

INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA ENTRE MEDICAMENTO VALPROATO E FENOBARBITAL

FABRI, Alícia Marina Bordignon.¹BORTOLOTTI, Bruna.²YOSHIDA, Millena.³LINARTEVICH, Vagner Fagnani.⁴

RESUMO

Os efeitos do valproato na biodisposição do fenobarbital são examinados em uma pesquisa sobre os mecanismos da elevação do fenobarbital plasmático induzida pelo valproato durante a terapia antiepilética. O estudo envolveu dois grupos de pacientes: um grupo com pacientes tratados somente com fenobarbital e outro grupo com pacientes tratados com fenobarbital mais valproato. A partir de uma dose de pulso de fenobarbital marcado com isótopo estável, com níveis plasmáticos de fenobarbital em um estado estacionário, foi possível determinar vários parâmetros cinéticos. A eliminação plasmática de fenobarbital marcado foi estudada por monitoramento de íons selecionados. O uso concomitante de valproato e fenobarbital resultou em uma elevação do fenobarbital plasmático e um aumento do débito urinário de fenobarbital inalterado, assim como o prolongamento da meia-vida de eliminação do fenobarbital. Esses estudos sugerem que a inibição do metabolismo do fenobarbital pelo valproato é o mecanismo para essa interação medicamentosa clinicamente importante (KAPETANOVIĆ; KUPFERBERG; PORTER; THEODORE; SCHULMAN; PENRY, 1981).

PALAVRAS-CHAVE: Farmacodinâmica, Valproato, Fenobarbital.

1. INTRODUÇÃO

Neste trabalho mostraremos a interação farmacocinética entre Valproato e Fenobarbital, ambos utilizados no tratamento da epilepsia.

A epilepsia é o episódio recorrente e espontâneo de convulsões que podem ser generalizadas ou focais que ocorrem sem nenhum motivo aparente em pacientes e sem nenhuma lesão neurológica, exceto a disfunção elétrica cerebral. O paciente epilético tende a apresentar atividade anormal sem um gatilho, iniciada em um grupo específico de neurônios (foco epilético) e que se espalha por uma área restrita (crise focal) ou se generaliza. Existem vários tipos de epilepsia, porém algumas são mais frequentes e podem ser identificadas por suas características clínicas e/ou epidemiológicas e padrões eletrocardiográficos característicos. A identificação correta do tipo de crise é de suma importância, pois é o que irá determinar o tratamento terapêutico e o prognóstico do paciente (OLIVEIRA, 2014).

¹Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: aliciamarina26@gmail.com

²Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: brunafbortolotto@gmail.com

³Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: millena_sayuri@outlook.com

⁴Doutor em Farmacologia. Docente do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: linartevichi@fag.edu.br

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O valproato, um antiepilético utilizado em conjunto com outros antiepiléticos, tem sido implicado em várias interações medicamentosas, um das quais é a elevação induzida pelo valproato do nível plasmático de fenobarbital. Essa interação não é incomum e tem significado clínico, pois pode levar a sedação e até coma e pode exigir ajuste da dose de fenobarbital. Foram considerados para estudos os possíveis mecanismos: inibição do metabolismo do fenobarbital, aumento da reabsorção renal do fenobarbital pelo efeito urinário do pH e diminuição do volume de distribuição do fenobarbital.

A ação do fenobarbital é interrompida por sua biotransformação metabólica em p-hidroxifenobarbital inativo e pela excreção urinária de fenobarbital inalterado. A alteração em qualquer uma dessas duas vias de biodisposição pode levar o acúmulo de fenobarbital. A diminuição do volume de distribuição também pode elevar o fenobarbital plasmático (KAPETANOVIĆ; KUPFERBERG; PORTER; THEODORE; SCHULMAN; PENRY, 1981).

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura no qual os dados foram obtidos por meio de pesquisas em artigos (PubMed) e material didático impresso.

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura no qual os dados foram obtidos por meio de pesquisas em artigos e livro farmacológico. Para se realizar a pesquisa clínica sobre as interações fenobarbital-valproato, foi utilizada uma técnica denominada metodologia isotópica estável em pessoas que apresentam um quadro de epilepsia não controlada. Para garantir resultados mais concretos ao longo do estudo vários procedimentos, tais como: gravações em vídeo, eletroencefalograma por telemetria (EEG), extensos exames médicos, tomografias computadorizadas (TC), frequência de crises, sinais de toxicidade, níveis plasmáticos de medicamentos e testes laboratoriais auxiliares (KAPETANOVIĆ; KUPFERBERG; PORTER; THEODORE; SCHULMAN; PENRY, 1981).

O Fenobarbital se usado concomitantemente com o Ácido Valpróico pode diminuir o pH da urina tornando mais suscetível a sua excreção devido aos elevados níveis plasmáticos e o aumento da

reabsorção pelos rins. O valproato age como um inibidor competitivo da p-hidroxilação, o que faz com que ele iniba o metabolismo do fenobarbital. Enquanto o Ácido Valpróico bloqueia a transaminase GABA, o Fenobarbital potencializa os efeitos inibitórios dos neurônios mediados por GABA. Foi utilizado o acetaminofeno (conhecido como paracetamol) como modelo para conjugar, sem ter a inibição do valproato, a p-hidroxilação com o Fenobarbital pelo fato de não precisar de uma etapa de oxidação antes da conjugação (KAPETANOVIĆ; KUPFERBERG; PORTER; THEODORE; SCHULMAN; PENRY, 1981).

O Ácido Valpróico não possui como complicação comum a toxicidade hepática, no entanto se acontecer ela pode causar um aumento das enzimas hepáticas. O Fenobarbital pode deprimir o sistema cognitivo em crianças e diminuir o desempenho intelectual em adultos. A teratogenicidade também pode ocorrer e é uma grande preocupação, devendo ser monitorada frequentemente para garantir máxima segurança à mãe e ao feto (WHALEN et al., 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para evitar que essa interação medicamentosa entre o valproato e o fenobarbital ocorra, deve-se usar outros tipos de farmacoterapia. Entretanto, para se alterar esse tratamento, será necessário avaliar o quadro do paciente e escolher um tratamento que melhor atenda suas necessidades, de acordo com o seu tipo de epilepsia, para que suas crises se mantenham controladas ou com menor recorrência na substituição de um ou ambos os medicamentos.

REFERÊNCIAS

KAPETANOVIĆ, Izet M; KUPFERBERG, Harvey J; PORTER, Roger J; THEODORE, William; SCHULMAN, Elliott; PENRY, J Kiffin. Mechanism of valproate-phenobarbital: interaction in epileptic patients. **Clinical Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 480-486, abr. 1981. Mensal. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.66>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6781810/>. Acesso em: 04 jun. 2020.

WHALEN, Karen et al. **Farmacologia**: ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 670 p. Tradução de: Augusto Langeloh.



OLIVEIRA, Reynaldo Gomes de. **Blackcook Clínica Médica**: medicamentos e rotinas médicas. 2. ed. Belo Horizonte: Blackbook Editora Ltda., 2014. Revisor: Ênio Roberto Pietra Pedroso.