

# UPDATE

# ÍON VALPROATO

Material de distribuição exclusiva para a classe médica.



# INTRODUÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO

O valproato é um fármaco que está disponível em diversas formulações: valproato de sódio, ácido valproico, a combinação destes, ou o divalproato. Independentemente da formulação, o resultado final é a presença do valproato, que age bloqueando os canais de sódio voltagem dependente, aumentando os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) e evitando a hiperexcitabilidade dos neurônios<sup>1,2</sup>.

O valproato está disponível desde a década de 60, e por isso seu uso tem bastante aceitação na prática médica em todo o mundo<sup>3</sup>. O escopo envolve áreas variadas, tais como a medicina geral, pediatria, neurologia e saúde mental. Sua utilidade é reconhecida não só na abordagem de epilepsia<sup>3</sup>, mas também é um tratamento de primeira escolha em pacientes com transtorno bipolar (psicose maníaca; terapêutica aguda e prevenção da mania) e profilaxia de enxaqueca<sup>3</sup>.

A epilepsia é a doença neurológica grave mais frequente em todo o mundo, excluindo-se as doenças de causa infecciosa<sup>4</sup>. A prevalência em toda a vida, no Brasil, é estimada entre 12 e 21 mil indivíduos<sup>4</sup>, taxa semelhante à de outros países da América Latina.

O tratamento da epilepsia é realizado com medicamentos anticonvulsivantes, os quais possuem um número limitado de mecanismos de ação. No entanto, certos fármacos, como o valproato, agem sobre diferentes processos neurológicos; assim, o valproato é um anticonvulsivante de amplo espectro que se associa à menor probabilidade de insucesso terapêutico<sup>5</sup> (**Tabela 1**).

TABELA 1 (Adaptada). **MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES**

<b>Valproato</b>	<b>Múltiplos mecanismos de ação<sup>6</sup></b> Bloqueio dos canais de sódio Bloqueio dos canais de cálcio Inibição do metabolismo e da recaptação de GABA
Carbamazepina Fenitoína Lamotrigina	Bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes <sup>5</sup>
Etossuximida	Bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependentes <sup>5</sup>
Barbitúricos Benzodiazepínicos	Modulação alostérica da neurotransmissão gabaérgica <sup>5</sup>
Tiagabina Vigabatrina	Aumento da concentração sináptica de GABA <sup>5</sup>

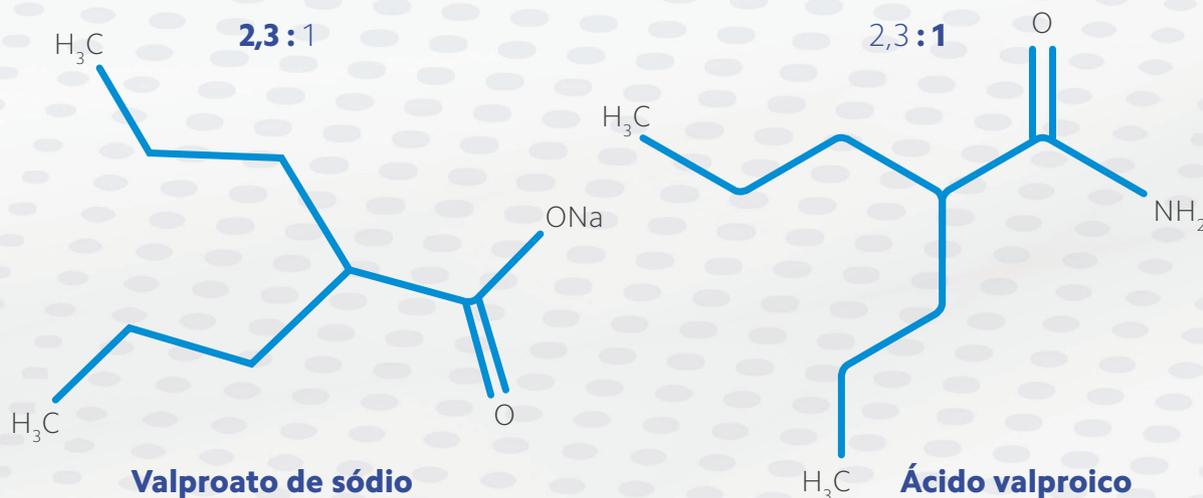
Enquanto os efeitos diretos sobre os canais iônicos são úteis na fase aguda, os mecanismos de ação sobre a neurotransmissão gabaérgica parecem necessários para garantir um resultado sustentado e acentuado do valproato nos pacientes com convulsão generalizada<sup>5</sup>.

Dessa forma, o valproato de sódio é considerado um anticonvulsivante de amplo espectro, que é utilizado por mais de um milhão de pacientes em todo o mundo<sup>7</sup>. Contudo, uma de suas apresentações farmacêuticas mais frequentes é a de comprimidos com revestimento entérico para duas doses diárias; essa formulação se associa com altas taxas de variabilidade interpessoal nos níveis plasmáticos de valproato<sup>4</sup>. Embora tenham sido desenvolvidas algumas formulações de liberação controlada, com o objetivo de melhorar o perfil farmacocinético, essas formulações ainda exigem duas doses diárias<sup>7</sup>.

Sabe-se que a redução do número de doses diárias de um medicamento aumenta a aderência terapêutica<sup>8</sup>. Na epilepsia, o uso de uma formulação de valproato em dose única diária é vantajosa, principalmente para administração durante a noite, para diminuir a possibilidade de eventos adversos durante o dia<sup>7</sup>.

# PROPORÇÃO E BIOEQUIVALENCIA

Destaca-se que a formulação de liberação prolongada contém valproato de sódio e ácido valproico em relação 2,3:1 (**Figura 1**). Esses comprimidos revestidos estão disponíveis desde 1989<sup>5</sup> e permitem a redução da concentração máxima ( $C_{max}$ ) do princípio ativo, garantindo níveis plasmáticos mais constantes ao longo do dia<sup>9</sup>.



**Figura 1 (Adaptada).** Relação molar entre as moléculas de valproato de sódio e as de ácido valproico

Um estudo realizado com voluntários saudáveis adultos comparou os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, além da bioequivalência entre diferentes formulações do ácido valproico: dois comprimidos convencionais diários ou dose única diária de comprimido de 1.000 mg de liberação prolongada, com proporção 2,3:1<sup>7</sup>. A administração por uma semana permitiu atingir níveis semelhantes de área sob a curva com as três formulações<sup>7</sup>. Destaca-se a ausência de diferenças significativas na bioequivalência; a administração de dose única diária de 1.000 mg ou das duas doses diárias de comprimidos convencionais de 500 mg foram bioequivalentes quanto ao tempo até atingirem a  $C_{max}$ <sup>7</sup>.

Ainda, em comparação com a formulação convencional, os níveis plasmáticos prévios à administração dos comprimidos liberação controlada foram um marcador mais confiável das concentrações de vale do valproato<sup>7</sup>. Assim, as formulações liberação controlada são mais vantajosas em termos de reprodutibilidade e confiabilidade das determinações plasmáticas do fármaco ativo (**Tabela 2**)<sup>7</sup>. Por outro lado, ambas as formulações foram bem toleradas, sem eventos adversos graves ou abandono precoce da terapia por indivíduo algum<sup>7</sup>.

## TABELA 2 (Adaptada). VANTAGENS POTENCIAIS DA FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA (RELAÇÃO 2,3:1)<sup>7</sup>

Possibilidade de uso em dose única diária e, assim, melhora da aderência terapêutica.

Maior reprodutibilidade das concentrações de vale do princípio ativo (útil em pacientes com suspeita de baixa aderência terapêutica ou em pacientes com risco de interações medicamentosas).

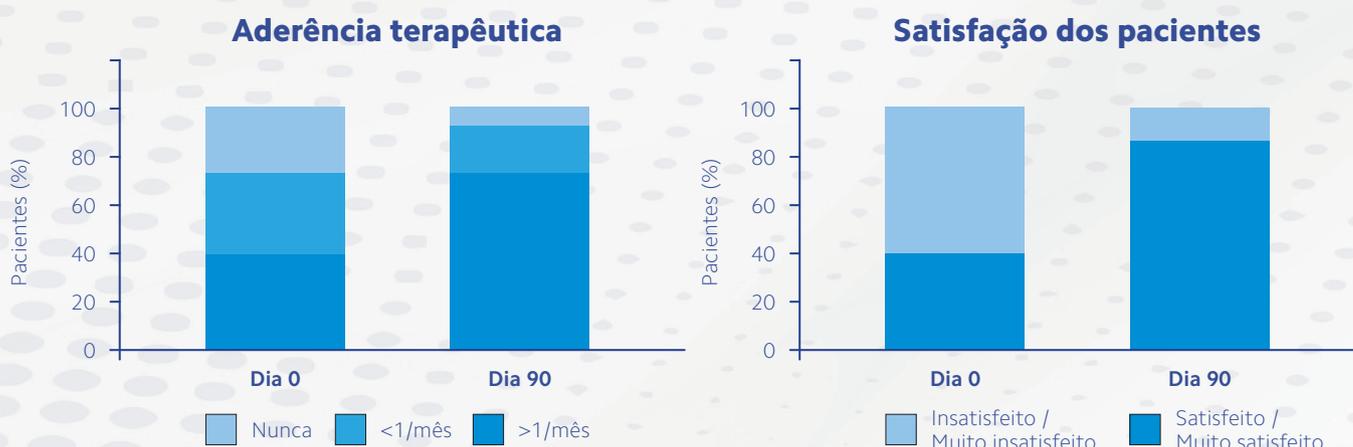
Potencial utilidade em pacientes com eventos adversos relacionados à concentração plasmática (tremores).

Existem duas formulações de liberação prolongada disponíveis: a formulação de liberação controlada e a formulação com divalproato. Essas formulações diferem na relação entre valproato de sódio e ácido valproico presentes em seus comprimidos. Enquanto na formulação de liberação controlada a relação é de 2,3:1<sup>5,9</sup>, no divalproato essa relação é de 1:1<sup>10</sup>. Ambas as formulações apresentam eficácia semelhante<sup>11</sup>.

## MAIOR ACEITAÇÃO

A administração de comprimidos convencionais de valproato em dose única diária poderia controlar as crises de pacientes com convulsão generalizada; porém, essa formulação não parece ser uma opção confiável para indivíduos com epilepsia focal<sup>5</sup>. Para esses pacientes, há necessidade de exposição sustentada dos tecidos cerebrais à ação do fármaco; nesse sentido, a meia-vida de eliminação do valproato da formulação de liberação controlada é quase duas vezes superior à dos comprimidos convencionais<sup>5</sup>. Essa diferença permite o controle das convulsões ao longo de 24 horas com dose única diária na maioria dos casos<sup>5</sup>.

Em estudo de tolerabilidade dessa formulação de liberação prolongada, 1.960 pacientes responderam um questionário após a substituição do tratamento convencional pela formulação de liberação controlada<sup>5</sup>. Observou-se que a proporção de pacientes que não deixavam de tomar nenhuma dose do medicamento aumentou de 40% para 71% após 90 dias da substituição<sup>5</sup>. A porcentagem de pacientes satisfeitos ou muito satisfeitos com o tratamento subiu de 40% para 91% (Figura 2)<sup>5</sup>.



**Figura 2 (Adaptada).** Aderência terapêutica e satisfação dos pacientes (n = 1960) antes e após 90 dias da substituição dos comprimidos convencionais de valproato pela formulação de liberação controlada.

Alguns eventos adversos habitualmente relacionados à  $C_{max}$  do valproato foram menos frequentes com a formulação de liberação controlada, especialmente irritabilidade, hipoprosexia, cefaleia e alterações de memória<sup>5</sup>. Acredita-se que a melhor tolerabilidade da formulação de liberação controlada é devida às concentrações plasmáticas mais estáveis do valproato com essa formulação, assim como com a menor  $C_{max}$  atingida<sup>5</sup>.

## ALÉM DA EPILEPSIA

Atualmente, a formulação de liberação controlada do valproato é indicada no tratamento da epilepsia parcial, generalizada e de outros tipos, especialmente na presença de crises de ausência atípicas, crises mioclônicas, tônico-clônicas atônitas ou mistas, assim como em pacientes com doenças específicas como as síndromes de West e Lennox-Gastaut<sup>9</sup>.

O valproato também é uma opção terapêutica eficaz na profilaxia de outra doença muito prevalente, a migrânea. De acordo com diretrizes baseadas em evidências, como as da *European Federation of Neurological Societies*<sup>12</sup>, o valproato é uma opção de tratamento profilático em condições específicas<sup>11</sup> (Tabela 3).

**TABELA 3 (Adaptada). INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA<sup>11,12</sup>**

Comprometimento acentuado da qualidade de vida ou do desempenho profissional e absenteísmo escolar.

Crises de migrânea que não respondem ao tratamento farmacológico agudo

Frequência de crises  $\geq 2$  episódios/mensais

Auras frequentes, muito prolongadas ou incômodas

O valproato é um dos fármacos recomendados na profilaxia da migrânea, com nível de evidência A<sup>12</sup>. A revisão sistemática da *Cochrane Collaboration*<sup>11</sup>, que incluiu 10 estudos clínicos que compararam a eficácia do valproato com o placebo ou com comparador ativo, mostrou eficácia do valproato na profilaxia da migrânea, com redução significativa da frequência mensal de crises, em comparação ao placebo, sem aumento na taxa de eventos adversos quando utilizada com essa finalidade<sup>11</sup>. Na profilaxia da migrânea, são utilizadas doses entre 400 e 1.500 mg/dia<sup>11</sup>, enquanto a dose utilizada no tratamento da epilepsia varia entre 750 e 4.000 mg/dia.

Destaca-se um dos estudos incluídos na revisão *Cochrane*, a qual incluiu diversas apresentações do valproato, cujo resultado atesta que a formulação de liberação controlada (relação 2,3:1) foi significativamente superior ao placebo na taxa de respondedores ao tratamento<sup>13</sup>. Em termos clínicos, os pacientes que receberam a formulação de liberação controlada apresentam probabilidade três vezes maior de redução pela metade da frequência das crises de migrânea, em comparação ao placebo<sup>11,13</sup>.

A eficácia do valproato na prevenção da migrânea é atribuída aos seus efeitos sobre a transmissão gabaérgica, que parece incluir ações sobre os núcleos dorsais e da rafe, além de diminuir a frequência de deflagrações dos neurônios serotoninérgicos<sup>13</sup>. Ainda, o valproato poderia equilibrar a hiperexcitabilidade neuronal por diminuir os níveis locais de glutamato por meio da ativação das enzimas relacionadas com a degradação desse neurotransmissor<sup>13</sup>.

O transtorno bipolar é uma doença recorrente caracterizada por episódios de depressão, mania ou hipomania e estados mistos. O valproato é eficaz no tratamento agudo da mania e no tratamento de manutenção do transtorno bipolar, podendo ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. Uma metanálise *Cochrane* mostrou que a eficácia do valproato é superior à do placebo e semelhante à do lítio e à da carbamazepina<sup>14,15</sup>.

## CONCLUSÕES

- Existem duas formulações de liberação prolongada disponíveis: a formulação de liberação controlada e a formulação com divalproato. A diferença está na relação das formulações entre valproato de sódio e ácido valproico presentes em seus comprimidos. Ambas as formulações apresentam eficácia semelhante<sup>11</sup>.
- É conhecida a eficácia e segurança do valproato no tratamento de doenças neurológicas de alta prevalência, como a epilepsia e a migrânea<sup>5,7,11</sup>.
- A formulação de liberação controlada (valproato de sódio e ácido valproico em relação 2,3:1) é caracterizada por liberação prolongada do princípio ativo, com vantagens farmacocinéticas em termos de  $C_{max}$  e de concentração de vale<sup>7</sup>.
- Os benefícios da formulação de liberação controlada se traduzem em melhor aderência terapêutica, pela possibilidade de uso único diário<sup>5</sup>, e melhor tolerabilidade, por diminuir a  $C_{max}$ <sup>5,7</sup>.
- A formulação de liberação controlada oferece vantagens clínicas em comparação a outras formulações do valproato, de acordo com as evidências disponíveis.

### Referências Bibliográficas:

1. Valpro - Sodium Valproate [bula]. Millers Point: Alphapharm Pty Limited; 1993-2017. Disponível em: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picnirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04603-3&d=2017032216114622483&d=2017032216114622483>. Acesso em: 05 de Fevereiro de 2017.
2. Kay HY, Greene DL, Kang S, Kosenko A, Hoshi N. M-current preservation contributes to anticonvulsant effects of valproic acid. *J Clin Invest*. 2015;125(10):3904-14.
3. Rosemberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol. Life Sci*. 2007; 64:2090-103.
4. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007;48(5):880-5.
5. Genton P. Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;182:26-32.
6. Leppik IE, Kelly KM, DeToledo-Morrell L, Patrylo PR, DeLorenzo RJ, Mathern GW, White HS. Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res*. 2006;68S:S21-S37.
7. Roberts D, Easter D, O'Bryan-Tear G. Epilim chrono: a multidose, crossover comparison of two formulations of valproate in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 1996;2(17):175-82.
8. Jin J, Sklar GE, Oh VMS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-86.
9. Torval CR [bula]. Baddi: Torrent Pharma, 2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datiavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6583952015&pIdAnexo=2762210](http://www.anvisa.gov.br/datiavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6583952015&pIdAnexo=2762210). Acesso em 6 de fevereiro de 2017.
10. Web MD. RX List: the internet drug index. [Internet]. [S.l.]: Web MD; 1995 [atualizado em 2017 Fev 13]. Disponível em: <http://www.rxlist.com/depakote-drug.htm>. Acesso em fevereiro/2017.
11. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2013;6:CD010611.
12. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
13. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44(4):647-51.
14. Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2009;5(5):539-551.
15. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1. Art. No.: CD004052. DOI: 10.1002/14651858.CD004052.