples extrapolação de animais para humanos, e esse mesmo autor registra que a primeira gravidez publicada de 1 mulher recebendo OXC resultou em uma criança com alguns sinais dismórficos que desapareceram mais tarde na vida. Descreve, ainda, que num estudo retrospectivo multicêntrico na Dinamarca, os 12 casos de grávidas recebendo OXC mostraram resultados não muito diferentes da população em geral. Contudo, os registros de casos carecem ainda de métodos mais fidedignos de análise.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, há uma tendência geral em se aceitar a OXC como uma droga de primeira escolha para o tratamento das epilepsias (Gram, 1994; Dam, 1994), com eficácia clínica equivalente à das demais DAE (Dam, 1994; Dulac, 1994) e menor frequência de efeitos colaterais e interação medicamentosa.

Novos estudos e pesquisas estão sendo desenvolvidos, como a busca de uma fórmula endovenosa, estudos em pacientes pré-cirúrgicos, em pacientes recém-diagnosticados, estudos de substituição em monoterapia, estudos em politerapia com pacientes refratários e outros ainda sobre o tratamento em pacientes idosos (Schwabe, 1994).

SUMMARY

There is a general tendency to accept the Oxcarbazepine (OXC), a keto-analogue derived from Carbamazepine (CBZ), as a first choice drug to the treatment of the epilepsies. In this paper its pharmacokinetics properties, interaction with other drugs, clinical indication, side effects and toxicity are presented.

KEY WORDS

Oxcarbazepine. Carbamazepine. Pharmacokinetics and Toxicity.

Bibliografia

1. ANDERMAN, E. - Pregnancy and Oxcarbazepine. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S26, 1994.
2. BARUZZI, A.; ALBANI, F.; RIVA, R. - Oxcarbazepine: Pharmacokinetic Interactions and Their Clinical Relevance. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S14-19, 1994.
3. CIBA-GEIGY LIMITED - Chemistry, pharmacology, toxicology, pharmacokinetics. In: Trileptal, oxcarbazepine, a first-line antiepileptic. 1994. p. 25-47.
4. DAM, M.; EKBERG, R.; LOYNING, Y.; WALTIMO, O.; JAKOBSEN, K. - A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. **Epilepsy Res.**, **3**: 70-6, 1989.
5. DAM, M. - Practical Aspects of Oxcarbazepine Treatment. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S23-25, 1994.
6. DULAC, O. - Children with Epilepsy and Oxcarbazepine. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S27, 1994.
7. FAIGLE, J.W. & MENGE, G.P. - Metabolic Characteristics of Oxcarbazepine (Trileptal) and Their Beneficial Implications for Enzyme Induction and Drug Interactions. **Behavioural Neurology**, **3** (Suppl. 1.): S21-30, 1990.
8. GRAM, L. - Clinical Experience with Oxcarbazepine. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S21-22, 1994.
9. JOHANNESSEN, S.I. - Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs and Their Clinical Significance. **Behavioural Neurology**, **3** (Suppl. 1): S1-11, 1990.
10. LLOYD, P.; FLESH, G.; DIETERLE, W. - Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S10-13, 1994.
11. RÉMILLARD, G. - Oxcarbazepine and Intractable Trigeminal Neuralgia. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S28-29, 1994.
12. SCHWABE, S. - Clinical Development Outlooks of Oxcarbazepine. **Epilepsia**, **35** (Suppl. 3): S2-4, 1994.

Correspondência:

Dr. Carlos J. Reis Campos
Rua Borges Lagoa, 783 - 11º - 04038-031 - São Paulo - SP
Tel.: 574-7178