

Tratamento da epilepsia idiopática canina - quadro clínico após interação medicamentosa

Treatment of Canine Idiopathic Epilepsy - Clinical Picture after Drug Interaction

Diego Ribeiro[✉], Amanda Perini Leite[✉], Gabriela Rotatori Alvim[✉], Lara Garcia Costa[✉], Zayra Siqueira Chagas[✉], Ana Karla de Lima Silva[✉], Ana Flávia Silva Pereira[✉] & Rodrigo Bernardes Nogueira[✉]

ABSTRACT

Background: The large number of diseases demand perennial development of the pharmaceutical industry. The drug-testing phase is essential to make them available safely. Awareness of pharmacological properties, adverse effects and drug interactions is required. Drug interactions are common in veterinary medicine and should be avoided. At times, epileptic seizures require polydrug therapy, predisposing patients to drug interactions. The interaction between carbamazepine and phenobarbital reported in the literature is an example. The aim of this paper is to report a clinical picture of drug interaction in the treatment of idiopathic epilepsy.

Case: A 1-year-old Border Collie male dog, was admitted at the Veterinary Hospital of the Federal University of Lavras in post-ictal. The tutor reported that a year ago the animal had epileptic seizures and clusters with intervals of 21 to 25 days. Despite the continued use of previously prescribed phenobarbital (7.4 mg/kg, v.o., BID, until new recommendations) and carbamazepine (7.5 mg/kg, v.o., BID, until new recommendations), seizure control was not achieved. The physical examination indicated, tachypnea, ptialism, mydriasis, intense fatigue, and alienation from the environment. The patient did not respond to the threat-reflex test. Blood count, hepatic and renal blood chemistry, serum electrolyte (potassium, sodium, calcium and phosphorus), and phenobarbital dosages were requested. Based on the animal's history, breed characteristics, and alterations in the physical examination associated with normal results in complementary exams, idiopathic epilepsy was diagnosed. After analyzing the case, it was observed that the inefficiency in the control of seizures was possibly due to the drug interaction between phenobarbital and carbamazepine. Carbamazepine and phenobarbital reciprocally reduce their half-lives. To confirm the raised hypothesis, the serum concentration of carbamazepine was gradually reduced through weaning from its dose administered to the patient. Serial dosage of the concentration of phenobarbital in the bloodstream was performed. As a result, the serum phenobarbital, previously dosed at a concentration of 13.3 mg/dL with concomitant administration of carbamazepine, increased to 22 mg/dL 40 days after the beginning of weaning from carbamazepine (T0), and then to 36 mg/dL 100 days after T0. There was an increase in the concentration of phenobarbital in the bloodstream while the serum concentration of carbamazepine declined. The patient spaced out his seizures to every 50 to 60 days with phenobarbital monotherapy at a dose of 6 mg/kg.

Discussion: Efficient control of clusters, such as the reduction of seizures by 50%, was only possible due to the meticulous perception of the possible interaction reported in medicine. Carbamazepine and phenobarbital are P450 isoenzyme inducers. The concomitant administration of both drugs potentiated the action of isoenzymes in the hepatic microsomal system, which led to an accelerated metabolic processing of the drugs. After weaning from carbamazepine, that is, reducing the action of carbamazepine on the isoenzymes of the P450 enzyme system, the concentration of phenobarbital normalized at 36 mg/dL. Such concentration is within the reference range reported in the literature: 25 mg/dL to 35 mg/dL of serum phenobarbital for treatment efficacy. Therefore, the control of convulsive crises was achieved. The increase in the concentration of phenobarbital due only to weaning from carbamazepine, even after decreasing the daily dose of barbiturate prescribed to the animal, contributed to evidence of the interaction of these drugs. It is noted that prior knowledge of pharmacological properties, careful study of the patient's history, and the cooperation of the tutor were essential for the therapeutic success and practice of evidence-based veterinary medicine.

Keywords: drug interaction, carbamazepine, phenobarbital, P450 enzyme.

Descritores: interação medicamentosa, carbamazepina, fenobarbital, enzima P450.

DOI: 10.22456/1679-9216.121607

Received: 18 March 2022

Accepted: 29 June 2022

Published: 24 July 2022

Setor de Clínica Médica de Animais de Companhia, Departamento de Medicina Veterinária da Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária (FZMV), Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, MG, Brazil. CORRESPONDENCE: D. Ribeiro [drribeirod1@gmail.com] & Z.S. Chagas [zayrasiqueira@gmail.com]. Hospital Veterinário, FZMV - UFLA. Campus Universitário. Caixa Postal 3037. CEP 37200-000 Lavras, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IM) são comuns na medicina veterinária e alvo de estudos constantes. Ocorrem quando, em presença de um fármaco, outro possui sua ação alterada [11]. A referida conjuntura acarreta perda de eficácia ou aumento de efeitos farmacodinâmicos e/ou farmacocinéticos. A magnitude do problema é vista em prescrições polimedicamentosas [5,9,10]. Prescrições essas comuns atualmente. Em neurologia, as crises epiléticas, por vezes, demandam prescrições polifarmacológicas e, portanto, sujeitam-se às interações medicamentosas [1].

Manifestação clínica de atividade elétrica excessiva e/ou hipsincrônica no córtex cerebral, as crises epiléticas não possuem causas escassas [18]. Destacam-se os distúrbios vasculares, metabólicos, inflamatórios, tóxicos, nutricionais, neoplásicos, infecciosos, anomalias e traumas. Toda essa arquitetura ocasiona inibição neuronal inadequada, excitação neuronal excessiva ou uma combinação de ambas [2]. Mecanismos esses responsáveis por quadros convulsivos focais ou generalizados. Suas causas subjacentes devem ser identificadas e tratadas. Caso não encontrada a causa, através de um processo exclusivo, diagnosticamos epilepsia idiopática, de cunho hereditário e predileção racial [18]. Seu controle deve ser eficiente. Há quem se torne refratário ao tratamento convencional, isto é, possuem controle insatisfatório das crises com concentrações plasmáticas dentro dos valores de referência de 2 ou mais anticonvulsivantes em associação [13]. Para chegar a tal constatação, é essencial terapia baseada em evidências científicas, prescrição terapêutica minuciosa e colaboração do tutor.

Este trabalho tem o objetivo de relatar um caso de interação medicamentosa em tratamento de epilepsia idiopática.

CASO

Um canino Border Collie, macho, com 2 anos de idade, chegou ao atendimento no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Lavras em pós-ictus. O tutor relatou que o paciente passou por períodos convulsivos intensos no último ano: convulsões tônico-clônicas, sialorreia, vocalização, micção e defecação involuntária em períodos intercalados de 20 a 21 dias e há 5 dias apresentava crises em “cluster”. Relatava também que o paciente foi submetido à terapia medicamentosa prévia, porém, sem sucesso. No momento

da consulta, fazia uso contínuo de fenobarbital [Gardenal^{®1} - 7,4 mg/kg, v.o, BID até novas recomendações] e carbamazepina [Tegretol^{®2} - 7,5 mg/kg, v.o, BID até novas recomendações].

Ao exame físico, o cão apresentava taquipneia, ptialismo, midríase, intenso cansaço e alienação ao ambiente. Não apresentava resposta à ameaça.

Foi solicitado hemograma, bioquímica sanguínea hepática e renal, dosagem sérica de eletrólitos (potássio, sódio, cálcio e fósforo) e de fenobarbital.

Mediante o histórico do animal, a característica racial e alterações do exame físico associados aos resultados normais nos exames complementares, diagnosticou-se epilepsia idiopática.

Como o canino estava sob terapia medicamentosa com dosagem de fenobarbital acima do intervalo de dose preconizada em literatura sem controle das crises epiléticas, realizou-se investigação minuciosa do manejo de administração dos medicamentos por parte do tutor, sobre o ambiente em que o animal estava inserido e uma análise criteriosa dos aspectos terapêuticos envolvidos na prescrição dos fármacos (posologia, farmacocinética e farmacodinâmica).

A dosagem sérica de 13,3 mg/dL de fenobarbital encontrada é uma concentração relativamente baixa para a dose utilizada. Este aspecto corroborou com a hipótese de uma interação medicamentosa envolvida mediante à ineficiência do controle das convulsões com a dose administrada. Na farmacologia, tem-se que a carbamazepina e o fenobarbital possuem mecanismos de interação que maleficia ações de ambos os fármacos [1]. Esse fato explica o controle ineficiente das crises epiléticas, pois se preconiza que a concentração plasmática de fenobarbital esteja entre 15 a 45 mg/dL, sendo o intervalo ideal entre 25 a 35 mg/dL para o controle das crises generalizadas [3,6,15].

A fim de se comprovar a hipótese levantada de interação medicamentosa foi realizado o desmame da carbamazepina concomitantemente com a manutenção da dose prescrita de fenobarbital e dosagens seriadas deste último na corrente sanguínea (Figuras 1 e 2).

Foi possível observar um aumento significativo da concentração sérica de fenobarbital conforme as concentrações séricas de carbamazepina declinavam. Durante a redução da dose da carbamazepina, o paciente apresentou crises agrupadas cessadas por meio de pulsoterapia com levetiracetam [Antara^{®3} - 60 mg/kg

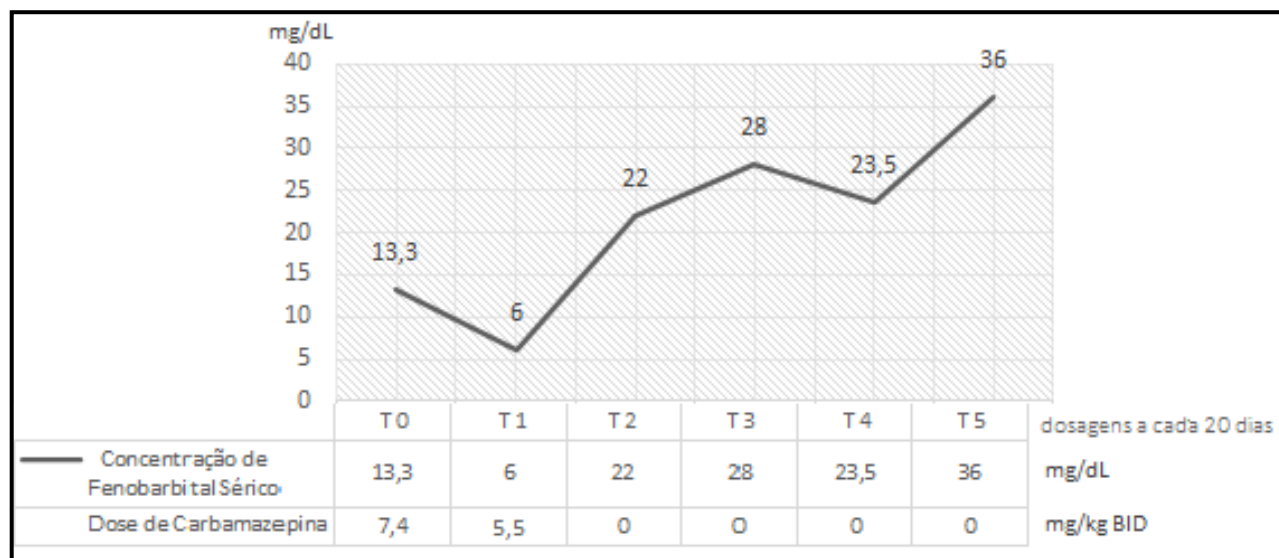


Figura 1. Dosagem sérica de fenobarbital em detrimento da redução da dose de carbamazepina via oral administrada ao animal. Dosagem plasmática de fenobarbital aumentou significativamente após a redução da dose de carbamazepina. Em T3, houve redução da dose de fenobarbital para 3,7 mg/kg, v.o., BID. Em T4, houve aumento do peso vivo do paciente, o que demandou adaptação da dose de fenobarbital administrada para 5,5 mg/kg, v.o., BID. A maior concentração sérica do barbitúrico foi alcançada em T5 sem a administração de carbamazepina.

em administração única e, após, administrações de 20 mg/kg TID até se manter 48 h sem crises] [13].

Observou-se também que sem a administração de carbamazepina, obteve-se espaçamento das crises epiléticas para a cada 50 a 60 dias apenas sob monoterapia com fenobarbital.

DISCUSSÃO

As prescrições multifarmacológicas ganharam espaço na rotina veterinária. Em humanos, estima-se que a ocorrência de IM seja de 3 a 5% em pacientes que utilizam menos de 4 medicamentos simultaneamente. Esse percentual atinge 20% entre aqueles que fazem

uso de 10 a 20 medicamentos concomitantemente [8]. Desta forma, cria-se uma predisposição para que haja IM. Em análise retrospectiva envolvendo medicamentos de controle especial na medicina, 77,9% de prescrições medicamentosas avaliadas apresentaram interações potenciais classificadas como graves ou moderadas [1]. O cenário supracitado demanda mais estudos em medicina veterinária. Relata-se ainda que dentre as interações de gravidade moderada aquela que apresentou uma maior frequência foi entre carbamazepina e fenobarbital, representando 6,8% do total das prescrições [1]. Ocorrência essa possível em animais de companhia quando se prescreve ambos medicamentos. Para evitá-la, faz-se necessário conhecimento prévio das características dos fármacos prescritos.

Nessa perspectiva, o relato deste artigo discorre sobre interação entre fármacos psicotrópicos no tratamento de epilepsia idiopática canina. Tal idiopatia, por vezes, exige 2 ou mais fármacos para seu controle [13]. A carbamazepina e o fenobarbital, iminostilbeno e barbitúrico, respectivamente, são indutores de isoenzimas do sistema enzimático microsomal hepático, conhecido como citocromo P450, responsável pela síntese de substâncias endógenas e detoxificação de compostos exógenos [7]. Ambos fármacos aceleram a ação destas isoenzimas responsáveis pelo aumento do metabolismo no organismo. Promove-se, portanto, autoindução farmacológica e indução de outros fármacos administrados concomitantemente [14,16]. Resulta-se

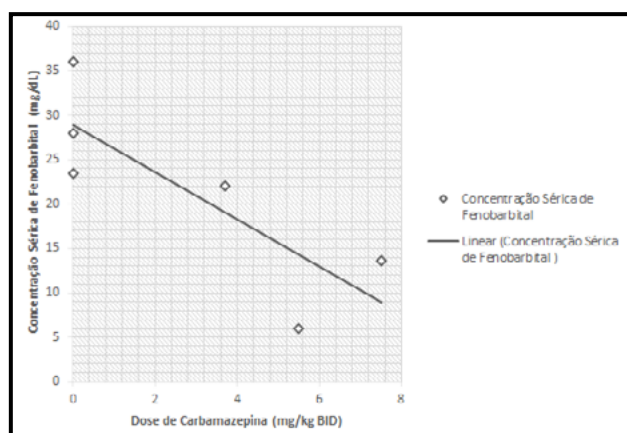


Figura 2. Dosagem sérica de fenobarbital em detrimento da redução da dose de carbamazepina via oral administrada ao animal - Gráfico de Correlação. Observa-se uma correlação linear negativa entre a concentração sérica de fenobarbital e a dose administrada de carbamazepina evidenciada pelo coeficiente de correlação de Pearson (r) igual a - 0,82458.

desta interação, a diminuição da concentração plasmática de fenobarbital [12].

Evidencia-se no presente relato uma correlação negativa da concentração do barbitúrico na corrente sanguínea e a dose de carbamazepina prescrita ao animal (Figura 2). Com o desmame da carbamazepina, sua concentração no organismo caiu ao longo do tempo ao passo que houve um aumento considerável na concentração sérica de fenobarbital. Este aspecto está de acordo com pesquisas que evidenciaram forte interação dos fármacos deste relato com as enzimas do sistema P450 em humanos [4].

A interpretação peculiar desse fenômeno é explicada pela redução na dose da carbamazepina e redução, por conseguinte, da indução do citocromo P450. Cenário esse propício para a não metabolização farmacológica acelerada. Quantitativamente, o fenobarbital sérico atingiu 22 mg/dL, sendo titulado até 36 mg/dL, espaçando, desta forma, as crises epiléticas do paciente para ocorrência bimestral. O intervalo entre crises reflete o sucesso da terapia. Considera-se eficiente o controle de crises epiléticas em cães quando essas diminuem sua ocorrência em no mínimo 50% [13].

A elevação da concentração de fenobarbital em decorrência apenas do desmame da carbamazepina mesmo após diminuição da dose diária do barbitúrico prescrita ao animal, contribui para evidências da interação desses medicamentos.

Por fim, a carbamazepina é tida como fármaco antigo não recomendado atualmente para o controle das crises convulsivas, não devendo ser utilizada como

fármaco anticonvulsivante em medicina veterinária contrapondo sua plausível utilização em humanos [13,17].

Em síntese, o surgimento e manutenção de grande número de doenças demandam desenvolvimento perene da indústria farmacêutica. A fase de testes de medicamentos é essencial para disponibilizá-los de forma segura no comércio. É papel dos prescritores estarem cientes das potencialidades farmacológicas, efeitos adversos e interações medicamentosas. Interações essas também relatadas quando se prescreve fármacos psicotrópicos, como fenobarbital e carbamazepina. No presente relato de caso, o aumento da atividade da enzima P450 provocada pela interação medicamentosa trouxe transtornos ao animal, predispondo-o à lesão neuronal durante os episódios convulsivos.

O controle eficiente dos “clusters” só foi possível devido à percepção minuciosa da possível interação medicamentosa e à transposição de informações da medicina para medicina veterinária. Portanto, o conhecimento prévio e amplo de propriedades farmacológicas dos medicamentos, estudo minucioso do histórico de pacientes e cooperação dos tutores são primordiais para o sucesso de uma terapia e exercício da medicina veterinária baseada em evidências.

MANUFACTURERS

¹Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Suzano, SP, Brazil.

²Novartis Biociências S.A. São Paulo, SP, Brazil.

³Eurofarma Laboratórios S.A. Itapevi, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflict of interest. The authors alone were responsible for the content and writing of paper.

REFERENCES

- 1 Balen E., Giordani F., Cano M.F.F., Zonzini F.H.T., Klein K.A., Vieira M.H. & Mantovani P.C. 2017. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 66: 172-177.
- 2 Berendt M., Farquhar R.G., Mandigers P.J., Pakozdy A., Bhatti S.F., De Risio L., Fischer A., Long S., Matiassek K., Muñana K., Patterson E.E., Penderis J., Platt S., Podell M., Potschka H., Pumarola M.B., Rusbridge C., Stein V.M., Tipold A. & Volk H.A. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*. 11(1): 1-11.
- 3 Boothe D.M., Dewey C. & Carpenter D.M. 2012. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 240(9): 1073-1083.
- 4 Braz C.D.L., Figueiredo T.P.D., Barroso S.C.C. & Reis A.M.M. 2018. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. *Revista Médica de Minas Gerais*. 28: 1-9.
- 5 Doan J., Zakrzewski-Jakubiak H., Roy J., Turgeon J. & Tannenbaum C. 2013. Prevalence and risk of potential cytochrome p450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Annals of Pharmacotherapy*. 47(3): 324-332.

- 6 **Farnbach G.C. 1984.** Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 184(9): 1117-1120.
- 7 **Flório J.C. & Sousa A.B. 2011.** Farmacocinética. In: Spinosa H.D.S., Górniak S.L. & Bernardi M.M. (Eds). *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.27-49.
- 8 **Gotardelo D.R., Fonseca L.S., Masson E.R., Lopes L.N., Toledo V.N., Faioli M.A., Meira A.M.M., Costa C.K.M. & Andrade R.B.L. 2014.** Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 9(31): 111-118.
- 9 **Hoefler R. & Wannmacher L. 2012.** Interações de Medicamentos. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde, pp.31-40
- 10 **Jacomini L.C.L. & Silva N.A.D. 2011.** Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 51: 168-174.
- 11 **Leão D.F.L., Moura C.S.D. & Medeiros D.S.D. 2014.** Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 19: 311-318.
- 12 **MacNamara J.O. 2007.** Farmacoterapia das epilepsias. In: Brunton L.L., Lazo J.S. & Parker K.L. (Eds). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill do Brasil, pp.447-468.
- 13 **Podell M., Volk H.A., Berendt M., Löscher W., Muñana K., Patterson E.E. & Platt S.R. 2016.** 2015 ACVIM Small animal consensus statement on seizure management in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30(2): 477-490.
- 14 **Rang H.P., Ritter J.M., Flower R.J. & Henderson G. 2012.** Metabolismo e eliminação de fármacos. In: *Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.115-122.
- 15 **Schwartz-Porsche D., Löscher W. & Frey H.H. 1985.** Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8(2): 113-119.
- 16 **Smith M.D., Metcalf C.S. & Wilcox K.S. 2019.** Farmacoterapia das epilepsias. In: Brunton L.L., Hilal-Dandan R. & Knollmann B. (Eds). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 13.ed. Porto Alegre: AMGH, pp.369-398.
- 17 **Thomas W.B. & Dewey C.W. 2003.** Seizures and narcolepsy. In: Dewey C.W. & Costa R.C. (Eds). *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Ames: Wiley Blackwell, pp.193-212.
- 18 **Thomas W.B. & Dewey C.W. 2016.** Seizures and narcolepsy. In: Dewey C.W. & Costa R.C. (Eds). *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 3rd edn. Ames: Wiley Blackwell, pp.249-263.