

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Stéphanie Lidiane Colin

**PROTOCOLO PARA MONITORAMENTO TERAPÊUTICO HOSPITALAR DA
FENITOÍNA**

Florianópolis

2019

Stéphanie Lidiane Colin

**PROTOCOLO PARA MONITORAMENTO TERAPÊUTICO HOSPITALAR DA
FENITOÍNA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Luciana Maria Kerber

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Colin, Stéphanie Lidiane
Protocolo para monitoramento terapêutico hospitalar da
fenitoína / Stéphanie Lidiane Colin ; orientador, Luciana
Maria Kerber, 2019.
73 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Fenitoína. 3. Monitoramento terapêutico.
4. Farmacocinética. 5. Farmácia clínica. I. Kerber, Luciana
Maria . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

RESUMO

A fenitoína é um dos anticonvulsivantes mais utilizados no mundo inteiro e devido a suas características como farmacocinética não-linear, metabolismo saturável, variáveis fisiológicas, polimorfismo genético, variabilidade inter e intra individuais e estados fisiopatológicos a realização do monitoramento terapêutico hospitalar da fenitoína é extremamente recomendado. Os benefícios do monitoramento terapêutico da fenitoína incluem a identificação de doses sub terapêuticas e tóxicas, possibilitando a manutenção correta do tratamento, reduzindo as taxas de falha terapêutica, exacerbação das convulsões e toxicidade. O objetivo deste trabalho foi elaborar um protocolo para o monitoramento terapêutico hospitalar da fenitoína a partir de uma revisão bibliográfica, visando identificar e padronizar as principais etapas necessárias para realizá-lo e estabelecer os grupos de pacientes em que o monitoramento da fenitoína será indicado. Neste trabalho não foram incluídos os pacientes neonatos, idosos, grávidas e os pacientes que realizam reposição de albumina ou apresentam hiperalbuminemia. Recomenda-se a implementação deste protocolo para monitoramento terapêutico hospitalar da fenitoína nos hospitais a fim de identificar os pontos que são passíveis de alteração e adaptação para tornar o protocolo o mais compatível com a dinâmica dos hospitais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -

AGRADECIMENTOS

A mim, por sempre me esforçar ao máximo e ser capaz de superar todos os problemas e dificuldades que apareceram durante essa trajetória e principalmente por ter conseguido superar a depressão.

Aos meus familiares, por estarem comigo nos momentos mais difíceis e me amarem do jeito que eu sou.

Aos meus amigos Nicolas e Lorena, por sempre me acolherem, apoiarem, amarem e me ajudarem durante os piores momentos da minha vida. Eu amo vocês.

Aos meus amigos João e Bruno, por sempre estarem ao meu lado quando precisei e pelas inúmeras experiências que vivemos ao longo desses anos.

Ao meu amigo Adriano, obrigada por fazer parte da minha vida durante todos esses anos, por me amar, me ajudar, me respeitar e principalmente por me apoiar em tudo. Você é e sempre será importante para mim.

Aos maiores presentes que a faculdade poderia me dar: Amanda, Carol, Francieli, Gabriel, Gabriela, Paola e Tatyane, obrigada por todos os dias, matérias, provas, felicidades, tristezas e nervosismos que compartilhamos durante esses anos. Eu amo vocês!

A minha orientadora Luciana, obrigada por todos os conselhos, ensinamentos, broncas e risadas. Agradeço do fundo do meu coração por me ajudar a evoluir não somente como estudante e profissional mas também como ser humano.

“Desista de me fazer desistir!”

SUMÁRIO

RESUMO	3
LISTA DE FIGURAS	4
INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	12
2.1 Geral	12
2.2 Específicos	12
3. METODOLOGIA	12
4. FARMACOCINÉTICA DA FENITOÍNA	13
4.1 Farmacocinética não linear	13
4.1.1 Tempo de meia vida e estado de equilíbrio	14
4.2 Margem terapêutica ou referência	15
4.4 Volume de distribuição	16
4.5 Ligação às proteínas plasmáticas	17
4.6 Clearance	20
5. FATORES QUE ALTERAM A FARMACOCINÉTICA DA FENITOÍNA	21
5.1 Idade	21
5.2 Obesidade	21
5.3 Polimorfismo genético	22
5.4 Estados fisiopatológicos	22
6. GRUPO DE PACIENTES EM QUE O MONITORAMENTO É RECOMENDADO	23
6.2 Pacientes pediátricos com lesões cerebrais traumáticas	24
6.3 Pacientes queimados	25
6.4 Pacientes com insuficiência renal aguda, crônica e em estágio final	27
6.5 Pacientes com doença hepática	27
6.6 Pacientes com transplante hepático	28
6.7 Pacientes com polimorfismo genético CYP2C9 e CYP2C19	29
6.8 Pacientes obesos	29

6.9 Pacientes com tumor cerebral	30
7. ESTABELECIMENTO DE DOSES	31
7.1.1 Método de dosagem farmacocinético	32
7.1.2 Método de dosagem baseado na literatura	35
8. CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO	35
9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS	36
9.1 Interações medicamentosas	36
9.2 Alterações em exames laboratoriais	37
10. FASE PRÉ-ANALÍTICA	37
10.1 Tempo e coleta da amostra	38
10.1.1 Possíveis erros relacionados com o tempo e coleta da amostra	39
10.2 Armazenamento e transporte	40
11. MÉTODOS ANALÍTICOS E INTERFERÊNCIAS NA ANÁLISE	41
11.1 Imunoensaios	42
11.1.1 Imunoensaio de quimioluminescência	42
11.2 CLAE	43
11.3 CL-EM	43
11.4 Análise da fração livre de fenitoína	43
11.5 Interferências na análise	45
12. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	46
12.1 Hipoalbuminemia	47
12.2 Insuficiência renal em estágio final	48
13.1 Métodos de ajuste de dose a partir de apenas uma concentração sérica de fenitoína no estado de equilíbrio	51
13.2 Métodos de ajuste de dose a partir de duas ou mais concentrações séricas de fenitoína no estado de equilíbrio	55
14. TEMPO E FREQUÊNCIA PARA COLETA DE AMOSTRAS EM PACIENTES CRÔNICOS	59
15. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
ANEXO I - RECOMENDAÇÕES	61

1. INTRODUÇÃO

O monitoramento terapêutico (MT) de medicamentos é uma prática cada vez mais comum na rotina clínica e vem sendo utilizado desde o começo da década de 1970. O monitoramento terapêutico consiste em medir a concentração de um fármaco em uma determinada matriz biológica e realizar a interpretação adequada dos resultados através da utilização de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (DASGUPTA, 2008; GHICULESCO, 2008; KANG; LEE, 2009; PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

O MT é indicado em determinadas circunstâncias (Quadro 1), sendo realizado com base em três variáveis farmacocinéticas: absorção, *clearance* e volume de distribuição, bem como duas variáveis farmacodinâmicas: efeito máximo alcançável no tecido-alvo e sensibilidade ao fármaco (KANG; LEE, 2009).

Quadro 1 - Indicação do monitoramento terapêutico

Margem terapêutica estreita
Inexistência de um parâmetro clínico claramente definido que permita ajustes de dose
Relação imprevisível entre a dose e desfecho clínico
A dose tóxica pode levar a hospitalização, danos irreversíveis a órgãos e até mesmo a morte
Correlação entre a concentração sérica do fármaco e sua eficácia e/ou toxicidade

Fonte: KANG; LEE (2009), PATSALOS; SPENCER; BERRY (2018), ROGERS; CAVAZOS (2014)

A qualidade do monitoramento terapêutico depende da realização de certas etapas pré-estabelecidas como a administração do fármaco na dose correta, a coleta das amostras sanguíneas em tempos pré-determinados após a administração do fármaco, o transporte correto das amostras até o laboratório e o encaminhamento dos resultados para o médico e equipe multiprofissional para a realização da interpretação e ajuste de dose, caso necessário (MILONE; SHAW, 2014).

A epilepsia é um transtorno neurológico crônico que afeta pessoas de todas as idades, sendo classificada como a doença neurológica mais comum no mundo pela Organização Mundial de Saúde. A epilepsia é causada pela alteração da atividade elétrica do cérebro, resultando em uma descarga elétrica anormal pelos neurônios corticais. Mecanismos como alteração na distribuição, número, tipo e

propriedades biofísicas dos canais iônicos na membrana neuronal, modificações bioquímicas nos receptores e mudança na concentração extracelular de íons podem contribuir para a hiperexcitabilidade dos neurônios corticais. As crises epiléticas são classificadas em crises focais e crises generalizadas. As crises focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro e as crises generalizadas têm origem em algum ponto da rede neural que é capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, sendo subdividida em motoras (a principal é a tônico-clônica) e não motoras, sendo conhecidas como as clássicas crises de ausência (ELGER; SCHMIDT, 2008; FISHER et al, 2017 FLYNN; BABI, 2017; PANAYIOTOPOULOS, 2011).

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar uma melhora na qualidade de vida do paciente a partir do controle e remissão das crises. Os anticonvulsivantes são responsáveis por suprimir a hiperexcitabilidade dos neurônios corticais por um dos seguintes mecanismos: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, inibição da ação do glutamato, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A (*Synaptic vesicle protein 2A*) da vesícula sináptica (BRASIL, 2018). A fenitoína é um dos anticonvulsivantes mais utilizados no mundo e faz parte do grupo das hidantoínas, possuindo como mecanismo de ação a estabilização dos neurônios corticais, prevenindo a hiperexcitabilidade e consequentemente os disparos elétricos, além disso, participa da remoção intracelular dos íons de sódio durante o período refratário do potencial de ação (BULLOCK; MANIAS, 2013; MCNAMARA, 2014; YACUBIAN; KOCHEN, 2014).

A fenitoína é utilizada principalmente no tratamento de crises tônico-clônicas, crises focais, crises generalizadas (com exceção das crises de ausência) e na profilaxia de epilepsia pós-traumática. A fenitoína é bastante utilizada no setor de emergência hospitalar e apesar de não ser o fármaco de primeira escolha também é utilizado no tratamento de crises de arritmia cardíaca, coanalgésico no tratamento de neuralgias e como cicatrizante tecidual (FIRMINO et al, 2014; OHNMACHT et al, 2006; PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

Apesar da fenitoína ser um fármaco efetivo, de baixo custo e popular, sendo um medicamento de fácil acesso para toda a população brasileira, ela também é conhecida pela sua extensa lista de efeitos adversos (GUERREIRO, 2009), como

demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais efeitos adversos da fenitoína

Tempo/ Frequência/ Severidade	Efeitos adversos
Início do tratamento	Letargia, fadiga, incoordenação, visão turva, alta disfunção cortical, dor de cabeça e sonolência.
Tratamento crônico	Hiperplasia gengival, síndrome cerebelar, alterações na cognição, espessamento de pele, deficiência de folato e perda de peso.
Comuns	Ataxia, nistagmo, mudança comportamental, incoordenação, sedação e comprometimento cognitivo.
Graves	Síndrome de Stevens-Johnson Discrasias sanguíneas, rash cutâneo, lesões graves na pele e cardiotoxicidade.

Fonte: AGERTT et al. (2005), BARRETO; MASSABKI (2010), GULDIKEN; RÉMI; NOACHTAR (2015), BRASIL (2018), ROGERS; CAVAZOS (2014), SILVADO (2008), YAMPAYON et al. (2017).

A fosfenitoína é um pró-fármaco da fenitoína que foi desenvolvido a partir da impossibilidade do uso de fenitoína via intravenosa por consequência da sua baixa solubilidade aquosa, possuindo entre suas propriedades físico-químicas a alta solubilidade em água permitindo o seu uso intravenoso (BAUER. 2008; MEHVAR, 2001; PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

No Brasil, a RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) inclui as seguintes formas de apresentação da fenitoína: comprimido de 100 mg, solução injetável de 50 mg/mL de fenitoína sódica e suspensão oral de 20 mg/mL de fenitoína (RENAME, 2018).

A fenitoína apresenta características como farmacocinética não-linear, metabolismo saturável, variáveis fisiológicas (gênero, peso, idade, gravidez), polimorfismo genético (enzimas CYP2C9 e CYP2C19), variabilidades inter e intra individuais e estados fisiopatológicos que estão diretamente relacionados com a falta de relação entre a dose administrada e a concentração sérica da fenitoína. Devido aos fatores citados anteriormente é extremamente recomendado a realização do monitoramento terapêutico da fenitoína, se tornando imprescindível a elaboração de um protocolo para o monitoramento terapêutico hospitalar deste

fármaco visando a padronização dos procedimentos como tempo e coleta de amostras, transporte, armazenamento, estabelecimento de doses e interpretação dos resultados obtidos (BAUER, 2008; KANG; LEE, 2009; PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018; RICHENS, 1975; SHAIKH et al., 2018).

2. OBJETIVO

2.1 Geral

- Desenvolver um protocolo para o monitoramento terapêutico hospitalar da fenitoína.

2.2 Específicos

- Identificar os grupos em que o monitoramento terapêutico da fenitoína é recomendado;
- Identificar os cuidados necessários para a administração de fenitoína;
- Identificar as principais interações medicamentosas e alterações em exames laboratoriais causadas pela fenitoína;
- Identificar os possíveis erros durante o processo de coleta, armazenamento, processamento e análise da fenitoína;
- Identificar os principais fatores para realizar a interpretação do resultado do monitoramento terapêutico da fenitoína.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica constituída por consulta em artigos científicos localizados através do PUBMED/LILACS e livros. Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) e outros materiais complementares foram localizados através da plataforma GOOGLE®.

Para realizar a busca de materiais bibliográficos foram utilizadas palavras chaves, como por exemplo: *Phenytoin*; *Phenytoin therapeutic monitoring*; *Phenytoin pharmacokinetics*; *Therapeutic drug monitoring*; *Altered phenytoin pharmacokinetics*.

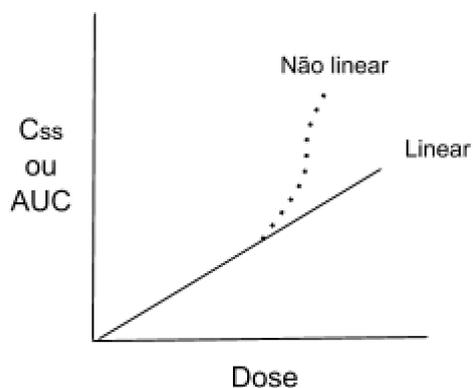
A partir das informações obtidas através da revisão bibliográfica foram elaboradas recomendações específicas para cada etapa relacionada ao monitoramento terapêutico da fenitoína e que no conjunto formam o protocolo para monitoramento terapêutico e hospitalar da fenitoína.

4. FARMACOCINÉTICA DA FENITOÍNA

4.1 Farmacocinética não linear

A fenitoína apresenta um modelo farmacocinético não linear (Figura 1), ou seja, quando as enzimas metabolizadoras estão saturadas qualquer aumento na dose resulta em um aumento desproporcional na concentração plasmática de fenitoína. O ponto de saturação do metabolismo da fenitoína pode ocorrer em concentrações terapêuticas (BERGEN, 2009; DIPIRO et al, 2010; EVANS; SCHENTAG; JUSKO, 1986).

Figura 1 - Relação entre a concentração plasmática no estado de equilíbrio (CSS) ou a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e a dose administrada:



Legenda: Farmacocinética linear (linha contínua) e farmacocinética não linear (linha tracejada).

Fonte: MEHVAR, 2001.

O modelo de Michaelis-Menten é utilizado para descrever a farmacocinética não-linear de fármacos que possuem metabolismo saturável e quando aplicado a farmacocinética clínica permite a “previsão” da concentração plasmática após sua administração (BAUER, 2008; DIPIRO et al, 2010). A equação utilizada é:

$$V_0 = \frac{V_{\max} [C]}{K_m + [C]}$$

Onde:

V_0 = Velocidade inicial de eliminação; V_{\max} = Taxa de eliminação;

K_m = Constante de Michaelis-Menten; $[C]$ = Concentração do fármaco (mol/L).

O V_{\max} representa a quantidade máxima de fármaco eliminada em um determinado período de tempo (taxa de eliminação), o K_m é a constante de Michaelis-Menten e representa a concentração provável do fármaco em que ocorre a saturação do metabolismo. O valor de K_m para a fenitoína é de 4 mg/L sendo sua margem terapêutica de 10 a 20 mg/L, demonstrando que o ponto de saturação do metabolismo da fenitoína pode ocorrer antes de alcançar as concentrações terapêuticas, resultando em uma farmacocinética não linear na maioria dos pacientes (BAUER, 2008; DIPIRO et al., 2010).

A fenitoína é um exemplo de fármaco que apresenta modelo farmacocinético misto: quando a concentração plasmática é menor que o K_m , a taxa de eliminação é linear, em outras palavras, a quantidade de fármaco eliminado aumenta proporcionalmente com o aumento da concentração plasmática. Quando a sua concentração plasmática é maior que o K_m , a taxa de eliminação tem seu valor aproximado a partir do V_{\max} e resulta na saturação do metabolismo e conseqüentemente em uma eliminação não linear (BAUER, 2008; BERGEN, 2009; DIPIRO et al, 2010; EVANS; SCHENTAG; JUSKO, 1986).

4.1.1 Tempo de meia vida e estado de equilíbrio

O tempo de meia vida e a taxa de eliminação de um fármaco são determinadas pelo seu *clearance* intrínseco e volume de distribuição, então, alterações nesses parâmetros resultam em mudanças no estado de equilíbrio do fármaco. A meia vida da fenitoína é dependente da concentração e varia de 10 a 34 horas em adultos e de 5 a 14 horas em crianças (BAUER, 2008; BURTON, 2005; MURPHY, 2017).

O estado de equilíbrio é alcançado após aproximadamente 5 tempos de meia

vida do fármaco, isso significa que a taxa de administração se iguala a taxa de eliminação enquanto a variação da concentração do fármaco se mantém constante. O estado de equilíbrio é dependente do tempo de meia vida, ou seja, quanto maior a dose administrada maior é o tempo de meia vida do fármaco e conseqüentemente o tempo necessário para alcançá-lo (BURTON, 2005; WINTER, 2009).

O intervalo necessário para alcançar o estado de equilíbrio da fenitoína é de 5 a 10 dias (BAUER, 2008; BURTON, 2005; WINTER, 2009).

4.2 Margem terapêutica ou referência

O conceito de margem terapêutica utilizado para interpretar as concentrações séricas é comumente incompreendido. Muitos profissionais que realizam a interpretação das concentrações séricas de fenitoína após a realização do monitoramento terapêutico entendem que apenas concentrações dentro dessa margem resultam na resposta clínica desejada. A margem terapêutica representa apenas uma combinação de concentrações onde é mais provável que ocorram as respostas clínicas desejadas com um baixo índice de toxicidade (BAUER, 2008; PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

Alguns autores como o PATSALOS; SPENCER e BERRY (2018) sugerem que a margem terapêutica da fenitoína seja vista como uma margem de referência definida a partir de um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável que ocorra uma resposta terapêutica e um limite superior acima da qual a toxicidade é relativamente provável de acontecer. É necessário ressaltar que a margem de referência só é válida para pacientes onde a fração livre de fenitoína se mantém constante. A margem terapêutica para a fenitoína total é de 10 a 20 mg/L e de 1 a 2 mg/L para a fenitoína livre.

4.3 Absorção e biodisponibilidade

A fenitoína administrada por via oral apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, lenta absorção e eliminação sendo recomendado a administração de uma dose a cada 24 horas. O pico plasmático da fenitoína oral ocorre de 3 a 12 horas após sua administração e quanto maior a dose maior é o tempo necessário

para alcançá-lo, quando são utilizadas formas farmacêuticas no qual o princípio ativo é um sal, como por exemplo a fenitoína sódica, é necessário utilizar o fator de conversão de sal (S) que calcula a quantidade equivalente de fenitoína que está presente no medicamento. A absorção da fenitoína oral pode estar alterada em pacientes que apresentam doenças gastrointestinais, diarreias, vômitos e nos que estão recebendo alimentação via nasoenteral.(BAUER, 2008; WINTER, 2009).

A absorção da fosfenitoína via intramuscular é lenta e errática podendo durar 5 dias ou mais. A fosfenitoína possui pH de 8,3 e alterações no seu pH resultam em cristalização e possível formação de abscessos (BAUER, 2008; WINTER 2009).

4.4 Volume de distribuição

O volume de distribuição indica a extensão da distribuição do fármaco nos tecidos e fluidos corporais. Um grande volume de distribuição indica que o fármaco se distribui extensivamente pelo corpo enquanto que um pequeno volume de distribuição indica uma distribuição limitada. A determinação do volume de distribuição é extremamente importante na farmacocinética clínica devido a sua utilização para calcular a dose inicial (BERGEN, 2009; WINTER, 2009).

Vários fatores podem alterar a capacidade de distribuição de um fármaco, incluindo diferentes características dos tecidos, estados fisiopatológicos, lipossolubilidade do fármaco, diferenças no pH e capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (BERGEN, 2009; WINTER, 2009). O volume de distribuição da fenitoína está descrito no Quadro 3.

Quadro 3 - Volume de distribuição da fenitoína

Grupo de pacientes	Volume de distribuição (L/kg)
Recém nascidos	1 - 1,2 (prematuros)
	0,8 - 0,9
Bebês	0,7 - 8,0
Crianças	0,7
Adultos	0,65 - 0,7

Fonte: KINOSIAN; KNIGHT-KLIMAS (2010), HAQ (2015), WINTER (2009).

4.5 Ligação às proteínas plasmáticas

A extensão da ligação às proteínas plasmáticas varia de acordo com a presença de outros fármacos e a concentração das proteínas plasmáticas, enquanto que as características de ligação às proteínas plasmáticas dependem das propriedades físico-químicas do fármaco. A fenitoína é um fármaco lipofílico e apresenta alta afinidade de ligação à albumina, resultando em uma alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (DIPIRO et al, 2010; WINTER, 2009).

Por ser extensivamente ligada às proteínas plasmáticas seu volume de distribuição pode estar alterado em pacientes com hipoalbuminemia. Em pacientes que apresentam hipoalbuminemia a fração livre de fenitoína se desloca do plasma para os tecidos mantendo o equilíbrio entre a concentração plasmática e os tecidos, resultando no aumento do volume aparente de distribuição (DIPIRO et al, 2010; WINTER, 2009). A taxa de ligação de fenitoína às proteínas plasmáticas está descrita no Quadro 4.

Quadro 4 - Ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas

População	Fração ligada	Fração livre
Recém nascidos	80%	20%
Bebês	85%	15%
Adultos	90-95%	5-10%
Falência renal em estágio final	80%	20%

Fonte: BAUER (2008), HAQ (2015), WINTER (2009).

A ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas pode estar alterada em pacientes que apresentam hipoalbuminemia ou diminuição da afinidade de ligação à albumina. A hipoalbuminemia é frequente em pacientes com insuficiência hepática e renal, na insuficiência renal em estágio final pode ocorrer diminuição na afinidade de ligação da fenitoína à albumina devido ao quadro de uremia. Além de exercer grande impacto na interpretação das concentrações do estado de equilíbrio alterações na concentração plasmática de albumina podem causar alterações no *clearance* e volume de distribuição (DIPIRO et al, 2010;

WINTER, 2009).

A hipoalbuminemia ocorre em vários estados fisiopatológicos (Quadro 5), podendo ser ocasionada pela diminuição da produção ou aumento da sua degradação, resultando no aumento da fração livre de fenitoína e conseqüentemente no aumento do volume de distribuição (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Quadro 5 - Estados fisiopatológicos e condições que alteram a ligação de fenitoína às proteínas plasmáticas

Hipoalbuminemia	Deslocamento por compostos endógenos	Deslocamento por compostos exógenos
Doença hepática Síndrome nefrótica Gravidez Fibrose cística Queimados Trauma Malnutrição Idosos Câncer	Hiperbilirrubinemia Icterícia Doença hepática Disfunção renal	Interações medicamentosas: Varfarina Ácido valpróico Ácido acetilsalicílico (> 2g/d) Anti-inflamatórios não esteróides com alta ligação à albumina

Fonte: EVANS; SCHENTAG; JUSKO (1986), MONTGOMERY et. al (2019).

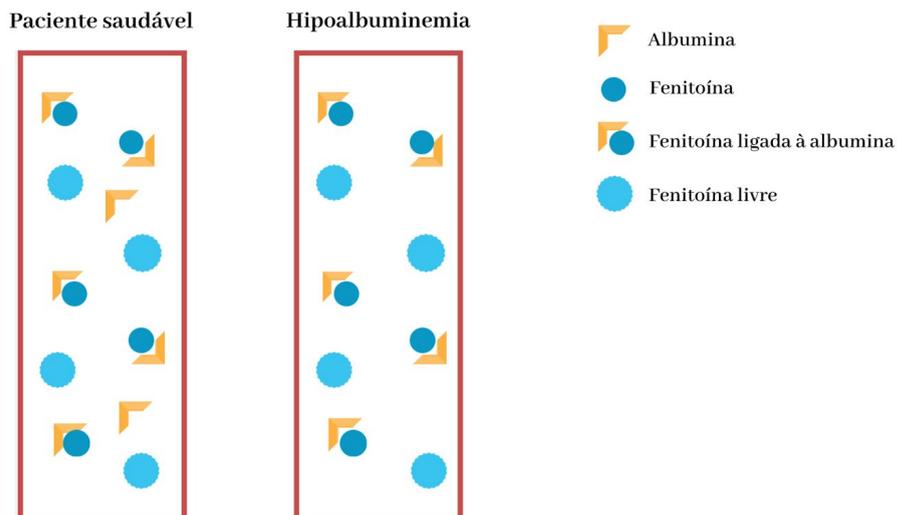
Na maioria dos pacientes saudáveis a fração livre de fenitoína é de aproximadamente 10%, porém, em pacientes que apresentam hipoalbuminemia (Figura 2) uma fração menor do fármaco se liga à albumina, resultando em um aumento da fração livre (Quadro 6). O aumento da fração livre ocasiona o aumento proporcional do *clearance* que resulta na eliminação do excesso da fração livre e conseqüentemente na diminuição da concentração total de fenitoína. Então, em pacientes que não apresentam alterações no *clearance*, a concentração da fração livre de fenitoína se encontra inalterada (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Em pacientes que apresentam hipoalbuminemia e/ou doença hepática, o aumento proporcional do *clearance* em função do aumento da fração livre não ocorre devido a disfunção hepática, fazendo com que esses pacientes estejam mais propensos a apresentar efeitos adversos como nistagmo e ataxia (DIPIRO et al, 2010; SILVA, 2014; WINTER, 2009).

A eficácia do fígado em remover os fármacos da corrente sanguínea é denominada como taxa de extração (E), demonstrando a fração do fármaco removida durante o metabolismo. A fenitoína possui baixa taxa de extração

resultando em um baixo *clearance* total (BERGEN, 2009; WINTER, 2009).

Figura 2 - Relação da ligação de fenitoína às proteínas plasmáticas em pacientes saudáveis e pacientes com hipoalbuminemia



Legenda: Devido ao aumento da fração livre de fenitoína, o *clearance* também se encontra aumentado. Com o aumento do *clearance* o excesso de fenitoína livre é eliminado, resultando na diminuição da concentração total de fenitoína. Fonte: AUTORA (2019).

Quadro 6 - Alterações dos parâmetros farmacocinéticos causados pela alteração da fração livre de fenitoína

Via IV	Fração livre	V (total)	Clearance (total)	$t_{1/2}$	C (total)	C _{ss} (total)	C _{ss} (total)	C (livre)	C _{ss} (livre)	C _{ss} (livre)
Baixo (E); Alto Vd	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Alto (E); Alto Vd	↑	↑	↔	↑	↔	↓	↑	↑	↑	↑

Legenda: (E) = taxa de extração hepática. Vd = Volume de distribuição.

Fonte: SCHMIDT; GONZALEZ; DERENDORF (2010).

4.6

de metabolização das enzimas hepáticas e diminuem o fluxo sanguíneo, consequentemente diminuindo o *clearance* da fenitoína (DIPIRO et al, 2018; WINTER, 2009).

Fisiologicamente o *clearance* é determinado a partir do fluxo sanguíneo ao órgão metabolizador e a eficácia de extração do fármaco da corrente sanguínea, é considerado o parâmetro farmacocinético mais importante devido a sua capacidade de determinar a concentração no estado de equilíbrio em relação a taxa de dosagem. As propriedades físico-químicas do fármaco determinam o grau de afinidade e quantidade em que o mesmo é eliminado pelo fígado (DIPIRO et al, 2018; WINTER, 2009).

A eficácia do fígado em remover os fármacos da corrente sanguínea é denominada como taxa de extração (E), demonstrando a fração do fármaco removida durante o metabolismo. Os fármacos são classificados em baixa e alta afinidade de extração pelo fígado, fármacos com baixa extração hepática (<20%) tendem a estar mais disponíveis na circulação sistêmica resultando em um baixo *clearance* total, já os fármacos com alta extração hepática (>80%) tendem a estar menos disponíveis na circulação sistêmica resultando em um alto *clearance* total. Fármacos com afinidade de extração entre 20% a 80% são classificados como fármacos com extração hepática intermediária (BERGEN, 2009; WINTER, 2009)

O valor da taxa de extração (E) varia entre os valores de zero a um. Os fármacos que apresentam alta taxa de extração possuem o valor de “E” próximo a um e os fármacos com baixa taxa de extração possuem o valor de “E” próximo a zero (BAUER, 2008; DIPIRO et al, 2010).

A fenitoína apresenta baixa taxa de extração hepática e extensa ligação às proteínas plasmáticas e devido a esses dois fatores o seu *clearance* hepático é expresso pela seguinte equação proposta por BAUER (2008):

$$Cl_h = F_u \times Cl_i$$

Onde:

Cl_h = *Clearance* hepático; F_u = Fração livre de fenitoína; Cl_i = *Clearance* intrínseco de fenitoína.

A partir da equação acima, é possível concluir que o aumento da fração livre de fenitoína e o aumento aparente do *clearance* hepático não significam que

ocorreu um aumento em seu metabolismo visto que para isso acontecer é necessário que o *clearance* intrínseco esteja aumentado (BERGEN, 2009; WINTER, 2009).

5. FATORES QUE ALTERAM A FARMACOCINÉTICA DA FENITOÍNA

5.1 Idade

Em idades extremas as funções dos órgãos podem estar consideravelmente reduzidas quando comparadas com adultos saudáveis (WINTER, 2009).

Em recém nascidos (principalmente prematuros), o aumento do pH gástrico causa alteração na biodisponibilidade de fármacos ácidos como a fenitoína e a capacidade de metabolização das enzimas hepáticas está diminuída, resultando no aumento do tempo de meia vida e diminuição *clearance*. Devido à hipoalbuminemia presente nesses pacientes a ligação da fenitoína a albumina está diminuída e resulta no aumento da sua fração livre (DIPIRO et al, 2010; WINTER, 2009).

Em crianças, a capacidade de metabolização das enzimas hepáticas está aumentada, resultando na diminuição do tempo de meia vida e aumento do *clearance* de fenitoína (DIPIRO et al, 2010; WINTER, 2009).

Os idosos apresentam diminuição da função hepática gerando uma diminuição no metabolismo da fenitoína resultando no aumento do tempo de meia vida (DIPIRO et al, 2010; WINTER, 2009).

5.2 Obesidade

Em pacientes obesos a quantidade de tecido adiposo é muito maior do que em pacientes não obesos. A absorção em pacientes obesos pode estar alterada devido o aumento da permeação intestinal, aceleração do tempo de esvaziamento gástrico e alteração na expressão das enzimas do CYP450 (ABERNETHY, 1985; SMIT, 2018).

A fenitoína é um fármaco altamente lipofílico e se distribui amplamente no excesso de tecido adiposo, resultando no aumento do volume de distribuição e tempo de meia vida (BLOUIN; WARREN, 1999; DIPIRO et al, 2010; SMIT, 2018).

Para estimar corretamente o volume de distribuição em pacientes obesos pode ser utilizada a seguinte equação proposta por BAUER (2008) e DASGUPTA; ALANIZ; BURGHARDT (2018):

$$V_d = 0.65 \text{ L/kg} \times [P_{\text{ideal}} + 1.33 \times (P_{\text{real}} - P_{\text{ideal}})]$$

Onde:

V_d = Volume de distribuição; P_{ideal} = Peso ideal do paciente; P_{atual} = Peso real do paciente.

5.3 Polimorfismo genético

Os pacientes que apresentam polimorfismo genético são classificados em metabolizadores rápidos e lentos. Os metabolizadores rápidos possuem maior taxa de metabolização e eliminação resultando em concentrações subterapêuticas enquanto que os metabolizadores lentos possuem menor taxa de metabolização e eliminação resultando em concentrações plasmáticas excessivas e aumento de toxicidade (DIPIRO et al, 2018).

O polimorfismo genético das isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 pode causar uma diminuição no metabolismo da fenitoína em até 30%, resultando no aumento da sua concentração sérica e em alterações na sua eficácia, tolerabilidade, segurança e tempo de ação (DAGENAIS et al, 2017; SILVADO; TERRA, 2018; ORTEGA-VÁZQUEZ et al, 2015).

5.4 Estados fisiopatológicos

- **Insuficiência renal:**

metabolismo e sim uma alteração na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. O aumento da fração livre de fenitoína pode resultar no aumento do tempo de meia vida e conseqüentemente do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio. A insuficiência renal não afeta diretamente a eliminação da fenitoína visto que sua eliminação é de apenas 2% (BAUER, 2008; BERGEN, 2009).

- **Doença hepática:** Os principais efeitos causados pelas doenças hepáticas são alterações no *clearance* total, volume de distribuição e biodisponibilidade. O fígado é o principal órgão responsável pela síntese de albumina e em pacientes com insuficiência hepática ocorre a diminuição dessa síntese. A diminuição da concentração de albumina e acúmulo de inibidores endógenos como a bilirrubina afetam a ligação da fenitoína à albumina, resultando no aumento da sua fração livre e conseqüentemente do seu volume de distribuição. O tempo de meia vida pode ou não estar alterado em pacientes com doença hepática, sendo dependente do *clearance* hepático (BAUER, 2008; SILVA, 2014; WINTER, 2009).

6. GRUPO DE PACIENTES EM QUE O MONITORAMENTO É RECOMENDADO

O monitoramento terapêutico da fenitoína é indicado em grupos específicos de pacientes devido às alterações farmacocinéticas presentes nos mesmos.

6.1 Pacientes com lesões cerebrais traumáticas

A epilepsia pós-traumática (EPTC) é uma complicação do traumatismo craniano sendo definida como um distúrbio convulsivo recorrente. A EPTC é dividida em três grupos (Quadro 7) (KHAN; BANERJEE, 2010).

Quadro 7 - Classificação da EPTC

Tipo	Tempo de início
EPTC imediata	Dentro 24 horas após a lesão
EPTC precoce	Dentro de 7 dias após lesão
EPTC tardia	Após 7 dias da ocorrência da lesão

Fonte: KHAN; BANERJEE (2010), WAT, et al.(2019)

O uso profilático da fenitoína é recomendado para EPTC precoces classificadas em moderadas e severas em casos onde o benefício supera os riscos associados ao tratamento, porém, não é recomendada sua utilização em casos de EPTC tardia como demonstra a diretriz terapêutica elaborada pela *Brain Trauma Foundation* em 2017 (CARNEY et al, 2017; WAT et al, 2019).

Após uma lesão cerebral traumática os parâmetros farmacocinéticos podem sofrer alterações como aumento da permeabilidade de fármacos através da barreira hematoencefálica, liberação de citocinas capazes de afetar a expressão das enzimas do CYP450, alteração na ligação às proteínas plasmáticas e hipotermia (KALSOTRA et al, 2003; KHAN; BANERJEE, 2010; SHORATI et al, 2007; TEASELL et al, 2007).

A taxa máxima de eliminação (V_{max}) da fenitoína se encontra aumentada durante o início do tratamento em pacientes com lesão traumática cerebral devido ao estresse metabólico do metabolismo hepático. Embora o mecanismo exato do aumento do *clearance* plasmático da fenitoína nesse grupo de pacientes não seja bem elucidado, é proposto que o estado hipermetabólico ou hiperatabólico estejam diretamente ligados a essa alteração e que o aumento da fração livre de fenitoína esteja relacionado ao quadro de hipoalbuminemia presente nesses pacientes (KALSOTRA et al, 2003; SHORATI et al, 2007; TEASELL et al, 2007).

Devido a essas alterações farmacocinéticas a concentração plasmática de fenitoína se encontra diminuída nos pacientes adultos com lesão cerebral traumática (MOJTAHEDZADEH et al, 2017).

6.2 Pacientes pediátricos com lesões cerebrais traumáticas

A lesão cerebral traumática é a principal causa de mortalidade, morbidade e incapacidade adquirida no grupo de pacientes pediátricos, sendo a EPTC uma das causas mais comuns de morbidade em pacientes pediátricos (HEMISTOCLEOUS et al, 2018; TANAKA; LITOFISKY, 2016; YOUNG et al, 2004).

Os bebês (<1 ano de idade) possuem maior risco para o desenvolvimento de EPTC independentemente da severidade do trauma. As crianças com lesão cerebral traumática, quando comparadas a adultos, possuem maior risco para o

desenvolvimento de EPTC precoce apresentando uma incidência de 20–30% comparada a 4–25% nos pacientes adultos (KHAN; BANERJEE, 2010; TANAKA; LITOFISKY, 2016).

O uso profilático de fenitoína é recomendado para prevenção de EPTC em crianças com lesão cerebral traumática severa como demonstra a diretriz terapêutica elaborada pela *Brain Trauma Foundation* em 2019 (KOCHANNEK et al, 2019).

Em pacientes pediátricos com lesão cerebral traumática a taxa máxima de eliminação (V_{max}) de fenitoína se encontra aumentada durante o início do tratamento devido ao estresse metabólico do metabolismo hepático. Embora o mecanismo exato do aumento do *clearance* plasmático da fenitoína nesse grupo de pacientes não seja bem elucidado, é proposto que o estado hipermetabólico ou hipercatabólico estejam diretamente ligados a essa alteração e que o aumento da fração livre de fenitoína esteja relacionado ao quadro de hipoalbuminemia presente nesses pacientes (KALSOTRA et al, 2003; SHORATI et al, 2007; TEASELL et al, 2007).

Devido a essas alterações farmacocinéticas a concentração plasmática de fenitoína se encontra diminuída nos pacientes pediátricos com lesão cerebral traumática (KOCHANNECK et al, 2012).

6.3 Pacientes queimados

Os danos causados por queimaduras não afetam somente os tecidos da pele mas também os sistemas e órgãos do nosso corpo, causando mudanças fisiopatológicas que são divididas em duas fases (Quadro 8) (BLANCHET et al, 2008; GRAGNANI et al, 2015; JAEHDE; SÖRGEL, 1995).

Quadro 8 - Descrição das fases patofisiológicas em pacientes queimados

Fase	Descrição	Duração
Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de líquido do sistema vascular; • Hipovolemia. 	48 horas

Hipermetabólica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do débito cardíaco e da temperatura interna; • Diminuição na produção de albumina. 	Após 48 horas
-----------------	---	---------------

Fonte: BLANCHET et al (2008), GRAGNANI et al (2015), JAEHDE; SÖRGEL (1995).

As queimaduras causam alterações nas concentrações séricas das proteínas plasmáticas e no geral, pacientes queimados apresentam uma diminuição na concentração plasmática de albumina (BLANCHET et al, 2008; JAEHDE; SÖRGEL, 1995; UDY et al, 2018). Devido a sua extensa ligação à albumina, a fração livre de fenitoína está aumentada em pacientes queimados como demonstraram no estudo Bloedow et al. (1986).

O volume de distribuição está alterado em pacientes queimados e fatores como mudança no volume extracelular e mudança na ligação às proteínas plasmáticas parecem estar diretamente ligados a essa alteração. Além disso, as queimaduras podem causar edemas intersticiais durante a fase aguda e o aumento da permeabilidade capilar faz com que a distribuição do fármaco seja mais extensa, principalmente nas áreas queimadas do corpo. O volume de distribuição aumenta proporcionalmente com o aumento da fração livre de fenitoína, se apresentando aumentado em pacientes queimados (BLANCHET et al, 2008; JAEHDE; SÖRGEL, 1995; UDY et al, 2018).

Em relação ao metabolismo hepático, as queimaduras podem induzir a disfunção hepática a partir da diminuição do potencial de atividade enzimática do CYP450. O *clearance* total da fenitoína está aumentado em pacientes queimados, supõe-se que esse aumento é devido à presença de vias adicionais de eliminação, sendo possível que uma fração considerável da dose administrada seja eliminada pela área da superfície queimada. Devido às alterações farmacocinéticas em pacientes queimados foi observado que a concentração sérica total de fenitoína está diminuída nestes pacientes (BLANCHET et al, 2008; GRAGNANI et al, 2015; JAEHDE; SÖRGEL, 1995; UDY et al, 2018).

6.4 Pacientes com insuficiência renal aguda, crônica e em estágio final

Na insuficiência renal crônica pode ocorrer aumento no volume extracelular (edema, ascite) devido à redução da filtração glomerular. A albuminúria e acidose metabólica resultam na diminuição dos níveis séricos de albumina e da afinidade de ligação da fenitoína devido a mudanças conformacionais e competição pelo sítio de ligação, resultando num aumento da fração livre de fenitoína. O aumento da fração livre de fenitoína causa o aumento do volume de distribuição e pode resultar na diminuição da concentração plasmática total de fenitoína em pacientes com função hepática normal. Devido a lipofilicidade da fenitoína e seu metabolismo majoritariamente hepático (95%) sua eliminação é pouco afetada em pacientes com insuficiência renal (ASCONAPÉ, 2014; LACERDA, 2008; VERBEECK; MUSUAMBA, 2009).

A diálise é recomendada em pacientes com insuficiência renal em estágio final e pode modificar os parâmetros farmacocinéticos ou resultar na remoção do fármaco do organismo. A capacidade de dialisabilidade de um fármaco depende de diversos fatores como ligação a proteínas plasmáticas, peso molecular, concentração plasmática, fluxo sanguíneo, hematócrito e eficiência do dialisador (LACERDA, 2008; MABUCHI; NAKAHASHI, 1998).

Devido às características da fenitoína como extensa ligação às proteínas plasmáticas e pouca solubilidade em água, a hemodiálise possui pouco impacto sobre a fenitoína. Devido a remoção insignificante de fenitoína pela hemodiálise, na maioria dos casos não é necessário a administração de doses suplementares de fenitoína em pacientes que realizaram o procedimento (ASCONAPÉ, 2014; OLSEN; BENNET; PORTER, 1975; SORIANO; TESORO; KANE, 2017).

6.5 Pacientes com doença hepática

Na presença de doença hepática crônica o paciente pode apresentar hipoalbuminemia e diminuição no nível e atividade das enzimas do CYP450. A hipoalbuminemia é um distúrbio bastante prevalente em pacientes críticos e acredita-se que a diminuição da síntese e o aumento do catabolismo da albumina

são responsáveis por este quadro em pacientes com doença hepática (LEVITT; LEVITT, 2016).

Em pacientes que apresentam doença hepática aguda ocorre a diminuição do fluxo sanguíneo, da ligação às proteínas plasmáticas, do metabolismo hepático e pode ocorrer falência renal devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos. Em pacientes que apresentam doença hepática crônica ocorre a diminuição do metabolismo devido a diminuição da atividade enzimática, hipoalbuminemia e aumento do volume de distribuição (USLA; ATKINSON, 2007).

O *clearance* da fenitoína se encontra diminuído em pacientes com doença hepática devido a diminuição da atividade enzimática. Devido a diminuição do *clearance*, não é possível eliminar o excesso de fenitoína livre, resultando em maior incidência de efeitos adversos e tóxicos (MCLEAN; MORGAN, 1999; RODIGHIERO, 1999; USLA; ATKINSON, 2007).

Devido às características da fenitoína como extensa ligação às proteínas plasmáticas e eliminação majoritária pelo fígado e suas alterações farmacocinéticas em pacientes com doença hepática como diminuição do *clearance*, aumento da fração livre e aumento do volume de distribuição a sua utilização nestes pacientes só é recomendada em determinados casos devido ao alto risco de apresentar efeitos adversos e quadros de intoxicação (AHMED; SIDDIQI, 2006; VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2017).

6.6 Pacientes com transplante hepático

Em pacientes transplantados a incidência de complicações do sistema nervoso central varia de 10% a 42%. As convulsões são a segunda complicação mais comum nesses pacientes ocorrem devido ao efeito neurotóxico dos imunossupressores, infecções do sistema neurológico, síndrome de encefalopatia e discrasias metabólicas. Pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipomagnesemia e hipocalcemia apresentam maior suscetibilidade às convulsões (ADAMS et al, 1987; PLOTOGEA, 2019; SHEPARD; LOUIS, 2012).

A fenitoína é o fármaco mais utilizado para tratar convulsões em pacientes transplantados. Além da sua capacidade de diminuir as convulsões, a fenitoína é utilizada em pacientes que possuem níveis tóxicos de tacrolimus e ciclosporina

devido a sua capacidade de induzir a enzima CYP3A4, responsável por metabolizar esses imunossupressores, fazendo com que a concentração sérica deles seja diminuída (ANTZ et al, 2013; SHEPARD; LOUIS, 2012; ZHANG et al, 2016).

O monitoramento terapêutico deve ser realizado frequentemente em pacientes que realizam o uso concomitante de tacrolimus, ciclosporina ou sirolimus e fenitoína, visando evitar falha terapêutica e possível rejeição do órgão (BC TRANSPLANT, 2019; FREEMAN et al, 1984; KRISHNAN; MURRAY, 2003).

6.7 Pacientes com polimorfismo genético CYP2C9 e CYP2C19

A fenitoína é metabolizada majoritariamente no fígado (95%) pelas enzimas CYP2C9 e CYP2C19 responsáveis por 90% e 10% do metabolismo, respectivamente (DAGENAIS et al, 2017; SILVADO; TERRA, 2018).

O polimorfismo genético da CYP2C9 é prevalente nas populações de etnia africana, americana, indiana, japonesa e brasileira. O aumento do risco de neurotoxicidade e suscetibilidade de efeitos adversos estão presentes em pacientes que apresentam polimorfismo de genético das enzimas CYP2C9 e CYP2C19 devido à diminuição no tempo e taxa de metabolização da fenitoína (FRANCO; PERUCCA, 2015; SILVADO; TERRA, 2018).

Pacientes com polimorfismo da CYP2C19 não apresentam alterações clinicamente relevantes devido a sua baixa participação no metabolismo da fenitoína (10%), sendo relevante apenas em casos onde o paciente também possui polimorfismo da CYP2C9. Apesar da importância clínica do polimorfismo genético das isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 em pacientes que realizam o tratamento com a fenitoína, a genotipagem possui como principal limitação o alto custo, se tornando inviável na rotina hospitalar (FRANCO; PERUCCA, 2015; SILVADO; TERRA, 2018).

6.8 Pacientes obesos

A fenitoína é um fármaco bastante utilizado no tratamento de pacientes epiléticos e obesos devido a sua eficácia. Alguns anticonvulsivantes como a carbamazepina são responsáveis por ocasionar ganho de peso enquanto que

anticonvulsivantes como o topiramato são responsáveis por ocasionar perda de peso. A fenitoína é bastante utilizada e recomendada para pacientes obesos devido a sua capacidade de não causar alteração no peso dos pacientes (BEN-MENACHEM, 2007).

O *clearance* da fenitoína está diretamente correlacionado com o peso e o volume de distribuição do paciente, estando aumentado em pacientes obesos devido ao aumento desses dois parâmetros. O tempo de meia vida da fenitoína é significativamente maior em pacientes obesos devido ao aumento do volume de distribuição. O volume de distribuição está diretamente relacionado com o IMC (índice de massa corporal) do paciente e devido a alta lipofilicidade e conseqüentemente sua alta capacidade de se distribuir no tecido adiposo o volume de distribuição da fenitoína se encontra aumentado nesses pacientes (ABERNETHY, 1985; BAERDEMAEKER; MORTIER; STRUYS, 2004; CLARK et al, 2016; GHOBADI et al, 2011; MONTGOMERY et al, 2019).

O aumento no volume de distribuição em pacientes obesos não está relacionado com alterações na ligação às proteínas plasmáticas uma vez que não há alterações nos níveis de fração livre da fenitoína quando comparados com pacientes não obesos. Devido às alterações farmacocinéticas como aumento do volume de distribuição, *clearance* e tempo de meia vida, pacientes obesos que realizam tratamento com fenitoína necessitam de ajuste de dose (ARRAS; LEGG, 2017; BAERDEMAEKER; MORTIER; STRUYS, 2004; GHOBADI et al, 2011).

6.9 Pacientes com tumor cerebral

A convulsão é um dos principais sintomas em pacientes com tumor cerebral, com uma incidência de aproximadamente 30%. A frequência das convulsões em pacientes com tumores cerebrais depende do local do tumor, por exemplo, pacientes com glioblastoma alocado no lobo temporal apresentam maior frequência de convulsões (ENGLLOT; CHANG; VECHT, 2016; KERET et al, 2017; KNUDSEN-BAAS et al, 2016).

Na maioria dos pacientes com tumor cerebral a neurocirurgia é necessária para realizar o dessecamento do tumor e conseqüentemente aumentar a sobrevida do paciente e a fenitoína é o fármaco mais utilizado para a profilaxia de convulsões

pós operatórias. Apesar de ser o fármaco de primeira linha, a fenitoína apresenta alta frequência de efeitos adversos e interações medicamentosas, sendo capaz de modificar ou ter o seu metabolismo modificado por fármacos quimioterápicos e corticoides, podendo resultar na diminuição da eficácia ou aumento de toxicidade gerando uma diminuição na sobrevida do paciente (GEFROH-GRIMES; GIDAL, 2015; KALE, 2018; MERRELL et al, 2010; OLIVEIRA et al, 2014; SAYEGH et al, 2014).

Devido aos fatores citados anteriormente, a fenitoína deve ser utilizada com muita cautela em pacientes com tumor cerebral e o monitoramento terapêutico deve ser realizado com frequência para evitar danos a saúde do paciente (KALE, 2018; SAYEGH et al, 2014; MERRELL et al, 2010; OLIVEIRA et al, 2014).

Recomendação 1: *Devido às alterações farmacocinéticas presentes nos pacientes com lesão cerebral traumática (adultos e pediátricos), queimados, insuficiência renal, doença hepática, transplantados, obesos e tumor cerebral a realização do monitoramento terapêutico é extremamente recomendada visando a segurança, eficácia e otimização do tratamento destes pacientes.*

7. ESTABELECIMENTO DE DOSES

Diversos métodos estão disponíveis para estabelecer o início do tratamento terapêutico com a fenitoína. O método de dosagem farmacocinética é o mais flexível dentre esses métodos pois permite a individualização da concentração sérica desejada e os parâmetros farmacocinéticos podem ser personalizados para demonstrar estados e condições fisiopatológicas presentes no paciente. No entanto, os valores específicos para a variação da farmacocinética de Michaelis-Menten não são conhecidos para a maioria das condições e estados fisiopatológicos e esses valores podem variar de 10 a 15 vezes em cada paciente (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

O método de dosagem baseado na literatura é comumente utilizado para prescrever as doses iniciais de fenitoína. As doses recomendadas são baseadas naquelas que geralmente produzem concentrações do estado de equilíbrio na

extremidade inferior da faixa terapêutica, embora exista uma grande variação nas concentrações reais para cada paciente (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

7.1.1 Método de dosagem farmacocinético

O objetivo da dosagem inicial é calcular a melhor dose possível para o paciente considerando as condições e estados fisiopatológicos presentes que influenciam na farmacocinética da fenitoína. A melhor maneira de atingir esse objetivo é utilizar parâmetros médios medidos em outros pacientes com perfil semelhante de estado e condição fisiopatológica como estimativas de constantes farmacocinéticas para o paciente atualmente em tratamento com a fenitoína (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

O monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas de fenitoína, incluindo o monitoramento da fração livre em pacientes que possuem hipoalbuminemia, é um componente muito importante para o tratamento (BAUER, 2008; BURTON, 2005; WINTER, 2009).

Se o paciente possui disfunção hepática as doses de manutenção calculadas utilizando o método de dosagem farmacocinética devem ser diminuídas de 25-50% dependendo de quão agressivo for o tratamento necessário (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

- **Estimativa dos parâmetros de Michaelis-Menten**

Os valores de V_{max} e K_m utilizados no método de dosagem farmacocinética estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 9 - Estimativa de V

Grupo de pacientes	V_{max}	K_m
Adultos sem alteração hepática e renal	7 mg/kg/dia	4 µg/mL
Crianças (6 meses a 6 anos)	12 mg/kg/dia	6 µg/mL
Crianças (7 - 16 anos)	9 mg/kg/dia	6 µg/mL

Fonte: BAUER (2008), BURTON (2005), WINTER (2009).

- **Estimativa do volume de distribuição (V_d)**

O volume de distribuição estimado para pacientes que apresentam ligação normal as proteínas plasmáticas é de 0,7 L/kg para adultos:

$$V_d = 0,7 \times P_{\text{real do paciente}}$$

Para pacientes obesos ou 30% acima do seu peso ideal, o volume de distribuição deve ser estimado através da seguinte equação proposta por BAUER, (2008) e WINTER (2009):

$$V_d = 0,7 \text{ L/kg} \times [P_{\text{ideal}} + 1,33 \times (P_{\text{real}} - P_{\text{ideal}})]$$

Onde:

V_d = Volume de distribuição em L/kg; P_{ideal} = Peso ideal do paciente;

P_{real} = Peso real do paciente em Kg

- **Dose de ataque**

A dose de ataque é calculada pela seguinte equação proposta por BAUER (2008):

$$DA = C_{ss} \times V_d$$

Onde:

DA = Dose de ataque; C_{ss} = Concentração sérica desejada em mg/L;

V_d = Volume de distribuição do paciente

Exemplo

$$DA = C_{ss} \times V_d$$

- **Dose de manutenção**

Quando administrada por via intravenosa ou oral, a fenitoína segue o modelo farmacocinético de um compartimento. A equação de Michaelis-Menten que calcula a concentração média de fenitoína no estado de equilíbrio permite o cálculo da dose de manutenção (BAUER, 2008):

$$DM = \frac{V_{max} \times C_{ss}}{S \times (K_m + C_{ss})}$$

Onde:

DM = Dose de manutenção; V_{max} = Taxa máxima de eliminação;
 C_{ss} = Concentração de fenitoína no estado de equilíbrio; S = Fator de conversão de sal; K_m = Constante de Michaelis-Menten

Exemplo (BAUER, 2008):

$$DM = \frac{V_{max} \times C_{ss}}{S \times (K_m + C_{ss})}$$

$$DM = 525 \text{ mg/dia} \times 12 \text{ mg/L} / 0,92 \times (4 \text{ mg/L} + 12 \text{ mg/L})$$

Dm = 428 mg/dia, arredondado para 400 mg/dia de fenitoína sódica.

7.1.2 Método de dosagem baseado na literatura

Devido a grande variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos da fenitoína, muitos médicos acreditam que seja necessário o uso de doses padrão de fenitoína para diversas situações. As doses padrão de fenitoína recomendadas pelo método de dosagem baseado na literatura (Quadro 10) foram calculadas a partir do método de dosagem farmacocinética utilizando parâmetros médios populacionais (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Quadro 10 - Recomendações bibliográficas de dose

Dose de ataque	
Idade	Dose
Recém nascidos e bebês (< 1 ano)	15 - 20 mg/kg/dia
Crianças (1- < 12 anos)	15-18 mg/kg/dia
Adolescentes, adultos e idosos	15-18 mg/kg/dia
Dose de manutenção	
Recém nascidos < 4 semanas	3-5 mg/kg/dia
Bebês (4 semanas - 1 ano)	4-8 mg/kg/dia
Crianças 1 < 12 anos	4-10 mg/kg/dia
Adolescentes 12-<18 anos	4-8 mg/kg/dia
Adultos e idosos > 18	4 - 6 mg/kg/dia

Fonte: BAUER (2008), BURTON (2005), WINTER (2009).

Recomendação 2:

A fenitoína é um inotrópico negativo e quando administrada via intravenosa pode resultar em hipotensão, bradicardia, alteração da coagulação, exantema eritematoso maculopapular e necrose tecidual. A fenitoína deve ser administrada lentamente, não excedendo 50 mg/min em adultos e 1-3 mg/kg/min em recém nascidos e crianças (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

A dose de fosfenitoína é calculada em função do fator de conversão do sal (S) e quando for prescrita, preparada e administrada deve ser observada com cautela para evitar qualquer erro. A fosfenitoína é administrada via intravenosa ou intramuscular, não excedendo 150 mg/min (BAUER, 2008).

A via intramuscular (IM) não é recomendada por apresentar absorção errática, lenta, dolorosa e por causar danos ao músculo. A administração pela via IM é errática devido à precipitação da fosfenitoína e conseqüentemente formação de cristais que podem resultar em abscessos. A administração via subcutânea não é recomendada devido ao alto risco de causar danos ao tecido (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Em pacientes que recebem alimentação via tubo nasogástrico a biodisponibilidade de fenitoína pode estar diminuída devido a sua capacidade de aderir ao polivinilclorido (PVC) presente no tubo. Além disso, a administração de fenitoína concomitantemente com alimentos pode resultar na diminuição da sua biodisponibilidade devido a interações. É recomendado que seja realizado a limpeza do tubo nasogástrico e que não ocorra a administração de nenhum componente no período de 1 hora antes e depois da administração de fenitoína (HAQ, 2015; KINOSIAN; KNIGHT-KLIMAS (2010).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS

9.1 Interações medicamentosas

O metabolismo da fenitoína pode ser alterado por diversos fármacos (Quadro 11). Os fármacos responsáveis por induzir as enzimas CYP2C9 e/ou CYP2C19 resultam no aumento do metabolismo da fenitoína e conseqüentemente na diminuição da sua concentração sérica. Além da indução, o metabolismo da

fenitoína pode sofrer inibição por alguns fármacos, resultando no aumento das concentrações de fenitoína e aumento de efeitos adversos e toxicidade (BAUER, 2008; BURTON, 2005; HOLFORD, 2010; WINTER, 2009).

Quadro 11 - Interações medicamentosas da fenitoína

Tipo de interação	Medicamentos
Indução do metabolismo da fenitoína (CYP2C19 e CYP2C9)	acetazolomida, ácido valpróico, carbamazepina, carboplatina, cisplatina, clobazam, fenobarbital, metsuximida e rifampicina
Inibição do metabolismo da fenitoína (CYP2C19 e CYP2C9)	ácido tielínico, alopurinol, amiodarona, cimetidina, cloranfenicol, dicumarol, diltiazem, dissulfiram, fenilbutazona, itraconazol, nifedipino e omeprazol

Fonte: BAUER (2008), HOLFORD (2010), ROGERS; CAVAZOS (2014), WINTER (2009).

9.2 Alterações em exames laboratoriais

A fenitoína é um indutor enzimático responsável por induzir uma elevação assintomática da concentração de GGT (gama-glutamil transpeptidase) na maioria dos pacientes com doença hepática. Podendo também aumentar as concentrações da ALP (fosfatase alcalina), AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) (AHMED; SIDDIQI, 2006; RESENDE; VIANA; VIDIGAL, 2009; VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2010).

10. FASE PRÉ-ANALÍTICA

A principal fonte de erro em análises laboratoriais ocorre na fase pré-analítica, sendo importante identificar os procedimentos e os pontos passíveis de interferências que podem acarretar em alterações significativas no resultado da análise. Dentre os fatores pré-analíticos que afetam diretamente o resultado da análise podemos citar o tempo da coleta da amostra, o recipiente onde a amostra é coletada, o tempo para o processamento da amostra e o armazenamento (DASGUPTA, 2008).

Todos os procedimentos de transporte, armazenamento e processamento das amostras devem estar protocolados e devidamente armazenados (SILVA, 2014).

10.1 Tempo e coleta da amostra

O tempo de coleta da amostra depende tanto da situação clínica do paciente quanto da via de administração (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Doses de ataque tendem a aumentar o tempo de meia vida do fármaco devido a alta concentração administrada, sendo capaz de alcançar concentrações séricas similares a do estado de equilíbrio. Quando uma dose de ataque de fenitoína sódica ou fosfenitoína é administrada via intravenosa, a amostra pode ser coletada a partir de 2 horas do término da infusão. Quando uma dose de ataque de fenitoína é administrada via oral, devido a sua lenta absorção, a amostra deve ser coletada cerca de 24 horas após a administração (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Pacientes que estão no início do tratamento ou que sofreram alterações na via de administração, dose de manutenção, forma farmacêutica ou adição de outros fármacos, devem ter as concentrações séricas de fenitoína monitoradas. As amostras devem ser coletadas no período de 5 a 10 dias após o início do tratamento ou das alterações, cerca de 30-60 minutos antes da administração da próxima dose. Quando o paciente apresenta sinais e sintomas de intoxicação a amostra pode ser coletada antes da fenitoína alcançar o estado de equilíbrio, sendo coletada de 30-60 minutos antes da administração da próxima dose (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Quadro 12 - Tempo de coleta para amostra de fenitoína

Tipo de dose	Via de administração	Tempo de coleta sugerido
Dose de ataque	IV	Após 2 horas do fim da infusão
Dose de ataque	Oral	Após 24 horas da administração
Dose de manutenção	IV, Oral	Após 5-10 dias do início do tratamento, de 30-60 minutos antes da administração da próxima dose
Dose de manutenção*	IV, Oral	De 30 a 60 minutos antes da próxima dose

*Dose de manutenção = Em pacientes que apresentem sinais e/ou sintomas de intoxicação a coleta da amostra pode ser realizada antes do estado de equilíbrio, e, se possível coletada durante o aparecimento desses sinais e sintomas. Fonte: BAUER (2008), BURTON (2005).

10.1.1 Possíveis erros relacionados com o tempo e coleta da amostra

Os erros relacionados ao tempo e coleta da amostra são frequentes e podem levar à invalidação dos resultados (DIPIRO et al, 2010).

A coleta da amostra logo após a administração da fosfenitoína resulta na estimativa incorreta da concentração sérica de fenitoína visto que as etapas de hidrólise e distribuição da fosfenitoína duram cerca de 30-60 minutos e por isso a amostra deve ser coletada no mínimo 2 horas após o fim da infusão. Quando a amostra é coletada antes do término dessas etapas a fosfenitoína continua a se hidrolisar e se distribuir na amostra com o decorrer do tempo, resultando no aumento da concentração de fenitoína e diminuição da concentração de fosfenitoína, não refletindo a verdadeira concentração sérica do paciente (DIPIRO et al, 2010; PUBCHEM, 2019).

Recomendação 3: É importante seguir os tempos de coleta sugeridos neste protocolo para evitar erros na interpretação da concentração sérica de fenitoína.

Quando a amostra é coletada e colocada diretamente para centrifugar apenas as células sanguíneas serão separadas da fase fluida do sangue, resultando na separação do plasma ao invés do soro. Esse procedimento causa erros na interpretação final da fenitoína visto que é necessário determinar a concentração sérica e não a plasmática (ANDRIOLO, 2009; ANVISA, 2015; RESENDE; VIANA; VIDIGAL, 2009).

Recomendação 4: *É necessário esperar no mínimo 30 minutos após a coleta da amostra para assegurar que ela está totalmente coagulada e que o processo de centrifugação irá separar a parte desejada (soro).*

A coleta da amostra de fenitoína deve ser realizada com tubo de separação de soro que possui uma barreira separadora que pode ser constituída de diversos materiais que podem causar a adsorção ou absorção de fármacos, variando de acordo com a sua capacidade hidrofílica, tipo de material utilizado na barreira separadora, tempo de contato com o tubo e o volume da amostra (ANDRIOLO, 2009; ANVISA, 2015; RESENDE; VIANA; VIDIGAL, 2009).

Foi demonstrado uma diminuição de 6 a 64% nas concentrações séricas de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina quando coletadas em tubos de Vacutainer®. Além disso, a absorção ou adsorção são preocupantes em amostras que apresentam pequeno volume (pacientes pediátricos) ou quando precisam ser armazenadas por muito tempo (ANDRIOLO, 2009; ANVISA, 2015; RESENDE; VIANA; VIDIGAL, 2009).

Recomendação 5:

deverá ser encaminhada para o setor de processamento. A amostra sempre deve ser acondicionada em maletas térmicas que ofereçam garantia de biossegurança e sua integridade durante todo o processo de transporte, a fim de que se tenha precisão nos resultados obtidos prevenindo o vazamento da amostra, choque e variações de pressão (ANDRIOLO, 2009; ANVISA, 2015; RESENDE; VIANA; VIDIGAL, 2009).

Recomendação 7:

foram bastante utilizados na rotina laboratorial, porém, com o avanço da tecnologia e a comercialização de kits para imunoenaios este método se tornou o mais utilizado na rotina devido a sua rapidez e custo acessível (BAUER, 2008; DIPIRO et al, 2010; SILVA, 2014).

11.1 Imunoensaios

Os imunoenaios são bastante utilizados devido a sua rapidez, simplicidade de execução, disponibilidade de instrumentação analítica e baixo custo. A especificidade dos imunoenaios é baixa e pode resultar em reação cruzada com compostos similares a fenitoína ou substâncias interferentes (DASGUPTA, 2008).

O imunoensaio se baseia na detecção do analito através da formação de complexos com moléculas específicas sendo na maioria das vezes anticorpos específicos do analito que podem ocorrer através de reações diretas, indiretas ou competitivas (DASGUPTA, 2008).

11.1.1 Imunoensaio de quimioluminescência

A quimioluminescência se baseia na determinação da concentração do analito de acordo com a intensidade da luminescência emitida através da reação química entre o analito e o anticorpo marcado com substância química (AZIM et al, 2018).

A alta sensibilidade de detecção, rapidez e automação da quimioluminescência faz com que ela seja um dos métodos mais utilizados na rotina clínica do monitoramento terapêutico da fenitoína, no entanto, a análise pode sofrer interferências. Por ser um procedimento automatizado, o equipamento é capaz de emitir alertas ("*flags*") que informam quando a análise sofre interferências sendo essa uma das vantagens desse método (AZIM et al, 2018; DASGUPTA, 2008).

11.2 CLAE

A CLAE é um método físico de separação na qual misturas complexas são fracionadas pela sua distribuição em duas fases: uma móvel e outra fixa. A CLAE possui alta sensibilidade de detecção e especificidade, tempo de análise curto,

alta resolução e versatilidade, porém, também pode sofrer interferências (COLLINS, 1983; DASGUPTA, 2008).

Recomendação 9:

Além da ultrafiltração, a fração livre de fenitoína pode ser separada pelo processo de diálise de equilíbrio que consiste na separação do soro do paciente por uma membrana semi-permeável onde apenas a fração livre de fenitoína consegue se difundir através da membrana. O procedimento de diálise de equilíbrio apresenta longo tempo de duração, necessita de um grande volume de amostra e as membranas necessárias para separar a fração livre de fenitoína apresentam alto custo (HONG; CHOI; KIM, 2009; MCMILLIN; JUENKE; DASGUPTA, 2005).

Apesar do longo tempo de duração e alto custo das membranas, uma vantagem da diálise de equilíbrio é que a análise pode ser realizada em temperatura ambiente ou a 37°C enquanto que o processo de ultrafiltração precisa ser realizado a 15°C. A ultrafiltração deve ser realizada a 15°C visto que o aumento da temperatura diminui a capacidade de ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas e causa um aumento da fração livre resultando em alterações do resultado (SORIANO; TESORO; KANE, 2017; RATNARAJ; GOLDBERG; HJELM, 1990).

O doseamento da fração livre de fenitoína só apresenta relevância clínica em pacientes que apresentam hipoalbuminemia ou doença hepática e apesar de ser altamente recomendado, poucos laboratórios realizam esse procedimento devido ao alto custo, longo tempo de duração do ensaio, temperatura específica e necessidade de capacitação de recursos humanos (WU; LIM, 2013).

Na rotina clínica o procedimento mais utilizado é o de determinação de fenitoína total onde a fração livre de fenitoína é determinada utilizando os valores da concentração de fenitoína total a partir da equação de Shane-Tozer (Ver item 12.1) (BAUER, 2008; WINTER, 2009; WU; LIM, 2013).

11.5 Interferências na análise

Os imunoenaios sofrem diversas interferências podendo ocasionar resultados falso positivos ou falso negativos. As interferências podem ocorrer devido a compostos endógenos, fármacos, metabólitos provenientes de fármacos ou outros fatores exógenos (DIPIRO et al, 2010; SILVA, 2014).

Altas concentrações séricas de componentes endógenos como bilirrubina (icterícia), hemoglobina (hemólise), triglicerídeos e proteínas podem causar interferência nos imunoenaios devido às suas propriedades ópticas, fluorescentes e quimioluminescentes. A bilirrubina interfere nas propriedades de absorção e fluorescência, a hemoglobina interfere nas propriedades de absorção, fluorescência e quimioluminescência e os triglicerídeos interferem na turbidez da amostra (DASGUPTA; PRADIP, 2010; DIPIRO et al, 2010; SILVA, 2014).

Quando o imunoenasiao é realizado em pacientes urêmicos a concentração sérica do metabólito da fenitoína, 5-p-hidroxifenil 5-fenildantoína (HPPH), está aumentada e é responsável pelo aumento significativo dos níveis de fenitoína resultantes da reação cruzada. Quando as paraproteínas, produzidas pelas células plasmáticas, estão presentes em alta concentração na amostra pode resultar em precipitação durante as etapas de imunorreação e ocasionar resultados falso positivos. Se o equipamento emitir “*flags*” ou o resultado for “suspeito” a análise da amostra deve ser realizada novamente a partir do procedimento de remoção do agente interferente ou utilização de métodos mais específicos como LC-MS ou HPLC (DASGUPTA; PRADIP, 2010; DIPIRO et al, 2010; SILVA, 2014).

Recomendação 11:

Recomendação 12:

$$C_{\text{normal}} = \frac{C_{\text{observada}}}{(Y \times \text{Alb} + 0,1)}$$

Onde:

C_{normal} = Concentração total de fenitoína normalizada em $\mu\text{g/mL}$.

$C_{\text{observada}}$ = Concentração total de fenitoína observada no paciente em $\mu\text{g/mL}$.

Y = É uma constante equivalente a 0,2 se a análise de albumina foi realizada a 37°C ou 0,25 se foi realizada a 25°C .

Alb = Concentração de albumina do paciente em g/dL .

Essa equação assume que a concentração da fração livre de fenitoína é de 0,1 $\mu\text{g/mL}$, sendo utilizada a seguinte equação proposta por BAUER (2008) para estimar a fração livre do paciente:

$$C_{\text{livre}} = 0,1 \times C_{\text{normal}}$$

Onde:

C_{livre} = Concentração de fração livre de fenitoína em $\mu\text{g/mL}$

C_{normal} = Concentração normalizada do paciente em $\mu\text{g/mL}$

Exemplo

$$C_{\text{normal}} = \frac{C_{\text{observada}}}{(0,25 \times \text{Alb} + 0,1)}$$

$$C_{\text{normal}} = \frac{7,5 \text{ mcg/mL}}{(0,25 \times 2,2 \text{ g/dL} + 0,1)}$$

12.2 Insuficiência renal em estágio final

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas e em pacientes que apresentam insuficiência renal em estágio final essa ligação está prejudicada devido ao quadro de uremia, resultando no aumento da fração livre de fenitoína (DIPIRO et al, 2010; BAUER, 2008). A concentração total de fenitoína deve ser ajustada pela equação (BAUER, 2008):

$$C_{\text{normal}} = \frac{C_{\text{observada}}}{(Y \times \text{Alb} + 0,1)}$$

Onde:

C_{normal} = Concentração total de fenitoína normalizada em $\mu\text{g/mL}$.

$C_{\text{observada}}$ = Concentração total de fenitoína observada no paciente em $\mu\text{g/mL}$.

Y = É uma constante equivalente a 0,1.

Alb = Concentração de albumina do paciente em g/dL .

Essa equação assume que a concentração da fração livre de fenitoína é de 0,1 $\mu\text{g/mL}$, sendo utilizada a seguinte equação para estimar a fração livre do paciente (BAUER, 2008):

$$C_{\text{livre}} = 0,1 \times C_{\text{normal}}$$

Onde:

C_{livre} = Concentração de fração livre de fenitoína em $\mu\text{g/mL}$

C_{normal} = Concentração normalizada do paciente em $\mu\text{g/mL}$

Exemplo

$$C_{\text{normal}} = \frac{C_{\text{observada}}}{(0,1 \times \text{Alb} + 0,1)}$$

$$C_{\text{normal}} = \frac{7,5 \text{ mcg/mL}}{(0,1 \times 2,2 \text{ g/dL} + 0,1)}$$

$$C_{\text{normal}} = 23,4 \mu\text{g/mL}$$

2. Ajuste da concentração livre de fenitoína

$$C_{\text{livre}} = 0,1 \times C_{\text{normal}}$$

$$C_{\text{livre}} = 0,1 \times 23,4 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{\text{livre}} = 2,3 \mu\text{g/mL}$$

Como o valor da fração livre de fenitoína foi de 2,3 $\mu\text{g/mL}$ é provável que o paciente possua uma fração livre de fenitoína acima da faixa terapêutica. Se possível, esse valor deve ser confirmado pelo monitoramento terapêutico da fração livre de fenitoína.

Recomendação 13:

Concentrações	Fatores contribuintes	Resposta farmacodinâmica	Recomendações
Subterapêuticos (< 10	<ul style="list-style-type: none"> • Adesão ao tratamento • Coleta de amostra na hora errada • Dose insuficiente • Interação medicamentosa 	Ruim	Se a adesão e o tempo de coleta da amostra estiverem satisfatórios deve ser realizado o aumento de dose e coletar uma nova amostra
		Boa	Continuar com a dose atual
Dentro da margem terapêutica (10-20	-	Ruim	Se a adesão e o tempo de coleta da amostra estiverem satisfatórios deve ser realizado o aumento de dose e coletar uma nova amostra
		Boa	Continuar com a dose atual
Potencial intoxicação/ Intoxicação (> 20	<ul style="list-style-type: none"> • Superdosagem • Possível interação medicamentosa • Doença / fatores subjacentes 	Efeitos tóxicos: Hipotensão Sedação excessiva Depressão respiratória	Realizar o ajuste de dose corretamente ou suspender o tratamento e monitorar a concentração sérica.

Fonte: DIPIRO et al.(2010), BAUER (2008), WINTER (2009); HAQ (2015).

13. AJUSTE DE DOSE

Devido a grande variação dos parâmetros farmacocinéticos da fenitoína entre os pacientes é provável que as doses baseadas nas características farmacocinéticas da população resultem em falha terapêutica ou não alcancem as concentrações séricas desejadas. Uma grande variedade de métodos são utilizados para realizar o ajuste de dose a partir de concentrações séricas de fenitoína durante o estado de equilíbrio. Baseado nos parâmetros típicos de Michaelis-Menten é possível realizar o ajuste de dose a partir de apenas uma concentração sérica de fenitoína no estado de equilíbrio utilizando os métodos de dosagem empírica, Graves-Cloyd e Vozeh-Sheiner (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Quando duas ou mais concentrações séricas de fenitoína no estado de equilíbrio estão disponíveis é possível calcular e utilizar os parâmetros farmacocinéticos para realizar o ajuste de dose. Dois métodos gráficos são capazes de calcular o V_m e K_m dos pacientes, o método de Mullen e o de Ludden (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Sempre que o ajuste de dose for realizado é de extrema importância que o monitoramento terapêutico seja realizado no período de 5 a 10 dias sendo o tempo necessário para a fenitoína atingir o estado de equilíbrio. As concentrações séricas também devem ser monitoradas se o paciente apresentar exacerbação das crises convulsivas ou sinais e sintomas de intoxicação (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

13.1 Métodos de ajuste de dose a partir de apenas uma concentração sérica de fenitoína no estado de equilíbrio

- **Método de dosagem empírica**

Baseando-se nos parâmetros farmacocinéticos populacionais de Michaelis-Menten é possível sugerir o ajuste de dose de fenitoína. A margem inferior das doses recomendadas tende a produzir aumentos mais conservadores da concentração plasmática, enquanto que a margem superior tende a produzir aumentos mais agressivos. Os ajustes de dose por esse método são baseados em pacientes ambulatoriais, então, pacientes hospitalizados podem necessitar de

um aumento maior de dose devido ao tratamento agressivo. Sempre que possível os médicos devem evitar utilizar mais de uma forma farmacêutica e concentração, por exemplo, misturar 30 mg e 100 mg de cápsulas de fenitoína de liberação prolongada devido a variação da biodisponibilidade entre as duas formas (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Os ajustes de dose pelo método de dosagem empírica são realizados com base no Quadro 15.

Quadro 15 -

Concentração sérica de fenitoína obtida ($\mu\text{g/mL}$)	Aumento de dose sugerido
< 7	100 mg/dia ou mais
7-12	50 - 100 mg/dia
> 12	30 - 50 mg/dia

Fonte: BAUER (2008), WINTER (2009).

Exemplo (BAUER, 2008):

Obs: Este método destina-se apenas a fornecer uma aproximação da concentração do estado de equilíbrio de fenitoína após a realização de um ajuste de dose. O método farmacocinético pseudolinear nunca deve ser usado para calcular uma nova dose com base nas concentrações medidas e desejadas de fenitoína (BAUER, 2008).

Devido a farmacocinética de Michaelis-Menten se espera que a concentração sérica de fenitoína aumente de 15% ou 1,15 vezes a 33% ou 1,33 vezes em relação a concentração sérica estimada pela farmacocinética pseudolinear (BAUER, 2008).

- **Método de Graves-Cloyd**

Este método de ajuste de dose utiliza uma concentração sérica de fenitoína no estado de equilíbrio para realizar o ajuste de dose a partir da equação proposta por BAUER (2008):

$$D_{\text{nova}} = (D_{\text{antiga}} / C_{\text{ss}}_{\text{antiga}}) \times C_{\text{ss}}_{\text{desejada}}^{0,199} \times C_{\text{ss}}_{\text{antiga}}^{0,804}$$

Onde:

D_{nova} = Dose nova em mg/ dia; D_{antiga} = Dose antiga em mg/dia;

$C_{\text{ss}}_{\text{antiga}}$ = Concentração sérica de fenitoína obtida durante o estado de equilíbrio em µg/mL ou mg/L; $C_{\text{ss}}_{\text{desejada}}$ = Concentração sérica de fenitoína durante o estado de equilíbrio desejada em µg/mL ou mg/L.

- **Método de Vozeh-Sheiner**

É um método gráfico que emprega informações populacionais de Michaelis-Menten utilizando o teorema de Bayes. Esse método emprega uma série de esferas que abrangem 50%, 75%, 85%, etc. dos parâmetros populacionais de V_{max} e K_m . O gráfico possui esferas com valores populacionais que permite a sua utilização com apenas uma concentração de fenitoína no estado de equilíbrio (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

O gráfico é dividido em duas áreas no eixo X (lado esquerdo) a concentração de fenitoína no estado de equilíbrio é plotada e no eixo y (lado direito) a taxa de dosagem em mg/kg/dia é plotada. Uma linha reta é traçada entre esses dois pontos sendo estendida para o eixo y através das esferas contidas no lado direito

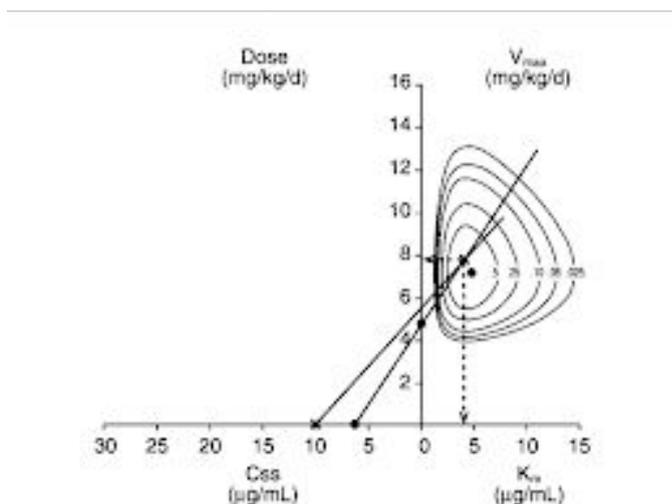
do gráfico, se a linha cruzar mais de uma esfera é selecionada a parte mais interna da mesma e o ponto médio é marcado entre a esfera e a linha traçada. O ponto médio marcado na esfera e a concentração de fenitoína no estado de equilíbrio desejada (eixo x) são conectados por uma segunda linha e a intersecção desta linha com a esfera presente no eixo y é a nova dose necessária para alcançar a concentração no estado de equilíbrio desejada e se necessário a nova dose de fenitoína deve ser convertida em fenitoína sódica ou fosfenitoína (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

É possível estimar o V_{max} e K_m do paciente através do gráfico de Vozeh-Sheiner. Se uma linha paralela for traçada do ponto médio da esfera ao eixo x é possível se obter o K_m ($\mu\text{g/mL}$), e se uma linha paralela for traçada do ponto médio da esfera ao eixo y é possível se obter o V_{max} (mg/kg/dia). Ver exemplo na figura 3 (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Exemplo

2. Interpretação do gráfico de Vozech-Sheiner

Figura 3 - Gráfico de Vozech-Sheiner com os dados do paciente



Legenda: Os dados do paciente foram plotados no gráfico conforme Figura 3. De acordo com o gráfico, a dose necessária para atingir a concentração sérica de 10 µg/mL é de 5,5 mg/kg/dia. O Vmax e o Km podem ser determinados através da linha pontilhada, sendo Vmax = 7,9 mg/kg/dia e Km = 4 µg/mL. Fonte: BAUER (2008).

3. Ajuste de dose

Após a interpretação do gráfico é possível realizar o ajuste de dose para este paciente. É necessário converter o valor de fenitoína em fenitoína sódica visto que o tratamento é com cápsulas de fenitoína sódica.

$$\text{Dose equivalente} = 5,5 \text{ mg/kg/dia} \times 75 \text{ kg} / 0,92$$

Dose equivalente = 448 mg/dia, arredondado para 450 mg/dia de fenitoína sódica

O ajuste de dose pode ser realizado na posologia de 450 mg/dia ou 400 mg em dias pares e 500 mg em dias ímpares.

13.2 Métodos de ajuste de dose a partir de duas ou mais concentrações séricas de fenitoína no estado de equilíbrio

Para realizar o ajuste de dose com estes métodos é necessário de pelo menos duas concentrações de fenitoína no estado de equilíbrio em diferentes doses,

esse requisito pode ser difícil de alcançar e por isso esses métodos não são tão utilizados na rotina clínica (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

- **Método de dosagem empírica**

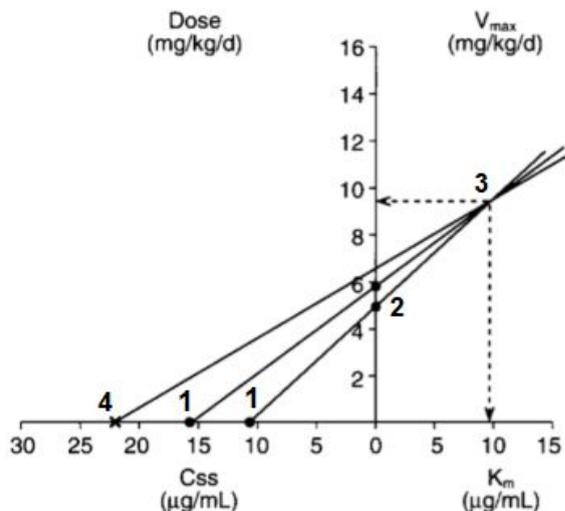
Baseando-se nos parâmetros farmacocinéticos populacionais de Michaelis-Menten é possível sugerir o ajuste de dose de fenitoína quando se obtém duas ou mais concentrações de fenitoína no estado de equilíbrio em diferentes doses. Por exemplo, o paciente obteve uma concentração no estado de equilíbrio de 11,2 µg/mL quando utilizava 300 mg/dia de fenitoína sódica e 25.3 µg/mL quando utilizava 400 mg/dia de fenitoína sódica, supõe-se que uma dose de 350 mg/dia de fenitoína sódica resultará em uma concentração sérica de fenitoína no estado de equilíbrio dentro da margem terapêutica. Para realizar o ajuste de dose por esse método é utilizado o Quadro 15 (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

- **Método de Mullen**

Esse método de dosagem utiliza um gráfico semelhante ao do método de Voze-Sheiner mas sem as esferas contendo os parâmetros farmacocinéticos Bayesianos. O gráfico é dividido em duas áreas sendo a concentração de fenitoína no estado de equilíbrio é colocada no eixo x (lado esquerdo) e a taxa de dosagem em mg/kg/dia é colocada no eixo y (lado direito). Uma linha reta é traçada entre esses dois pontos anteriormente plotados, sendo estendida para o eixo y e esse processo é repetido para todas as concentrações de fenitoína no estado de equilíbrio que estiverem disponíveis. A intersecção destas linhas na área direita do gráfico fornece os valores das constantes de Michaelis-Menten do paciente, se uma linha paralela for traçada a partir do ponto de intersecção ao eixo x é possível obter o K_m (µg/mL) e se uma linha paralela for traçada a partir do ponto de intersecção ao eixo y é possível se obter o V_{max} (mg/kg/dia) (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Para calcular a nova dose de fenitoína para o paciente, o ponto de intersecção e a concentração desejada de fenitoína no estado de equilíbrio (na área esquerda do gráfico) estão conectados por uma linha reta. A intersecção dessa linha com o eixo y resulta na nova dose de fenitoína necessária para alcançar o estado de equilíbrio desejado (BAUER, 2008; WINTER, 2009).

Figura 4 - Gráfico de Mullen com os dados do paciente



Fonte: BAUER (2008).

A partir da figura 4 é possível obter os seguintes valores: $K_m = 9,5 \mu\text{g/mL}$ e o $V_{\text{max}} = 9,4 \text{ mg/kg/dia}$. O número 1 indica as concentrações obtidas de fenitoína no estado de equilíbrio ($10,7 \mu\text{g/mL}$ e $15,8 \mu\text{g/mL}$), o número 2 indica a taxa de dosagem utilizada ($4,9 \text{ mg/kg/dia}$ e $6,1 \text{ mg/kg/dia}$), o número 3 indica a dose necessária para alcançar o estado de equilíbrio desejado ($6,7 \text{ mg/kg/dia}$) e o número 4 indica a concentração no estado de equilíbrio desejada ($22 \mu\text{g/mL}$) (BAUER, 2008).

1. Ajuste de dose

Após a interpretação do gráfico é possível realizar o ajuste de dose para este paciente (masculino, 75 kg). É necessário converter o valor de fenitoína em fenitoína sódica:

$$\text{Dose equivalente} = 5,5 \text{ mg/kg/dia} \times 75 \text{ kg} / 0,92$$

Dose equivalente = 448 mg/dia, arredondado para 450 mg/dia de fenitoína sódica.

O ajuste de dose pode ser realizado na posologia de 450 mg/dia ou 400 mg em dias pares e 500 mg em dias ímpares.

- **Método de Ludden**

Esse método envolve o ajuste da equação de Michaelis-Menten para utilizar duas ou mais doses de manutenção e concentrações no estado de equilíbrio para

obter soluções gráficas de K_m e V_{max} a partir da equação proposta por BAUER (2008):

$$MD = - \frac{K_m \times (MD)}{C_{ss} + V_{max}}$$

Onde:

MD = Dose de manutenção em mg/kg/dia; K_m = Constante de Michaelis-Menten; C_{ss} = Concentração de fenitoína no estado de equilíbrio em $\mu\text{g/mL}$; V_{max} = Taxa de eliminação.

Quando a dose de manutenção é colocada no eixo y e MD/C_{ss} é colocada no eixo x do gráfico, uma linha reta intercepta o eixo y e a inclinação é equivalente a $-K_m$. Quando três ou mais concentrações séricas/dose estiverem disponíveis é recomendado a utilização do gráfico e quando apenas duas concentrações séricas/dose estiverem disponíveis é recomendado a utilização da equação de Michaelis-Menten ajustada (BAUER, 2008).

A inclinação para uma equação linear simples é o quociente da diferença dos valores do eixo y (Δy) e a diferença nos valores do eixo x (Δx), então (BAUER, 2008):

$$\text{Inclinação} = \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

Aplicando essa informação na equação de Michaelis-Menten ajustada (BAUER, 2008):

$$-K_m = (MD_1 - MD_2) [(MD_1/C_{ss1}) - (MD_2/C_{ss2})].$$

Onde:

K_m = Constante de Michaelis-Menten; MD_1 = Maior dose de manutenção em mg/kg/dia; MD_2 = Menor dose de manutenção em mg/kg/dia;

C_{ss1} = Concentração de fenitoína no estado de equilíbrio em $\mu\text{g/mL}$ resultante da MD_1 ; C_{ss2} = Concentração de fenitoína no estado de equilíbrio em $\mu\text{g/mL}$ resultante da MD_2 .

Depois que essa equação for resolvida, o V_{max} pode ser encontrado pela equação (BAUER, 2008):

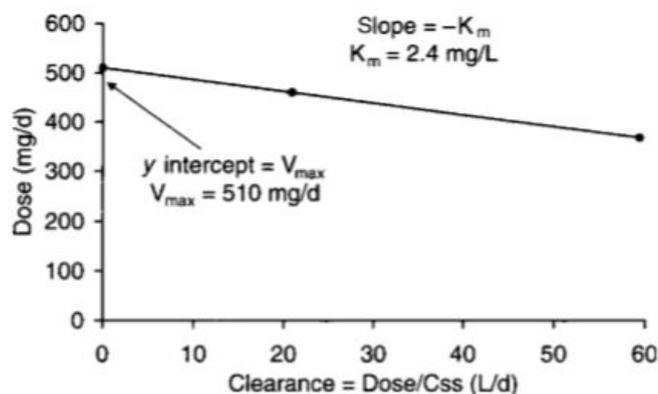
$$V_{max} = MD + K_m (MD/C_{ss}).$$

Onde:

V_{max} = Taxa de eliminação; MD = Dose de manutenção em mg/kg/dia;

K_m = Constante de Michaelis-Menten; C_{ss} = Concentração de fenitoína no estado de equilíbrio em $\mu\text{g/mL}$.

Figura 5 - Gráfico de Ludden



Fonte: BAUER (2008).

A dose é plotada no eixo x (400 mg/dia e 500 mg/dia) e o *clearance* é plotado no eixo y (22,72 L/dia e 64,51 L/dia). A melhor reta é traçada entre os pontos e a intersecção no eixo x é igual ao V_{max} e a inclinação é igual a K_m . A partir do gráfico é possível obter os seguintes valores: $K_m = 2,4 \mu\text{g/mL}$ e o $V_{max} = 510 \text{ mg/dia}$ (BAUER, 2008).

1. Ajuste de dose

De acordo com a equação de Michaelis-Menten, uma dose de 450 mg/dia é necessária para alcançar a concentração de 10,4 $\mu\text{g/mL}$ no estado de equilíbrio (BAUER, 2008):

$$C_{ss} = \frac{K_m \times (S \times MD)}{V_{max} - (S \times MD)}$$

$$C_{ss} = 2,4 \text{ mg/L} \times 0,92 \times 450 \text{ mg/d} / 510 \text{ mg/d} - 0,92 \times 450 \text{ mg/d}$$

$$C_{ss} = 10,4 \text{ mg/L}$$

Deve ser administrado 400 mg em dias pares alternando com 500 mg em dias ímpares.

Recomendação 14: O método recomendado para realizar o ajuste de dose é o de Vozech-Sheiner visto que necessita de apenas uma concentração de fenitoína no estado de equilíbrio e consegue estimar os valores de K_m e V_{max} para o paciente.

14. TEMPO E FREQUÊNCIA PARA COLETA DE AMOSTRAS EM PACIENTES CRÔNICOS

Quadro 16 - Tempo e frequência de coleta em pacientes estáveis e crônicos

Tipo de pacientes	Tempo e frequência de coleta
Adultos	Frequência: 6 a 12 meses Tempo: 30 a 60 minutos antes da próxima dose
Crianças	Frequência: 4 a 6 meses Tempo: 30 a 60 minutos antes da próxima dose

Fonte: BAUER (2008), BURTON (2005), HAMZAH; RAHMAN (2008).

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O monitoramento terapêutico vem sendo utilizado cada vez mais ao longo dos anos devido a sua importância clínica e terapêutica possibilitando a individualização de doses e conseqüentemente a otimização do tratamento.

As particularidades da fenitoína como variabilidade farmacocinética, polimorfismo genético, farmacocinética não linear e extensa ligação às proteínas plasmáticas mostram a importância e necessidade de realizar o monitoramento terapêutico nos pacientes que realizam o tratamento com este fármaco. Os benefícios do monitoramento terapêutico da fenitoína incluem a identificação de doses sub terapêuticas e tóxicas, possibilitando a manutenção correta do tratamento, reduzindo as taxas de falha terapêutica, exacerbação das convulsões e toxicidade.

Como potencial limitação deste trabalho pode ser citado a não inclusão de alguns grupos específicos de pacientes como por exemplo os neonatos, idosos, grávidas e os pacientes que realizam reposição de albumina ou apresentam hiperalbuminemia.

Por último, recomenda-se a implantação deste protocolo de maneira experimental nos hospitais, a fim de identificar os pontos que são passíveis de alteração e adaptação para tornar o protocolo o mais compatível com a dinâmica do hospital.

REFERÊNCIAS

1. ABERNETHY, D. R. Phenytoin Disposition in Obesity. **Archives Of Neurology**

10.AZIM, M. A. et al. Chemiluminescence Immunoassay: Basic Mechanism and Applications. **Bangladesh Journal Of Nuclear Medicine**

- <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2019.
22. BULLOCK, S.; MANIAS, E. Antiseizure agents and muscle relaxants. *In*: BULLOCK, S.; MANIAS, E. **Fundamentals of pharmacology**. 8 ed. Australia: Pearson Education, 2014, Cap. 38. p. 418-436.
23. BURTON, M. E. Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4. ed. [s.l]: LWW, 2005.
24. CARNEY, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. **Neurosurgery**

34. ENGLOT, D. J.; CHANG, E. F.; VECHT, C. J. Epilepsy and brain tumors.
Handbook Of Clinical Neurology

45. GUERREIRO, C. A. M. **'Epilepsia no Idoso'**

55. KANG, J.; LEE, M. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*

66. LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**

**Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug
Therapy**

Phenobarbitone. **Therapeutic Drug Monitoring**

- 97.SILVADO, C.; TERRA, V. C.; TWARDOWSCHY, C. CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment.
Pharmacogenomics And Personalized Medicine

107. WAT, R. et al. The Effectiveness of Antiepileptic Medications as Prophylaxis of Early Seizure in Patients with Traumatic Brain Injury Compared with Placebo or No Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurgery**

ANEXO I - RECOMENDAÇÕES

Fase do processo	Recomendação	Página
Grupo de pacientes	<i>Devido às alterações farmacocinéticas presentes nos pacientes com lesão cerebral traumática (adultos e pediátricos), queimados, insuficiência renal, doença hepática, transplantados, obesos e tumor cerebral a realização do monitoramento terapêutico é extremamente recomendada visando a segurança, eficácia e otimização do tratamento destes pacientes</i>	31
Estabelecimento de doses	<i>Devido a maior especificidade do método de dosagem farmacocinético é recomendado a sua utilização para realizar o estabelecimento de doses de fenitoína</i>	35
Fase pré-analítica	<i>É importante seguir os tempos de coleta sugeridos neste protocolo para evitar erros na interpretação da concentração sérica de fenitoína</i>	39
Fase pré-analítica	<i>É necessário esperar no mínimo 30 minutos após a coleta da amostra para assegurar que ela está totalmente coagulada e que o processo de centrifugação irá separar a parte desejada (soro)</i>	40
Fase pré-analítica	<i>Não devem ser utilizados tubos de Vacutainer® para coletar amostras de pacientes que realizam tratamento com a fenitoína para assegurar que não ocorra a absorção/adsorção na barreira separadora que contém heparina, evitando possíveis erros na interpretação da sua concentração sérica</i>	40
Fase pré-analítica	<i>Evitar armazenar amostras por tempo prolongado, principalmente quando a amostra apresentar pouco volume</i>	40
Fase pré-analítica	<i>Mesmo que o transporte seja realizado no próprio hospital em áreas comuns a outros serviços ou de circulação de pessoas a amostra deve ser acondicionada em maleta térmica para garantir sua integridade e a biossegurança</i>	41

Fase pré-analítica	<i>É imprescindível que haja a inspeção do material biológico no ato do recebimento das amostras coletadas a partir dos critérios padronizados por este protocolo ou pela própria instituição para a rejeição de amostras</i>	41
Métodos analíticos e interferências na análise	<i>A CLAE é recomendada para a realização do monitoramento terapêutico da fenitoína em laboratórios onde não há possibilidade de realizar a LC-MS devido a sua alta especificidade e sensibilidade</i>	43
Métodos analíticos e interferências na análise	<i>: O método de CL-EM é o gold standard para o monitoramento terapêutico de fenitoína sendo extremamente recomendado como primeira opção devido a sua alta especificidade, sensibilidade e baixa incidência de interferência</i>	43
Métodos analíticos e interferências na análise	<i>Em pacientes urêmicos ou que apresentam altas concentrações de bilirrubina, hemoglobina, paraproteínas e triglicerídeos é recomendado a utilização de métodos analíticos mais específicos como CL-EM e CLAE devido a sua alta sensibilidade e especificidade, evitando interferências no resultado</i>	45
Métodos analíticos e interferências na análise	<i>É de extrema importância realizar a calibração do método analítico antes da realização de cada análise, visando evitar interferências e erros no resultado</i>	46
Interpretação dos resultados	<i>Após realizar o ajuste da concentração total de fenitoína, quando necessário, é possível interpretar os resultados com base no Quadro 14</i>	49
Ajuste de dose	<i>O método recomendado para realizar o ajuste de dose é o de Vozeh-Sheiner visto que necessita de apenas uma concentração de fenitoína no estado de equilíbrio e consegue estimar os valores de Km e Vmax para o paciente</i>	59