

VÍTOR MARCELO SOARES CAMPOS

**EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS DO
LEVETIRACETAM: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2023**

VÍTOR MARCELO SOARES CAMPOS

**EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS DO
LEVETIRACETAM: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Coordenador do curso: Prof. Dr. Edevard José de Araújo

Professora Orientadora: Profa. Dra. Katia Lin

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

Ficha de identificação da obra

Campos, Vítor Marcelo Soares

EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS DO LEVETIRACETAM: UMA
REVISÃO NARRATIVA / Vítor Marcelo Soares Campos ;
orientadora, Katia Lin, 2023.

34 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Levetiracetam. 3. Efeitos Adversos
Psiquiátricos. 4. Fármacos Anticrise. I. Lin, Katia. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Medicina. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha querida mãe, que todos os dias me inspira a ser um ser humano melhor; ao meu pai, que me ensinou a encarar meus desafios com coragem e sabedoria; e ao meu irmão, que me mostrou a importância da persistência e da resiliência.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha mais profunda gratidão aos meus pais, Armando e Ivani Campos. Vocês foram minha maior fonte de apoio e incentivo durante essa jornada, sempre me incentivando a continuar a perseguir meus sonhos e acreditando em meu potencial. Vocês foram essenciais para a conquista deste diploma e a minha formação como médico.

A meu irmão, Augusto Campos, meu eterno agradecimento. Seu apoio constante foi de suma importância para que eu conseguisse enfrentar os desafios que a vida acadêmica me proporcionou.

Agradeço também aos meus queridos amigos Eduardo, Gustavo, Leonardo e Mateus. Companheiros de estudo e de vida, estiveram ao meu lado em cada momento de estresse, cada vitória e cada aprendizado. Agradeço ao meu amigo Júlio, um farol de inspiração e generosidade. Sua paixão pelo ensino e seu apoio incansável foram fundamentais durante a minha jornada acadêmica. Vocês, além de amigos, são profissionais brilhantes, cuja inteligência e dedicação são uma inspiração constante.

Gostaria de expressar meu especial agradecimento à minha orientadora, a Dra. Katia Lin. Sua orientação e conhecimento foram inestimáveis durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua excelência não só como médica e pesquisadora, mas também como educadora, serviu e continuará a servir como um modelo para minha própria prática. Obrigado por sua paciência, dedicação e por acreditar neste projeto.

A todos vocês, minha profunda gratidão. Prometo honrar cada palavra, cada lição, e, acima de tudo, cada vida que terei o privilégio de tocar. Que este trabalho seja um reflexo de nossa jornada juntos, e que nosso legado inspire e traga esperança à vida das pessoas.

EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS DO LEVETIRACETAM: UMA REVISÃO NARRATIVA

PSYCHIATRIC ADVERSE EFFECTS OF LEVETIRACETAM: A NARRATIVE REVIEW

Vítor Marcelo soares
Campos¹
Katia Lin²

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).
Florianópolis-SC, Brasil. E-mail: tutorvitorcampos@gmail.com

2. Professora Associada da Universidade Federal de Santa Catarina. Doutora em em Neurologia
e Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP-EPM). Florianópolis-SC, Brasil. E-mail: katia.lin@ufsc.br

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa dos estudos publicados sobre os efeitos adversos psiquiátricos do levetiracetam, um fármaco anticrise utilizado no tratamento de crises epiléticas. O levetiracetam é um fármaco relativamente novo no mercado e, embora eficaz no controle dessas crises, tem sido associado a efeitos colaterais psiquiátricos, como ansiedade, depressão, ideação suicida e distúrbios do sono. Os estudos revisados apontam para uma relação dose-dependente entre o levetiracetam e os efeitos psiquiátricos adversos, bem como uma maior incidência de efeitos colaterais em pacientes com histórico de transtornos psiquiátricos. A revisão também discute as possíveis causas dos efeitos psiquiátricos adversos, como a interação com neurotransmissores e a sensibilidade individual. Além disso, são abordados o impacto clínico desses efeitos, bem como métodos de monitoramento e tratamento dos efeitos psiquiátricos adversos do levetiracetam, como a avaliação clínica, o ajuste de dose e a terapia psicológica e farmacológica. Em última análise, a revisão destaca a importância de uma monitorização cuidadosa e um gerenciamento adequado dos efeitos psiquiátricos adversos do levetiracetam para garantir uma terapia anticrise segura e eficaz.

Palavras-chave: Levetiracetam; Efeitos Adversos Psiquiátricos; Fármacos Anticrise.

ABSTRACT

This paper aims to conduct a narrative review on the psychiatric adverse effects of levetiracetam, an antiseizure medication. Levetiracetam is relatively new and, although effective in controlling seizures, has been associated with psychiatric side effects such as anxiety, depression, suicidal ideation, and sleep disorders. The studies point to a dose-dependent relationship between levetiracetam and adverse psychiatric effects, as well as a higher incidence of side effects in patients with a history of psychiatric disorders. It also discusses possible causes of adverse psychiatric effects, such as interaction with neurotransmitters and individual sensitivity. Additionally, methods for monitoring and treating the adverse psychiatric effects of levetiracetam, such as clinical evaluation, dose adjustment, and psychological and pharmacological therapy, are addressed. Ultimately, the review highlights the clinical impact of these effects and the importance of careful monitoring and proper management of the psychiatric adverse effects of levetiracetam to ensure safe and effective antiseizure therapy.

Keywords: Levetiracetam; Psychiatric Adverse Effects; Antiseizure medication.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CYP	<i>Citocromo P450</i>
EAP	<i>Efeito Adverso Psiquiátrico</i>
EGI	<i>Épilepsia generalizada idiopática</i>
EPSC	<i>Corrente Pós-Sinápticas Excitatórias</i>
FAC	<i>Fármacos Anticrise</i>
GABA	<i>Ácido γ-aminobutírico</i>
IPSC	<i>Corrente Pós-Sináptica Inibitória</i>
LEV	<i>Levetiracetam</i>
SCL-90-R	<i>Symptoms Checklist-90 Reviewed</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SV2A	<i>Proteína 2A da vesícula sináptica</i>
SV2B	<i>Proteína 2B da vesícula sináptica</i>
SV2C	<i>Proteína 2C da vesícula sináptica</i>

SUMÁRIO

Sumário

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.2. MECANISMOS DE AÇÃO DO LEVETIRACETAM.....	2
1.3. INTERAÇÕES E METABOLISMO	4
1.4. INDICAÇÕES E EFICÁCIA DO LEVETIRACETAM	4
2. MÉTODOS.....	6
3. PERFIL GERAL DOS EFEITOS ADVERSOS	8
4. EPIDEMIOLOGIA DOS EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS.....	9
5. MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS	11
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
REFERÊNCIAS.....	14
TABELA 1.....	19
TABELA 2.....	20
ANEXO 1.....	21
ANEXO 2.....	22

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que afeta um número significativo de indivíduos em todo o mundo. Com uma taxa de incidência global agrupada de 61,4 por 100.000 pessoas-ano, a relevância deste distúrbio é inegável. Uma das principais ferramentas na luta contra este distúrbio é o uso de fármacos anticrise (FACs), como o levetiracetam (LEV) ¹, que foi aprovado como terapia adjuvante no tratamento de crises focais e generalizadas tônico-clônicas em crianças e adultos com epilepsia ², sob o nome comercial Keppra®.

Esse medicamento exerce seus efeitos terapêuticos ligando-se à proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), resultando em inibição neuronal ³, e modulando a atividade de neurotransmissores como o ácido γ -aminobutírico (GABA) e glutamato ⁴. No entanto, apesar de sua eficácia, o uso deste medicamento tem sido associado a uma série de efeitos adversos, incluindo distúrbios comportamentais e psicológicos ^{5,6}.

Em particular, é perturbador que o LEV tenha sido associado a efeitos colaterais psiquiátricos em até 13,3% dos adultos, com uma proporção menor de 0,7% apresentando sintomas graves, como depressão, agitação ou hostilidade ⁷. Ainda mais preocupante é que o mecanismo exato pelo qual ele induz essas mudanças comportamentais permanece desconhecido ⁸.

Dada a alta incidência de epilepsia e a frequência do uso de levetiracetam como tratamento, a relevância de entender completamente os possíveis efeitos adversos psiquiátricos (EAPs) deste medicamento é clara. Além disso, as evidências preliminares de que a piridoxina pode ser um tratamento eficaz para esses efeitos adversos ⁹ destacam a necessidade de mais pesquisas nesta área.

Neste contexto, o objetivo desta revisão narrativa é resumir e sintetizar a literatura existente sobre os EAPs do levetiracetam. Nosso objetivo é fornecer uma melhor compreensão das implicações destes efeitos na prática clínica e sugerir direções para futuras pesquisas, na esperança de que essas informações possam guiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes para o manejo da epilepsia.

1.2. MECANISMOS DE AÇÃO DO LEVETIRACETAM

Os mecanismos de ação do LEV têm sido objeto de muitos estudos, numa tentativa de compreender melhor como essa droga atua no sistema nervoso central (SNC) para trazer benefícios aos pacientes.

Entre as descobertas mais importantes sobre a ação do LEV, está o seu envolvimento com a proteína SV2A. Presente no cérebro, essa proteína se destaca por sua capacidade de se ligar ao LEV, um fenômeno essencial para a atividade anticrise da droga³. Uma observação particularmente relevante é que, apesar de existirem outras variantes dessa proteína (SV2B e SV2C), apenas a SV2A apresenta a capacidade de se ligar ao LEV. Essa exclusividade aponta para um mecanismo de ação específico e preciso do LEV no cérebro³.

Outra descoberta significativa é a correlação entre a eficácia do LEV (e seus derivados) contra as crises epiléticas e sua afinidade pela SV2A. Isso significa que quanto maior a capacidade de uma substância se ligar à SV2A, mais eficaz ela tende a ser no controle das crises, indicando que essa proteína desempenha um papel central na atividade do LEV. Essas descobertas sugerem que ela pode ser um alvo valioso para o desenvolvimento de novos medicamentos para o SNC^{3,10}.

A relação íntima entre o LEV e a SV2A é ainda mais enfatizada quando consideramos o papel crucial que essa proteína desempenha no controle da excitação, um processo vital para o funcionamento adequado das células nervosas. Sem a SV2A, camundongos exibem uma série de problemas graves, incluindo falha de crescimento, crises epiléticas e até morte, apesar da estrutura sináptica normal. A falta de SV2A leva a uma diminuição da neurotransmissão inibitória, o que poderia, teoricamente, levar a um excesso de atividade cerebral – o qual é marcante na epilepsia¹⁰.

O papel da SV2A na neurotransmissão também é destacado em estudos que mostram como essa proteína aumenta a neurotransmissão de baixa frequência ao preparar as vesículas para a liberação de neurotransmissores^{10,11}. Isso nos permite entender um pouco mais sobre como a SV2A contribui para o controle adequado da atividade cerebral.

Complementando a ação do LEV na modulação da SV2A, estudos indicam também uma influência na regulação do GABA, um importante neurotransmissor inibitório no cérebro. O LEV parece aumentar os níveis de GABA em pacientes que respondem ao tratamento, o que contribui para a redução da atividade cerebral excessiva,

um dos principais problemas na epilepsia ¹².

Este aumento do GABA é particularmente relevante quando consideramos os resultados de um estudo que demonstra que o LEV pode reduzir a transmissão inibitória, ao diminuir as correntes pós-sinápticas inibitórias (IPSCs). O efeito é mais pronunciado em IPSCs posteriores em sequências de alta frequência e ocorre após um período de incubação mais curto em comparação com as correntes pós-sinápticas excitatórias (EPSCs) ¹³.

Este achado pode parecer contraditório à primeira vista. Como um FAC, que tem como objetivo reduzir a atividade cerebral excessiva, pode diminuir a transmissão inibitória? A chave para se compreender isso parece estar na maneira como o LEV afeta a atividade sináptica. O LEV parece entrar nas terminações nervosas por meio do transporte vesicular, um processo intimamente ligado à ação da SV2A ^{12,13}. Uma vez dentro da célula nervosa, o LEV pode afetar tanto a liberação de neurotransmissores excitatórios quanto inibitórios.

Ao reduzir as IPSCs, o LEV pode estar ajudando a normalizar a atividade cerebral ao equilibrar a excitabilidade neuronal. Isso pode ser especialmente útil em situações em que a atividade inibitória excessiva contribui para um ciclo de excitação-inibição descontrolado, como pode ocorrer em certas formas de epilepsia ¹³.

A ação do LEV no cérebro é complexa e multifacetada, envolvendo tanto a modulação de proteínas específicas como a SV2A quanto a alteração dos níveis de neurotransmissores como o GABA. Compreender esses mecanismos é essencial para maximizar a eficácia do LEV no tratamento da epilepsia e para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e com menos efeitos adversos.

É importante ressaltar que, embora essas descobertas representem avanços significativos em nossa compreensão dos mecanismos de ação do LEV, ainda há muito a aprender. A pesquisa futura deve se concentrar não apenas em explorar ainda mais esses mecanismos, mas também em descobrir novos. Além disso, um melhor entendimento de como esses mecanismos se traduzem em efeitos terapêuticos, bem como em possíveis efeitos adversos, é fundamental para garantir o uso seguro e eficaz do LEV no tratamento da epilepsia.

1.3. INTERAÇÕES E METABOLISMO

O LEV é um medicamento anticrise de grande relevância que possui um metabolismo independente do sistema citocromo P450 (CYP), limitando potencialmente a interação farmacocinética com outros FACs, contraceptivos hormonais ou drogas imunossupressoras comumente usadas em transplantes de órgãos^{14,15}. Essa característica singular do LEV tem implicações importantes no contexto clínico.

Por meio de vias metabólicas alternativas, como a hidrólise e a hidroxilação, o Levetiracetam é metabolizado, ao invés de utilizar as enzimas CYP presentes no fígado. Este processo de metabolização do Levetiracetam não é extenso e os metabólitos resultantes não são ativos, tampouco exercem qualquer tipo de atividade farmacológica¹⁶.

Um exemplo de importante implicação clínica são os pacientes que sofrem de crises epilépticas após o transplante hepático ortotópico. Esses pacientes geralmente necessitam de tratamento com FACs. No entanto, a imunossupressão também pode ser alterada nesse cenário¹⁴. O LEV é uma opção atraente devido à sua eficácia, ausência de indução de enzimas hepáticas e rápida atingimento de níveis séricos. Adicionalmente, os pacientes tratados com LEV necessitam de doses significativamente menores de medicamentos imunossupressores para alcançar um efeito anti-rejeição equivalente¹⁴.

Um estudo com crianças epilépticas avaliou a potencial interação do LEV com outras DAEs, como a carbamazepina, o ácido valproico, o topiramato e a lamotrigina. Os resultados mostraram que a coadministração de LEV não afeta as concentrações plasmáticas desses medicamentos, indicando que não existe interação farmacocinética entre eles¹⁷. Esse fato é de grande importância, pois muitos pacientes com epilepsia podem precisar de terapia combinada para controlar suas crises.

Porém, alguns estudos descobriram que a coadministração de FACs indutores de enzimas está associada a um aumento de cerca de 25% na depuração do LEV. No entanto, acredita-se que isso tenha uma significância clínica limitada¹⁶.

1.4. INDICAÇÕES E EFICÁCIA DO LEVETIRACETAM

O LEV se mostra um medicamento eficaz e bem tolerado para o tratamento de

várias formas de epilepsia. Embora o nosso foco esteja nos EAPs do levetiracetam, é fundamental entender as indicações e a eficácia deste medicamento para apreciar plenamente seu impacto no tratamento da epilepsia.

Conforme orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o levetiracetam é indicado para diversas situações no contexto da epilepsia, enfatizando a sua aplicabilidade multifacetada. A medicação é prescrita para crises parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos que sofrem de epilepsia. Além disso, também é indicada para crises mioclônicas em pacientes acima de 12 anos, afetados pela epilepsia mioclônica juvenil. O levetiracetam é também indicado no tratamento de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pessoas acima dos 6 anos de idade, com diagnóstico de epilepsia idiopática generalizada (EIG).

Nesse sentido, estudos demonstraram que o LEV é eficaz no tratamento de crises generalizadas tônico-clônicas em pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas^{4,18,19}. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo mostrou que o LEV, quando utilizado como terapia adjunta, reduziu significativamente a frequência dessas crises em comparação com o placebo. Os pacientes tratados com LEV também apresentaram uma maior taxa de liberdade de crises e menos eventos adversos¹⁸.

Outra aplicação significativa do LEV é no tratamento de crises epiléticas mioclônicas em pacientes com epilepsia generalizada idiopática. O LEV demonstrou uma redução significativa na frequência dessas crises, superior a 50% em comparação com o placebo, além de altas taxas de resposta ao tratamento e liberdade desse tipo de crise¹⁹. Embora os eventos adversos mais comuns relatados tenham sido sonolência e dor no pescoço, a eficácia do LEV na gestão destes casos de EGI é inegável.

A eficácia do LEV não se limita a um curto período de tratamento. O levetiracetam apresenta eficácia e tolerabilidade a longo prazo no tratamento de crises epiléticas generalizadas primárias em pacientes com EGI. Mais de 50% dos pacientes obtiveram liberdade de crises por pelo menos seis meses e quase 23% experimentaram liberdade completa de crises^{19,20}. Os eventos adversos foram em sua maioria leves a moderados, resultando em uma baixa taxa de descontinuação do tratamento (7,8%)^{19,21}.

Além disso, o LEV mostrou-se eficaz no tratamento da epilepsia focal resistente a medicamentos. Em uma revisão que incluiu onze ensaios com um total de 1.861 participantes, o LEV demonstrou uma redução significativa na frequência de crises epiléticas focais em comparação com o placebo, e crianças apresentaram taxas de resposta melhores do que adultos. Apesar de 20% das crianças relatarem alterações

inespecíficas no comportamento, os benefícios do LEV neste grupo de pacientes são claros²².

Os estudos que descrevem a eficácia do LEV no tratamento da epilepsia reforçam a importância deste medicamento como ferramenta terapêutica. No entanto, é crucial considerar que, embora seja geralmente bem tolerado, o LEV está associado a eventos adversos, incluindo potenciais EAPs.

2. MÉTODOS

Este trabalho é definido como uma revisão narrativa de literatura, com a intenção de rastrear e sintetizar o conhecimento atual acerca dos efeitos colaterais psiquiátricos do levetiracetam, um medicamento antiepilético. O foco é avaliar este tópico de uma perspectiva teórica e conceitual.

A procura por artigos foi conduzida em diversas bases de dados, especialmente a PubMed. A busca não se limitou a um período específico, abrangendo publicações nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores da pesquisa foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Heading (MeSH), garantindo uma investigação abrangente e detalhada.

Os termos aplicados na busca incluíram: ("Levetiracetam"[Mesh] OR "Levetiracetam") AND ("Psychiatric Adverse Effects" OR "Psychiatric Side Effects") AND ("Antiseizure Drugs" OR "Antiseizure Medications").

Estudos que abordavam aspectos epidemiológicos, sociodemográficos, perfil clínico, doses terapêuticas, efeitos farmacológicos e tratamentos associados ao uso do levetiracetam e seus efeitos adversos psiquiátricos foram considerados. Os materiais cobrem um período desde 1981 até 2023, oferecendo uma perspectiva histórica e contemporânea sobre o uso do levetiracetam.

Foram escolhidos para análise completa trabalhos potencialmente relevantes, com um número significativo de participantes e variáveis com correlação estatisticamente importante. Além disso, as referências bibliográficas dos estudos selecionados foram revisadas para identificar outras publicações e registros pertinentes que pudessem aprimorar a busca inicial.

A metodologia adotada para a seleção de estudos seguiu o seguinte procedimento: Na fase de identificação, foram identificados 50 registros através da base de dados PubMed e 20 registros adicionais identificados por outras fontes. Após a remoção de

duplicatas, o total de registros foi de 62. Na fase de triagem, todos os 62 registros foram triados, resultando na exclusão de 6 deles. Os 56 registros restantes foram então submetidos à avaliação de textos completos para determinar sua elegibilidade. Destes, 10 foram excluídos com razões especificadas. No final do processo, o número total de registros incluídos em síntese qualitativa foi de 46. Entre esses, um registro foi incluído na síntese qualitativa para meta-análise. O processo de seleção é mostrado na Figura 1:

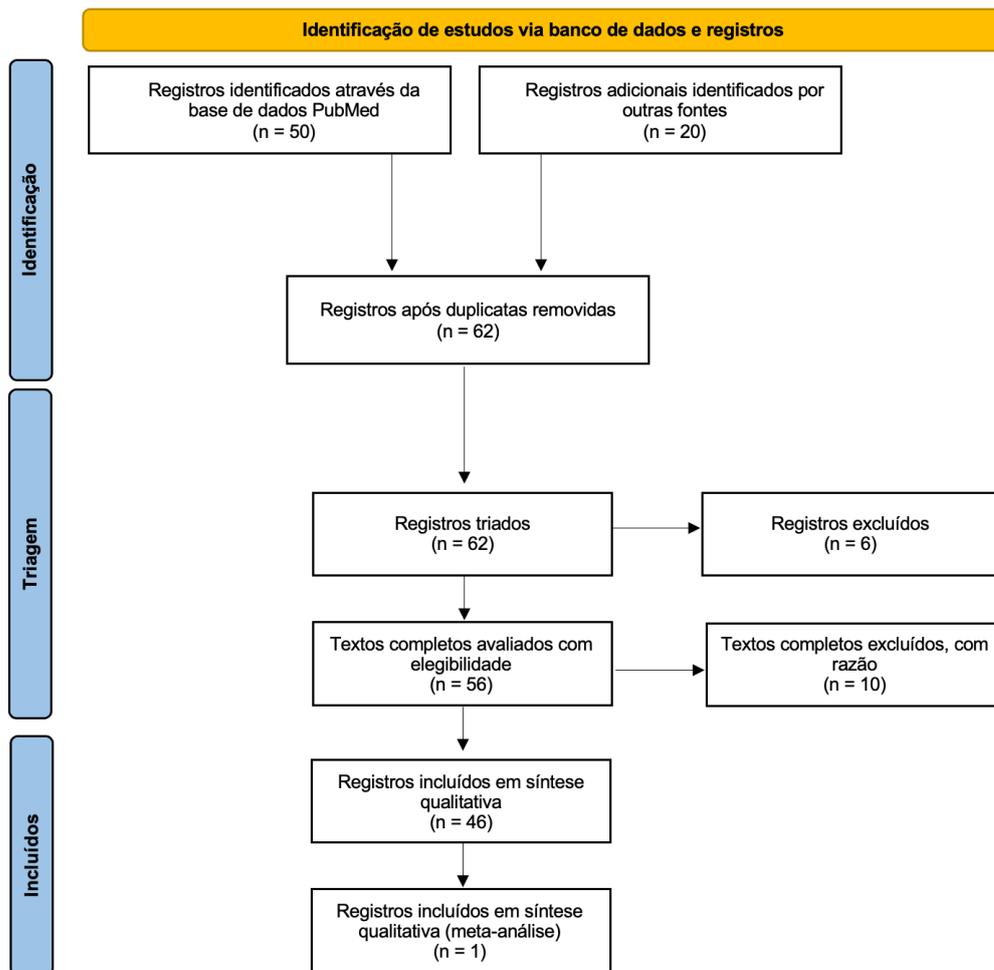


Figura 1. P Fluxograma de seleção de estudos para inclusão na revisão narrativa. O processo começou com 70 estudos identificados, dos quais 18 registros foram excluídos. Os registros foram excluídos pelos seguintes motivos: tangenciamento da temática principal da revisão; presença de conflitos de interesse; estudo não atende aos critérios de inclusão estabelecidos; informações insuficientes ou dados imprecisos; estudo duplicado identificado; *Attrition Bias* (perda de seguimento); baixa qualidade metodológica; falta de acesso ao texto completo; dados relevantes não relatados no estudo; estudo realizado em população que não se aplica ao objeto de estudo da revisão.

Os dados pertinentes foram coletados dos estudos, incluindo informações sobre os autores, ano de publicação, local do estudo, número de participantes, detalhes da intervenção (dose de levetiracetam), efeitos colaterais psiquiátricos relatados e

conclusões dos autores. Os trabalhos selecionados foram arquivados e gerenciados através do software Zotero (<https://www.zotero.org/>), que também foi usado para identificar e remover duplicatas.

A avaliação dos dados envolveu uma síntese narrativa dos estudos inclusos. As características dos estudos, os efeitos colaterais relatados e as conclusões dos autores foram resumidos e discutidos, bem como os possíveis mecanismos dos efeitos adversos do levetiracetam, as estratégias para monitorar e gerenciar esses efeitos e as implicações clínicas.

3. PERFIL GERAL DOS EFEITOS ADVERSOS

Embora o LEV seja geralmente reconhecido por sua alta tolerabilidade, o medicamento não está isento de efeitos colaterais. Entre os efeitos mais frequentemente relatados pelos pacientes, incluem-se sonolência, fadiga, tontura e infecções das vias respiratórias superiores²³. Esses efeitos são variáveis, e em geral tendem a ser mais intensos durante a etapa inicial de titulação do medicamento, diminuindo à medida que o organismo se adapta²³. Por isso, é necessária a utilização de algum instrumento objetivo para a avaliação desses efeitos adversos.

Uma dessas ferramentas é a escala de Naranjo, também conhecida como Algoritmo de Naranjo ou Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamento, que é uma das escalas mais utilizadas para avaliar a probabilidade de um evento adverso ser causado por um medicamento^{24,25}. Desenvolvida por Naranjo e colaboradores da Universidade de Toronto em 1991, ela foi criada para padronizar a avaliação de causalidade para todas as reações adversas a medicamentos²⁴.

Além desses efeitos colaterais físicos, é importante mencionar que os pacientes podem experimentar efeitos neuropsiquiátricos após a fase inicial de titulação. Uma pesquisa pós-comercialização com 354 pacientes mostrou que 11% dos pacientes experimentaram sedação como o principal efeito colateral do LEV²⁶. Os distúrbios de humor também foram registrados, embora menos comuns (presentes em 5% dos pacientes), eles foram um fator motivador na interrupção do tratamento²⁶. Da mesma forma, distúrbios comportamentais ou psicose resultaram na descontinuação do tratamento em 3% adicional dos pacientes²⁶.

Considerando os pacientes pediátricos, os efeitos colaterais mais reportados foram problemas comportamentais e sonolência, afetando 11% e 8% das crianças,

respectivamente ²⁷. Alguns estudos indicam que a suplementação com piridoxina pode diminuir a ocorrência de efeitos neuropsiquiátricos associados ao LEV. Contudo, é preciso notar que estes estudos são, em grande parte, retrospectivos e de baixa qualidade, com poucos controles para vieses potenciais ²⁸.

Observações adicionais apontam para um aumento na agitação e na agressão em alguns pacientes, principalmente naqueles que possuem deficiência intelectual e que já apresentam problemas comportamentais ²⁹⁻³². A mesma população parece ter um risco aumentado de piora paradoxal das crises nas primeiras semanas de uso do LEV, especialmente quando administrado em altas doses ³³.

Além disso, casos de perda de peso preocupante foram reportados em uma pequena fração de pacientes que utilizam LEV ³⁴⁻³⁶. A ocorrência de trombocitopenia reversível, um efeito adverso mais raro, foi associada ao uso do LEV em um pequeno grupo de pacientes ³⁷⁻³⁹.

Em conclusão, o levetiracetam, apesar de ser em grande parte bem tolerado, pode apresentar uma série de efeitos colaterais, sendo os de natureza neuropsiquiátrica os mais significativos. Estes podem ser geridos de forma adequada através de ajustes na dosagem ou, em casos mais severos, na interrupção do tratamento. Pesquisas futuras são necessárias para um melhor entendimento do perfil de efeitos adversos do levetiracetam e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de mitigação.

4. EPIDEMIOLOGIA DOS EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS

Tendo isso em mente, é crucial abordar a epidemiologia dos efeitos adversos psiquiátricos do levetiracetam. Esses efeitos, que se manifestam com variações significativas em termos de gravidade e natureza, desempenham um papel fundamental na decisão do melhor curso de tratamento antiepiléptico. Reconhecendo que esses efeitos podem afetar profundamente a qualidade de vida dos pacientes, torna-se necessário compreender sua prevalência e distribuição. Para elucidar isso, na Tabela 1, apresentamos dados derivados de uma série de estudos incluídos nesta revisão.

A epilepsia se firma como uma patologia bastante prevalente, afetando globalmente uma margem de 1% a 2% da população, indiscriminadamente das idades ⁷. Esta condição neurológica é comumente enfrentada por neurologistas que, frequentemente, adotam o LEV como opção de primeira linha no seu tratamento ⁴¹. Entretanto, mesmo considerada uma opção terapêutica promissora, seu uso vem sendo

associado a uma taxa de sequelas psiquiátricas quase duas vezes maior que a do placebo⁴¹. Este fenômeno introduz um desafio adicional no campo da medicina, considerando o equilíbrio entre eficácia terapêutica e qualidade de vida do paciente.

Dentro da população adulta que faz uso do LEV, um estudo aponta que 13,3% experimentam efeitos colaterais de natureza psiquiátrica⁷. Dentre estes, é preocupante a parcela de 0,7% que apresentam sintomas graves, como depressão, agitação ou hostilidade, que podem comprometer consideravelmente o bem-estar desses pacientes⁷.

Quando voltamos nosso olhar para a população pediátrica, notamos um panorama um pouco diferente. Crianças que utilizam LEV frequentemente lidam com problemas comportamentais e sonolência, sendo esta última, possivelmente, um reflexo dos efeitos sedativos da medicação⁴¹. Além disso, cerca de 1-1,4% destas crianças desenvolvem psicose, um índice não desprezível que ressalta a necessidade de monitoramento destes pacientes⁴¹.

Em uma análise mais aprofundada, as informações disponíveis da Agência Europeia de Medicamentos de 2011 indicam que os efeitos adversos comportamentais ocorrem em uma faixa de um a dez por cento dos pacientes tratados com LEV^{1,41,42}. Este dado, em conjunto com o fato de que cerca de 18% dos pacientes com epilepsia que se tratam com LEV apresentam alguma resposta neuropsiquiátrica, evidencia que a gestão desses efeitos colaterais é uma necessidade clínica. Comumente, essa gestão resulta em uma redução da dosagem ou, em casos mais severos, na cessação do tratamento, afetando diretamente o manejo da epilepsia.

Além disso, destaca-se que, aproximadamente, 1% das pessoas que são expostas ao LEV experimentam reações psicóticas induzidas pela droga^{22,36}. Essa taxa é significativamente maior em comparação com outros FACs, o que mostra a necessidade de uma estratégia de monitoramento e intervenção adequada para este grupo específico de pacientes^{22,36}.

A gravidade desses eventos adversos é amplamente reconhecida, mas torna-se ainda mais marcante quando observamos o impacto socioeconômico que eles acarretam. A experiência clínica e as pesquisas indicam que os efeitos colaterais psiquiátricos e comportamentais do LEV geram o maior impacto econômico entre todos os efeitos adversos relacionados aos FACs²². Estes custos elevados, muitas vezes, sobrecarregam os sistemas de saúde e as famílias dos pacientes, e aumentam a complexidade do tratamento da epilepsia.

Por fim, ensaios clínicos randomizados controlados revelam que os efeitos adversos do LEV no SNC são relativamente comuns, com sintomas comportamentais ocorrendo em até 16% dos pacientes^{36,43}. Este dado reforça o quadro preocupante que se apresenta em relação ao perfil de segurança do LEV, e sublinha a importância de um maior entendimento e uma melhor gestão desses efeitos adversos na prática clínica.

Portanto, torna-se essencial um aprofundamento no entendimento da epidemiologia dos EAPs do LEV, na busca por estratégias que possam mitigar estes efeitos. Tal conhecimento permitirá aos profissionais da saúde otimizar o tratamento da epilepsia, balanceando a eficácia terapêutica e o impacto dos efeitos adversos na qualidade de vida dos pacientes.

5. MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS

Os EAPs do Levetiracetam, um FAC de amplo espectro, são um aspecto notável da sua utilização na prática clínica. Particularmente, tais efeitos são preocupantes, pois podem comprometer a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, a eficácia do controle das crises. Devido à importância dessa questão, várias estratégias de intervenção e tratamento têm sido exploradas para mitigar esses efeitos adversos^{9,28,44-46}.

A suplementação de piridoxina (vitamina B6) tem sido uma dessas estratégias propostas, mas os estudos a respeito apresentam resultados mistos. Alguns relatórios sugerem que a suplementação de piridoxina pode reduzir os efeitos adversos neuropsiquiátricos do LEV, mas esses estudos são predominantemente retrospectivos e de baixa qualidade, falhando no controle de possíveis vieses²⁸.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 53 adultos com epilepsia que apresentavam efeitos colaterais comportamentais após o tratamento com LEV foi realizado. Nesse estudo, o estado psiquiátrico dos pacientes foi avaliado utilizando o questionário SCL-90-R, e os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas nos efeitos adversos comportamentais entre o grupo tratado com piridoxina e o grupo placebo⁹.

Em contraste, um estudo randomizado em um hospital pediátrico terciário mostrou que o uso de doses terapêuticas de piridoxina poderia atenuar os efeitos colaterais neuropsiquiátricos do LEV em crianças⁴⁴. Nesse estudo, embora houvesse um efeito

placebo, a melhora nos sintomas neuropsiquiátricos foi mais proeminente nas crianças que receberam doses terapêuticas de piridoxina, sugerindo que um teste de piridoxina em pacientes que apresentam efeitos colaterais comportamentais devido ao uso de LEV pode evitar a mudança desnecessária de FACs.

Uma revisão sistemática atualizada também examinou a eficácia da piridoxina na mitigação dos efeitos adversos do LEV, destacando a falta de ensaios controlados e duplo-cegos e enfatizando a necessidade de mais estudos nessa área ⁴⁵. Um estudo retrospectivo revelou que a taxa de descontinuação do LEV era significativamente menor em crianças que tomavam piridoxina e uma maior taxa de melhora comportamental naqueles que conseguiram continuar o LEV ⁴⁶.

Embora a piridoxina pareça apresentar algum potencial em mitigar os efeitos adversos do LEV, é importante considerar outras estratégias de intervenção e tratamento. Por exemplo, ajustes na dosagem do LEV, mudanças para outros FAC com perfis de efeito colateral mais toleráveis, e intervenções psicoterapêuticas podem ser úteis. ^{30,47} Também deve ser considerado o papel da medicina de precisão, que busca personalizar a terapia de acordo com as características individuais do paciente, como genética e ambiente, para melhorar a eficácia e minimizar os efeitos adversos ^{30,46,47}. No entanto, todas essas estratégias exigem uma avaliação rigorosa através de ensaios clínicos bem projetados para determinar sua eficácia e segurança.

Dessa forma, os EAPs do LEV são um desafio significativo na prática clínica, e várias estratégias de intervenção e tratamento, incluindo a suplementação de piridoxina, têm sido exploradas. No entanto, os resultados são mistos e a evidência é limitada, enfatizando a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade nesta área para guiar as práticas clínicas.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou investigar os efeitos adversos psiquiátricos do levetiracetam, por meio de uma revisão narrativa que explorou a farmacologia, a clínica, a epidemiologia e o manejo destes efeitos adversos. A análise dos estudos permitiu observar que, embora a prevalência dos EAPs seja menor quando comparada a outros efeitos, sua manifestação é expressiva em termos de gravidade e impacto na qualidade de vida do paciente.

Existe uma variedade de EAPs associados ao uso do LEV, variando de irritabilidade e ansiedade a sintomas mais severos, como psicose e tendências suicidas. Todos esses efeitos compartilham a característica comum de prejudicar a saúde mental do paciente, muitas vezes levando a complicações que podem influenciar diretamente o prognóstico do tratamento da epilepsia e outros distúrbios neurológicos.

Os efeitos adversos psiquiátricos do LEV possuem um papel significativo no manejo clínico, pois podem desencadear a necessidade de ajustes na dosagem ou até mesmo a substituição da medicação. Consequentemente, a triagem desses efeitos se mostra essencial e deveria ser considerada como parte da rotina de cuidados com o paciente.

Para tanto, seria interessante o desenvolvimento e a validação de mais ferramentas específicas para rastrear os efeitos psiquiátricos do LEV. Estas ferramentas poderiam ser utilizadas tanto para identificar precocemente esses efeitos quanto para monitorar sua evolução, permitindo uma intervenção mais rápida e efetiva.

Além disso, é importante destacar a necessidade de maior investigação sobre o impacto dos EAPs do LEV em diferentes populações. Nota-se uma lacuna particular na literatura quando se trata, por exemplo, de populações latinas, um grupo vulnerável e frequentemente exposto a esta medicação.

Ademais, é fundamental salientar que o manejo adequado dos EAPs do LEV é uma etapa crucial para melhorar a qualidade de vida do paciente. Isto implica não apenas em medidas farmacológicas, mas também em intervenções psicossociais que auxiliem o paciente a lidar com estes efeitos. Assim, o tratamento desses efeitos adversos pode ter repercussões significativas na evolução do quadro clínico, reduzindo o risco de complicações e promovendo uma melhor adesão ao tratamento.

Por fim, o levetiracetam é uma medicação de grande importância na terapêutica neurológica, e seus EAPs relevantes devem ser adequadamente monitorados e gerenciados. Esperamos que este trabalho sirva de ponto de partida para pesquisas futuras e contribua para o aprimoramento das estratégias de cuidado para pacientes que fazem uso deste fármaco.

REFERÊNCIAS

1. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 5 de março de 2011;71(4):489–514.
2. Campbell C, McCormack M, Patel S, Stapleton C, Bobbili D, Krause R, et al. A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia*. junho de 2022;63(6):1563–70.
3. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci*. 29 de junho de 2004;101(26):9861–6.
4. Cortes-Altamirano J, Olmos-Hernández A, Bonilla-Jaime H, Bandala C, González-Maciél A, Alfaro-Rodríguez A. Levetiracetam as an antiepileptic, neuroprotective, and hyperalgesic drug. *Neurol India*. 2016;64(6):1266.
5. Verrotti A, Prezioso G, Di Sabatino F, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure*. setembro de 2015;31:49–55.
6. Molokwu OA, Ezeala-Adikaibe BA, Onwuekwe IO. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015;4:79–81.
7. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci*. 2 de setembro de 2014;124(9):627–34.
8. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. junho de 2008;507.
9. Cheraghmakani H, Rezapour M, Asghari F, Alizadeh-Navaei R, Ghazaeian M, Tabrizi N. Pyridoxine for treatment of levetiracetam-induced behavioral adverse events: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. novembro de 2022;136:108938.
10. Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, Hale BD, Zhang HZ, Peterson MR, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci*. 21 de dezembro de 1999;96(26):15268–73.
11. Bajjalieh SM. Synaptic vesicle docking and fusion. *Curr Opin Neurobiol*. junho de 1999;9(3):321–8.
12. Doelken MT, Hammen T, Bogner W, Mennecke A, Stadlbauer A, Boettcher U, et al. Alterations of intracerebral γ -aminobutyric acid (GABA) levels by titration with levetiracetam in patients with focal epilepsies: GABA Levels by Titration with Levetiracetam in Focal Epilepsies. *Epilepsia*. 19 de março de 2010;51(8):1477–82.
13. Meehan AL, Yang X, Yuan LL, Rothman SM. Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission: Levetiracetam Affects GABA Release. *Epilepsia*. março de 2012;53(3):469–76.
14. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*. 22 de março de 2005;64(6):1084–5.

15. Otoul C, De Smedt H, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia*. novembro de 2007;48(11):2111–5.
16. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of Age and Comedication on Levetiracetam Pharmacokinetics and Tolerability. *Epilepsia*. julho de 2007;48(7):1351–9.
17. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. fevereiro de 2007;10(1):105–10.
18. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, On behalf of the Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 30 de outubro de 2007;69(18):1751–60.
19. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Epilepsy Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 12 de setembro de 2012 [citado 22 de julho de 2023]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001901.pub2>
20. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Em: *The Cochrane Collaboration*, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001 [citado 22 de julho de 2023]. p. CD001901. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001901>
21. Tharavichitkun J, Yadee T, Angkaow P, Suansanae T. Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 15 de março de 2022;14(1):271–83.
22. de Kinderen RJA, Evers SMAA, Rinkens R, Postular D, Vader CI, Majoie MHJM, et al. Side-effects of antiepileptic drugs: The economic burden. *Seizure*. março de 2014;23(3):184–90.
23. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: Open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study: Levetiracetam in Generalized Epilepsies. *Epilepsia*. janeiro de 2012;53(1):111–9.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 1981;30(2):239–45.
25. Rodrigues MCS, Oliveira C de. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2016 [citado 23 de julho de 2023];24(0). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692016000100613&lng=en&tlng=en
26. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology*. 10 de agosto de 2004;63(3):568–70.
27. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review. *PloS One*. 2016;11(3):e0149686.
28. Romoli M, Perucca E, Sen A. Pyridoxine supplementation for levetiracetam-related neuropsychiatric adverse events: A systematic review. *Epilepsy Behav*. fevereiro de 2020;103:106861.
29. Hurtado B, Koepp MJ, Sander JW, Thompson PJ. The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav* EB. maio de 2006;8(3):588–92.
30. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive

- and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* outubro de 2008;13(3):535–41.
31. de la Loge C, Hunter SJ, Schiemann J, Yang H. Assessment of behavioral and emotional functioning using standardized instruments in children and adolescents with partial-onset seizures treated with adjunctive levetiracetam in a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav.* julho de 2010;18(3):291–8.
 32. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Aggression as psychiatric side effect of newer AEDs in patients with epilepsy: Cross-sectional study based on Buss-Perry Aggression Questionnaire. *Epilepsy Behav.* fevereiro de 2021;115:107546.
 33. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, Rásonyi G, Fabó D, Holló A, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia.* julho de 2008;49(7):1174–9.
 34. Gelisse P, Juntas-Morales R, Genton P, Hillaire-Buys D, Diaz O, Coubes P, et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia.* fevereiro de 2008;49(2):308–15.
 35. Hadjikoutis S, Pickersgill TP, Smith PEM. Drug points: Weight loss associated with levetiracetam. *BMJ.* 18 de outubro de 2003;327(7420):905.
 36. Cramer J. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav.* abril de 2003;4(2):124–32.
 37. Sahaya K, Goyal MK, Sarwal A, Singh NN. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia.* dezembro de 2010;51(12):2492–5.
 38. Meschede A, Runge U, Sabolek M. Thrombocytopenia during levetiracetam therapy. *Epilepsy Res.* julho de 2008;80(1):91–2.
 39. Kimland E, Höjeberg B, von Euler M. Levetiracetam-induced thrombocytopenia. *Epilepsia.* julho de 2004;45(7):877–8.
 40. Asconapé JJ. The Selection of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Epilepsy in Children and Adults. *Neurol Clin.* novembro de 2010;28(4):843–52.
 41. Halma E, de Louw AJA, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, IJff DM, Majoie M. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: A systematic review. *Seizure.* outubro de 2014;23(9):685–91.
 42. News in brief. *Expert Rev Neurother.* fevereiro de 2010;10(2):155–7.
 43. Chen B, Detyniecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* maio de 2017;21(3):441–9.
 44. Mahmoud A, Tabassum S, Al Enazi S, Lubbad N, Al Wadei A, Al Otaibi A, et al. Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine. A Randomized Double Blind Controlled Study. *Pediatr Neurol.* junho de 2021;119:15–21.
 45. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf.* janeiro de 2004;3(1):1–8.
 46. Lob K, Bassell-Hawkins J, Patil R, Nie D, Bartolini L. Vitamin B6 decreases the risk of levetiracetam discontinuation in children with epilepsy: A retrospective study. *Epilepsy Behav.* setembro de 2022;134:108839.
 47. Mula M, Sander JW. Negative Effects of Antiepileptic Drugs on Mood in Patients with Epilepsy. *Drug Saf.* 2007;30(7):555–67.

Tabela 1. Características de estudos incluídos em Epidemiologia dos EAPs do Levetiracetam.

Autor	País	Número de pacientes	População (pediátrica/adulta)	Porcentagem com EAPs	Efeitos considerados	Comentários
Halma 2014	Holanda	727	Pediátrica	27,9%	Hostilidade, nervosismo e agressividade	/
Mbizvo 2014	Reino Unido	296 (pediátricos) 1535 (adultos) Total: 1831	Adulta e Pediátrica	Crianças – 40,6% Adultos – 1,7%	Hostilidade, distúrbio de personalidade, nervosismo, depressão, agressão, agitação, labilidade emocional	Pacientes com diagnóstico prévio em psiquiatria desconsiderados na análise, o que explica a baixa proporção
Chen 2014	Estados Unidos	922	Pediátrica (2 a 18 anos)	13,8%	Irritabilidade, agressão, explosões de raiva, hiperatividade, e mudanças de humor/labilidade emocional	/
Chen 2014	Estados Unidos	4085	Adulta	17,2%	Irritabilidade, agressão, explosões de raiva, hiperatividade, e mudanças de humor/labilidade emocional	Intolerabilidade do medicamento em 13,8% devido a EAPs
Nicolson 2004	Reino Unido	354	Adulta	Não fornecido (7,3% descontinuaram tratamento por EAPs)	Não fornecido	Análise prospectiva. Não fornece dados específicos de incidência e prevalência por efeito adverso

Tabela 2. Características de estudos incluídos em Manejo dos EAPs do Levetiracetam.

Autor / Ano	País	População	Dose de Levetiracetam	Intervenção	Forma de Avaliação	Características	Achados
Cheraghmakani 2022	Irã	53 pacientes adultos com efeitos adversos comportamentais após o tratamento com levetiracetam	10 mg/kg/dia	Piridoxina 40 mg/dia	Uso do questionário SCL-90-R antes e após 3 semanas do início do tratamento	Randomizado, duplo-cego	Sem diferenças significativas nos efeitos adversos comportamentais entre os grupos
Mahmoud 2021	Arábia Saudita	105 crianças com epilepsia apresentando sintomas comportamentais após iniciar o uso de levetiracetam	10 mg/kg/dia	Piridoxina 10 mg/kg/dia	Uso de uma lista de verificação comportamental de 30 itens antes e em diferentes momentos após o início do tratamento	Randomizado, duplo-cego	Melhora maior nos sintomas neuropsiquiátricos no grupo que recebeu piridoxina
Lob K 2022	Estados Unidos	240 pacientes pediátricos, 62% tomando medicamentos adicionais para o manejo da epilepsia	10–15 mg/kg/dia	Piridoxina (dose não especificada)	Análise retrospectiva com testes T, Qui-quadrado e Fisher exatos	Retrospectivo, estudo observacional	Menor taxa de descontinuação do levetiracetam e melhora comportamental com piridoxina
Michele Romoli 2020	Itália	População adulta e pediátrica. Total de 149 pacientes.	Não especificado	Piridoxina - doses variáveis (50 a 400mg/d)	Revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA.	Revisão sistemática, incluiu 11 estudos retrospectivos/relatórios de casos e um estudo prospectivo randomizado	Melhora nos eventos adversos neuropsiquiátricos em 72,5% dos pacientes com piridoxina. Necessidade de mais pesquisas de alta qualidade.

**ANEXO 1: ESCALA DE REAÇÕES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS DE NARANJO**

ESCALA DE REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE NARANJO				
Pergunta	Sim	Não	Não Sabe	Pontuação
1. Existem relatos prévios conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. O evento adverso apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0	
3. A reação adversa melhorou quando o medicamento foi descontinuado ou um Antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4. O evento adverso reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (além do medicamento) que poderiam ter causado a reação por conta própria?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu quando um placebo foi administrado?	-1	+1	0	
7. A droga foi detectada no sangue (ou outros fluidos) em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais grave quando a dose foi aumentada ou menos grave quando a dose foi diminuída?	+1	0	0	
9. O paciente teve uma reação semelhante ao mesmo ou a medicamentos semelhantes em qualquer exposição anterior?	+1	0	0	
10. O evento adverso foi confirmado por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
PONTUAÇÃO TOTAL:				

Modificado de: Naranjo CA et al. Um método para estimar a probabilidade de reações adversas a medicamentos. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239245.

ANEXO 2: CHECKLIST DE SINTOMAS-90 REVISADO (SCL-90-R)

Nome:

Data:

A seguir vai encontrar uma lista de problemas e queixas médicas que algumas pessoas costumam ter. Por favor leia cada uma das questões cuidadosamente e **assinale as que, nos últimos 2 meses, o/a têm preocupado ou dado cuidados**. Não há respostas “erradas” ou “certas” ou para dar uma “boa impressão”; são apenas problemas ou queixas que cada um sentiu ou sente e como tal devem ser consideradas.

	Item	0	1	2	3	4
1	Dores de Cabeça					
2	Nervosismo ou stress interior					
3	Pensamentos ou palavras indesejáveis que não o largam					
4	Tonturas ou desmaios					
5	Perda de interesse ou do prazer sexual					
6	Sentir-se criticado pelos outros					
7	Ideia de que alguém consegue controlar os seus pensamentos					
8	Sentir que são os outros os culpados pela maior parte dos seus problemas					
9	Dificuldade em se lembrar das coisas					
10	Preocupações acerca de estar desmazelado ou negligente					
11	Sentir-se facilmente aborrecido ou irritado					
12	Dores no coração ou no peito					
13	Sentir medos de espaços abertos ou nas ruas					
14	Sentir pouca energia ou sentir-se vagaroso					
15	Pensamentos de acabar com vida					
16	Ouvir vozes que os outros não ouvem					
17	Tremores					
18	Sentir que não se pode confiar na maior parte das pessoas					
19	Pouco apetite					
20	Chorar facilmente					
21	Sentir-se envergonhado ou inquieto com o sexo oposto					
22	Sensação de ter sido apanhado numa ratoeira					
23	Assustar-se subitamente sem razão					
24	Ter explosões emocionais que não consegue controlar sozinho					
25	Medo de sair de casa sozinho					
26	Culpar-se das coisas					
27	Dores de barriga					
28	Sentir-se bloqueado para fazer as coisas					
29	Sentir-se solitário					
30	Sentir-se melancólico					

31	Aborrecer-se demasiado com as coisas					
32	Não sentir interesse em nada					
	Item	0	1	2	3	4
33	Sentir-se cheio de medo					
34	Ficar facilmente ferido nos seus sentimentos					
35	As outras pessoas tornarem-se sabedoras dos seus problemas íntimos					
36	Sentir que os outros não o compreendem ou são antipáticos					
37	Sentir que as pessoas não são amigas ou não gostam de si					
38	Ter de fazer as coisas lentamente para que saiam bem					
39	Sentir palpitações ou batimentos rápidos do coração					
40	Náuseas ou indisposição no estômago					
41	Sentir-se inferior aos outros					
42	Dores no estômago					
43	Sentir-se observado ou que os outros falam de si					
44	Dificuldades em adormecer					
45	Ter de verificar e voltar a verificar o que fez					
46	Dificuldade em tomar decisões					
47	Medo em andar de carro, metro ou comboio					
48	Dificuldade em respirar					
49	Crises de calor ou frio					
50	Ter de evitar certas coisas, lugares ou atividades porque elas o assustam					
51	Fazer-se um vazio no seu espírito					
52	Sentir um formigueiro ou partes do seu corpo entorpecidas					
53	Sentir um nó na garganta					
54	Sentir-se sem esperança para o futuro					
55	Dificuldades em se concentrar					
56	Sentir fraqueza em partes do seu corpo (cabeça e braços)					
57	Sentir-se tenso ou ansioso					
58	Sentir os braços e as pernas pesadas					
59	Pensamentos de morte ou de morrer					
60	Comer demais					
61	Sentir-se inquieto quando as pessoas o observam ou falam de si					
62	Ter pensamentos que não são os seus					
63	Ter vontade de bater, injuriar ou prejudicar alguém					
64	Acordar cedo					
65	Ter que repetir as mesmas ações como o tocar ou lavar					
66	Sono não repousante ou perturbado					
67	Ter vontade de partir ou esmagar as coisas					
68	Ter ideias ou crenças que os outros não partilham					
69	Ser muito escrupuloso com os outros					

70	Sentir-se inquieto no meio da multidão, tal como nas compras ou no cinema					
71	Sentir tudo como um esforço					
72	Momentos de terror ou pânico					

	Item	0	1	2	3	4
73	Sentir-se desconfortável quando bebe ou come em público					
74	Entrar facilmente em discussões					
75	Sentir-se nervoso quando os outros o deixam sozinho					
76	Os outros não dão o devido valor ao seu trabalho ou às suas capacidades					
77	Sentir-se sozinho, mesmo quando está com outras pessoas					
78	Sentir-se tão inquieto e que não pode estar parado					
79	Sentir-se sem valor ou indigno					
80	Sensação de que alguma coisa má lhe vai acontecer					
81	Gritar ou atirar coisas					
82	Ter medo de poder desmaiar em público					
83	Ter a impressão de que as pessoas se aproveitariam de si se as deixasse					
84	Ter pensamentos acerca de sexo que o aborrecem bastante					
85	Ideias de que deve ser castigado pelos seus pecados					
86	Pensamentos ou imagens assustadoras					
87	Ideia de que está algo mal com o seu corpo					
88	Nunca se sentir próximo das outras pessoas					
89	Sentimentos de culpa					
90	Ideia de que alguma coisa está mal na sua cabeça					

Observações: