



CARBAMAZEPINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CARBAMAZEPINA: UMA REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARBAMAZEPINE: A LITERATURE REVIEW

Diego Santos de Araújo¹, Helen Rute Rodrigues da Silva¹ e Rivelilson Mendes de Freitas^{2,*}

Recebido em 16/09/2009, Aceito em 13/01/2011

¹Alunos do Curso de Enfermagem e Bolsistas de Extensão da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí.

²Professor Adjunto do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da UFPI. Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Ininga, Teresina, Piauí. *e-mail do autor para correspondência: rivelilson@pq.cnpq.br

RESUMO: A carbamazepina (CBZ) é um derivado tricíclico do iminostibeno. Estruturalmente é similar aos fármacos psicoativos (imipramina, clorpromazina e maprotilina) e compartilha algumas características estruturais com outros anticonvulsivantes (fenitoína, clonazepam e fenobarbital). O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão de literatura sobre os aspectos farmacológicos da CBZ, incluindo o mecanismo de ação que possa explicar os efeitos neurotóxicos e a toxicidade aguda e em longo prazo. Métodos: Para tanto foi realizada uma revisão da literatura usando as palavras-chaves carbamazepine, anticonvulsant, pharmacocinetic, neurotoxicity e intoxication, por intermédio do PUBMED, SCIEDIRECT, MEDLINE e LILACS. A busca incluiu todos os artigos publicados no período entre 1974 e 2009. Resultados: Ainda existem muitas questões sem respostas sobre a farmacologia da CBZ e a fisiologia dos efeitos tóxicos dessa substância. A simples descrição do mecanismo de ação é insuficiente para explicar todos os efeitos induzidos pela CBZ. Conclusão: Existem poucas informações na literatura sobre a farmacologia e o mecanismo de ação da CBZ que possam explicar os efeitos neurotóxicos e os efeitos adversos. São necessários mais estudos para que o profissional de saúde possa obter dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a fim de prevenir os efeitos tóxicos da CBZ.

Palavras chaves: Carbamazepina; Anticonvulsivante; Farmacocinética; Neurotoxicidade; Interação medicamentosa.

Resumen: La carbamazepina (CBZ) es un derivado de iminostibeno tricíclicos. Estructuralmente es similar a las drogas psicoactivas (imipramina, clorpromazina y maprotilina) y comparte algunas características estructurales con otros anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital y clonazepam). El propósito de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos farmacológicos de CBZ, incluyendo el mecanismo

de acción que pueden explicar los efectos neurotóxicos y la toxicidad aguda ya largo plazo. Métodos: Se inicia con una revisión de la literatura con la carbamazepina palabras clave, anticonvulsivos, neurotoxicidad farmacocinética, y la intoxicación, a través de PubMed, ScienceDirect, en MEDLINE y LILACS. La búsqueda incluyó todos los artículos publicados entre 1974 y 2009. Resultados: No se todavía muchas preguntas sin respuesta sobre la farmacología de CBZ y la fisiología de sus efectos tóxicos. El mecanismo fundamental de la acción es insuficiente para explicar todos los efectos inducidos por la CBZ. Conclusión: Hay poca información en la literatura sobre la farmacología y el mecanismo de acción de CBZ que pueden explicar los efectos neurotóxicos y efectos adversos. Son necesarios más estudios para el profesional de la salud pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos para evitar los efectos tóxicos de CBZ.

Palabras clave: Carbamazepina, Anticonvulsivante; Farmacocinética; Neurotoxicidad, La interacción de drogas.

ABSTRACT: Carbamazepine (CBZ) is a derivative of tricyclic iminostibeno. Structurally it is similar to psychoactive drugs (imipramine, chlorpromazine and maprotiline) and shares some structural features with other anticonvulsants (phenytoin, clonazepam and phenobarbital). The purpose of this study was to conduct a literature review on the pharmacological aspects of CBZ, including the mechanism of action that may explain the neurotoxic effects and acute and long-term. Methods: For this is a review of the literature using the keywords carbamazepine, anticonvulsant, pharmacokinetic, neurotoxicity and intoxication, through the PUBMED, SCIENCE DIRECT, MEDLINE and LILACS. The search included all articles published between 1974 and 2009. Results: There are still many unanswered questions about the pharmacology of CBZ and physiology of its toxic effects. A simple description of the mechanism of action is insufficient to explain all the effects induced by CBZ. Conclusion: There is little information in the literature on the pharmacology and mechanism of action of CBZ that may explain the neurotoxic effects and adverse effects. Further studies are needed to ensure that health professionals can obtain pharmacokinetic and pharmacodynamic data in order to prevent the toxic effects of CBZ.

KEY WORDS: Carbamazepine; Anticonvulsant; Pharmacocinetic; Neurotoxicity; Drug interaction.

INTRODUÇÃO

O surgimento da psicofarmacoterapia nos anos 50 representou uma verdadeira revolução na assistência àqueles que padecem de transtornos psicossociais. Muitos pacientes anteriormente condenados a passar o resto de seus dias na mendicância ou em asilos, foram reintegrados às suas famílias, uma vez que a partir dessa década foi iniciada a síntese de medicamentos psicoativos, entre eles: a clorpromazina (1952) e a imipramina (1957), bem como foi

demonstrada a eficácia do lítio para o tratamento da mania (1954). Mais adiante, estudos realizados no Japão demonstraram os primeiros relatos da eficácia da carbamazepina (CBZ) em usuários dos serviços de saúde mental portadores de transtorno bipolar⁽¹⁾. Em um primeiro momento, os efeitos adversos surgiram como o principal obstáculo ao uso desses psicofármacos, dificultando sobremaneira a tolerância e a aderência ao tratamento pelos usuários.

A carbamazepina foi descoberta em 1953 pelo químico Walter Schindler, que procurava encontrar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina (CPMZ). Destas investigações, surgiu a CBZ, uma molécula estruturalmente muito semelhante à CPMZ. Em 1962, a CBZ foi introduzida no mercado, sendo indicada como anticonvulsivante e para o tratamento da neuralgia. Os psiquiatras começaram a combiná-la com drogas tranquilizantes em determinados distúrbios comportamentais que não respondiam a monoterapia. No final dos anos 60 foram descobertas, por acaso, propriedades antiepilépticas da CBZ, passando a ser utilizada e mostrando-se eficaz no tratamento de primeira linha das crises convulsivas parciais⁽²⁻⁴⁾.

A CBZ juntamente com o lítio, o ácido valpróico e o divalproato de sódio são drogas classificadas como estabilizantes do humor; sendo essas substâncias utilizadas para a manutenção da estabilidade do humor, embora não sejam essencialmente antidepressivas e nem sedativas^(5,6). A indicação exclusiva para as drogas estabilizadoras do humor é feita nos casos dos transtornos afetivos bipolares, nos episódios de mania e na hipomania. O tratamento do transtorno afetivo bipolar sem estes estabilizadores do humor é complicado devido ao fato dos antidepressivos estarem sujeitos a desencadear crises de euforia, assim

como, os sedativos apresentam a possibilidade de desencadear uma síndrome depressiva. Desta forma, a CBZ é utilizada como um eficaz coadjuvante nestes tratamentos⁽⁷⁾.

A CBZ é um derivado tricíclico do iminostibeno (**Figura1**). Estruturalmente é similar aos fármacos psicoativos (imipramina, clorpromazina e maprotilina) e compartilha algumas características estruturais com outros anticonvulsivantes (fenitoína, clonazepam e fenobarbital)⁽⁸⁾. A CBZ apresenta propriedades anticonvulsivantes e antinociceptivas⁽⁶⁾.

METODOLOGIA

Neste contexto fez-se uma revisão bibliográfica sobre a CBZ. Descreveram-se a estrutura química, mecanismo de ação, posologia, forma de administração, indicação, farmacocinética, reações adversas, interações medicamentosas, efeitos agudos e crônicos da intoxicação, contra-indicações e precauções. O mecanismo de ação foi relatado, a fim de justificar os efeitos neurofarmacológicos e as possibilidades terapêuticas de reverter às principais complicações associadas ao uso de CBZ.

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura de 2001 a 2009 por meio do PUBMED, SCIEDIRECT, MEDLINE e LILACS, usando as seguintes palavras chaves: carbamazepine, anticonvulsant, pharmacocinetic,

neurotoxicity e intoxication. Foram selecionados artigos publicados entre 1974 e 2009. Todos os artigos

encontrados, preferencialmente artigos de revisão, revisões sistemáticas e ensaios clínicos foram utilizados.

ESTRUTURA QUÍMICA

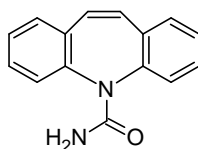


Figura1: Estrutura química da CBZ (C₁₅H₁₂N₂O). A denominação da CBZ, segundo a IUPAC é 5-H-dibenz-[b,f]-azepine-5-carboxamide.

MECANISMO DE AÇÃO

A CBZ é um bloqueador neuronal dos canais de sódio voltagem dependentes. A CBZ atua estabilizando a hiperexcitação das membranas das células nervosas (**Figura 2**). Age também inibindo as descargas neuronais repetitivas e reduzindo a propagação dos impulsos excitatórios sinápticos dos neurônios despolarizados via bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes^(6,9). Outros autores sugerem que a CBZ também estimula a liberação do hormônio antidiurético, promovendo também outras ações secundárias, tais como: efeitos

anticolinérgicos, antidepressivos, miorelaxante e antiarrítmico^(4,10). No entanto, seu mecanismo exato de ação anticonvulsivante ainda não foi completamente esclarecido; estudos sugerem que esta pode deprimir a atividade do núcleo ventral anterior do tálamo, entretanto o significado deste efeito ainda não está completamente demonstrado na literatura. Como antineurálgico pode atuar no Sistema Nervoso Central (SNC) diminuindo a transmissão sináptica ou a adição da estimulação temporal que origina descargas neuronais⁽¹¹⁾.

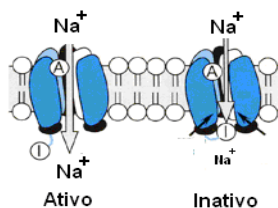


Figura 2: Mecanismo de ação neuronal da CBZ em canais de sódio voltagem dependentes.

Devido ao influxo de sódio pode ser observado na célula neuronal o início da propagação do potencial de ação, e

os neurônios que apresentam uma maior frequência excitatória de disparo reduzem a sua atividade⁽¹²⁾ (**Figura 3**).

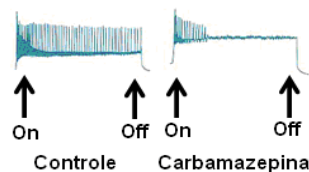


Figura 3: Representação esquemática da frequência da excitação neuronal após administração da carbamazepina (CBZ).

A CBZ pode exercer efeito potencializador da ação neuronal GABAérgica, por meio da inibição da geração dos potenciais de ação. A ação do GABA inibe diversos sistemas de neurotransmissão, funcionando como um depressor do SNC. Enquanto que, a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem contribuir principalmente para os efeitos antiepilépticos, a literatura sugere que a CBZ atua também em nível pré-sináptico, diminuindo a neurotransmissão sináptica, acredita-se que este efeito é provavelmente responsável pela sua ação anticonvulsivante⁽⁸⁾. Por sua vez, os efeitos depressivos sobre o "turnover" da dopamina e da noradrenalina podem ser responsáveis pelas suas propriedades antimaníacas.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose de CBZ deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. A dose diária total deve ser

dividida, preferencialmente, em três ou quatro doses. Um regime de apenas duas doses diárias pode estar associado a uma melhor *compliance*, mas pode também originar flutuações na concentração plasmática e ter como consequência o aparecimento de efeitos secundários intermitentes. No entanto, este regime posológico poderia ser indicado no caso dos pacientes tratados com CBZ em monoterapia^(11,13).

A CBZ pode ser administrada por via retal em doses até 250 mg a cada seis horas em pacientes nos quais é indisponível a via oral. A dose deve ser aumentada em 25% quando administrada pela via retal. Recomenda-se que esta via seja usada por mais de sete dias nestas circunstâncias. O término da terapia com CBZ ou a transição para outro antiepiléptico deve ser feita de forma gradual para evitar um aumento da frequência das crises convulsivas⁽⁴⁾.

Como anticonvulsivante a dose inicial para adultos é de 200 mg, duas

vezes ao dia no primeiro dia de tratamento, devendo ser aumentada à dose para 200 mg ao dia em intervalos semanais. A dose de manutenção é de 800 mg a 1,2 gramas ao dia; sendo a dose máxima tolerada em pacientes de 12 a 15 anos, de um grama ao dia; e em maiores de 15 anos, de 1,2 gramas ao dia.

Como antineurálgico a CBZ deve no início ser administrada na dose de 100 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, com aumento de até 200 mg em dias alternados em frações de 100 mg a cada doze horas até o alívio sintomático da dor; a dose de manutenção recomendada nesta situação é de 200 mg a 1,2 gramas ao dia em várias doses ao dia; com dose máxima permitida de 1,2 gramas ao dia⁽⁸⁾. Em casos de neuralgia do trigêmeo a dose inicial é de 200 a 400 mg por dia. Nos idosos a dose inicial recomendada é de 200 mg ao dia.

Em crianças de até seis anos a dose recomendada de CBZ é 10 a 20 mg por kg por dia, divididos em duas a três doses durante a manutenção do tratamento com doses variando de 250 a 350 mg por dia, sem ultrapassar a dose máxima de 400 mg por dia; crianças de 6 a 12 anos devem usar somente 100 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, com o aumento de até 100 mg ao dia, com intervalos semanais, e dose de manutenção de 400 a 800 mg por dia. A dosagem não deve superar, em geral, um grama ao dia. Sempre que for

possível, a dose diária total deve ser dividida em três a quatro doses diárias⁽⁹⁾.

Na síndrome de abstinência alcoólica deve ser usada a CBZ em média de 600 mg ao dia⁽¹⁰⁾. No tratamento da diabetes insípida central a média do tratamento para adultos é de 400 a 600 mg ao dia, por sua vez, na neuropatia diabética dolorosa a média da dose é de 400 a 800 mg ao dia. Por sua vez, nos casos de mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares a dose usual deve ser de 400 a 600 mg ao dia⁽¹⁴⁾.

Na profilaxia da doença bipolar a dose diária inicial é de 200 mg, por via oral duas vezes ao dia, aumentando-se gradualmente até um máximo de 1600 mg por dia. A dose normal de manutenção é de 800 a 1200 mg por dia⁽⁸⁾.

INDICAÇÃO

A CBZ é indicada no tratamento de crises epiléticas parciais com sintomatologia elementar motora, sensorial e autonômica, e ainda quando o paciente apresentar a sintomatologia complexa psíquica, psicossensorial e psicomotora. Nas formas de convulsões primárias ou secundariamente generalizadas com componentes tônico-clônico, nas formas mistas de epilepsias, como adjuvante dos medicamentos destinados especificamente ao tratamento das crises de ausência e

generalizada não convulsiva (pequeno-mal)^(8,15). Também é indicada na neuralgia essencial do trigêmeo e na neuralgia trigeminal devida à esclerose múltipla, na neuralgia essencial do glossofaríngeo e na síndrome de abstinência do álcool. Pode ainda, ser indicada para o tratamento da mania aguda e como estabilizador do humor na doença bipolar (psicose maníaco-depressiva), de forma a evitar ou atenuar recorrências, neuropatia diabética dolorosa, além de diabetes *insipidus* central, poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal⁽⁶⁾.

FARMACOCINÉTICA

A CBZ é administrada na forma de comprimidos sendo absorvida quase completamente pelo trato gastrointestinal, porém, de maneira relativamente lenta. Sua união às proteínas plasmáticas é muito alta (de 55% a 59% em crianças e 76% em adultos). Os comprimidos convencionais apresentam um pico plasmático médio da substância inalterada em doze horas após única dose oral. Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em duas horas.

Em relação à quantidade de substância ativa absorvida, não há diferenças clinicamente relevantes entre as formas farmacêuticas orais. Após administração de uma dose única por via oral de 400 mg de CBZ na forma

farmacêutica de comprimidos, o pico médio de concentração do fármaco inalterado no plasma é de aproximadamente 4,5 mcg/ml. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio da CBZ variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Para a maioria dos pacientes, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 mg/ml correspondente a 17 a 50 mmol/l. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido (metabólito farmacologicamente ativo), encontram-se em cerca de 30% dos níveis de plasmáticos de CBZ. A literatura sugere que a ingestão de alimentos não tem influência significativa na taxa e na extensão da absorção da CBZ^(4,16,17).

Assumindo a absorção completa de CBZ, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 l/kg. A CBZ atravessa a barreira placentária. A CBZ está ligada às proteínas séricas em 70% a 80%, não foi observado nenhum deslocamento de outras drogas dos sítios de ligação às proteínas. A CBZ apresenta uma depuração sistêmica muito baixa, cerca de 1l/kg/dia no início do tratamento; este fármaco tem a capacidade de induzir as enzimas microsômicas⁽⁸⁾. A concentração de substância inalterada no líquido cerebro-espinhal e na saliva reflete a parte da ligação não-protéica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno foram equivalentes a 25% a 60% dos níveis plasmáticos

correspondentes. A carbamazepina-10,11-epóxido está 50% ligada às proteínas plasmáticas e estar, provavelmente, sujeita a circulação entero-hepática^(8,18).

A CBZ é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seus glicuronídeos

como os principais metabólitos inativos. O citocromo P450 (3A4) foi identificado como a principal isoforma responsável pela metabolização da CBZ em carbamazepina-10,11-epóxido (**Figura 4**). Após uma dose oral única de CBZ, cerca de 30% aparecem na urina como o produto final da via de epoxidação⁽⁴⁾.

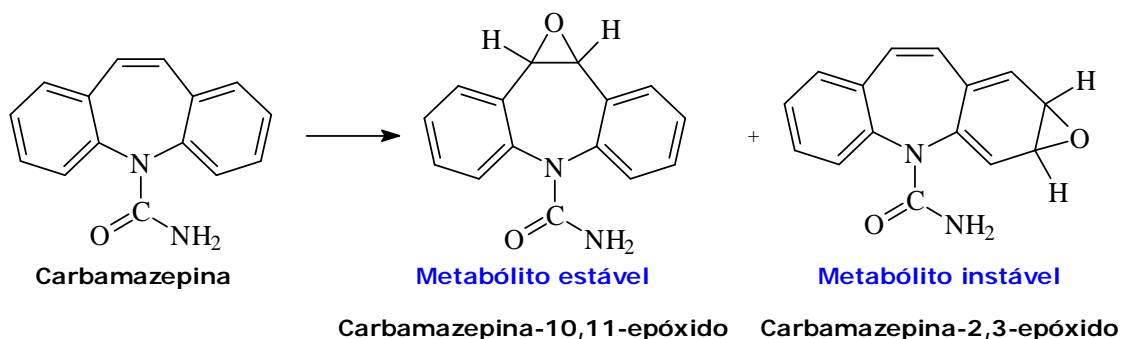


Figura 4: Reação de biotransformação pela via de epoxidação da carbamazepina (CBZ).

O metabólito ativo 10,11-dihidrocarbamazepina (trans-carbamazepina-10,11-diol) sofre uma nova biotransformação pela ação da enzima epóxido hidrolase convertendo-se em derivado trans-10,11-dihidroxi-

10,11-dihidrocarbamazepina (trans-carbamazepina-10,11-diol) e em metabólitos inativos por sua conjugação com o ácido glicurônico (O- e N-glicuronídeos) (**Figura 5**).

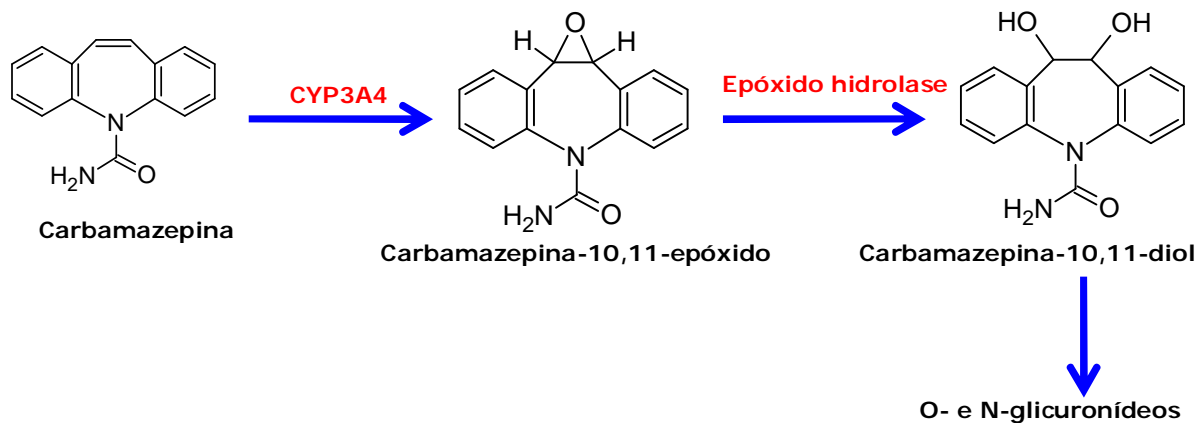


Figura 5: Principais vias metabólicas de biotransformação da carbamazepina (CBZ).

As outras vias de biotransformação importantes para a CBZ levam a vários compostos monohidroxilados, bem como ao N-glicuronídeo da CBZ produzido pelo UGT2B7⁽¹⁹⁾.

A meia-vida média de eliminação da CBZ inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas, dependendo da duração do tratamento⁽⁸⁾. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas, a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

A meia-vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é de cerca de 6 horas, após dose única oral do próprio epóxido. Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de CBZ, 72% são excretados na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose são recuperados como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo. Devido à acentuada eliminação da CBZ, as crianças podem necessitar de doses de CBZ (em mg/Kg) mais elevadas do que os adultos^(4,20).

REAÇÕES ADVERSAS

Particularmente no início do tratamento com a CBZ, ou se a

posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem freqüentemente no SNC, a saber: vertigem, cefaléia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia. Pode ser visto também distúrbios gastrintestinais náuseas, vômitos e diarreia, e ainda reações alérgicas cutâneas^(14,21).

As reações adversas relacionadas à dose, geralmente diminuem dentro de poucos dias, espontaneamente, ou após a redução transitória da posologia. A ocorrência de reações adversas no SNC pode ser devido à manifestação de uma superdosagem ou em função da flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos⁽⁴⁾.

Deve-se fazer controle hematológico antes e durante o tratamento. As reações cutâneas de base imunológica podem ser graves. Deve-se salientar que a CBZ tem também ação anticolinérgica, podendo desencadear ou agravar situações como o glaucoma. A mesma ação anticolinérgica pode desencadear confusão mental em usuários idosos⁽⁴⁾.

Principais reações adversas observadas durante o tratamento com a CBZ:

- Sistema Nervoso Central

- ✓ **Muito freqüentes:** tonturas, ataxina, sonolência e fadiga.
- ✓ **Freqüentes:** cefaléia, diplopia e perturbações da acomodação visual.
- ✓ **Pouco freqüentes:** movimentos involuntários anormais.
- ✓ **Raros:** discinesia orofacial, perturbações óculo-motoras, perturbações da fala, perturbações coreatéticas, nevrite periférica, parestesia, fraqueza muscular e sintomas paróticos. Alucinações visuais ou acústicas, depressão, anorexia, acatisia, comportamento agressivo, agitação e confusão^(6,9).
- **Dermatológicos**
 - ✓ **Freqüentes:** reações cutâneas alérgicas, urticária, dermatite esfoliativa e eritrodermia.
 - ✓ **Raros:** síndrome lúpus eritematoso sistêmico e prurido.
 - ✓ **Muito raros:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade, eritema multiforme e nodoso⁽¹¹⁾.
- **Sistema Hematológico**
 - ✓ **Muito freqüentes:** leucopenia.
 - ✓ **Freqüentes:** trombocitopenia e eosinofilia.
 - ✓ **Raros:** leucocitose, linfadenopatia e deficiência de ácido fólico⁽⁴⁾.
- **Hepáticos**
 - ✓ **Muito freqüentes:** elevação da gama glutaminase, normalmente sem relevância clínica.
 - ✓ **Freqüentes:** elevação da fosfatase alcalina e elevação das transaminases.
 - ✓ **Raros:** hepatite colestática, parenquimatosa (hepatocelular) ou mista e icterícia⁽⁴⁾.
- **Trato digestório**
 - ✓ **Muito freqüentes:** náuseas e vômitos.
 - ✓ **Freqüentes:** xerostomia, diarreia ou obstipação.
 - ✓ **Raros:** dor abdominal⁽⁴⁾.
- **Sistema cardiovascular**
 - ✓ **Raros:** perturbação da condução cardíaca; hipertensão ou hipotensão.
 - ✓ **Muito raros:** bradicardia, arritmias, colapso circulatório, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento de doença coronária, tromboflebite e tromboembolismo⁽⁴⁾.
- **Sistema endócrino**
 - ✓ **Freqüentes:** edema, retenção hídrica, aumento de

peso ponderal, hiponatremia e redução da osmolalidade plasmática devido a um efeito hormonal antidiurético (ADH), levando em casos raros, a intoxicação hídrica acompanhada por letargia, vômitos, cefaléia, confusão mental e alterações neurológicas⁽⁴⁾.

- Sistema urogenital e Órgãos sensoriais

- ✓ **Muito raros:** nefrite intersticial, insuficiência renal, disfunção renal, diurese, retenção urinária, perturbações sexuais e impotência. Disgeusia, opacidade do cristalino, conjuntivite, perturbações auditivas e espaciais⁽⁴⁾.

- Reações de hipersensibilidade

- ✓ **Raros:** hipersensibilidade tardia, com hipertermia,

erupções cutâneas, vasculite, linfadenopatia, perturbações simulando linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatomegalia, esplenomegalia e alterações dos testes de função hepática, que podem ocorrer em várias combinações. O tratamento deve ser interrompido⁽⁴⁾.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A CBZ pode ser prescrita em associação com outros fármacos. Dessa forma, essa prática médica pode facilitar a ocorrência de interações medicamentosas. A enzima citocromo P450 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora da formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A co-administração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas⁽¹⁹⁾ (**Tabela 1**).

Tabela 1: Principais fármacos inibidores enzimáticos que aumentam o nível plasmático quando administrados em associação com a carbamazepina (CBZ).

Fármacos inibidores enzimáticos que aumentam o nível plasmático da CBZ			
Dextropropoxifeno	Isoniazida	Fluoxetina	Verapamil
Ibuprofeno	Ritonavir	Fluvoxamina	Cimetidina
Eritromicina	Acetazolamida	Vigabatrina	Omeprazol
Claritromicina	Diltiazem	Cetoconazol	Oxibutinina
Desipramina	Ticlopidina	Loratadina	Dantroleno

A co-administração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de CBZ, causando uma diminuição no nível sérico deste e do efeito terapêutico⁽²²⁾ (**Tabela 2**). Da mesma forma, a descontinuação do

indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo de CBZ, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco, e consequentemente a neurotoxicidade.

Tabela 2: Principais fármacos indutores enzimáticos que diminuem o nível plasmático quando administrados em associação com a CBZ.

Fármacos indutores enzimáticos que diminuem o nível plasmático da CBZ			
Felbamato	Fenobarbital	Ácido Valpróico	Rifampicina
Metosuximida	Fenitoína	Valpromida	Teofilina
Oxcarbazepina	Primidona	Cisplatina	Aminofilina
Clonazepam	Progabida	Doxorrubicina	Isotretinoína

EFEITOS TÓXICOS E TRATAMENTO

A superdosagem ou a intoxicação devido ao uso da CBZ varia de um indivíduo para outro, dependendo da idade, do peso e da resposta individual⁽²³⁾. A toxicidade aguda ou crônica foi descrita nas seções abaixo⁽¹⁴⁾.

- Toxicidade aguda

Os primeiros sinais de intoxicação aguda pela CBZ têm início de um a três horas depois da overdose, mas podem ser retardados. Normalmente os sintomas incluem distúrbios do SNC, alterações neuromusculares e cardiovasculares e, menos freqüentemente, sintomas e sinais anticolinérgicos⁽¹⁴⁾.

- Toxicidade crônica

Os efeitos adversos observados pela intoxicação crônica provocados pela

ingestão de CBZ são vertigens, sonolência e distúrbios da função cerebelar e oculomotora (ataxia, nistagmo e diplopia), arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva (raro), depleção da medula óssea incluindo anemia aplástica, icterícia, colestética e hepatocelular, reações dermatológicas, nefrite túbulo-intersticial, edema e hiponatremia⁽¹⁴⁾.

- Tratamento

Durante o tratamento da intoxicação à CBZ deve ser considerado que não há um antídoto específico. Sendo que, o tratamento inclui a monitorização dos sinais vitais, medidas de suporte geral e lavagem gástrica imediata, como:

- **Emese:** em pacientes consciente, até 30 minutos após a ingestão;

- **Lavagem gástrica:** em pacientes comatosos, crianças menores de 6 meses, na ausência de refluxo e de obstrução oral e quando ocorrerem falhas das medidas indutoras de vômitos.

Pode-se, assim, fazer a administração de adstringentes (carvão ativado), promovendo a sua ligação à CBZ, impedindo, assim, a continuação da sua absorção^(8,11,14).

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

A CBZ é contra-indicada em casos de hipersensibilidade conhecida ou a fármacos estruturalmente relacionados ou a qualquer outro componente da formulação. Pacientes com bloqueio atrioventricular, com histórico de depressão da medula óssea e histórico das porfrias hepáticas não devem fazer o uso de CBZ. As crises de ausência atípicas, generalizadas, atônicas e mioclônicas não devem ser tratadas com CBZ. A relação risco-benefício deverá ser avaliada durante a gestação, lactação, diabetes *mellitus*, glaucoma, disfunção hepática, insuficiência renal e reações hematológicas induzidas por outros medicamentos⁽⁴⁾.

Sendo a CBZ estruturalmente muito semelhante aos antidepressivos tricíclicos, não se recomenda a sua utilização em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Se essa situação clínica for estritamente

necessária, deve-se interromper a administração dos IMAOs por duas semanas antes do início da administração da CBZ.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, fica claro que o consumo da CBZ segundo estudos clínicos é indicado no tratamento de crises epiléticas parciais com sintomatologia elementar ou complexa, nas convulsões parciais e/ou generalizadas, na neuralgia do trigêmeo e do glossofaríngeo, na síndrome de abstinência do álcool, na mania aguda, na doença bipolar, na neuropatia diabética, além dessas na diabetes *insipidus* central, na poliúria e na polidipsia.

Esses dados permitem a determinação dos possíveis efeitos adversos e as interações medicamentosas decorrentes do uso de CBZ com outras drogas, uma vez que, estes ainda são desafios importantes a serem vencidos pelos estudos associados à psicofarmacologia. Desta forma, durante a prescrição de CBZ é importante que os seus diferentes perfis de efeitos adversos, os riscos e benefícios do seu uso sejam avaliados.

Também é fundamental a conscientização por parte dos profissionais da saúde que trabalham diretamente com os pacientes psiquiátricos quanto à importância da orientação a respeito das psicopatologias

e dos psicofármacos, bem como sugere um melhor acompanhamento desses pacientes por meio de consultas médicas periódicas para avaliação da sintomatologia e para o monitoramento sérico destes fármacos, sendo indispensável também à identificação daqueles pacientes que apresentam

problemas de adesão à terapêutica, a fim de abordar os aspectos individuais de cada paciente.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Pró-reitoria de Extensão (CPPEX) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Rev Psiq. 2006;28:186-196.

Post RM, Uhde TW. Are the psychotropic effects of carbamazepine in manic-depressive illness mediated through the limbic system?. Psychiatr. J. Univ. Ottawa, 1985;10:205-219.

Cereghino JJ, Brock JJ, Van Meter JC, Penry JN, Smith LD, White BG. Carbamazepine for epilepsy: a controlled prospective evaluation. Neurology 1974;24:401-410.

Gouvinhas C, Pereira J, Pereira L. Carbamazepina - Toxicologia e Análises Toxicológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2005. Acesso em 25 de Julho de 2009 em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/carbamazepina/index.html>

Post RM, Chuang DM. Mechanism of action of lithium: comparison and contrast with carbamazepine. In N.J. Birch (Ed.), Lithium and the Cell: Pharmacology and Biochemistry, Academic Press, London, pp. 199-241, 1991.

Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. Rev. Psiq. Clín. 2005;32:39-48.

Santin A, Ceresér K, Rosa A. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. Rev. Psiq. Clín. 2005;32:105-109.

Katzung BG. Farmacologia: Básica & Clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Bourgeois BFD, Wad N. Individual and combined antiepileptic and neurotoxic activity of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in mice. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1984;231:411-415.

Chu NS. Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. *Neurology* 1979;29:1379-1401.

Silva, P. *Farmacologia*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Lampe H, Bigalke H. Carbamazepine blocks NMDA-activated currents in cultured spinal cord neurons. *Neuro. Report.* 1990;1:8-10.

Reinvang I, Bjartveit S, Johannessen SI, Hagen OP, Larsen S, Fagerthun, H, Gjerstadt L. Cognitive function and time-of-day variation in serum carbamazepine concentration in epileptic patients treated with monotherapy. *Epilepsia* 1991;32:116-121.

Rang HP, Dale MN. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Altenmuller E, Diener HC, Birbaumer N, Dichgans, J. Effects of the anticonvulsant carbamazepine on event related brain potentials in humans. In: Barber, C. and Blum, T. (Editors) *Evoked potentials III*. Butterworths, Boston, pp. 361-368, 1987.

Tomson T. Interdosage interfluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. *Arch. Neurol.* 1984;41:830-834.

Riva R, Albani F, Ambrosetto G. Diurnal fluctuations in free and total steady-state plasma levels of carbamazepine and correlation with intermittent side-effects. *Epilepsia* 1984;24:476-481.

Wildin JD, Pleuvry BJ, Mawer GE. Impairment of psychomotor function at modest plasma concentrations of carbamazepine after administration of liquid suspension to naive subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 1993;35:14-19.

Marcolin MA, Cantarelli MG, Garcia Junior M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev. Psiq. Clín.* 2004;31:70-81.

Semah F, Gimenez F, Longer E, Laplane D, Thuillier A, Baulac M. Carbamazepine and its epoxide. An open study of efficacy and side effects after carbamazepine dose increment in refractory partial epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 1994;16:537-540.

Bourgeois BFD. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11:348-359.

Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP* 2001;35:28-34.

Fisher RS, Cysyk B. A fetal overdose of carbamazepine: case report and review of literature. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1988;26:477-486.