

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição XI

CAPÍTULO 03

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS EM NEUROLOGIA: QUANDO E POR QUE MONITORAR?

MARIA FERNANDA PERUCI FELIPPE¹
AMANDA COMETTI DE ANDRADE¹
JÚLIA MORETTO DE LIMA¹
JAQUELINA GOMES ROSA¹
MOZART WICKERT COTRIM¹
LUANA FREESE²
HELENA MARIA TANNHAUSER BARROS³

¹Discente - Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

²Biomédica, Pesquisadora Associada do Departamento de Farmacologia da Universidade Northwestern, Chicago.

³Docente - Cursos de Medicina e Psicologia e do PPG Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave: Monitoramento Terapêutico de Fármacos; Segurança Medicamentosa; Epilepsia.

DOI: 10.59290/5000830061

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Monitoramento Terapêutico de Fármacos (MTF) consiste na quantificação de medicamentos em fluidos biológicos, geralmente sangue ou plasma em estado estacionário, seguida de interpretação farmacológica para apoiar decisões clínicas (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Embora inicialmente voltado à segurança, o MTF tornou-se ferramenta essencial da medicina de precisão, devido à ampla variabilidade interindividual da farmacocinética (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Na neurologia, seu papel é particularmente relevante. Em epilepsia, a concentração sérica de fármacos (CSF) auxilia no controle e na prevenção de crises e na redução da toxicidade de antiepilépticos (AEP) com faixa terapêutica estreita (KANG & LEE, 2009).

Também tem aplicação no tratamento do Parkinson. Mas nos ateremos aos AEP, por haver mais evidências científicas de sua utilidade (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

O objetivo do TDM é contribuir com a “janela terapêutica” ou “faixa de CSF de referência” que os laboratórios possam citar e os médicos possam usar como referência.

A “faixa de concentração terapêutica” de um paciente individual é a faixa que alcança a melhor resposta possível e deve ser selecionada com base nos sintomas e riscos associados, mas, em alguns pacientes, o benefício ideal só será alcançado acima das concentrações tóxicas mínimas, com riscos associados de reações adversas.

As concentrações séricas do fármaco (CSF) obtidas ao longo de meses ou anos podem fornecer informações valiosas sobre o cenário clínico de cada paciente, permitindo a interpretação de uma mudança na resposta, de acordo com o **Quadro 3.1**.

Amostras de soro coletadas poucas horas após uma convulsão súbita podem fornecer informações que podem levar a razões clínicas ou a uma causa definitiva da convulsão.

A medição da CSF pode distinguir entre concentrações altamente variáveis, resultantes de baixa adesão ao tratamento, e baixas concentrações devido à absorção errática, metabolismo rápido ou interações medicamentosas.

A capacidade de discriminar entre controle insuficiente de crises devido à dosagem inadequada ou sobrecarga de medicamentos é inestimável. A polifarmácia também pode levar à intoxicação complexa apesar das concentrações estarem dentro da janela terapêutica.

A CSF é particularmente relevante em pacientes pediátricos e psiquiátricos nos quais a avaliação clínica pode ser difícil. Também é útil para ajuste de dosagem em epilepsia complexa que pode necessitar de terapia medicamentosa múltipla.

Os principais objetivos do MTF incluem: maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade; individualizar o tratamento conforme características do paciente; avaliar adesão em casos de CSF subterapêuticos; e ajustar doses em populações especiais, como gestantes, idosos e indivíduos com disfunção hepática ou renal (KANG & LEE, 2009).

Seu racional baseia-se na relação dose–concentração–resposta, na qual a CSF se correlaciona de forma mais consistente com os efeitos terapêuticos ou tóxicos do que a dose administrada.

Isso é especialmente importante em fármacos neurológicos, frequentemente influenciados por polimorfismos enzimáticos, interações medicamentosas e fatores clínicos individuais (STINGL *et al.*, 2013; SCHORETSANITIS *et al.*, 2016).

Neste sentido, conhecer a farmacocinética de cada AEP auxiliará na determinação clínica

das doses a serem utilizadas para cada paciente. As comparações com MTF sob demanda mostram que para fármacos AEp de última geração não há benefícios tangíveis no tratamento de pacientes com epilepsia quando é feito monitoramento sistemático.

A baixa correlação entre os efeitos clínicos e a CSF destes fármacos mais modernos provavelmente é responsável por essa descoberta. No entanto, o TDM é útil em diversas situações, como na gravidez, bem como quando há problemas de adesão (AÍCUA-RAPÚN *et al.*, 2019).

O objetivo deste capítulo foi revisar as principais evidências sobre a aplicação do MTF em neurologia, com ênfase nos antiepilépticos, destacando sua utilidade clínica, vantagens e limitações.

O PAPEL DA FARMACOCINÉTICA DOS ANTIEPILÉPTICOS NA MTF

O comportamento de um AEp no organismo – e a utilidade do MTF – dependem da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Alterações nesses processos modificam concentrações plasmáticas, eficácia e toxicidade (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

Nos antiepilépticos, variações na absorção gastrointestinal, distribuição tecidual, biotransformação hepática (fase I, CYPs; fase II, conjugação/glucuronidação) e excreção renal explicam grande parte da variabilidade clínica (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

A absorção pode ser influenciada por alimentos e idade, especialmente com formulações de liberação lenta. O volume de distribuição (Vd) indica a proporção do fármaco no plasma em relação aos tecidos; valores altos reduzem concentrações plasmáticas e tornam ajustes de dose mais lentos (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

A ligação às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina, é crucial: apenas a fração livre é ativa. Em fármacos altamente ligados, alterações na albumina ou competição por sítios de ligação podem gerar repercussões clínicas mesmo com concentrações totais estáveis (KANG & LEE, 2009).

Assim, distinguir concentração total e livre é essencial. Para carbamazepina, fenitoína, perampamel e, em alguns casos, valproato, a fração livre prediz melhor eficácia e toxicidade; em hipoalbuminemia, uremia ou politerapia, as concentrações totais podem ser enganosas (HIEMKE *et al.*, 2018).

Quando a dosagem direta não é viável, fórmulas de correção podem ser usadas, mas com cautela em pacientes críticos (KANG & LEE, 2009).

A farmacogenética também é determinante. Polimorfismos em CYP2C9, CYP2C19 e UGTs geram fenótipos de “metabolizadores lentos” ou “ultrarrápidos”, exigindo ajustes posológicos ou escolha de fármacos menos dependentes do metabolismo (STINGL *et al.*, 2013; SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Além disso, interações medicamentosas via CYP são comuns. A meia-vida ($t_{1/2}$) define o tempo para estado estacionário, intervalo entre doses e momento da coleta (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Em disfunção hepática, a depuração pode cair, elevando concentrações de fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, felbamato, carbamazepina e lamotrigina, com risco de toxicidade. Em contraste, a vigabatrina pode apresentar concentrações reduzidas, mascarando lesão hepática.

A resposta interindividual depende de fatores genéticos, e também da idade, peso, função hepática/renal, interações e ambiente. Assim,

dois pacientes com a mesma dose podem apresentar concentrações e respostas distintas (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

O MTF deve ser visto como ferramenta de individualização da exposição, e não como busca de valores fixos (PATEL & ANILKUMAR, 2025), visto que a resposta clínica ao AEp pode apresentar variações. Dessa forma, é essencial que a interpretação laboratorial seja contextualizada.

O valor de um CSF isolado é limitado sem dados complementares. Toda solicitação de MTF deve incluir: horário da última dose, momento da coleta, regime posológico, tempo desde o ajuste, resposta clínica, função renal/hepática e uso de indutores ou inibidores metabólicos. Sem essas informações, a utilidade do resultado é reduzida (HIEMKE *et al.*, 2018).

A atenção para a “janela terapêutica”, intervalo de concentrações que equilibra eficácia e risco, deve ser feita como um indicativo (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018). Geralmente deriva de estudos em adultos jovens, devendo ser usada com cautela em crianças, idosos e gestantes (HIEMKE *et al.*, 2018).

A “inércia temporal” também deve ser considerada: ajustes de dose só se estabilizam após 4–5 meias-vidas, podendo levar dias ou semanas em fármacos de meia-vida longa, como o fenobarbital (KANG, 2009). Coletas precoces podem gerar interpretações equivocadas (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

INDICAÇÕES GERAIS PARA MTF

A MTF deve ser solicitada apenas quando o resultado impacta diretamente a conduta clínica, como ajuste de dose, investigação de adesão, troca de fármaco ou manejo de interação (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Sua principal utilidade está em situações de risco aumentado de falha terapêutica ou toxicidade, especialmente em drogas com janela terapêutica estreita.

Nesses casos, a monitorização pode confirmar concentrações supra ou infraterapêuticas e orientar intervenções. Populações especiais (crianças, idosos, gestantes, insuficiência renal/hepática) e o risco de interações também justificam o exame.

Quadro 3.1 Principais objetivos do MTF em Neurologia

Maximizar eficácia e minimizar toxicidade (SCHORETSANITIS <i>et al.</i> , 2018), atingindo-se o <i>steady-state</i> da concentração mínima necessária para a prevenção de crises.
Individualizar dose e frequência de administração do fármaco conforme características do paciente, como idade, peso e massa corporal, função hepática/renal, uso concomitante de outros fármacos, gravidez (KANG & LEE, 2009; PATEL & ANILKUMAR, 2025).
Avaliar adesão quando não há controle de crises e CSF são inexplicavelmente baixos (KANG & LEE, 2009) e seguimento de recomendações de uso das doses prescritas quando de manifestações de toxicidade com CSF excessivamente elevados.
Detectar e gerir interações farmacocinéticas com o uso de fármacos indutores/inibidores do metabolismo hepático ou que competem pela ligação com proteínas plasmáticas (SCHORETSANITIS <i>et al.</i> , 2018).

Na neurologia, a evidência mais robusta é para fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, em que o MTF é altamente recomendado segundo o NICE.

Na prática, mantém valor em crises não controladas, efeitos adversos, gravidez, insuficiência renal ou baixa adesão (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Os AEp clássicos concentram as indicações de MTF porque associam janela terapêutica estreita, farmacocinética complexa (como a cinética não linear da fenitoína ou a autoindução da carbamazepina), longa meia-vida e alta ligação proteica, de modo que a monitorização frequen-

temente altera o manejo e reduz risco de toxicidade (HIEMKE *et al.*, 2018; SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Já os antiepiléticos de nova geração apresentam farmacocinética mais previsível, menor ligação proteica e faixa terapêutica ampla. Por isso, o MTF rotineiro em pacientes ambulatoriais estáveis não mostra benefício (NICE, 2022).

No entanto, pode ser indicado em situações específicas, como gestação, politerapia, insuficiência hepática/renal ou suspeita de má adesão.

Um ensaio clínico randomizado (AÍCUA-RAPÚN *et al.*, 2020) comparou MTF sistemático versus de resgate e mostrou ausência de benefício do monitoramento rotineiro, mas confirmou seu valor em cenários de risco.

Estudos recentes identificam inclusive limites de risco para novos agentes (p.ex., lamotrigina, levetiracetam), reforçando a importância de uma abordagem individualizada (AÍCUA-RAPÚN *et al.*, 2020; WOOD *et al.*, 2021).

Assim, a força da recomendação para MTF varia entre fármacos: alguns exigem monitorização rotineira, outros apenas em situações específicas.

O **Quadro 3.2** inclui um resumo com as diferentes CSF de referência e observações práticas para guiar a decisão clínica (HIEMKE *et al.*, 2018; SCHORETSANITIS *et al.*, 2018; PATEL & ANILKUMAR, 2025; AÍCUA-RAPÚN *et al.*, 2020).

Quadro 3.2 Concentrações séricas dos fármacos (CSF) terapêuticos, tóxicos e orientações práticas de MTF dos antiepiléticos

Fármaco	CSF terapêutico	CSF tóxico	T _{1/2}	Recomendação de MTF	Referência bibliográfica
Carbamazepina (epóxido)	4–12 mg/L	Alerta: 20 mg/L	10–20 h	Útil rotineiramente	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Oxcarbazepina (MHD / 10-H-carb.)	10–35 mg/L	Alerta: 40 mg/L	5–10 h	Preferir medir MHD; checar em ajuste de dose, interações (indutores), gestação.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Fenitoína (total)	10–20 mg/L	Alerta: 25 mg/L	20–60 h	Forte candidato a MTF; usar amostra de vale; considerar fração livre em hipoalbuminemia/IRC.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; PATEL & ANILKUMAR, 2025
Fenobarbital	10–40 mg/L	Alerta: 50 mg/L	80–120 h	Útil; dosar em ajuste de dose, interações, sedação/excesso, gestação/pediatria.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Primidona	5–10 mg/L	Alerta: 25 mg/L	14–15 h	Dosar primidona e fenobarbital; útil em titulação e efeitos adversos.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AES 2024
Valproato (total)	50–100 mg/L	Alerta: 120 mg/L	11–17 h	Bom candidato; monitorar vale; alvo individual conforme resposta/efeitos; considerar CSF livre se hipoalbuminemia.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; PATEL & ANILKUMAR, 2025

Lamotrigina	1–6 mg/L	Alerta: 30 mg/L	14–104 h (varia muito)	Útil em gestação, interações (valproato/indutores), sintomas de toxicidade, adesão.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Levetiracetam	10–40 mg/L	Alerta: 30 mg/L	6–8 h	MTF opcional; considerar em falha, adesão, IR (ajustar dose).	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Topiramato	2–10 mg/L	Alerta: 16 mg/L	19–23 h	Útil quando há interações, suspeita de toxicidade, IR; medir vale.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Zonisamida	10–40 mg/L	Alerta: 40 mg/L	49–77 h	Útil diante de interações, IR, perda de controle; medir vale.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Lacosamida	1–10 mg/L	Alerta: 20 mg/L	10–15 h	Útil em ajuste de dose, interações (indutores), sintomas.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Gabapentina	2–20 mg/L	Alerta: 25 mg/L	5–7 h	Útil por farmacocinética não linear; considerar IR; medir vale.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AES 2024
Pregabalina	2–5 mg/L	Alerta: 10 mg/L	Aprox. 6 h	MTF raramente indicada; considerar em IR ou dúvidas de adesão.	AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Etossuximida	40–100 mg/L	Alerta: 120 mg/L	33–55 h	Útil em crianças; medir vale; ajustar por resposta e eventos.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Rufinamida	5–30 mg/L	Alerta: 40 mg/L	6–10 h	Candidata a MTF por farmacocinética não linear; medir vale.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018
Tiagabina	20–200 ng/mL	Alerta: 300 ng/mL	7–9 h	Útil em presença de indutores/valproato; medir vale.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018
Vigabatrina	2–10 mg/L	Alerta: 20 mg/L	5–8 h	MTF pouco correlaciona com eficácia/segurança; usar clinicamente.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Perampanel	180–980 ng/mL	Alerta: 1000 ng/mL	48–105 h	MTF pode ajudar em interações (indutores) e eventos comportamentais.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024
Felbamato	30–80 mg/L	Alerta: 100 mg/L	15–23 h	Monitorar por eventos hematológicos/hepáticos; checar níveis se sinais.	PATSALOS <i>et al.</i> , 2018; AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, 2024

COLETA DE SANGUE OU SALIVA

O momento da coleta do material biológico para a determinação da concentração do AE_p é determinante para a utilidade clínica do MTF. Para a maioria dos AE_p em uso contínuo, a amostra deve ser obtida imediatamente antes da próxima dose (concentração de vale), pois reflete a menor concentração plasmática diária

em estado estacionário e evita distorções pela absorção ou distribuição (KANG & LEE, 2009).

A coleta deve ser feita, idealmente, após o paciente atingir o estado estacionário (4–5 meias-vidas), exceto em emergências como suspeita de intoxicação, quando valores fora desse padrão também são informativos (KANG & LEE, 2009).

Em casos específicos, a dosagem da concentração de pico pode ser útil, como na investigação de falhas de absorção, formulações de liberação modificada ou quando a farmacodinâmica depende do pico (HIEMKE *et al.*, 2018).

A escolha entre soro e plasma depende do ensaio validado pelo laboratório: embora o soro em tubo seco seja usual, alguns fármacos requerem plasma heparinizado ou EDTA, devendo-se seguir o protocolo local para evitar resultados espúrios (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Procedimentos pré-analíticos influenciam a estabilidade: tempo até centrifugação, temperatura de armazenamento e transporte devem ser padronizados, já que a hemólise pode interferir em muitos métodos e, quando presente, deve ser registrada ou a amostra repetida (KANG & LEE, 2009; SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Em pacientes com hipoalbuminemia, insuficiência renal ou estados críticos, a CSF total pode ser enganadora, pois apenas a fração livre cruza membranas dos órgãos alvo e é ativa.

Nesses casos, especialmente com fenitoína e em certas condições com valproato, recomenda-se a dosagem direta da fração livre ou o uso criterioso de fórmulas de correção, lembrando que estas apresentam limitações em pacientes críticos (KANG & LEE, 2009; SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

A interpretação também depende do método analítico: imunoensaios (EMIT, FPIA, ELISA) são rápidos e sensíveis, mas podem sofrer interferência de metabólitos, enquanto métodos cromatográficos (HPLC, LC-MS/MS) oferecem maior especificidade, permitindo discriminar fármacos e metabólitos e mensurar frações livres com precisão (KANG & LEE, 2009).

Além disso, é essencial verificar as unidades de reporte ($\mu\text{g/mL}$, mg/L , $\mu\text{mol/L}$) e a faixa de referência do método utilizado, para evitar

erros por conversões incorretas (HIEMKE *et al.*, 2018).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Alguns grupos de pessoas exigem MTF direcionado, conforme **Quadro 3.3**, pois alterações farmacocinéticas previsíveis ou não tornam as CSF menos confiáveis e aumentam o risco de falha terapêutica ou toxicidade (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Os anticoncepcionais orais podem reduzir níveis de AEps (lamotrigina $\downarrow \sim 50\%$); recomenda-se nova dosagem após início ou suspensão dos anticoncepcionais, e, idealmente, ≥ 1 mês antes da concepção (ARFMAN *et al.*, 2020 & NICE, 2022).

Por outro lado, pode haver falha da prevenção da gestação em mulheres que usam AEp indutores do metabolismo hepático e anticoncepcionais hormonais.

Na gestação e puerpério, as alterações de Vd, depuração renal e metabolismo reduzem as CSF dos AEp, elevando o risco de crises. Recomenda-se MTF seriado, idealmente comparável com a concentração de referência pré-concepção.

Para drogas de depuração aumentada (lamotrigina, levetiracetam), sugere-se monitorização mensal e ajuste se houver queda $>25\%$ da RC. No pós-parto, a depuração retorna rapidamente, sendo necessário reduzir as doses para evitar toxicidade (ARFMAN *et al.*, 2020; PATEL & ANILKUMAR, 2025).

As crianças apresentam depuração variável, por imaturidade enzimática e maior volume de distribuição, exigindo ajuste por peso e MTF mais frequente em fases de crescimento ou mudanças terapêuticas.

Nos idosos, o declínio da função renal/hepática e da albumina sérica aumenta a fração livre de fármacos e o risco de toxicidade; recomenda-se atenção à CSF, à fração livre e vigi-

lância clínica próxima (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Diferentes situações clínicas podem interferir com a MTF por insuficiência renal ou hepática, quando as alterações de depuração tornam CSF totais pouco confiáveis; e é recomendável dosar a fração livre e ajustar clinicamente (PA-TEL & ANILKUMAR, 2025; HIEMKE *et al.*, 2018).

Nas cirurgias bariátricas, a absorção oral e a biodisponibilidade dos AEPs ficam reduzidas,

podendo exigir fracionamento de doses, formulações alternativas e monitorização frequente da CSF (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Para pacientes na UTI ou com epilepticos, a perfusão contínua, eventual disfunção orgânica e suporte intensivo alteram a farmacocinética dos AEP; e o MTF deve ser seriado e discutido entre intensivista, neurologista e laboratório (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Quadro 3.3 Situações clínicas especiais que impactam a farmacocinética de fármacos antiepilépticos e neurológicos, com respectivos exemplos e implicações para o MTF

Situações clínicas	Fármacos afetados	Parâmetro PK comprometido
Gestantes	Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina (MHD), Topiramato, Zonisamida, Lacosamida	↑ depuração/↑ glucuronidação → ↓ concentrações; necessidade de TDM seriado e ajuste de dose; considerar níveis livres para altamente ligados a proteínas plasmáticas (fenitoína/valproato)
Puerpérperas /amamentação	Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Topiramato	Rápido retorno à PK pré-gestacional → risco de toxicidade se não reduzir doses; avaliar exposição no leite materno e TDM nas 2–3 primeiras semanas pós-parto
Crianças	Levetiracetam, Lamotrigina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Valproato, Fenobarbital	Maturação enzimática/maior Vd → ↑ clearance e necessidade de doses mg/kg maiores; monitorização mais frequente em fases de rápido crescimento
Idosos	Fenitoína, Valproato, Clobazam/Clonazepam, Carbamazepina, Perampanel	↓ função hepática/renal e ↓ albumina → ↑ fração livre e risco de eventos adversos; preferir níveis livres quando possível e revisar interações/polifarmácia
Insuficiência renal/hepática	Renal: Levetiracetam, Gabapentina, Pregabalina, Topiramato, Vigabatrina, Zonisamida, Lacosamida Hepática: Valproato, Carbamazepina, Fenitoína, Lamotrigina, Clobazam, Perampanel	Renal: ↓ depuração → ajustar dose/intervalo; hemodiálise pode remover fármaco Hepática: ↓ metabolismo/↑ fração livre → preferir níveis livres e reduzir dose
UTI e status epilepticus	Fenitoína/Fosfenitoína, Valproato, Levetiracetam, Lacosamida	Variações de Vd, hipoalbuminemia, ARC/difusão multiorgânica; infusões contínuas; exigir TDM seriado e, para ligados a proteína, níveis livres
Cirurgia bariátrica	Carbamazepina (especialmente XR), Valproato DR/XR, Fenitoína, Lamotrigina	↓ absorção e imprevisibilidade com formulações de liberação modificada → preferir IR, fracionar doses e fazer TDM após a cirurgia

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de fármacos é um fator essencial que afeta o metabolismo e a biodisponibilidade dos agentes do sistema nervoso central (SCHORETSANITIS *et al.*, 2018).

Drogas que inibem ou induzem enzimas metabolizadoras e transportadores podem alterar as concentrações plasmáticas e cerebrais, comprometendo eficácia e segurança. Uma visão detalhada de indutores e inibidores está nos Quadros 3.4 e 3.5.

Quadro 3.4 Inibidores das isoenzimas do CYP450 e inibição das enzimas indicadas em negrito irão aumentar a concentração plasmática das drogas afetadas

Inibidores	Enzimas inibidas
Amiodarona	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4
Amprenavir, Aprepitanto, Atazanavir, Claritromicina, Crizotinibe, Cetoconazol, Diltiazem, Eritromicina, Felbamato, Fosamprenavir, Indinavir, Itraconazol, Nelfinavir, Posaconazol, Quinidina, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telitromicina, Verapamil, Saquinavir, Telaprevir, Telitromicina, Verapamil Fluconazol (+CYP2C9)	CYP3A4
Bupropiona, Duloxetina, Levomepromazina, Melerpone (Mirtazapina análoga), Metoclopramida, Paroxetina, Fenilpropanolamina	CYP2D6
Cimetidina, Ciprofloxacino	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Clofibrato, Dissulfiram	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6
Enoxacina, Norfloxacino, Perazina, Zileuton	CYP1A2
Esomeprazol, Omeprazol	CYP2C19
Fluoxetina e norfluoxetina	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Genfibrozila	CYP2C8
Isoniazida	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, MAO
Miconazol	CYP2C9, CYP3A
Nicardipina	CYP3A4, CYP2D6, MAO-A
Propranolol	CYP1A2, CYP2D6
Ticlodipina	CYP2B6, CYP2C19
Tranilcipromina	CYP2A6, MAO
Valproato	CYP2C9 e UGTs
Voriconazol	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4

Fonte: Adaptado de HIEMKE *et al.*, 2018.

Quadro 3.5 Indutores de isoenzimas da CYP450. Indução das enzimas indicadas em negrito irão reduzir a concentração plasmática das drogas afetadas em até 50%

Indutores	Enzimas ou transportadores induzidos
Bosentana	CYP3A4
Carbamazepina	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, P-gp, UGT; Forte indutor de CYP3A4, 2C9, 2C19; autoindutor (aumenta seu próprio metabolismo)
Efavirenz	CYP2B6, CYP3A4
Etanol	CYP2E1
Isoniazida	CYP2E1

Lamotrigina	UGT
Modafinil	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4
Oxcarbazepina	Indutor leve/moderado de CYP3A4 e UGTs; inibidor fraco de CYP2C19
Fenobarbital	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1; Forte indutor de CYP3A4, 2C, UGTs; metabolismo oxidativo lento.
Fenitoína	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT; Forte indutor de CYP3A4, 2C, UGTs; metabolismo saturável (cinética de Michaelis-Menten).
Primidona	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Rifabutina	CYP3A4
Rifampicina	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Ritonavir	CYP2C9, CYP3A4 (alta dose), UGT
Tabagismo	CYP1A2
Erva-de-São-João	CYP3A4, CYP2C9, P-gp

Fonte: Adaptado de HIEMKE *et al.*, 2018.

Há mais de 30 fármacos AEp, mas 30% dos pacientes podem continuar com manifestações clínicas resistentes ao tratamento, apesar de ótimas CSF.

Para esses pacientes, alcançar a eficácia terapêutica frequentemente requer politerapia, envolvendo a administração concomitante de dois a quatro AEps com mecanismos de ação complementares, adaptados à sua condição específica.

Estes pacientes trazem desafios adicionais a serem considerados quando do MTF (LI *et al.*, 2025). Além disso, a epilepsia é uma doença crônica que afeta pessoas de diferentes idades e condições clínicas diversas, como desenvolvimento infantil e envelhecimento, além de gestação ou uso de anticoncepcionais e fármacos para comorbidades, o que amplia o risco de interações.

Os AEp clássicos apresentam maior propensão a interações medicamentosas: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona atuam como indutores do metabolismo hepático, enquanto o valproato é um inibidor enzimático.

Em contraste, fármacos mais recentes como brivaracetam, gabapentina, lacosamida e levetiracetam têm baixo potencial de interação por

não interferirem significativamente com enzimas hepáticas.

Pelo risco, destaca-se a combinação valproato-lamotrigina: o valproato inibe a glucuronidação da lamotrigina, aumentando concentrações e toxicidade neurológica e cutânea (PA-TEL, 2025).

Outro exemplo é a associação carbamazepina-fenitoína, em que ambos induzem o metabolismo de drogas metabolizadas pelo CYP, exigindo ajustes frequentes.

Em resumo, o MTF regular, ajustes de dose e a otimização dinâmica dos planos de tratamento com base nas respostas dos pacientes podem maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais, especialmente se há necessidade de uso de mais do que um AEp.

O impacto de fatores do hospedeiro na farmacocinética dos antiepilépticos, como idade, sexo e polimorfismos genéticos, desempenha um papel fundamental na terapia combinada (LI *et al.*, 2025).

Interações também ocorrem com outras classes: carbapenêmicos reduzem drasticamente os níveis de valproato, causando perda do controle das crises; rifampicina acelera o metabolismo da fenitoína, reduzindo suas concentrações; e antifúngicos azólicos elevam níveis

de fenitoína e carbamazepina, predispondo à toxicidade (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

Entre os anticoncepcionais orais, o estrogênio diminui a lamotrigina, favorecendo a recorrência de crises. O canabidiol pode aumentar níveis de clobazam e enzimas hepáticas, especialmente se combinado ao valproato.

Por outro lado, têm mínima participação de CYPs no metabolismo, havendo eliminação renal praticamente inalterada e baixo potencial de interação, o que reduz a necessidade de MTF rotineira, exceto em casos de insuficiência renal (PATEL & ANILKUMAR, 2025).

Os quatro principais AEPs indutores enzimáticos estimulam o metabolismo e reduzem a concentração sérica da maioria dos outros AEDs administrados concomitantemente.

Principalmente o ácido valpróico, a tiagabina, a etossuximida, a lamotrigina, o topiramato, a oxcarbazepina e seu derivado mono-hidroxilado ativo (MHD), a zonisamida, o felbamato e muitos benzodiazepínicos.

Além disto, antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos, antiparasitários, imunossupressores e antituberculosos, vários fármacos de ação cardiovascular e esteróides podem ter as concentrações reduzidas (PERUCCA, 2006).

CONCLUSÃO

O monitoramento terapêutico de fármacos em neurologia, especialmente no tratamento das epilepsias, representa uma ferramenta valiosa para otimizar a eficácia e a segurança do tratamento, sobretudo no uso de fármacos com janela terapêutica estreita ou em populações especiais.

Suas principais vantagens residem na possibilidade de individualizar a terapia, auxiliando a politerapia quando necessária, e prevenindo a toxicidade, de forma a orientar ajustes de dose de forma objetiva.

Entretanto, o método também apresenta limitações: há variação interlaboratorial e diferenças metodológicas que podem impactar a comparabilidade dos resultados; erros de coleta ou armazenamento podem comprometer a confiabilidade da amostra; e a interpretação não deve se basear exclusivamente no número obtido da CSF, mas sempre integrada ao contexto clínico do paciente.

Assim, a comunicação efetiva entre o laboratório e a equipe assistencial é essencial para garantir que o MTF cumpra seu propósito: apoiar decisões clínicas fundamentadas e promover uma prática terapêutica mais segura e personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁICUA-RAPÚN, I. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Annals of Neurology*, v. 87, n. 1, p. 22–29, 2019.
- AMERICAN EPILEPSY SOCIETY. Summary of Antiseizure Medications Available in the United States. 4. ed. Chicago: AES, 2024.
- ARFMAN, I. J.; WAMMES-VAN DER HEIJDEN, E. A.; TER HORST, P. G. J.; LAMBRECHTS, D. A.; WEGNER, I.; TOUW, D. J. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 59, n. 4, p. 427–445, 2020. doi:10.1007/s40262-019-00845-2.
- HIEMKE, C. *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*, v. 51, p. 9–62, 2018.
- KANG, J.-S.; LEE, M.-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*, v. 24, n. 1, p. 1, 2009.
- LI, C. *et al.* Antiepileptic Drug Combinations for Epilepsy: Mechanisms, Clinical Strategies, and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 9, p. 4035, 2025. doi:10.3390/ijms26094035.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Guideline NG217: Epilepsies in children, young people and adults. London: NICE, 2022.
- PATEL, P.; ANILKUMAR, A. C. Antiepileptic Drug Monitoring. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- PATSALOS, P. N.; SPENCER, E. P.; BERRY, D. J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 40, p. 526–548, 2018.
- PERUCCA, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 61, n. 3, p. 246–255, 2006. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.
- SCHORETSANITIS, G.; HAEN, E.; GRUNDER, G.; STEGMANN, B.; SCHRUEERS, K. R.; HIEMKE, C.; LAMMERTZ, S. E.; PAULZEN, M. Pharmacokinetic drug-drug interactions of mood stabilizers and risperidone in patients under combined treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 36, p. 554–561, 2016.
- SCHORETSANITIS, G. *et al.* TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 19, n. 3, p. 162–174, 2018.
- STINGL, J. C.; BROCKMOLLER, J.; VIVIANI, R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Molecular Psychiatry*, v. 18, p. 273–287, 2013.
- WOOD, K. E.; PALMER, K. L.; KRASOWSKI, M. D. Correlation of elevated lamotrigine and levetiracetam serum/plasma levels with toxicity: A long-term retrospective review at an academic medical center. *Toxicology Reports*, v. 8, p. 1592–1598, 2021.