

Difenilhidantoína ou fenitoína - 2010

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Estrutura

5-5 difenilhidantoína. Barbitúrico-símil.

Classe: IB da classificação de Vaughan& Williams. IB: Droga de cinética rápida de união e liberação com o canal de sódio (Mexiletina, tocainida, lidocaina, apridina e difenilidantoína) Não reduzem a $V_{máx.}$ e encurtam o potencial de ação. Por possuírem esta cinética rápida não afetam o QRS e o intervalo JT.

Nome comerciais:

- **Fenital (cristália) só ampolas para via EV.**
- **Epelin (Parke Davies).**
- **Fenitoina(Cristália).**

Apresentação:

- **Comprimidos: 100mg e 200mg.**
- **Ampolas: com 5ml contendo 250mg (50mg/ml).**

Posologia:

- **Adultos: Endovenosa: deve administra-se cada 5 minutos dose de 100mg (2ml) até um máximo de 100mg/24h no primeiro dia e 500mg no segundo. Aumenta o teor plasmático e 4mg/ml a cada dose. Nunca administrar em infusão venosa pela sua**

acentuada alcalinidade. Não usar por via IM (necrose de tecidos).

- **Crianças: Oral: lenta. 3 a 6 mg/ Kg/dia. Após 7 dias se atinge o valor plasmático estável.**

Farmacocinética:

Absorção:

A) Pico de concentração plasmática pela via oral: Completa e lenta pela via oral com pico plasmático em 10h.

B) Transporte plasmático: 90% unida a albumina. Situações de hipoalbuminemia aumentam a percentagem de droga livre e conseqüentemente efeito medicamentoso com dose menores.

C) Vida média $T_{1/2}$: 22h. Mais longa com valores plasmáticos acima de 10mg/ml .

D) Órgãos que metabolizam a droga: Fígado. Por parahidroxilação no retículo plasmático liso hepático transforma-se no metabólito PHFH ou 5-fenil-5-parahidroxifenilhidantoína inativo. Hepatópatas podem apresentar intoxicação fácil. 3% elimina-se inalterada pela urina. 95% passa ao LCR.

E) Concentração plasmática terapêutica: 10 a 18mg/ml. Acima de 20 aparecem efeitos colaterais. Os niveles plasmáticos terapêuticos da fenitoína para a maioria dos pacientes está entre 10 e 20 microgramos/mL.

Mecanismos de ação sobre as propriedades funcionais do coração:

- **Automatismo**

Deprime nos átrios.

No nó sinusal pode deprimir no caso de doença do nó.

Deprime nas fibras de Purkinje se aumentado pela digital.

➤ **Dromotropismo**

- **Aumenta a condução no nó A-V parcialmente por efeito vagolítico. Antagoniza o efeito da digital. Pode ocasionar alargamento do A-H como efeito colateral.**
- **Aumenta a velocidade de condução no sistema His-Purkinje por aumento na voltagem da fase 0.**

➤ **Excitabilidade**

- **Batmotrópica negativa: efeito estabilizante de membranas.**

➤ **Contractilidade:**

- **Importante é salientar que a droga opõe-se aos efeitos da digital com exceção dos inotrópicos. Mínimo efeito depressor na administração rápida.**

Efeitos sobre o eletrograma

- **Pode encurtar o A-H.**
- **Não afeta o tempo V e H-V.**
- **Diminui a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo no sistema His-Purkinje(droga da classe IB).**

Modificações sobre o ECG:

- **Ritmo:**
- **FC: bradicardia por depressão do automatismo sinusal.**
- **Onda P:**
- **PR: pode diminuir (normalização) na presença de bloqueio A-V de graus diversos por intoxicação digital em parte por efeito anticolinérgico.**

- **Duração do QRS Não afeta.**
- **QTc: Não afeta o JT por ser droga do grupo IB de cinética rápida.**

Indicações

Cardiológicas

- **Em geral todas as arritmias por intoxicação digitálica: 92% de eficácia.**
- **Taquicardia atrial com bloqueio A-V ou sem ele.**
- **Bigeminismo.**
- **Taquicardia juncional.**
- **Taquicardia ventricular.**

Neurológicas

- **Grande mal.**
- **Prevenção e tratamento de convulsões pós-cirurgia neurológica.**
- **Tratamento como segunda linha de neuralgia do trigêmeo.**

Contra-indicações:

- **Hipotensão.**
- **Bradiarritmias significativas.**
- **Bloqueio AV avançado.**
- **Infarto agudo.**
- **ICC severa.**
- **Hipersensibilidade.**

Efeitos colaterais

A)Neurológicos

- **Visão turva.**
- **Nistagmus horizontal inoquo**
- **Oftalmo paresia**
- **Ataxia cerebral em dose tóxica**
- **Vertigem.**

- **Marcha instável.**
- **Confusão mental.**
- **Discinesias: coréia, distonía e tremor.**

B) Hematológicos

- **Anemia megaloblástica ácido fólico sensível.**
- **Pancitopenia.**
- **Agranulocitose.**

C) Cardiológicos

- **Hipotensão.**
- **Alargamento do A-H.**
- **Depressão sinusal.**
- **Depressão dos marcapassos intranodais.**
- **Parada cardíaca com morte súbita por assistolia nos casos com intoxicação digitálica e transtornos de condução intraventricular significativos.**
- **Miocardite**
- **Miopericardite fulminante**
- **Arritmias no embrião**
- **Depressão cardíaca quando co-existe hipotermia em forma aditiva. A administração da droga pode levar a efeitos cardíacos graves em crianças**

D) Gastrointestinais

- **Náusea.**
- **Vômitos.**
- **Constipação.**

E) Cutâneo-mucosos

- **Hiperplasia gingival: 20% com hidantoinatos.**
- **Hirsutismo.**
- **Exantemas.**
- **Dermatite exfoliativa, ampolar ou purpúrica.**
- **Purple glove syndrome (PGS) É uma rara complicação quando administrada via EV. Consiste em diler, edema e descoloração no local de injeção que se espalha a região distal do dedo.**

Efeitos sobre o binômio mãe/feto-lactante

Ocasionalmente há aumento na incidência de malformações fetais conhecidas como síndrome hidantoínica fetal: lábio leporino, fenda palatina, cardiopatias congênitas e a síndrome fetal por hidantoína: microcefalia, déficit do crescimento pré-natal e oligofrenia.

Há evidências da teratogenicidade da fenitoína, causando o que Smith e Jones, em seu *Recognizable patterns of human malformation*, chamam *síndrome hidantoínica fetal*. Há evidências contra este fato. Um ensaio duplo cego consistiu em perguntar aos médicos acerca de se eram capazes de distinguir, mediante uma fotografia, que crianças apresentavam dita síndrome; concluiu-se que os médicos não foram capazes de ver os sintomas, deixando em questão a existência de esta síndrome. Se estão coletando dados do Epilepsy and Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. O CDC lista o síndrome hidantoínica fetal como uma regra para diagnosticar a síndrome alcoólica fetal (SAF), devido a os sintomas faciais e intelectuais ocultos.

Classificação da FDA: Classe X: Evidências claras de risco fetal baseado em experiência em humanos. Totalmente contra-indicados em grávidas.

Interações medicamentosas:

- **Fármacos que aumentam seu nível plasmático por inibição das enzimas hepáticas metabolizadoras da droga:**
 - **Diazepam, estrógenos, cumarínicos, isoniazida, dissulfiram, cloranfenicol, cimetidina e fenibutazona.**
 - **Diminuem os níveis plasmáticos**
 - **Barbitúricos**
 - **Carbamezapina.**
- C) alteram a percentagem de droga unida a proteína aumentando a forma livre**
- **Ácido acetil-salicílico.**

- **Sulfafurazol.**
- **Ocasionam maior efetividade da droga com níveis plasmáticos menores.**