



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

KLEBER BRAGA DINIZ

MURILO MACEDO LIMA

ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DO FENOBARBITAL COMO  
ANTICONVULSIVANTE NA NEUROPEDIATRIA DO HUAC: PERFIL  
EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS.

Campina Grande – PB

2017

KLEBER BRAGA DINIZ

MURILO MACEDO LIMA

ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DO FENOBARBITAL COMO  
ANTICONVULSIVANTE NA NEUROPEDIATRIA DO HUAC: PERFIL  
EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS.

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
à Universidade Federal de Campina Grande,  
como requisito obrigatório para obtenção do  
grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

Campina Grande – PB

2017

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

D585e

Diniz, Kleber Braga.

Estudo clínico-laboratorial do uso Fenobarbital como anticonvulsivante na Neuropediatria do HUAC: Perfil epidemiológico dos usuários / Kleber Braga Diniz, Murilo Macedo Lima. – Campina Grande, 2017.

24f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2017.

Orientador: Saulo Rios Mariz, Dr.

1.Fenobarbital. 2.Anticonvulsivantes. 3.Pediatria. 4.Epidemiologia. I.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 615.213:616-053.2:616-036.22:614.21(043.3)

KLEBER BRAGA DINIZ

MURILO MACEDO LIMA

ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DO FENOBARBITAL COMO  
ANTICONVULSIVANTE NA NEUROPEDIATRIA DO HUAC: PERFIL  
EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado  
como requisito obrigatório para obtenção do  
grau de Bacharel em Medicina.

Campina Grande, 06 de setembro de 2017

BANCA EXAMINADORA

---

Orientador: Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

---

Examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo

---

Examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Monica Cavalcanti Trindade de Figueiredo

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), seu corpo docente, direção e administração, que nos proporcionaram os meios necessários para a nossa formação.

Ao Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) e aos seus funcionários, que nos acolheram de forma tão prestativa e amistosa durante o curso de Medicina.

Ao nosso orientador Prof. Dr. Saulo Rios Mariz, pela oportunidade, suporte e empenho na elaboração deste trabalho.

À nossa banca examinadora, que aceitou prontamente o nosso convite para avaliar o nosso trabalho, além de contribuir com possíveis críticas e sugestões.

Aos nossos familiares e amigos, pelo apoio e incentivo durante todo o curso.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da nossa formação.

## RESUMO

Fármacos anticonvulsivantes são comuns na prática médica, especialmente na faixa etária pediátrica. É um grupo medicamentoso que merece destaque não só pela grande variedade, como também pela gama de efeitos adversos que podem surgir com o seu uso. Na epilepsia, a indicação de tal prescrição é bem estabelecida, entretanto, confirmar esse diagnóstico ainda é um desafio. Apresentamos uma pesquisa que busca conhecer as características clínicas e epidemiológicas dos usuários desses medicamentos a fim de subsidiar reajustes farmacoterápicos e, futuramente, a implantação de um programa de monitorização terapêutica mediante dosagem laboratorial com correlações clínicas dos fármacos prescritos. É dado enfoque ao uso do fenobarbital e suas possíveis implicações, já que em nosso meio é a droga mais usada por diversos fatores, especialmente no que se refere aos custos e ao acesso no Sistema Único de Saúde. Traçar um perfil de usuários destes medicamentos torna-se marcante, pois além de estampar nossa realidade mais próxima, nos oferece indagações e ferramentas para que possamos entregar uma assistência mais plena e de maior qualidade na farmacoterapia anticonvulsivante.

**Palavras-chave:** Fenobarbital. Anticonvulsivantes. Pediatria. Epidemiologia.

## **ABSTRACT**

Anticonvulsive drugs are common in medical practice, especially in the pediatric age group. It is a group of medication that stands out not only for the wide variety but also for the large number of adverse effects that may arrive with its use. In epilepsy the indication of such a prescription is well established, however, confirming this diagnosis is still a challenge. We present a research that seeks to know the clinical and epidemiological characteristics of drug users in order to subsidize pharmacotherapeutic adjustments and, in the future, the implementation of a therapeutic monitoring program by laboratory dosage with clinical correlations of the prescribed drugs. Focusing on the use of phenobarbital and its possible implications, mainly because in our country it is the drug most used by several factors, especially with regard to costs and access in the Unique Health System. Draw a profile of the users of these medications is remarkable, because besides stamping our closest reality, it offers us questions and tools so that we can deliver a better quality assistance at anticonvulsant pharmacotherapy.

**Keywords:** Phenobarbital. Anticonvulsants. Pediatrics. Epidemiology.

## LISTA DE TABELAS

	p.
Tabela 1 – Distribuição dos pacientes quanto a faixa etária e sexo	10
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico e sexo	11
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes quanto ao fármaco utilizado e sexo	12
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes quanto ao uso de mono ou politerapia e controle das crises	13
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e faixa etária da primeira crise	14

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

HUAC: Hospital Universitário Alcides Carneiro

GABA: Ácido gama-aminobutírico

DAE: Drogas antiepilépticas

SBP: Sociedade Brasileira de Pediatria

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	p. 1
OBJETIVOS	3
REVISÃO DA LITERATURA	4
MÉTODOS	8
RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16
APÊNDICE I	18
ANEXO I	19
ANEXO II	20

## 1 Introdução

A epilepsia é uma doença relativamente comum na população geral, particularmente nas crianças. A infância e a adolescência são períodos da vida de particular interesse para o estudo das crises e síndromes epilépticas, devido a sua elevada incidência e prevalência neste grupo etário. Crianças menores de um ano constituem uma população de especial risco, com incidência de crises que podem atingir 5/1.000 nascidos vivos, no período neonatal (LIBERALESSO, 2007).

Apesar de existirem outras várias situações clínicas que resultam em convulsões (epilepsia, febre alta, traumas etc.), a epilepsia se destaca por ser uma doença neurológica que se caracteriza, principalmente, por convulsões. Essa doença é relativamente comum na infância, nem sempre com gravidade clínica relevante, pois em muitos casos o distúrbio é de duração autolimitada e com remissão espontânea. Não é possível prever, no começo do tratamento, se a farmacoterapia será eficaz ou se o prescritor se encontra diante de um caso intratável (YACUBIAN, 2002).

Os medicamentos são os principais recursos para o tratamento das enfermidades humanas. No caso das convulsões, não é diferente. Os fármacos anticonvulsivantes classificam-se conforme o seu mecanismo de ação, entre os quais se destacam: agonismo gabaérgico, bloqueio de canais de sódio ou de cálcio e bloqueio glutamatérgicos (CORNES *et al*, 2014; PORTER; MELDRUM, 2014). O fenobarbital é uma droga que ativa a neurotransmissão gabaérgica. Possui relevância na história do tratamento das convulsões e, ainda hoje, continua sendo muito usado com essa finalidade, principalmente pelo seu baixo custo e relativa eficácia terapêutica em determinados tipos de crises (CORNES *et al*, 2014; PORTER; MELDRUM, 2014).

Por um lado, fica claro que o fenobarbital é um fármaco de uso prolongado e com sérios riscos à saúde do paciente usuário, por outro lado, possui vantagens farmacoterápicas como eficácia em determinados tipos de crises convulsivas, baixo custo e comodidade posológica. Assim, ressalta-se a importância do desenvolvimento de um serviço de monitorização terapêutica que não se resume em dosar a quantidade da droga no organismo do usuário, ao longo do tratamento, mas em relacionar tais níveis com a clínica do paciente e com peculiaridades fisiológicas

ou fisiopatológicas do usuário, a fim de orientar eventuais reajustes posológicos que sejam capazes de prevenir tanto efeitos subterapêuticos quanto quadros de intoxicação medicamentosa.

Para tanto, é imprescindível, inicialmente, conhecer as características dos usuários de fenobarbital, e outros anticonvulsivantes, em serviços especializados em distúrbios neurológicos. Portanto, traçar o perfil epidemiológico do uso de medicamentos em segmentos populacionais específicos, como os anticonvulsivantes na pediatria, possibilita a identificação de situações de risco para o surgimento de problemas relacionados aos fármacos o que pode viabilizar ações preventivas e corretivas, além de subsidiar a implantação de um programa de monitorização terapêutica.

Em função do exposto até aqui, fica claro que possuímos tanto a necessidade de realizar a pesquisa, como dispomos dos meios para fazê-lo. Em termos de necessidade, destacamos os pacientes, atendidos no ambulatório de Neuropediatria do HUAC, que possuem diagnóstico de epilepsia e que estão sob uso prolongado de fenobarbital e outros anticonvulsivantes. Em relação aos meios, destacamos a capacitação e a dedicação dos profissionais do setor, bem como a vontade dos pesquisadores em levantar e analisar dados que venham a ser utilizados na melhoria do serviço à população atendida na Neuropediatria do HUAC.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

Traçar um perfil epidemiológico do uso de anticonvulsivantes, com ênfase no uso de fenobarbital, por pacientes do ambulatório de Neuropediatria do HUAC.

### **2.2 Objetivos específicos**

Conhecer as características epidemiológicas e clínicas dos usuários de anticonvulsivantes na Neuropediatria do HUAC;

Correlacionar as variáveis analisadas com o controle das crises;

Encaminhar os resultados do trabalho à coordenação da Neurologia do HUAC como colaboração ao aperfeiçoamento do serviço;

Gerar subsídios para a implantação de um programa de monitorização terapêutica de anticonvulsivantes na Neurologia do HUAC.

### 3 Revisão da Literatura

A epilepsia é uma doença neurológica que se caracteriza, principalmente, por convulsões, ou seja, atividade hipersincrônica e repetitiva de grupos neurais do córtex e estruturas subcorticais. Esses eventos não possuem regularidade temporal, se constituindo como descargas elétricas episódicas de impulsos de alta frequência por grupos de neurônios cerebrais. Tudo em decorrência de uma descarga primária que consegue se propagar para outras regiões cerebrais. A fisiopatologia consiste de alterações da atividade elétrica neural, que são crônicas, recorrentes e paroxísticas. Estima-se que essa afecção acometa de 0,5 a 1,0% da população mundial (BANERJEE e HAUSER, 2008; CORNES et al, 2014; PORTER e MELDRUM, 2014).

Existem pelo menos dois critérios classificatórios para essa doença. Inicialmente, podemos compreendê-la quanto à sua origem. A epilepsia primária é aquela em que não existe alteração anatômica no tecido sendo o problema uma suscetibilidade herdada. Já a epilepsia secundária é aquela que decorre de danos cerebrais por traumas, infecções ou tumores. Convém lembrar que, em alguns casos, a causa não é reconhecível. No que se refere à natureza e distribuição da descarga as crises convulsivas podem ser do tipo parcial (local ou focal) e generalizada. A parcial começa e, geralmente, permanece localizada em termos de região cerebral; a generalizada é aquela que se propaga para todo o cérebro. Ambas podem ser simples, quando não há bloqueio da consciência e complexas quando tal bloqueio é observado. Cabe ainda citar o estado do mal epilético, caracterizado por crises epiléticas ininterruptas, consistindo em uma emergência neurológica. As crises convulsivas generalizadas podem ser tônico-clônicas, conhecidas como “grande mal” ou as crises de ausência, conhecidas como “pequeno mal”. Como o fenobarbital, foco desse estudo, é usado principalmente na prevenção das crises tônico-clônicas (BRASIL, 2010), vale caracterizá-las melhor.

No início desse tipo de crise convulsiva observa-se forte contração muscular com espasmo rígido e, possivelmente: grito involuntário, parada respiratória, defecação, micção, salivação, face congesta e cianótica. Esse primeiro momento possui duração aproximada de 1 minuto. Seguem-se violentos abalos síncronos por um período de 2 a 4 minutos. Observa-se ainda inconsciência por alguns minutos.

Durante a convulsão podem ocorrer traumas. Na fase de recuperação não são raros mal-estar geral e confusão mental. O eletroencefalograma apresenta alta atividade na fase tônica e intermitência na fase clônica (CORNES et al, 2014; PORTER e MELDRUM, 2014; QUINTANS-JÚNIOR, 2006).

A etiologia da epilepsia ainda é pouco compreendida. Sabe-se que se origina de vários distúrbios celulares resultando em facilitação da transmissão excitatória ou redução da transmissão inibitória. Cerca de um terço das epilepsias possuem um componente hereditário, principalmente caracterizado por alterações em genes codificantes de canais de sódio e/ou de potássio voltagem dependentes ou, ainda, em receptores gabaérgicos subtipo A (GABA<sub>A</sub>) e em receptores nicotínicos de acetilcolina (LANDRY e GIES, 2003; RANG et al, 2011).

A epilepsia constitui uma das alterações neurológicas mais comuns na infância. Muitas crianças com epilepsia apresentam um distúrbio com duração autolimitada, que tende à remissão espontânea, após período breve, com controle das crises relativamente fácil. É difícil distinguir no início do tratamento se a criança responderá às drogas antiepiléticas (DAE) dos casos intratáveis, os quais podem ser encontrados em todas as síndromes epiléticas (YACUBIAN, 2002).

O momento mais apropriado de iniciar o tratamento depende do número de crises e das características próprias de cada síndrome epilética. A decisão de se instituir tratamento medicamentoso reside basicamente na análise do risco de ocorrerem novas crises e do risco dos efeitos colaterais / adversos de cada droga. De um modo muito abrangente e até simplista, após uma primeira crise convulsiva o risco de recorrência se situa em torno de 20% a 30%. Desse modo, a maior parte dos médicos não indica tratamento após a primeira crise não provocada. Contudo, após um segundo evento crítico, o risco de uma nova recorrência pode atingir 90%, passando a haver indicação formal de tratamento (LIBERALESSO, 2007).

Nem toda crise decorre de epilepsia. As convulsões febris são um dos problemas neurológicos mais comuns da infância, e estima-se que 2% a 5% das crianças menores de cinco anos de idade apresentarão, pelo menos, uma crise convulsiva em vigência de febre (SIQUEIRA, 2010).

De modo geral, a maioria das crianças com crise febril apresenta apenas um único episódio durante a vida. O restante pode apresentar recorrência, sendo que os pacientes com maior risco de recidiva são os de baixa idade na primeira crise (inferior a 18 meses), história familiar de crise febril e curta duração da febre antes da primeira crise (menos de uma hora). Se a criança apresentar um ou mais desses fatores, a profilaxia pode ser considerada (SIQUEIRA, 2010).

Os medicamentos anticonvulsivantes classificam-se conforme o seu mecanismo de ação. Existem os que potencializam a neurotransmissão inibitória do ácido gamaminobutírico, como por exemplo, o fenobarbital. Outros possíveis mecanismos são: bloqueio de canais de sódio, antagonismo de canais de cálcio e bloqueio de receptores glutamatérgicos, além de drogas com mecanismo incerto ou desconhecido (CORNES et al, 2014; PORTER e MELDRUM, 2014).

Entre as drogas classificadas como potencializadores gabaérgicos, o fenobarbital destaca-se não somente pelo seu lugar na história da farmacoterapia anticonvulsivante, como também pelo fato de que, ainda hoje, continua sendo muito usado para a prevenção de crises convulsivas principalmente pelo seu baixo custo. Todavia, muitos especialistas e autores criticam tal uso pelas limitações terapêuticas, dessa droga, para alguns tipos de crises e pelo alto risco de efeitos adversos graves como sedação, anemia megaloblástica, osteomalácia e hipersensibilidade leve, além de risco de tolerância metabólica e farmacodependência. Em altas doses, são frequentes os relatos de depressão cardiorrespiratória e coma (CORNES et al, 2014; PORTER e MELDRUM, 2014; QUINTANS-JÚNIOR, 2006).

O fenobarbital é muito usado em crises convulsivas focais e generalizadas, em pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos. É bem absorvido pela via oral, com aproximadamente 50% de ligação à albumina. Sua meia-vida de eliminação varia de 50 a 140 horas, sendo que a alcalinização urinária aumenta significativamente sua eliminação pela via renal. Por ser um forte indutor enzimático pode gerar tolerância metabólica e interação medicamentosa com outros fármacos também biotransformados pelo Sistema Citocromo P450, como a fenitoína. O fenobarbital estimula a transmissão gabaérgica (agonista em receptores GABA<sub>A</sub>), resultando em aumento da permeabilidade celular ao cloro e diminuição da resposta

de canais de cálcio voltagem-dependentes. Além disso, possui ação inibitória sobre os efeitos despolarizantes do glutamato, principalmente em receptores alfa-aminoisoxazolpropiônico (AMPA) (BRASIL, 2010; CORNES et al, 2014; MACHADO, 2008; PORTER e MELDRUM, 2014; QUINTANS-JÚNIOR, 2006).

Desse modo, fica claro que o fenobarbital é um fármaco de uso prolongado e com sérios riscos à saúde do paciente usuário. Por outro lado, possui vantagens farmacoterápicas como eficácia em determinados tipos de crises convulsivas, baixo custo e comodidade posológica.

Não há consenso dentre os autores quando é o melhor momento de interromper o tratamento. A literatura frequentemente indica a suspensão das drogas antiepiléticas após dois anos de controle completo das crises epiléticas. Contudo, esta visão é arbitrária e não deve ser interpretada como regra para todos os casos. Muitos pacientes, no momento do diagnóstico, já terão orientação sobre a possibilidade do uso contínuo da droga por tempo indeterminado. Embora não haja um esquema rígido e predeterminado para suspender as medicações, a interrupção deve ser sempre lenta e gradual. Por fim, ressaltamos que tão importante quanto indicar o tratamento no momento correto é saber indicar o momento mais adequado de interromper o tratamento com segurança (LIBERALESSO, 2007).

## **4 Métodos**

### **4.1 Tipo e período de estudo**

Trata-se de um estudo transversal do tipo exploratório e descritivo quanto aos seus objetivos. Além do mais, é um estudo quantitativo, em relação a sua forma de abordagem, pois foi requerido o uso de recursos e técnicas estatísticas. A pesquisa foi desenvolvida entre os meses de julho e agosto de 2017, na Neuropediatria do HUAC, em Campina Grande-PB.

### **4.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram estudados pacientes pediátricos epiléticos e usuários crônicos (por mais de um mês) de fenobarbital ou outros anticonvulsivantes, atendidos no ambulatório de Neuropediatria do HUAC. Como critérios de inclusão, tivemos: ser menor de idade e estar diagnosticado como portador de epilepsia; fazer uso de fenobarbital ou outro anticonvulsivante a mais de um mês e concordar em participar da pesquisa mediante assinatura, do responsável pelo menor, do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Anexo I). Os critérios de exclusão serão: ser maior de idade; não adesão ao tratamento de forma adequada.

### **4.3 Coleta e análise de dados**

O instrumento para coleta de dados sociais e clínicos, aplicado com os pacientes usuários de anticonvulsivantes, foi uma ficha própria (Apêndice I). Esse recurso foi útil para a elaboração de um perfil epidemiológico do uso de anticonvulsivantes na Neuropediatria do HUAC.

Para análise quantitativa das variáveis foi utilizada a tabulação e, a partir das planilhas eletrônicas os dados foram submetidos ao tratamento estatístico. Para tanto, foram utilizadas as versões mais recentes dos programas *Excel* *SPSS* 20.0 para *Windows*. Inicialmente, foi feito um estudo estatístico descritivo das variáveis analisadas. Posteriormente, para comparação de variáveis contínuas, foram utilizados os testes de *Student* ou *ANOVA*. Para avaliar os dados categóricos foi usado o teste de Qui-Quadrado.

### **4.4 Posicionamento ético da pesquisa**

Cientes da importância do cumprimento integral das exigências contidas na Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida

para avaliação de aspectos éticos da sua realização, via Plataforma Brasil e aprovada pelo CEP HUAC mediante protocolo de n. CAAE: 59543916.0.0000.5182 (Anexo II). A pesquisa não requereu financiamento e na sua realização, não houve conflitos de interesse.

## 5 Resultados e discussão

Inicialmente, apresentaremos a distribuição de frequência (numérica e percentual) das variáveis coletadas mediante a aplicação do questionário (apêndice I).

Em relação à faixa-etária, categorizada conforme o que preconiza a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), os pacientes apresentaram o seguinte perfil.

**Tabela 1.** Distribuição, numérica e percentual, dos pacientes quanto à faixa-etária e sexo. 2017.

Faixa etária*	Masculino		Feminino		TOTAL	
	n.	%	n.	%	n.	%
Lactente	3	9,4	2	6,2	5	15,6
Pré-escolar	5	15,6	3	9,4	8	25
Escolar	10	31,2	3	9,4	13	40,6
Adolescente	3	9,4	3	9,4	6	18,8
TOTAL	21	65,6	11	34,4	32	100

\*Lactente (29 dias até 2 anos incompletos); Pré-escolar (2 anos até 6 anos incompletos); Escolar (6 anos até 10 anos incompletos); Adolescente (maiores de 10 anos). Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria.

Encontramos na nossa população uma maior concentração de pacientes nas faixas etárias pré-escolar (25%) e escolar (40,6%), com predomínio do sexo masculino. Nossos dados de faixa etária condizem com os achados de Medeiros *et al.* (2016), no qual houve uma predominância de entrevistados com idade menor que 10 anos. A classificação que adotamos, corresponde às categorias escolar, pré-escolar e lactente.

Para compor nossa análise, foi relevante explorar o diagnóstico e/ou porquê os sujeitos estavam em uso de drogas anticonvulsivantes. Os resultados estão distribuídos segundo a tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição, numérica e percentual, dos pacientes quanto ao diagnóstico e sexo. 2017.

Diagnóstico	Masculino		Feminino		TOTAL	
	n.	%	n.	%	n.	%
Epilepsia	17	53,1	6	18,8	23	71,9
Crise isolada	2	6,2	2	6,2	4	12,5
Outras enfermidades	3	9,4	2	6,2	5	15,6
TOTAL	22	68,7	10	31,2	32	100

Observa-se que, a grande maioria dos entrevistados, apresenta diagnóstico de epilepsia, tendo em vista a necessidade de controle das crises com a medicação adequada. Os pacientes que apresentaram crise isolada tinham uma característica em comum, todos apresentaram febre durante o evento, indicando um quadro comum em Pediatria definido como *convulsão febril*, de caráter benigno e em que não há qualquer indicação para o início de terapia com anticonvulsivantes.

De acordo com Siqueira (2010), a convulsão febril é

Um evento que ocorre na infância, entre três meses e cinco anos de idade, associado à febre, mas sem evidência de infecção intracraniana ou doença neurológica aguda. Estão excluídas crises na vigência de febre em crianças que já tenham apresentado crise epiléptica afebril. A crise febril deve ser distinguida de epilepsia, que se caracteriza por crises não-recorrentes febris.

Nessas situações, é comum o paciente já voltar para casa com a prescrição e com o encaminhamento ao Neurologista, mesmo que não indicado. Por se tratarem de medicações onde o manejo deve ser acompanhado de perto, acredita-se que a medicação será suspensa após um período de controle clínico.

A medicação mais usada, pelos pacientes pesquisados, foi o fenobarbital, mesmo não sendo a mais adequada para início da terapia na faixa pediátrica. Em vista disso, nos ocorre um fato que pode ser considerado como determinante para tal prescrição, nosso meio socioeconômico. Os pacientes atendidos no serviço de Neuropediatria do HUAC possuem, em sua maioria, baixa renda familiar. O fenobarbital é a medicação anticonvulsivante com preço mais acessível e que se

encontra mais facilmente para distribuição nos postos de saúde. A tabela a seguir mostra a conformação das drogas mais usadas de acordo com nossa amostra.

**Tabela 3.** Distribuição, numérica e percentual, dos pacientes quanto ao fármaco utilizado e sexo. 2017.

Fármaco	Masculino		Feminino		TOTAL	
	n.	%	n.	%	n.	%
Fenobarbital	11	34,4	4	12,5	15	46,9
Valproato	8	25	5	15,6	13	40,6
Carbamazepina	5	15,6	4	12,5	9	28,1

Podemos observar que o valproato apresenta quase a mesma proporção na população estudada. A partir daí, questionamos se a prescrição do fenobarbital estaria sendo abandonada progressivamente, pois mesmo sendo de baixo custo, o benefício clínico ao paciente deve ser primordial.

Dos entrevistados, 28 (87,5%) estão em terapia com apenas uma droga, o restante (12,5%) faz uso de mais de uma droga a fim de obter melhor controle de crises. Defrontando nossos dados com os de Medeiros *et al.* (2016), há uma convergência, pois eles mostram que 74% dos pacientes pesquisados, nesse estudo, estão em monoterapia. A associação mais comum que encontramos foi a de fenobarbital com carbamazepina, assim como Medeiros *et al.* (2016) também descreve.

A seguir, ilustramos a relação entre o uso da mono ou politerapia no controle das crises convulsivas. Usamos como parâmetro se o paciente apresentou, ou não, crise convulsiva nos últimos dois anos.

Na correlação das variáveis analisadas com o controle das crises, a única significância estatística observada foi em relação à mono ou politerapia. Devemos analisar com cautela os dados da tabela 4. Fica evidente que predomina o descontrole farmacoterápico das crises convulsivas na maior parte da amostra avaliada (63,3%). Todavia, entre os sujeitos entrevistados, 11 (36,7%) não apresentaram crise nos últimos dois anos usando apenas uma droga; nessa correlação encontramos relevância estatística, com razão de verossimilhança de

0,045. Esse resultado corrobora com o de Medeiros et al (2016), estudo no qual a monoterapia anticonvulsivante foi apresentada como promotora do controle das crises. Entretanto, esses autores apresentam maior proporção de pacientes que não relataram convulsões há menos de 2 anos (50%) um pouco maior do que a observada em nosso trabalho (36,7%). Convém lembrar que aquela pesquisa avaliou indivíduos de todas as faixas-etárias.

**Tabela 4.** Distribuição, numérica e percentual, dos pacientes quanto ao uso de mono ou politerapia e controle das crises. 2017.

Terapia	Apresentou crise nos últimos 2 anos		
	Sim	Não	Total
Monoterapia	15 (50%)	11 (36,7%)	26 (86,7%)
Politerapia	4 (13,3%)	0	4 (13,3%)
Total	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100%)*

\*Dois pacientes foram excluídos deste cruzamento pois não souberam informar.

O que encontramos na nossa amostra pode ser um reflexo característico da população pediátrica, cuja dependência de outra pessoa para administrar a medicação pode interferir no controle da doença. Outro possível fator influente nessa dificuldade de controle de crises é o fato de que nossos pacientes fazem uso, em sua maioria, do fenobarbital, que já não é considerado uma droga de primeira linha. Portanto, questionamos se esse fármaco também não seria o causador desse controle terapêutico insatisfatório. Outro ponto para se refletir é que, como nossa amostra é composta de pacientes ambulatoriais, o risco de não adesão ao tratamento é maior do que em pacientes internados, por exemplo.

Outro tópico que trazemos é a relação entre o sexo e a faixa-etária da primeira crise (tabela 5). A primeira crise é um marco importante, sendo necessário o acompanhamento pediátrico, com o objetivo de monitorar possíveis novos episódios convulsivos ou o aparecimento de outros sintomas. Lembrando que a primeira crise, por si só, não deve ser critério para iniciar a terapia medicamentosa. Através de uma

boa anamnese, com critérios bem estabelecidos, podemos evitar uma prescrição inadequada, que expõe o paciente a efeitos colaterais diversos e indesejados.

**Tabela 5.** Distribuição, numérica e percentual, dos pacientes quanto ao sexo e faixa etária da primeira crise. 2017.

Faixa etária	Masculino		Feminino		TOTAL	
	n.	%	n.	%	n.	%
Lactente	7	21,9	4	12,5	11	34,4
Pré-escolar	8	25	3	9,4	11	34,4
Escolar	1	3,1	1	3,1	2	6,2
Adolescente	1	3,1	2	6,3	3	9,4
TOTAL	17	53,1	10	31,3	27	84,4*

\*Cinco pacientes foram excluídos da amostra por não saberem informar.

Como podemos constatar, a grande maioria dos pacientes apresentou a primeira crise até a faixa de idade pré-escolar (68,8%). Vem-nos a mente algumas indagações. Poderia essa predominância da primeira crise estar relacionada a maior ocorrência de crises febris na mesma faixa de idade, ou é uma característica da epilepsia manifestar-se, mais predominantemente, na primeira infância?

Dos dados relacionados à primeira crise, também questionamos se foi iniciada alguma intervenção medicamentosa a partir do primeiro episódio. Apenas 5 (15,6%) responderam que *sim*, isso pode representar uma boa notícia, que nossa assistência está sendo prestada adequadamente, já que a indicação de se iniciar drogas anticonvulsivantes na primeira crise é bem restrita e individual.

## 6 Conclusão

Saber prescrever corretamente drogas anticonvulsivantes é de notória importância para todo profissional médico. Os questionamentos que surgiram a partir deste trabalho nos reforçam a importância de se manusear bem tais fármacos, principalmente na faixa pediátrica, onde os ajustes de posologia são bem individualizados.

Fica claro que conhecer a sua população é crucial para uma assistência mais integral e de qualidade. Pacientes que apresentam uma condição econômica e social vulnerável, como pode ser o caso da amostra analisada, merecem uma maior atenção, principalmente pelo fato de talvez não estarem usando a medicação mais adequada.

Conhecer o perfil dos nossos pacientes nos traz questionamentos valiosos. Existem muitas peculiaridades que são determinantes no tratamento das mais diversas condições clínicas: a relação médico-paciente, condição social na qual o sujeito está inserido, grau de entendimento, entre outras.

Esperamos que essas perguntas possam ser respondidas e que outras surjam, sempre pensando no bem-estar dos usuários e na otimização da assistência à saúde. Que o perfil dos usuários de anticonvulsivantes, aqui apresentado, seja útil para o planejamento e implantação de um serviço de monitorização terapêutica do fenobarbital, e de outros anticonvulsivantes, na Neuropediatria do HUAC.

## 7 Referências

BANERJEE, P. N.; HAUSER, W. A. Incidence and prevalence. In: ENGEL, J. R. J.; PEDLEY, T. A., (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 45-56, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS-MS n.492 de 23 de setembro de 2010. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – epilepsia. 2010.

BRUN, Y. Chromatography, HPLC. In: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. 3ªed. v.1. Nova Iorque: Wiley & Sons, 2001.

CORNES, S. B. et al. Farmacologia da Neurotransmissão Elétrica Anormal no Sistema Nervoso Central. In: GOLAN, D. E. et al. *Princípios de Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 3ª. ed. P.227 – 241, 2014

LIBERALESSO, P. B. N. Epilepsias na infância: diagnóstico e tratamento. *Revista Pediatria Moderna*. São Paulo: Moreira Jr., vol.43, n.6, 2007.

MACHADO, R. G. P. Fenobarbital: determinação de fenobarbital em sangue, plasma ou soro por espectrofotometria. In: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. *Toxicologia Analítica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.261-264, 2008.

MARIZ, S. R. et al. Perfil de usuários de fenobarbital no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). In: XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia: Os desafios da toxicologia frente às novas tecnologias, 2013, Porto Alegre. CBTox.

McMASTER, M. C. Advantages and Disadvantages of HPLC. In: *HPLC, A Practical User's Guide*. 2ª ed. Nova Iorque: Wiley & Sons, 2007.

MEDEIROS, P. A. D. Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. UEPB, 2014.

MEDEIROS, P. A. D. Profile of users of fenobarbital at the “Alcides Carneiro” Universtiy Hospital. *Latin American Journal of Pharmacy*. V. 35, n. 9, p. 204 – 209, 2016.

OLIVEIRA, F.G.F. et al. Determinação simplificada de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e lamotrigina em plasma e monitoração terapêutica por HPLC/PDA. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, v.34, n.4, p.519-526, 2013.

PATIL, K. M.; BODHANKAR, S. L. Simultaneous determination of lamotrigine, phenobarbitone, carbamazepine and phenytoin in human serum by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. n.39, p.181-186, 2005.

POTER, R. J.; MELDRUM, B. S. Fármacos Anticonvulsivantes. In: KATZUNG, B. G. et al. *Farmacologia Básica e Clínica*. Porto Alegre: AMGH. 12. ed. p.403-427, 2014.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; MELLO, L. E. A. M. Métodos para avaliação de drogas anticonvulsivantes. In: ALMEIDA, R. N. *Psicofarmacologia: fundamentos práticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.168-178, 2006.

SANTOS, S. R. C. J. Monitorização terapêutica. In: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. *Toxicologia Analítica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.261-264, 2008.

SIQUEIRA, L. F. M. Atualização no diagnóstico e tratamento das crises epilêpticas febris. In: *Revista da Associação Médica Brasileira*. São Paulo: vol. 56, n.4, 2010.

YACUBIAN, E. M. T. Tratamento da epilepsia na infância. *Jornal de Pediatria*. Vol. 78, Supl.1, 2002.

## APÊNDICE I

NOME:		IDENTIFICAÇÃO:			
ENDEREÇO:					
CONTATO:					
IDADE:	SEXO:	PESO:	ALTURA:		
ESCOLARIDADE:		ESCOLARIDADE DA MÃE:			
PROFISSÃO:					
RENDA MENSAL:	ATÉ UM SALÁRIO MÍNIMO <input type="checkbox"/>		ENTRE UM SALÁRIO MÍNIMO E R\$1.500,00 <input type="checkbox"/>		
	ENTRE R\$1.500 E R\$3.000,00 <input type="checkbox"/>		ACIMA DE R\$ 3.000,00 <input type="checkbox"/>		
DATA AGENDADA PARA COLETA:					
DATA DA COLETA:					
DIAGNOSTICO <sup>1</sup> :					
IDADE DO DIAGNOSTICO:					
PATOLOGIAS ASSOCIADAS:					
IDADE DA PRIMEIRA CRISE CONVULSIVA:					
DATA DA ÚLTIMA CRISE CONVULSIVA:					
INTERVALO ENTRE AS CRISES CONVULSIVAS:					
LOCAL DE ACOMPANHAMENTO <sup>2</sup> :					
DATA DA ÚLTIMA CONSULTA COM NEUROLOGISTA :					
DATA DA ÚLTIMA INTERNAÇÃO NO HUAC:		MOTIVO:			
IDADE DE INÍCIO DO USO DO FENOBARBITAL:					
POSOLOGIA:					
DOSE INICIAL:		DOSE ATUAL:			
TEMPO DE USO:					
DATA DA ÚLTIMA ALTERAÇÃO POSOLÓGICA:					
FÁRMACO ASSOCIADO:		POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:		POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:		POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:		POSOLOGIA:			
USA ALGUM TIPO DE DROGA:		SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>			
TIPO DE DROGA:		TABACO <input type="checkbox"/> ALCOOL <input type="checkbox"/> MACONHA <input type="checkbox"/> COCAÍNA <input type="checkbox"/> OUTRO.....			
QUALIDADE DO SONO:					
APRESENTOU ALGUNS DESSES SINTOMAS:					
ATAXIA <input type="checkbox"/> FADIGA <input type="checkbox"/> DISARTRIA <input type="checkbox"/> NISTAGMO <input type="checkbox"/> CEFALÉIA <input type="checkbox"/> TONTURA <input type="checkbox"/> SEDAÇÃO <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO <input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/> TRANSTORNOS COMPORTAMENTAIS <input type="checkbox"/> PREJUÍZO COGNITIVO E DA CONCENTRAÇÃO <input type="checkbox"/>					
HIPERATIVIDADE <input type="checkbox"/>					
DADOS CLÍNICOS RELEVANTES:					
<small>Diagnóstico contido no prontuário<sup>1</sup> Local onde renova receita<sup>2</sup></small>					

## ANEXO I

### Universidade Federal de Campina Grande

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante na Neuropediatria do HUAC.

*O menor de idade pelo qual você é responsável está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você nem ao menor.*

Eu, \_\_\_\_\_, residente e domiciliado na \_\_\_\_\_ portador da Cédula de identidade, RG \_\_\_\_\_, e inscrito no CPF/MF \_\_\_\_\_ nascido(a) em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ , abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em permitir a participação como voluntário, do menor de idade \_\_\_\_\_ pelo qual sou responsável, na pesquisa *Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital entre pacientes pediátricos do HUAC: monitorização terapêutica e otimização farmacoterápica*. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possa desenvolver um método que melhore o uso do fenobarbital como anticonvulsivante através da dosagem laboratorial dessas substâncias no sangue de pessoas que as utilizem por tempo prolongado para prevenir convulsões. O conhecimento dos níveis do medicamento no organismo do usuário poderá ajudar o médico a, periodicamente, rever sua prescrição, aumentando ou diminuindo a dose, conforme seja necessário, sem que para isso precise ver no paciente sinais e sintomas de intoxicação (excesso da droga no organismo) ou o surgimento de convulsões (falta da droga no organismo do paciente);
- II) Serão feitas coletas de 5 ml. de sangue, em dias diferentes ao longo do período da pesquisa (agosto/2016 –julho/2017).
- III) Essas coletas serão feitas apenas para este estudo e em nada influenciarão no tratamento do paciente; não vão curar; não vão causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento da coleta (introdução da agulha para retirada do sangue).
- IV) A participação neste projeto não tem objetivo de submeter o paciente a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VI) A desistência não causará nenhum prejuízo à saúde ou do bem estar físico do paciente pelo qual sou responsável. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que os dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa:
  - ( ) Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
  - ( ) Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Observações Complementares: \_\_\_\_\_

X) Caso me sinta prejudicado (a) pela participação nesta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC (Comitê de Ética em Pesquisado Hospital Universitário Alcides Carneiro), ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

( ) Paciente / ( ) Responsável \_\_\_\_\_

**Testemunha 1 :** \_\_\_\_\_ Nome / RG / Telefone

**Testemunha 2 :** \_\_\_\_\_ Nome / RG / Telefone

**Responsável pelo Projeto:** Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

## ANEXO II

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante na neuropediatria do HUAC.

**Pesquisador:** Saulo Rios Mariz

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59543916.0.0000.5182

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Campina Grande

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.756.044

#### Apresentação do Projeto:

Entre as várias situações clínicas que resultam em convulsões (epilepsia, febre alta, traumas etc.), a epilepsia se destaca por ser uma doença neurológica que se caracteriza, principalmente, por convulsões, ou seja, atividade hipersincrônica e repetitiva de grupos neurais do córtex e estruturas subcorticais. Esses eventos não possuem regularidade temporal, constituindo-se como descargas elétricas episódicas de impulsos de alta frequência por grupos de neurônios cerebrais. Tudo em decorrência de uma descarga primária que consegue se propagar para outras regiões do cérebro. A fisiopatologia consiste de alterações da atividade elétrica neural, que são crônicas, recorrentes e paroxísticas. Estima-se que essa afecção acometa de 0,5 a 1,0% da população mundial (BANERJEE; HAUSER, 2008; CORNES et al, 2014; PORTER; MELDRUM, 2014).

A epilepsia constitui-se em uma das alterações neurológicas mais comuns na infância. Muitas crianças com epilepsia apresentam um distúrbio com duração autolimitada, que tende à remissão espontânea, após período breve, com controle das crises relativamente fácil. É difícil distinguir, no início do tratamento, se a criança responderá às drogas antiepilépticas (DAE) ou se será um dos casos intratáveis, os quais podem ser encontrados em todas as síndromes epiléticas (YACUBIAN, 2002).

Os medicamentos anticonvulsivantes classificam-se conforme o seu mecanismo de ação. Existem

**Endereço:** Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n

**Bairro:** São José

**CEP:** 58.107-670

**UF:** PB

**Município:** CAMPINA GRANDE

**Telefone:** (83)2101-5545

**Fax:** (83)2101-5523

**E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br