

ANTIEPILÉPTICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS AO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Taís Jassy da Silva Becker

Acadêmica do curso de Farmácia.
UNIFENAS / Alfenas - MG.
<https://orcid.org/0009-0001-1043-7738>

Daniel Becker Fernandes Leite

Acadêmico do curso de Farmácia.
UNIFENAS / Alfenas - MG.
<https://orcid.org/0009-0005-6740-9577>

Gérsika Bitencourt Santos

Docente nos cursos de Medicina e Farmácia. UNIFENAS / Alfenas - MG.
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e ácido valpróico.

A intoxicação por antiepilepticos pode ocorrer por diversas razões, como automedicação, tentativas de suicídio, ingestão acidental ou até mesmo reações adversas decorrentes da utilização desses medicamentos (MARCOS M, 2011).

Contudo, a toxicidade desses medicamentos vai além dos danos temporários ou dos efeitos momentâneos em caso de intoxicação. Foi constatado que anticonvulsivantes, como o Levetiracetam, podem causar danos significativos ao DNA das células (KARDOOST et al., 2019).

O presente capítulo tem como propósito abordar o potencial genotóxico dos antiepilepticos e suas possíveis repercussões a longo prazo para os indivíduos que os utilizam. Dado que esses medicamentos são empregados diariamente para tratar as convulsões apresentadas pelos pacientes, busca-se por meio desta pesquisa contribuir para a compreensão na comunidade e fornecer uma visão mais aprofundada dos eventuais

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição que afeta aproximadamente 50 milhões de indivíduos em todo o mundo (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005). Essa enfermidade impacta o sistema nervoso central, desencadeando respostas sensoriais anômalas que levam a crises convulsivas. Como resultado, os pacientes frequentemente recorrem a tratamentos medicamentosos com fármacos como

riscos ao DNA que podem surgir do uso contínuo de antiepilépticos.

2. EPILEPSIA

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia é uma condição caracterizada por crises convulsivas recorrentes, ocorrendo no mínimo duas vezes com intervalo superior a 24 horas. Além disso, o cérebro apresenta uma predisposição para recorrência de tais crises nos próximos 10 anos (FISHER et al., 2014).

2.1 Tipos de crises convulsivas

Segundo as diretrizes atuais da ILAE, é possível categorizar as crises convulsivas em três grupos principais:

- Crises generalizadas: Estas afetam mais de uma região cerebral, frequentemente resultando em uma perda temporária de consciência.
- Crises focais: Essas crises afetam uma área específica do cérebro, tipicamente resultando em movimentos involuntários e, em alguns casos, uma perda temporária de consciência.
- Crises de origens desconhecidas: Estas são crises para as quais a origem específica não pode ser determinada de imediato.

[...]“As crises convulsivas também podem ainda ser subdivididas entre as que têm início motor, como as Mioclônicas por exemplo, e as que têm início não-motor, como a sensorial. No total existem ao menos 27 subclassificações das crises convulsivas” (MORSCH, 2021).

2.1.1 Tratamento da epilepsia

O tratamento da epilepsia envolve a utilização de anticonvulsivantes, tais como Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína e Lamotrigina. Esses medicamentos antiepilépticos demonstram eficácia completa em 50-80% dos pacientes. O termo “antiepiléptico” é frequentemente empregado como sinônimo de “anticonvulsivante” e descreve os medicamentos utilizados no manejo da epilepsia (RANG; DALE, 2007).

3. PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIEPILÉPTICOS

3.1 Barbitúricos

Os barbitúricos, como o Fenobarbital, desempenham um papel relevante no tratamento da epilepsia. Segundo (PITHON; RUELLAS, 2008), o Fenobarbital é amplamente utilizado devido ao seu custo acessível e eficácia. Este anticonvulsivante potencializa a via do ácido gama-aminobutírico (GABA) nas sinapses e também age como

um depressor do Sistema Nervoso Central ao antagonizar a via glutamatérgica (FAVANO et al., 2011). No entanto, intoxicações por este medicamento geralmente estão relacionadas à dose administrada (OGA et al., 2008), e estudos recentes têm sugerido que mesmo em doses reduzidas, o Fenobarbital pode acarretar prejuízos à saúde (WHO, 2001). Sendo lipossolúvel, é frequentemente administrado via oral, metabolizado pelo fígado e excretado principalmente pela via renal, mantendo até 1/4 de sua forma inalterada (OGA et al., 2008).

3.2 Hidantoínas

As hidantoínas, incluindo a Fenitoína, desempenham um papel importante no controle de convulsões parciais e tônico-clônicas, sem induzir depressão no Sistema Nervoso Central (MACNAMARA, 2003). A absorção da Fenitoína é gradual, ocorrendo geralmente no duodeno. Esse medicamento possui alta afinidade por proteínas plasmáticas e pode ser deslocado de seu sítio de ação quando combinado com outros fármacos (SILVA, 2006). Seu mecanismo de ação está relacionado ao prolongamento da inativação dos canais de sódio, resultando em neurônios hiperpolarizados. Porém, os efeitos carcinogênicos em humanos têm sido objeto de questionamento e investigação (KOROLKOVAS, 1998).

3.3 Ácido Valpróico

Conforme indicado pela fabricante do medicamento “Depakote”/“Depakene”, Abbott, o Ácido Valpróico/Valproato de Sódio é prescrito para terapia monoterápica ou coadjuvante no tratamento de convulsões parciais complexas e ausências. Embora o mecanismo de ação exato não seja completamente elucidado, observa-se um aumento dos níveis de GABA no cérebro com seu uso. O Ácido Valpróico é convertido em íon Valproato no trato gastrointestinal, e sua metabolização ocorre principalmente no fígado, sendo eliminado majoritariamente pela urina, com quantidades menores nas fezes e no ar expirado.

3.4 Iminostilbenos, como a Carbamazepina

A Carbamazepina (CBZ) é uma escolha de primeira linha no tratamento de convulsões parciais (CEREGHINO, 1974). Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio neuronal dos canais de sódio dependentes de voltagem. A CBZ estabiliza as membranas neuronais hiperexcitadas, inibindo descargas neuronais repetitivas e reduzindo a propagação de impulsos sinápticos excitatórios de neurônios despolarizados (BOURGEOIS, 1984). A absorção da CBZ é relativamente lenta e quase completa, e ela se liga fortemente às proteínas séricas, com cerca de 70-80% de ligação. A eliminação ocorre em aproximadamente 72% pela urina e 28% pelas fezes, segundo informações do fabricante GERMED.

3.5 Lamotrigina

De acordo com a bula profissional da fabricante EUROFARMA, a lamotrigina é indicada para o tratamento de convulsões parciais e crises generalizadas, incluindo tônico-clônicas. Seu mecanismo de ação envolve a atuação nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando membranas neuronais e inibindo neurotransmissores, principalmente o Glutamato. A absorção da lamotrigina ocorre rapidamente no intestino, e sua eliminação é predominantemente urinária, com apenas 2% eliminados nas fezes.

4. GENOTOXICIDADE

De acordo com FERREIRA, 2021 são consideradas genotóxicas as substâncias físicas, químicas e biológicas que têm a capacidade de provocar danos no DNA das células-alvo, resultando em mutagênese e carcinogênese. Essas substâncias interagem com o DNA, ocasionando erros que podem ter efeitos prejudiciais à saúde.

4.1 Principais alterações genéticas

Alguns medicamentos antiepiléticos podem apresentar potencial carcinogênico, como é o caso do fenobarbital. Estudos conduzidos com roedores expostos a esse medicamento revelaram danos cromossômicos, evidenciando dados relacionados a células carcinogênicas (SINGH, 2004).

Além disso, referências apontam que a Fenitoína pode reduzir a síntese de imunoglobulina e, conseqüentemente, diminuir os níveis de interferons em cerca de 20% dos usuários. Tal efeito pode ter implicações carcinogênicas (SINGH, 2004).

[...]“Consistente com isso, a fenitoína é encontrada co-oxidada durante a biossíntese de prostaglandinas a um intermediário reativo de radical livre que é potencialmente culpado em embriopatas. A geração deste intermediário é regulada por uma hidrolase de epóxido microsossomal, EPHX1”(SINGH, 2004)

A Carbamazepina é outro medicamento que requer atenção no que diz respeito à sua genotoxicidade. Isso ocorre devido à sua eliminação por meio da glucoronidação hepática, processo que é mediado por enzimas. Durante a gravidez, essas enzimas estão presentes em concentrações mais baixas, o que pode levar à ocorrência de polimorfismos fetais em resposta à exposição à carbamazepina e lamotrigina (FUCIC et al., 2010).

[...]“A carbamazepina e a lamotrigina (feniltiazina) são agentes mutagênicos. No entanto, é importante colocar o metabolismo, eliminação e genotoxicidade dessas drogas na dinâmica do desenvolvimento pré-natal” (FUCIC et al., 2010).

O Valproato de sódio também é classificado como um anticonvulsivante com potencial genotóxico. Estudos conduzidos pelo FDA (Food and Drug Administration) destacam a importância de que mulheres em fase de gestação estejam alertas para o efeito

teratogênico desse fármaco, que pode afetar as funções cognitivas do feto (MEADOR et al., 2013).

Contudo, não apenas medicamentos como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital podem exibir efeitos genotóxicos de forma independente, sem necessariamente envolver complexas alterações no sistema farmacocinético do organismo. Esses medicamentos são metabolizados por enzimas do citocromo P-450, que podem ser suscetíveis a polimorfismos genéticos presentes em cerca de 1% da população. É crucial considerar que, para cada indivíduo, a resposta aos anticonvulsivantes deve ser analisada em conjunto com o uso de outras classes de medicamentos, uma vez que esses fármacos podem inibir o efeito das enzimas e alterar proteínas essenciais para o funcionamento adequado do medicamento (SILVADO, 2008).

[...]“Existem diversas proteínas que realizam o transporte ativo de drogas através das membranas celulares, para dentro e para fora das células, regulando a concentração intracelular e protegendo-as dos efeitos deletérios de drogas.10 Dentre estas destaca-se a superfamília ABC (ATP-binding cassette), que atua na absorção e excreção de drogas no intestino, fígado, rins, barreira hemato-encefálica (BBB) e em diversos outros locais, ocorrendo diversos polimorfismos que afetam a distribuição de drogas no SNC”(SILVADO, 2008).

No que se refere à farmacogenética das drogas antiepilépticas, investigações conduzidas com pacientes em uso de Lamotrigina e Valproato de Sódio revelaram uma redução na metilação dos linfócitos. Esse fenômeno está associado a alterações na Linha 1 de nucleotídeos, resultando na diminuição dos níveis de vitamina B12 (NI et al., 2015).

[...]“Um novo achado derivado do presente estudo foi que os níveis de hipometilação do amplicon MTHFR estavam presentes em pacientes com epilepsia que receberam monoterapia com VPA ou LTG. Até onde sabemos, esses achados representaram o primeiro estudo publicado no qual os níveis de metilação do LINE-1 e do amplicon MTHFR foram comparados entre pacientes tratados com AED com epilepsia e controles” (NI et al., 2015).

tabela 1

Detalhes de amplicons medidos e primers de PCR.

Gene	Primer para frente ¹	Iniciador reverso ²	Comprimento do produto (pb)	unidade CpG
LINHA 1	TTTATTAGGGAGTGTATAGTGGG	CAAAAACAAACAAACCTCCTTAAAC	430	23
MTHFR	GTTTGTAGTTATTTTTGGTTTTAGTTTT	TAACCTAAATTCTCCCTCAAATTCC	443	20

Figura 1: “Efeitos da monoterapia com drogas antiepilépticas no metabolismo de um carbono e metilação do DNA em pacientes com epilepsia”

Fonte: Plos One

De acordo com FRICKE-GALINDO (2018), por meio de estudos de farmacogenética das Drogas Antiepilépticas (DAEs), foi constatado que essas substâncias podem estar relacionadas com a ocorrência de polimorfismos genéticos. Um exemplo é a Carbamazepina, que pode influenciar os alelos do gene GSTM1, potencialmente resultando em hepatotoxicidade e variações genéticas. Por outro lado, o Ácido valpróico demonstrou a capacidade de provocar mutações no gene EPHX1, contribuindo para a teratogenicidade, além de impactar o gene ABCC2, o que pode acarretar alterações neurológicas.

[...] “Ao estudar as variantes genéticas de EPHX1 em mães de crianças com anormalidades crânio-faciais congênitas, tratadas com fenobarbital, se encontrou que os polimorfismos EPHX1 113H e 139R são mais frequentes nas mães de crianças afetadas, e que o haplotipo EPHX1Y113/H139 na mãe confere um efeito protetor para os bebês gestados com baixo tratamento de fenobarbital sem desenvolver este tipo de malformações congênitas” (FRICKE-GALINDO et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

A revisão da literatura existente sobre os antiepilépticos revela que há efeitos moduladores no DNA de indivíduos que fazem uso contínuo de fármacos como Carbamazepina, Lamotrigina e Fenobarbital, por exemplo. Esses efeitos têm sido associados a desdobramentos carcinogênicos e/ou teratogênicos, uma vez que há evidências substanciais desses impactos nos genes EPHX1, MTHFR e ABCC2, responsáveis pela síntese das vitaminas B12 e B9. Além disso, no caso específico do gene GSTM1, a Carbamazepina emergiu como a provável causa de polimorfismos genéticos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOURGEOUIS, BFD, Wad N. **Individual and combined antiepileptic and neurotoxic activity of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in mice.** J. Pharm. Exp. Ther. 1984;231:411-415.

Cereghino JJ, Brock JJ, Van Meter JC, Penry JN, Smith LD, White BG. **Carbamazepine for epilepsy: a controlled prospective evaluation.** Neurology 1974;24:401-410.

DOS. Manuela; CARVALHO. Santos. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS NOVAS MOLÉCULAS IMIDAZOLIDÍNICAS: FAVANO, A. et al. **BPR- Guia de Remédios. 10 ed. BPR- Consultoria, Projetos e Comércio Ltda., 2011, p.405.**

OGA, S. et al. Barbitúricos e Benzodiazepínicos. In: ALMEIDA, M. G.; LIMA, I. V. **Fundamentos de Toxicologia. 3 ed.** São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008. p. 375- 387.

Guanzhong et al. **Effects of Antiepileptic Drug Monotherapy on One-Carbon Metabolism and DNA Methylation in Patients with Epilepsy.** PLOS ONE v. 10, n. 4, p. e0125656 , 27 abr. 2015.

FERREIRA, Rosinete. **CARACTERIZAÇÃO DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM ESTUDOS DE GENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE**. 108-118, 2021.

FISHER, Robert S. et al. **A practical clinical definition of epilepsy**. *Epilepsia* v. 55, n. 4, p. 475–482, ILAE, abr. 2014.

FUCIC, Aleksandra et al. Transplacental genotoxicity of antiepileptic drugs: Animal model and pilot study on mother/newborn cohort. **Reproductive Toxicology** v. 30, n. 4, p. 613–618, dez. 2010.

FRICKE-GALINDO, I. et al. Farmacogenética de reações adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurologia* v. 33, n. 3, p. 165–176, **Sociedad Española de Neurología**. Publicado por Elsevier España, S.L.U. abr. 2014.

GALLUCCI NETO, José; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 323–328, dez. 2005.

GSTM1 glutathione S-transferase mu 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. 2022.

KARDOOST, M. et al. **Genotoxicity assessment of antiepileptic drugs (AEDs) in human embryonic stem cells**. *Epilepsy Research*, v. 158, p. 106232, dez. 2019.

Korolkovas. **Dicionário Terapêutico Guanabara. 1997/1998**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara-Koogan; 1997. Fenitoína; p. 158.

Marcos M. **Determinação de medicamentos antiepilépticos e anticonvulsivantes por UPLC-MS/MS [dissertação]**. Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra; 2011.

MEADOR, Kimford J et al. **Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study**. *The Lancet Neurology* v. 12, n. 3, p. 244–252, mar. 2013.

PITHON, M. M.; RUELLAS, A. C. O. Avaliação clínica e radiográfica da influência do fenobarbital (Gardenal®) na movimentação ortodôntica: estudo em coelhos. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial. Maringá**, v.13, n. 1, p. 34-42, 2008.

RANG, H. P; DALE, M. M. Fármacos Antiepilépticos. In: **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro:

Elsevier, 2007. Cap. 40, p.575-587. “**Tipos de convulsão: conheça 27 deles e os sintomas**”.

SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

SILVADO, Carlos. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology** v. 14, n. suppl 2, p. 51–56, nov. 2008.

SINGH, G. **Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs**. *Brain* v. 128, n. 1, p. 7–17, 17 nov. 2004.

WHO (World Health Organization). Some Thyrotropic Agents. Phenobarbital and its sodium salt. **IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lion, v. 79, p. 261-288, 2001.