

Cuidado! Hiponatremia com carbamazepina e oxcarbazepina é muito mais comum e sintomática do que se pensa.

Mirian Fabíola SG Mendes

Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy

Berghuis B, van der Palen J, de Haan G, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW e The Epi PGX Consortium. *Epilepsia* 2017, ** (*):1-7. Doi 10.1111/epi.13777

Objective: To ascertain possible determinants of carbamazepine (CBZ) and oxcarbazepine (OXC) induced hyponatremia in a large cohort of people with epilepsy. **Methods:** We collected data on serum sodium levels in people with epilepsy who were attending a tertiary epilepsy center while on treatment with CBZ or OXC. We defined hyponatremia as $\text{Na}^+ \leq 134$ mEq/L and severe hyponatremia as $\text{Na}^+ \leq 128$ mEq/L. **Results:** We identified 1,782 people who had used CBZ ($n = 1,424$) or OXC ($n = 358$), of whom 50 were treated with both drugs. Data on sodium level measurements were available in 1,132 on CBZ and in 289 on OXC. Hyponatremia occurred in 26% of those taking CBZ and 46% of those taking OXC. This was severe in 7% in the CBZ group and 22% in the OXC group. Hyponatremia was symptomatic in 48% and led to admissions in 3%. Age over 40 years, high serum levels of CBZ and OXC, and concomitant use of other antiepileptic drugs were the main risk factors for hyponatremia in both treatment groups. Female patients on OXC were at a higher risk of hyponatremia than male patients. The risk of hyponatremia on CBZ was significantly associated with the risk of hyponatremia on OXC within a subgroup that used both drugs consecutively. **Significance:** Hyponatremia is a common problem in people taking CBZ or OXC. Regular ascertainment of sodium levels in those taking either drug is recommended and results should be acted on.

COMENTÁRIO

Os fármacos antiepilépticos (FAEs) carbamazepina (CBZ) e seu cetó-análogo oxcarbazepina (OXC) estão entre as medicações de escolha para o tratamento de epilepsia focal. Seu uso, entretanto, pode estar limitado pela hiponatremia, que frequentemente é assintomática ou, de outra forma, se associa a sintomas como instabilidade, confusão leve, crises epilépticas e coma. Sua gravidade depende dos níveis absolutos de sódio e da

velocidade da queda. A prevalência de hiponatremia induzida por CBZ ou OXC (HICO) varia entre 4 a 40% dos pacientes em uso de CBZ e entre 23 a 73 % dos pacientes em uso de OXC. Considera-se hiponatremia nível de sódio menor ou igual a 134 mEq/L e hiponatremia severa nível menor ou igual a 128 mEq/L.

Foram analisados dados de um centro terciário de tratamento de epilepsia (Stichting Epilepsie Intellingen Nederland) e identificados 1732 pacientes em uso de CBZ e 358 em uso de OXC. Os dois grupos tinham distribuição semelhante de sexo e faixa etária. Em torno de 80% houve mensuração do sódio, ocasionalmente mais de uma vez (1132 pacientes com CBZ e 289 com OXC). O nível médio de sódio nos pacientes usando CBZ foi de 138,4 mEq/L e usando OXC foi de 135,7 mEq/L. Hiponatremia foi encontrada em 26% no grupo da CBZ e 46 % no grupo da OXC. Hiponatremia grave foi encontrada em 7% no grupo da CBZ e 22 % no grupo da OXC.

Houve sintomas em 35% dos pacientes com hiponatremia leve e 72% dos pacientes com hiponatremia grave. Somente 6% dos pacientes tinham níveis séricos acima da faixa terapêutica (CBZ >11, OXC > 35). Os sintomas mais frequentes foram tontura, diplopia, instabilidade de marcha, letargia, lentidão, cefaléia, náuseas e vômitos. Nos pacientes com hiponatremia grave, agravamento de crises ocorreu em 22% e 3% necessitaram internação.

Níveis séricos elevados de CBZ e OXC foram relacionados com maior risco de hiponatremia. O uso de FAEs concomitantes, principalmente clobazam e fenitoína, em ambos os grupos, aumenta o risco de hiponatremia e no grupo de CBZ, também valproato e fenobarbital.

O sexo feminino foi um fator de risco para hiponatremia no grupo de OXC (55% versus 39%), mas não no grupo de CBZ. Nos pacientes acima de 40 anos, hiponatremia foi vista em 34 % no grupo de CBZ e 56% no grupo de OXC.

Foi ainda avaliado o uso de hipoglicemiantes, anti-inflamatórios não esteróides, antipsicóticos, antidepressivos (principalmente diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina), inibidores da bomba de prótons. Foi observado que em pacientes com OXC, o uso adicional de antihipertensivos poderia influenciar nos níveis de sódio.

Pacientes que tiveram hiponatremia com CBZ apresentaram maior risco de ter hiponatremia com a OXC usada em seqüência.

DISCUSSÃO

OXC e CBZ são amplamente usadas, mas deve-se atentar para a prevalência elevada de hiponatremia. Co-medicações não parecem explicar a susceptibilidade. Hiponatremia é mais comum em idosos, talvez pelas alterações de função renal, sensação de sede, habilidade de concentrar a urina.

HICO é provavelmente causada pela antidiurese, pois tais drogas estimulam as vias de absorção de água da vasopressina. O gene AVPR2, que codifica o receptor 2 de vasopressina (V2R) e pode ter um papel na reabsorção da água, está localizado no cromossomo X em uma região (Xq28) com alta probabilidade de inativação. Isso explicaria o maior risco de hiponatremia em mulheres, especialmente usando fármacos que estimulam V2R. E a OXC tem efeito mais forte no V2R que a CBZ.

Alguns trabalhos não relacionam níveis de OXC e CBZ e a hiponatremia. Outros sugerem que permanecer abaixo de “nível sérico relativamente seguro” (de 7,4 mg/L para CBZ e 18,7 mg/L para OXC) poderia diminuir o risco de hiponatremia.

É importante para os clínicos estarem atentos à alta prevalência de HICO e sintomas não específicos – letargia, lentidão cognitiva, cefaleia, tontura e náusea, que ocorrem em hiponatremias leves a moderadas.

Hiponatremia leve pode ser tratada com restrição de fluidos. Nos casos graves, recomenda-se troca por FAE alternativo, com retirada gradual da CBZ ou OXC. FAE alternativo deve ser pensado em populações específicas – idosos, mulheres, e naqueles com múltiplos FAEs – antes que hiponatremia se desenvolva.

PONTOS-CHAVE

- Hiponatremia é vista em $\frac{1}{4}$ dos pacientes em uso de CBZ e quase $\frac{1}{2}$ dos pacientes usando OXC.
- Idade acima de 40 anos, altos níveis séricos de CBZ e OXC, e uso concomitante de outros FAEs são fatores de risco para hiponatremia induzida por CBZ e OXC.
- Mulheres em uso de OXC têm maior risco que homens.
- O risco de hiponatremia com CBZ foi significativamente associado com o risco de hiponatremia com OXC, no subgrupo que usou os dois fármacos subsequentemente.

- Níveis séricos de CBZ e OXC devem ser mensurados regularmente.