



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**Levi Gomes Diógenes**

**Mariana Muniz Lustosa**

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE  
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE ENTRE PACIENTES DO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC)**

**Campina Grande**

**2016**

**LEVI GOMES DIÓGENES**  
**MARIANA MUNIZ LUSTOSA**

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE  
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE ENTRE PACIENTES DO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da UFCG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

**Professor Orientador: Prof. Dr. Saulo Rios  
Mariz**

**Campina Grande**

**2016**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

D572e

Diógenes, Levi Gomes.

Estudo epidemiológico e clínico-laboratorial do uso de Fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) / Levi Gomes Diógenes, Mariana Muniz Lustosa. – Campina Grande, 2016.

35f.; gráf.; 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, 2016.

Orientador: Saulo Rios Mariz, Phd.

1.Fenobarbital 2.Anticonvulsivante. 3. Monitoramento de Medicamentos. 4.Epilepsia.  
I.Lustosa, Mariana Muniz. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.853

**LEVI GOMES DIÓGENES**  
**MARIANA MUNIZ LUSTOSA**

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE  
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE ENTRE PACIENTES DO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).**

Data: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professor orientador: Dr. Saulo Rios Mariz  
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

---

Professor convidado 1: Dra. Sayonara Maria Lia Fook  
Instituição: Universidade Estadual da Paraíba

---

Professor convidado 2: Dr. Gerson Bragagnoli  
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

## RESUMO

Este trabalho caracteriza o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), que usam fenobarbital como anticonvulsivante, a fim de realizar monitorização terapêutica. Avaliou-se 116 pacientes em duas fases da pesquisa mediante questionário padronizado e análise de prontuários. Realizou-se uma coleta de sangue de 11 pacientes para monitorização terapêutica do fármaco. Os pacientes eram, predominantemente, crianças, do sexo feminino, com idade da primeira crise ainda na infância e em uso predominante de monoterapia, sendo que, nos casos de politerapia, a carbamazepina era o fármaco mais associado. É possível afirmar que os pacientes em monoterapia têm mais chance de sucesso no controle das crises convulsivas e que isso se constitui fator protetor para ocorrência de tonturas como efeito adverso. A cromatografia líquida foi aplicada para quantificar o fenobarbital em amostras de soro de 11 pacientes e observou-se que todos estavam abaixo da faixa terapêutica.

Palavras-chave: Fenobarbital. Anticonvulsivante. Monitoramento de medicamentos. Epilepsia.

## **ABSTRACT**

This study characterized the profile of patients treated at the Alcides Carneiro University Hospital (HUAC), users of phenobarbital in order to support actions of therapeutic drug monitoring. One hundred and sixteen patients were interviewed in 2 phases using standardized questionnaire and medical records analysis, aiming to perform a profile of users. Eleven patients had blood collected for drug monitoring. The patients were, mainly, children, female, first crisis at childhood and using phenobarbital as monotherapy. The main anticonvulsant drug combination was carbamazepine. The patients under monotherapy have more chance of success in controlling seizures and it seems to be a protective factor for adverse effects. The eleven blood samples were analysed by liquid chromatography. All seem to be under the therapeutic range.

Key words: Phenobarbital. Anticonvulsant. Monitoring drug. Epilepsy

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto à idade. Campina Grande (PB), 2011-2012 .....	23
Figura 2 - Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto aos fatores de riscos Campina Grande (PB), 2011 -2012 .....	26
Figura 3. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao tempo de uso de fenobarbital Campina Grande (PB), 2011 -2012.....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre o tempo de uso do fenobarbital e a prevalência dos efeitos adversos nos pacientes entrevistados. .... **Error! Indicador Não Definido .**



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 JUSTIFICATIVA.....	16
3 OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVOS GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 MATERIAL E MÉTODO.....	19
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	19
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	19
4.3 LOCAIS ONDE FOI REALIZADA A PESQUISA.....	19
4.4 OBTENÇÃO DE DADOS.....	19
4.4.1 ETAPA DESCRITIVA.....	20
4.4.2 ETAPA ANALÍTICA.....	20
4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	21
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
7 REFERÊNCIAS.....	33
8 ANEXO I.....	37
9 APÊNDICE I.....	38
10 APÊNDICE II.....	39

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das desordens neurológicas mais comuns em todo mundo, com a incidência aumentando nos países em desenvolvimento. Apresenta um caráter crônico e recorrente, cuja principal manifestação clínica é a ocorrência de convulsões caracterizadas por ataques súbitos com alteração ou não da consciência e movimentos involuntários ou movimentos musculares, variando conforme a região cerebral afetada (ESPÍRITO SANTO et. al., 2004). Como consequências, ela induz a alterações neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, o que afeta a qualidade de vida de quem a possui (BRAGATTI et. al., 2010).

A doença é caracterizada por um estado de hiperatividade dos neurônios e circuitos cerebrais, capaz de gerar descargas neuronais sincrônicas anormais excessivas que podem se originar em apenas uma parte de um hemisfério cerebral, sendo designadas de crises focais, ou em uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais, sendo, assim, chamada de crise generalizada. Ocasionalmente por excesso de excitação ou falta de inibição, essas descargas podem ser verificadas pelo eletroencefalograma. (YACUBIAN, 2007). O dano celular e as consequências deletérias das crises epiléticas são decorrentes do afluxo de íons cálcio durante a fase de despolarização e ativação de receptores de aminoácidos excitatórios, promovendo necrose celular aguda e morte celular apoptótica em longo prazo, configurando dano celular excitotóxico; (ESPÍRITO SANTO et. al., 2004).

Muitas vezes, a causa da epilepsia é desconhecida, porém ela pode se desenvolver após dano cerebral, como trauma, infecção ou crescimento tumoral ou ainda de outros tipos de distúrbios neurológicos, tais como várias doenças neurológicas hereditárias (RANG et. al., 2007).

Pacientes epiléticos não tratados são incapazes de trabalhar e/ou necessitam de constante supervisão por um familiar, o que significa gasto socioeconômico adicional para a família e para o estado. Além disso, nessa conjuntura, esses pacientes necessitam de mais internações devido à ocorrência

de crises convulsivas, traumas causados por elas ou para reabilitação. Ademais, o paciente sofre com o estigma social devido à falta de informação sobre essa condição, apresentando, dessa maneira, alteração psíquica (BORGES et. al., 2004).

As drogas antiepilépticas são fundamentais no controle das crises, cujo objetivo é propiciar uma melhor qualidade de vida possível ao paciente, com um mínimo de efeitos adversos (BRAGATTI et. al., 2010). Os três mecanismos mais importantes pelos quais esses fármacos atuam são através de: 1) redução da excitabilidade elétrica das membranas celulares, principalmente através do bloqueio uso-dependente dos canais de sódio; 2) potencialização da ação pós-sináptica do ácido gama-aminobutírico (GABA) por inibição da transaminase do GABA ou por fármacos com propriedades gabaérgicas diretas, potencializando a inibição mediada por esse neurotransmissor GABA e 3) inibição de canais de cálcio do tipo T, importantes no controle das crises de ausência (RANG et. al., 2007).

O tratamento da epilepsia deve ser individual, tanto na eleição, quanto na dose das drogas anticonvulsivantes (TOMSON et. al., 2008). Dentre as drogas antiepilépticas, o fenobarbital ainda apresenta destaque no tratamento da epilepsia por ser completo, efetivo e apresentar baixo custo (ZHANG et. al., 2011; PASTORE et. al., 2007). Todavia, muitos especialistas e autores criticam tal uso pelas suas limitações terapêuticas para alguns tipos de crises e pelo alto risco de efeitos adversos graves, como sedação, anemia megaloblástica, osteomalácia e hipersensibilidade leve, além do risco de tolerância metabólica e farmacodependência. Em altas doses, são frequentes os relatos de depressão cardiorrespiratória e coma (MACHADO RGP, 2008; QUINTANS-JÚNIOR et. al. 2006)

O fenobarbital é uma droga da classe dos barbitúricos, administrado por via oral ou parenteral, que demora cerca de 10 dias para alcançar os níveis terapêuticos e entre 14 a 21 dias para atingir o estado de equilíbrio. É indicado para o tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes de qualquer idade, incluindo recém-nascidos. Não é ativo nas crises de ausência, podendo inclusive agravá-las (BRASIL, 2010; VARONA et. al., 2001). É um fármaco bem absorvido e cerca de 20 a 50% de uma dose se encontra no sangue ligado a

proteínas plasmáticas. Apresenta lenta eliminação do plasma, com meia-vida de 50-140 horas. Cerca de 25% são eliminados inalterados na urina, podendo este percentual aumentar em caso de alcalinização desta. Os 75% restantes são metabolizados principalmente por oxidação e conjugação pelas enzimas microsômicas hepáticas (RANG et. al. 2007; LARINI, 2008; VARONA et. al., 2001).

Quanto ao mecanismo de ação, sabe-se que o fenobarbital atua também como estabilizante da membrana neuronal por afinidade físico-química pelos lipídeos da membrana, afetando sua permeabilidade e o fluxo iônico (VARONA et. al., 2001), entretanto o principal é o prolongamento da abertura dos canais de cloro, dos receptores GABA e consequente hiperpolarização da membrana pós-sináptica (BRASIL, 2010; MACNAMARA, 2006). O fenobarbital se liga ao receptor de GABA, melhorando seu efeito por prolongar a duração da abertura dos canais de cloreto mediados por GABA. Esse processo permite um fluxo crescente de íons cloreto através da membrana, fazendo hiperpolarização neuronal (STEVEN C SCHACHTER, MD., 2016). Além disso, age pré-sinápticamente, reduzindo a entrada de cálcio nos neurônios e, com isso, a exocitose de neurotransmissores, enquanto que, de modo não sináptico, reduz a condução dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , bloqueando as descargas repetidas, além de reduzir a excitação produzida por glutamato e acetilcolina pós-sinápticamente. Estudos a nível celular mostram depressão da transmissão sináptica, sem diminuição da excitabilidade neuronal, com essa ação não sendo uniforme para todos os neurônios (VARONA et. al., 2001).

O fenobarbital é um fármaco com grandes possibilidades de interação com outros. As interações mais frequentes são as do tipo farmacocinéticas, relacionadas com sua capacidade indutora de enzimas hepáticas. Assim, diminuem os níveis plasmáticos de carbamazepina, corticoides, cumarínicos, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais hormonais, griseofulvina, vitamina D, teofilina, doxicilina, antidepressivos tricíclicos, beta-bloqueadores, digitoxina, cloranfenicol, codeína e relaxantes musculares, por indução de seu metabolismo, fazendo com que seja necessário aumento da dose desses fármacos. Por outro lado, enquanto valproato, cloranfenicol, carbamazepina, clonazepam e etossuximida aumentam a meia-vida, do fenobarbital por inibição parcial de seu

metabolismo, outras drogas reduzem a sua meia-vida, como os cumarínicos, fenilbutazona e doxiciclina. A interação com fenitoína é complexa devido a ambos serem indutores enzimáticos e, no tratamento combinado, há um grau extremo na variação dos níveis plasmáticos, sendo necessária, nesses casos, uma cuidadosa monitorização de ambos (VARONA et. al., 2001).

Os efeitos adversos do fenobarbital podem ser definidos e classificados quanto à taxa de retirada total, reações adversas relacionadas à retirada, efeitos adversos no sistema nervoso, efeitos adversos psicológicos e psiquiátricos e malformações congênitas maiores. Os efeitos adversos no sistema nervoso podem ser divididos em três classes: os que afetam a vigília (sonolência), os que afetam o tronco cerebral e o sistema vestibulo-cerebelar (tonturas/vertigem, diplopia, nistagmo, turvamento da visão e ataxia) e aqueles que afetam o sistema motor (coreia, distonia e tremor). Efeitos adversos psicológicos e psiquiátricos incluem ansiedade, depressão, dissociação, alucinação, prejuízos cognitivos e distúrbios de comportamento (ZHANG et. al., 2011; BRASIL, 2010). As malformações maiores são definidas como anormalidades estruturais com importância cirúrgica, médica e cosmética, sendo dividida em nove categorias conforme os órgãos e sistemas afetados: sistema nervoso, olho, orelha, face e pescoço, sistema circulatório, sistema respiratório, sistema digestivo, órgãos genitais, sistema urinário e outras síndrome como a síndrome de Smith-Lemli-Opitz e anormalidades cromossômicas (ZHANG et al., 2011). Diferente de outras drogas antiepilépticas como carbamazepina e topiramato que levam a aumento de peso, não há relatos na literatura que associem o uso de fenobarbital com a alteração do peso corporal de pacientes que fazem seu uso, inclusive, em um estudo, sugere-se que o mesmo possa agir como fator protetor de sobrepeso/obesidade (FERNANDEZ, 2012).

Não é adequado tentar a substituição de fenobarbital em pacientes bem controlados, a menos que seu uso esteja associado a efeitos adversos inaceitáveis. A retirada deve ser feita em dosagens muito pequenas e por longo período de tempo devido ao risco de crises por abstinência. Doses elevadas devem ser evitadas (em adultos, dose máxima de 300 mg/dia) (BRASIL, 2010).

Em virtude desses efeitos, o uso de fenobarbital em desordens convulsivas passou a declinar, porém uma revisão sistemática de 2011 mostra que, por mais

que em alguns estudos a taxa de efeitos adversos seja alta, outros não apresentaram quaisquer diferenças entre a tolerância com fenobarbital e com outras drogas anticonvulsivas, mostrando, com isso, que é fundamental a reavaliação das questões controversas originais sobre o uso de fenobarbital e sistematicamente reavaliar sua segurança no tratamento da epilepsia (ZHANG et al., 2011).

O fenobarbital deve ser administrado em dose única diária, inicialmente, a uma dose de 50 mg/dia, com escalonamento semanal de 50 mg/dia, sendo a dose máxima correspondente a 300 mg/dia (BRASIL, 2010). A concentração sérica de um antiepiléptico varia de forma notável entre os pacientes com uma mesma dose porque cada um apresenta uma farmacocinética distinta, influenciada por fatores como uso de medicações concomitantes, enfermidades presentes e características genéticas do paciente, fazendo com que haja várias respostas a uma dose padrão (TORBJÖRN et. al., 2013; TOMSON et. al., 2008). A concentração sérica de fenobarbital no soro deve ser verificada de três a quatro semanas após a dose inicial, com o objetivo de alcançar um nível terapêutico de 10 a 40 mcg / mL. (STEVEN C SCHACHTER, MD., 2016).

Com isso, advém a importância da monitorização terapêutica das drogas cujo objetivo é otimizar o desfecho clínico do paciente através do controle do regime medicamentoso, assistido por medidas de concentração das drogas no organismo do usuário. Em geral, a monitorização terapêutica apresenta valor potencial quando há uma necessidade de individualização da dose devido a diferenças extremas entre as respostas de pacientes distintos quando essas diferenças são explicadas por variações na farmacocinética e quando é difícil monitorar o tratamento medicamentoso através da observação direta da resposta terapêutica e dos efeitos adversos, que é o que ocorre com a epilepsia, bem como porque os sintomas e os sinais de toxicidade muitas vezes se sobrepõem à sintomatologia do agravo. Além disso, a concentração sérica de muitas das drogas antiepilépticas pode ser afetada por interações com outros fármacos, sendo a monitorização terapêutica medicamentosa auxílio na identificação de tais interações (TORBJÖRN et. al., 2013; PASTORE et. al., 2007).

As propriedades das drogas de indução enzimática, como o fenobarbital, são alteradas durante a gestação devido às mudanças fisiológicas no organismo

materno, repercutindo na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, influenciando assim a concentração plasmática deste fármaco. (LAGANA AS et. al.; 2015)

## 2 JUSTIFICATIVA

O fenobarbital é um fármaco que se monitoriza de rotina devido a vários motivos, dentre os quais se destaca uma janela terapêutica relativamente estreita, o que pode gerar toxicidade caracterizada por sedação em adultos e estimulação paradoxal em crianças. A interrupção da dose de modo brusco pode precipitar uma crise de *status epilepticus* (PASTORE et al., 2007; VARONA et al., 2001).

Como ênfase, justifica-se o uso de monitorização terapêutica em situações clínicas específicas, como para avaliar a adesão ao tratamento, diagnosticar intoxicação medicamentosa, estabelecer concentrações clinicamente terapêuticas individuais para cada paciente, orientar ajuste de doses quando houver variabilidade farmacocinética (troca de formulação, crianças, idosos, presença de comorbidades), apresentar potenciais alterações farmacocinéticas e apresentar farmacocinética dose-dependente ou janela terapêutica restrita (BRASIL, 2010).

A determinação dos níveis de fenobarbital pode ser realizada no plasma, soro ou saliva. Não foram observadas interferências devido aos anticoagulantes e, como quase todos os fármacos, o fenobarbital pode ser medido por dois grandes grupos: métodos cromatográficos e métodos imunoquímicos. Estes são mais fáceis de serem manipulados e são adequados para a automatização, tornando-os mais cômodos para um laboratório de urgências, com o único defeito de poderem apresentar reatividade cruzada com outros barbitúricos. Já aqueles são mais específicos, porém menos rápidos e sua manipulação requer treinamento especial, o que faz com que sejam menos adequados para laboratório de urgências. A cromatografia em fase gasosa (CG) tem a sensibilidade analítica adequada, embora apresente problemas devido à presença de produtos de decomposição pelas altas temperaturas em que é realizada (VARONA et al., 2001). A cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) parece ser o método analítico que oferece uma determinação mais precisa e exata, sendo considerado, portanto, método de referência (PATIL e BODHANKAR, 2005; VARONA et al., 2001).

É sabido que as condições laboratoriais variam de um local para o outro e que, ao implantar-se um método validado, deve-se proceder aos estudos de avaliação dos parâmetros de confiança do procedimento analítico que se propõe



a empregar com determinada finalidade. Isso serve para otimizar, ou seja, encontrar as condições ideais de execução da metodologia proposta. Portanto, a otimização de um procedimento analítico no Laboratório Multidisciplinar (CCBS/UFCG) e no Laboratório CertBio (UFCG/UEPB) usando o método de Patil e Bodhankar (2005) para avaliação dos níveis de fenobarbital em sangue de pacientes epiléticos usuários dessa droga, demanda pesquisa científica para avaliação dos parâmetros de confiança de um método analítico (exatidão, repetibilidade e reprodutibilidade) (INMETRO, 1995; CHASIN et. al., 1998; MARIZ e SILVA, 2003). Após tal otimização, o método analítico estará à disposição dos pesquisadores para ser empregado na determinação dos níveis sanguíneos de fenobarbital nos pacientes, viabilizando as correlações clínico-laboratoriais.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL:

Realizar uma avaliação clínico-laboratorial com pacientes epiléticos atendidos no setor de neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), usuários de fenobarbital há pelo menos um mês para prevenção de crises convulsivas.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

Elaborar um perfil epidemiológico e clínico dos pacientes avaliados;

Correlacionar os níveis sanguíneos de fenobarbital em cada paciente avaliado com a clínica apresentada, a fim de identificar situações de risco de efeito subterapêutico ou intoxicação medicamentosa;

Propor medidas de reajustes posológicos e/ou estratégias educacionais com vistas à prevenção de problemas relacionados à farmacoterapia anticonvulsivante com fenobarbital no HUAC-UFCG

## **4 MATERIAL E MÉTODOS:**

### **4.1 TIPO DE PESQUISA**

Trata-se de estudo observacional realizado em duas etapas, sendo a primeira descritiva, na qual são relacionadas as características dos indivíduos. Essa etapa descritiva foi, em uma primeira fase prospectiva, entrevistando-se diretamente os pacientes e, posteriormente, retrospectiva, ao consultarem-se registros de pacientes atendidos pelo serviço (Fase II). A segunda etapa foi analítica, quando se determinou os níveis sanguíneos de fenobarbital de alguns dos pacientes avaliados.

### **4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA**

Foram estudados pacientes que satisfizeram os seguintes critérios de inclusão:

Pacientes voluntários do setor de neurologia do HUAC, diagnosticados como portadores de epilepsia e que estavam em uso, sob prescrição médica e há pelo menos um mês, do anticonvulsivante fenobarbital. A recomendação do uso do fármaco há mais de um mês consiste no fato de que um esquema terapêutico com fenobarbital atinge, em cerca de 10 dias, a faixa terapêutica e, entre 14 e 21 dias, o equilíbrio (VARONA et. al., 2001).

Como critério de exclusão, estavam as mulheres sabidamente grávidas e pacientes que já haviam suspenso o uso da droga em questão.

### **4.3 LOCAIS ONDE FOI REALIZADA A PESQUISA**

Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Unidade Laboratório de Ensaio Cromatográficos (LEC) do Laboratório de Desenvolvimento e Certificação de Biomateriais do Nordeste (Certbio). Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Laboratório Multidisciplinar do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), UFCG.

### **4.4 OBTENÇÃO DOS DADOS**

#### **4.4.1 Etapa descritiva (prospectiva e retrospectiva) do estudo**

Na fase inicial da pesquisa descritiva (Fase I - Pessoal), foram obtidos dados a partir de pacientes atendidos no setor de neurologia HUAC no período de outubro de 2011 a setembro de 2012 utilizando, como instrumento para coleta de dados sociais e clínicos, uma ficha elaborada pelos pesquisadores (Apêndice II). Foram estudadas as seguintes variáveis:

- a) Sócio-demográficas: gênero; faixa-etária e escolaridade.
- b) Relacionadas às características Clínicas do paciente: peso, altura, patologias, medicamentos de que faz uso crônico (fármaco e posologia), hábitos (etilismo, tabagismo, atividade física), e informações sobre quando apresentou a última convulsão.
- c) Relacionadas ao uso do fenobarbital: apresentação, posologia, tempo de uso.

Sendo este recurso útil para traçar um perfil clínico e social do pacientes estudados.

Em fase descritiva posterior (Fase II - Documental), o instrumento de coleta de dados foi substituído por análise retrospectiva das fichas de atendimento no setor de neurologia do HUAC, no período de agosto de 2014 a abril de 2015.

Na fase II da pesquisa descritiva, foram obtidos dados a partir de pacientes atendidos no HUAC no segundo semestre de 2014 e primeiro semestre de 2015, através de um estudo retrospectivo das fichas de atendimento. Em seguida, selecionamos os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão desta pesquisa. Realizada esta catalogação, os pacientes foram contatados e convidados para participar do estudo. Os dados levantados foram os seguintes:

nome, endereço, telefone, idade, gênero, idade do diagnóstico da epilepsia, idade da primeira crise convulsiva e uso de fármacos associados.

#### **4.4.2 Etapa analítica do estudo**

O método analítico para dosagem do fenobarbital por HPLC (PATIL e BODHANKAR, 2005) foi validado, ou seja, avaliado quanto aos parâmetros de confiança por um estudo de mestrado (MEDEIROS, 2014). Esse método analítico

utiliza a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE ou, do inglês, HPLC).

#### 4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As análises estatísticas para o perfil epidemiológico dos pacientes que usam fenobarbital foi descritiva. Para o cruzamento entre algumas variáveis utilizou-se o teste *Odds Ratio* ao cruzar variáveis e os resultados foram analisados usando o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 17.0.

No estudo analítico, a dosagem de fenobarbital em amostras de sangue de cada paciente foi feita em triplicata e submetidas ao método da análise da variância com medidas repetidas (ANOVA) e análise de comparações múltiplas com o teste de Tukey.

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Cientes da importância do cumprimento integral das exigências contidas na resolução nº.196/96 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital Universitário Alcides Carneiro (UFCEG) conforme Anexo I. Todos os voluntários da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I).

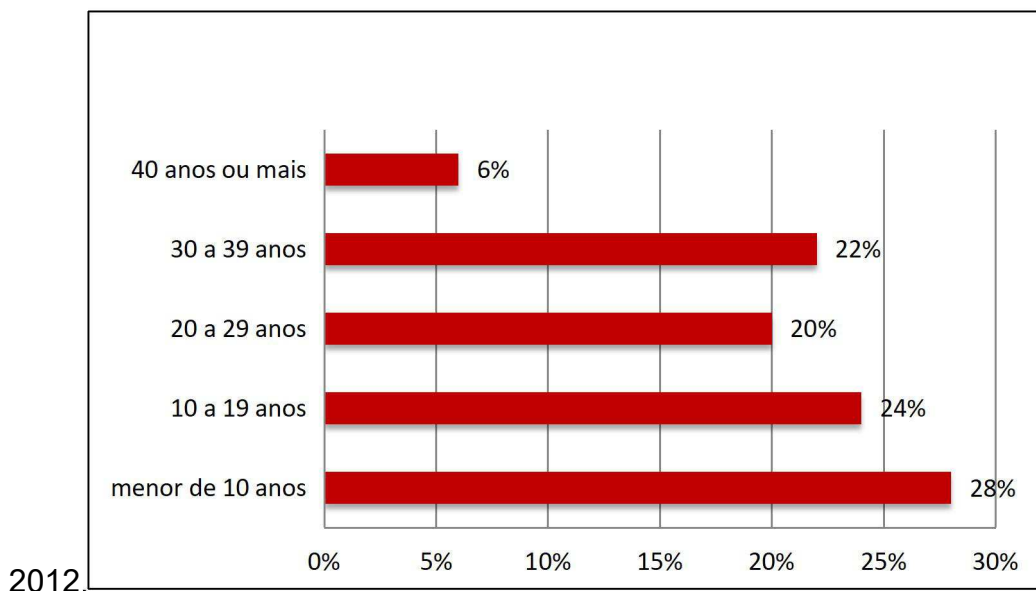
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Fase I foram entrevistados 50 pacientes, sendo que apenas 27 (54%) desses eram residentes em Campina Grande. Entretanto, a grande maioria (90%) era proveniente da mesorregião do agreste paraibano, tendo-se ainda pacientes oriundos de municípios da Borborema (8%) e do Sertão (2%) da Paraíba. Tal constatação reflete o impacto regional do serviço prestado pelo HUAC. Assim podemos estimar a relevância da implantação de um serviço de monitorização terapêutica de anticonvulsivantes no HUAC enquanto estratégia de otimização farmacoterápica.

Quanto ao gênero, observou-se um discreto predomínio do feminino (58%). Tal fato, apesar de pouco relevante, considerando-se que não há registro de uma prevalência significativamente maior de epilepsia entre mulheres, também é descrito por outro estudo que, ao avaliar 782 pacientes, encontrou 55% de mulheres (KODJAOGLANIAN et. al. 1986). Em outra pesquisa também predominou o gênero feminino (56,9%) (PASTORE et. al. 2007). Esse maior percentual de mulheres em uso de fenobarbital pode estar relacionado com a população estudada, uma vez que, segundo o Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), o município de Campina Grande possui 52,70% de pessoas do gênero feminino.

A idade dos pacientes entrevistados no estudo (figura 1) apresentou discreto predomínio de crianças até 10 anos, com um relativo equilíbrio nas demais faixas-etárias. Tal perfil etário é ratificado pelo fato de se saber que, embora crises convulsivas possam ocorrer em qualquer idade, elas surgem principalmente, no início da vida. Estudos afirmam que até os 20 anos de idade, 78% a 90% dos indivíduos que serão epiléticos já iniciaram suas crises e que, dentre as crianças, 60% tiveram sua primeira crise até os três anos de idade, ocorrendo a maior parte no primeiro ano de vida (KODJAOGLANIAN et. al. 1986; CALVANO et. al. 2010). Sendo assim, ao constatarmos que a maioria dos nossos pacientes são crianças ou jovens, ressaltamos a importância do serviço proposto pelo fato de se dirigir a pessoas que ainda irão conviver por muito tempo com a doença ou que estão na fase mais produtiva de suas vidas, inclusive economicamente.

**Figura 1.** Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto à idade. Campina Grande (PB), 2011-



No tocante à escolaridade predominaram os indivíduos que estudaram até o ensino fundamental (64%). Tal resultado é compatível com o encontrado em outras pesquisas (KODJAOGLANIAN et. al. 1986; CALVANO et. al. 2010). Isso pode ser explicado pelo perfil dos pacientes atendidos em hospitais públicos os quais são, em sua maioria, desfavorecidos economicamente o que dificulta a continuidade do indivíduo no sistema educacional. Além disso, tal grau de instrução predominante nos gera a expectativa de que os pacientes tenham melhores condições de aderirem á uma convocação para que passem a atuar de modo mais protagonista, em relação ao próprio tratamento e relacionamento com a enfermidade.

A frequência das crises convulsivas nos pacientes variou entre uma crise a cada dois anos e trinta e cinco crises por dia. Essa variabilidade na frequência de crises entre usuários de fenobarbital constitui-se como indício de dificuldades do controle farmacoterápico do principal agravo da enfermidade.

De acordo com o Ministério da Saúde, o paciente é considerado livre de crises quando elas não ocorrerem por pelo menos dois anos, na vigência de tratamento com dose inalterada do fármaco (BRASIL, 2010). Usando-se tal critério, 50% dos nossos pacientes apresentam crises controladas.

Os guias oficiais afirmam que, de um modo ideal, os pacientes devem ser tratados com uma única droga antiepiléptica (DEA). Se o tratamento inicial não for bem sucedido, deve-se insistir na monoterapia, usando outra droga. No caso de falha persistente, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes (BRASIL, 2010; BRAGATTI et. al., 2010; LIM, 2004; ROCHA et. al., 2004).

Quando se observa os dados da amostra, tem-se que a maioria dos pacientes (74%) está em monoterapia. Tal fato está em conformidade com o recomendado pelas diretrizes (BRASIL, 2010). Além disso, percebe-se que, entre os pacientes sujeitos a monoterapia, 59,5% apresentam-se com as crises controladas; já entre os 26% que estão sob politerapia, apenas 23,07% possuem suas crises controladas. A associação mais comum é com a carbamazepina, ocorrendo em 66,66% dos casos dos casos de polifarmacoterapia. Vale destacar que, ao se correlacionar essas duas variáveis (associação com outros anticonvulsivantes e controle das crises), obtivemos um *Odds Ratio* (Razão de Chance) de 4,400, o que significa que a chance de um paciente em monoterapia apresentar-se com crise controlada é 4,4 vezes maior que um paciente em politerapia, ratificando a ineficiência do uso simultâneo de mais de um anticonvulsivante para o controle das crises epilépticas. Este fato, observado entre os nossos pacientes, não condiz com os estudos de Pastore et al. (2007), mas é corroborado pelo de Li et al. (2005).

É sabido que o fenobarbital aumenta a biotransformação de fármacos, como: haloperidol, fenitoína, carbamazepina, omeprazol, prednisona (corticoide) e da vitamina D (BORTOLINI et. al, 2009; ROSS et. al, 2007). Considerando-se que a carbamazepina foi o principal anticonvulsivante associado ao fenobarbital entre os pacientes, e seu mecanismo farmacocinético semelhante (ambos indutores da CYP450, sendo a Carbamazepina indutora também da Glicoproteína P) caracterizando risco significativo de interação medicamentosa farmacocinética, ressalta, mais uma vez, a importância da implantação da monitorização terapêutica. Pois havendo sinergismo nas atividades indutoras do Citocromo, pode haver potencialização dos efeitos da carbamazepina e prejuízo da ação do fenobarbital.

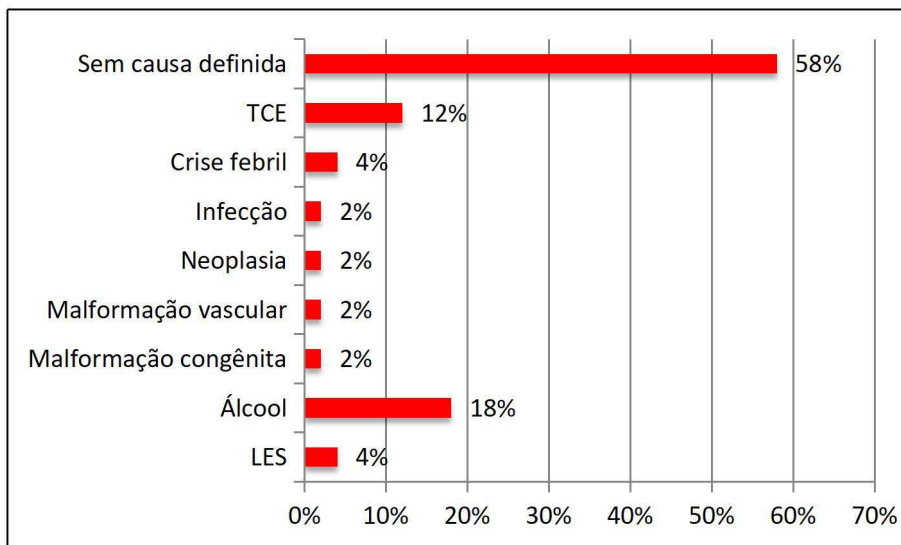


Entre os fatores de risco para epilepsia o mais prevalente foi o uso de álcool seguido do traumatismo crânio–encefálico (TCE) (figura 2), sendo que a grande maioria dos casos não apresenta causa definida. Os dados aqui obtidos estão de acordo com outros estudos (CALVANO, et. al. 2010; RIGATTI, et. at. 1999).

A prevalência de crises convulsivas em abusadores de álcool que usam fenobarbital é, no mínimo, o triplo daquela em indivíduos não alcoolistas e a ingestão alcoólica excessiva guarda uma relação íntima com a ocorrência de crises epiléticas (PALMINI, A. 2007). Ressalte-se que o consumo de álcool concomitantemente ao fenobarbital pode potencializar o efeito sedativo do anticonvulsivante através da via Gabaérgica, uma vez que o etanol também é inibidor do Sistema Nervoso Central. Por outro lado, o etanol é também um indutor enzimático, inclusive das enzimas biotransformadoras do fenobarbital, o que pode resultar em alteração de suas ações biológicas prejudicando assim, sua eficácia anticonvulsivante (GRIFFIN EA; LOWENSTEIN DH, 2009).

Esses dados sobre o uso de álcool e as crises epiléticas mostram mais uma vez a importância de uma monitorização terapêutica com esses pacientes, inclusive associada a ações educacionais, uma vez que o consumo de álcool é algo comum na população e que pode influenciar no tratamento e controle das crises convulsivas.

**Figura 2:** Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto aos fatores de riscos Campina Grande (PB), 2011 -2012. \* TCE - traumatismo crânio–encefálico; LES – lúpus eritematoso sistêmico.



Ao questionar os pacientes sobre eventos adversos relacionados ao uso do fenobarbital, obteve-se como principais respostas: Tontura e Sedação (34%), Prejuízo cognitivo e da concentração (28%), Cefaleia (24%), Hiperatividade (22%), Transtornos comportamentais (20%), Fadiga (16%), Depressão (14%), Disartria (6%). Nenhum dos entrevistados apresentou ataxia ou nistagmo. Apenas 26% dos entrevistados não relataram efeitos adversos. Esse fato ganha maior relevância quando se analisa o tempo de uso desta droga que em média foi de 7,77 anos.

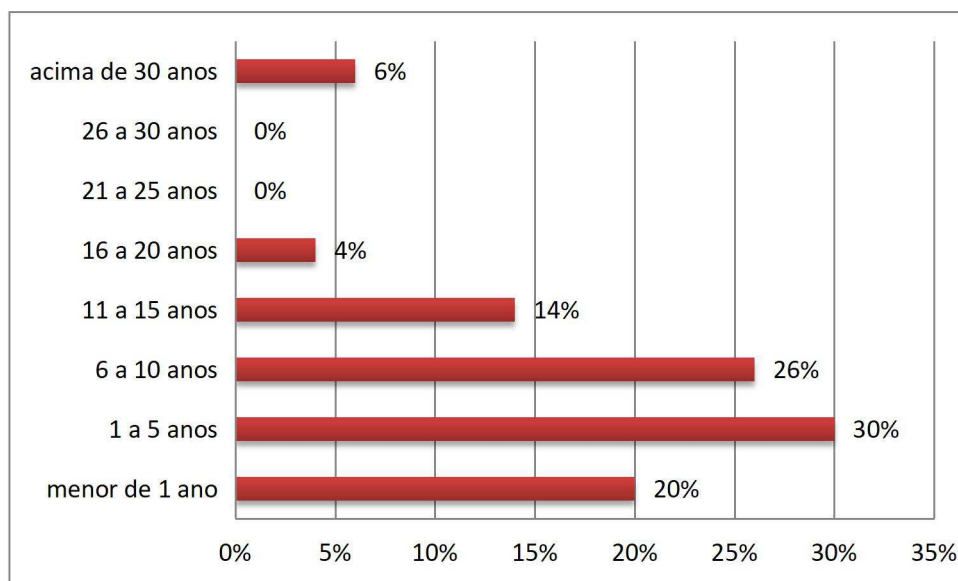
Em uma revisão sistemática, que incluiu vinte estudos, constatou-se que não havia nenhuma evidência para sugerir que o fenobarbital cause mais eventos adversos em comparação com a carbamazepina, ácido valpróico ou fenitoína (ZHANG LL, ZENG LN, LI YP, 2011). Em outro estudo concluiu-se que não existe evidência para um excesso de efeitos adversos comportamentais do fenobarbital sobre outras drogas antiepilépticas (PAL DK, 2006).

Ao analisar-se a associação entre cada um dos efeitos adversos característicos do fenobarbital com a proporção de pacientes em monoterapia e politerapia, não houve resultados estatisticamente significantes, exceto para o efeito tontura, onde se observou que a politerapia é fator de risco, com um *Odds Ratio* de 3,1, isto é, os pacientes em politerapia apresentam um risco mais que três vezes maior de ter tontura, quando comparados àqueles sob monoterapia.

O tempo de tratamento da epilepsia é, em geral, imprevisível. Podendo ser interrompido por falha do tratamento ou por remissão completa das crises. O

período de reavaliação é de três meses (Ministério da Saúde, 2010). Dos pacientes entrevistados, 50% fazem uso do fenobarbital há mais de cinco anos (figura 3).

**Figura 3.** Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao tempo de uso de fenobarbital Campina Grande (PB), 2011 -2012.



Ao se correlacionar o tempo de uso do fármaco em estudo, agrupando os entrevistados em até cinco anos de uso e os que usavam por mais de cinco anos, com o relato de efeitos adversos (Tabela 1) não encontramos significância estatística (valor  $p = 0,33$ ). Ou seja, apesar da prevalência de pacientes que relatam efeitos adversos ser 12% maior entre aqueles que usam o fármaco por mais de cinco anos, não é possível afirmar que esse padrão de uso seja fator de risco para o surgimento de efeitos adversos.

**Tabela 1.** Relação entre o tempo de uso do fenobarbital e a prevalência dos efeitos adversos nos pacientes entrevistados. Campina Grande (PB), 2011 -2012.

Tempo de uso do fenobarbital	Efeitos Adversos					
	SIM		NÃO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Até 5 anos de uso	17	17	8	32	25	100
Mais de 5 anos de uso	20	80	5	20	25	100
Total	37	74	13	26	50	100

Estudos sugerem piora da qualidade do sono em pacientes epiléticos, além de alterações no ciclo sono-vigília e da macro e microestrutura do sono. Isso é compreensível, pois a epilepsia e o sono possuem vários mecanismos neurofisiológicos em comum (VIDOTTO et. al. 2008; BARRETO et. al. 2002). Apesar disso no presente estudo, 92% dos pacientes relataram dormir bem ou muito bem. Esse fato pode ser explicado quando se verifica que a maioria dos pacientes toma fenobarbital antes de dormir, haja vista que a sonolência é um dos efeitos mais comuns desse fármaco, pois o mesmo além de anticonvulsivante é também hipnótico-sedativo.

Na Fase II do estudo descritivo, devido às dificuldades de obtenção de informações utilizando o Instrumento de Coleta de Dados, a saber: difícil contato com os pacientes, indisponibilidade dos pacientes de responder o questionário, não interesse em participar da pesquisa, o referido instrumento foi abandonado, dando lugar à análise retrospectiva dos prontuários do setor de eletroencefalograma do HUAC. Portanto, não foi possível analisar as mesmas variáveis, ficando a fase II restrita a informações disponíveis nos prontuários. Ao iniciar-se a análise dos pacientes atendidos no setor, de agosto de 2014 até abril de 2015, encontramos 112 pacientes atendidos neste setor, sendo 66 usuários de fenobarbital, demonstrando que 50% dos pacientes atendidos nesse período eram usuários crônicos do fármaco estudado.

Ao se traçar o perfil epidemiológico desses pacientes, analisamos primeiramente o gênero, havendo um predomínio masculino, com prevalência de 36 homens (54%) em relação às mulheres (46%) e de 30 mulheres (46%), discordando da literatura referenciada (KODJAOGLANIAN et. al. 1986; PASTORE et. al. 2007) e mesmo da Fase I da nossa pesquisa. Nossos dados confrontados com outros trabalhos similares e mesmo a outra fase dessa pesquisa em anos anteriores nos remetem a uma peculiaridade do tema no HUAC.

A respeito da faixa etária dos pacientes cujos prontuários foram analisados, dos 66 pacientes, 26 (39,3%) estavam na faixa de crianças de 0 a 14 anos; 18 (27,2%) são jovens entre 15 e 29 anos; 21 (31,8%) estão na faixa adulta entre 30 a 59 anos e 1 (1,5%) é idoso com mais de 60 anos. Dessa forma, há um predomínio de crianças em uso de fenobarbital no espaço amostral do HUAC. As crises epiléticas podem ocorrer em qualquer idade, porém sua incidência é maior

nos extremos da vida, ou seja, no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade (BRAGATTI et. al., 2010; LIM, 2004; HAUSER e.t al., 1993).

No presente estudo, observou-se que 44 pacientes (66,6%) apresentaram sua idade ao diagnóstico entre 0 e 14 anos; 13 (19,6%) apresentaram idade ao diagnóstico entre 15 e 29 anos; 9 (13,6%) entre 30 e 59 anos e nenhum com idade maior que 59 anos, corroborando com estudos prévios (KODJAOGLANIAN et. al. 1986).

Outro dado analisado foi a associação do fenobarbital com outros fármacos. Dentre os 66 pacientes entrevistados, 50 (75,7%) usam o fenobarbital em monoterapia e 16 (24,2%) fazem associação de medicamentos. Dentre esses, 8 usavam somente carbamazepina como associação; 2 associavam o fenobarbital à fenitoína, 2 associavam ao ácido valpróico e apenas 2 também usavam mais de um desses fármacos, além do fenobarbital. Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de epilepsia (BRASIL, 2010) o tratamento dos pacientes epiléticos deve ser, primeiramente, em monoterapia. É válido salientar que o uso de politerapia pode resultar em interações farmacológicas e, com isso, alterar as concentrações de um fármaco no plasma e nos sítios de ação (PATSALOS, 2008). Ademais, com a instituição de monoterapia, há um risco menor de toxicidade, diminuição de interações medicamentosas e efeitos adversos, bem como um aumento da adesão ao tratamento (VALENCIA e LEGIDO, 2009; PASTORE et. al., 2007). Um estudo realizado por Pastore et. al. (2007) mostrou que 42,2% de todos os pacientes monitorados haviam feito uso do fármaco como único agente antiepilético (monoterapia), enquanto que os 57,8% pacientes restantes encontravam-se em regime de politerapia, sendo as associações mais corriqueiras a do fenobarbital com a fenitoína, presente em 33 exames realizados (49,2%), e fenobarbital mais carbamazepina, presente em 16 associações (23,8%).

Após realização da etapa analítica utilizando o método de HPLC, obtivemos que em todos esses pacientes os níveis orgânicos do fenobarbital estava abaixo da faixa terapêutica (15 – 40 ug/ML). Tal fato nos levou a considerar algumas possibilidades. Inicialmente, foi aventada a possibilidade de ocorrência de algum erro analítico quando da validação do método. Entretanto, essa opção foi de imediato afastada pelo excelente desempenho da avaliação dos

parâmetros de confiança do método. Outra possibilidade seria alguma perda em função do longo tempo de conservação sob congelamento pelo qual as amostras de sangue passaram. Essa hipótese foi descartada fazendo análise de uma segunda coleta em um dos 11 pacientes e analisando logo em seguida. O resultado obtido foi idêntico à primeira análise desse mesmo paciente. Sendo assim, pode-se crer que esses pacientes passaram pelos problemas cinéticos gerados pelo uso prolongado do fenobarbital, como a autoindução enzimática, e encontram-se em grave risco de efeito subterapêutico, ou seja, de estarem sofrendo com as convulsões típicas do tipo de epilepsia que possuem.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na fase I concluímos que a análise dos dados coletados no HUAC entre 50 pacientes com crises epiléticas e usuários de fenobarbital, nos permitiu compor um perfil que parece indicar peculiaridades importantes.

Traçamos como perfil epidemiológico dos usuários de fenobarbital do HUAC, que os pacientes são predominantemente crianças, do sexo feminino, com idade da primeira crise ainda na infância e em uso predominante de monoterapia, sendo que, nos casos de politerapia, a carbamazepina é o fármaco mais associado.

Metade dos pacientes relatava estar com as crises convulsivas controladas sendo que a grande maioria (74%) é tratada em monoterapia. Entre estes a chance de controle de crises é 4,4 vezes maior do que entre aqueles sob politerapia. Os pacientes relataram principalmente tontura (34%) e sedação (34%) como efeitos adversos, sendo que, aqueles sob politerapia possuem 3,1 vezes mais chance de apresentar tonturas.

Desse modo, cremos que o estudo aqui realizado é de grande utilidade para embasar ações de otimização do uso de fenobarbital em nossa região, tanto no aspecto educativo quanto na clínica, com a proposição de reajustes posológicos e/ou modificações no esquema terapêutico adotado. O perfil dos usuários de fenobarbital, para controle de crises convulsivas, no HUAC-UFCG, apresenta peculiaridades em relação à outros pacientes avaliadas em diferentes contextos populacionais.

A fase II da presente pesquisa intencionava coletar amostras de sangue dos pacientes avaliados, e submetê-los ao método analítico já validado (MEDEIROS et. al, 2014) com o intuito de determinar quantitativamente os níveis de fenobarbital no sangue desses pacientes e correlacionar os dados laboratoriais e clínicos a fim de detectar situações de risco de intoxicação ou efeito subterapêutico, colaborando assim com a racionalização da farmacoterapia anticonvulsivante no HUAC-UFCG. Entretanto, a impossibilidade na continuidade do uso do Instrumento de Coleta, o preenchimento incompleto dos prontuários do setor e deflagração da greve de funcionários (e posteriormente de docentes) tanto na UFCG quanto na UEPB, inviabilizou essa etapa da pesquisa.

O fato de todos os valores de fenobarbital terem se apresentado bem abaixo da faixa terapêutica indicou, após descarte de outras possíveis explicações, que esses pacientes se encontram em grave risco de efeito subterapêutico.



## 7 REFERÊNCIAS

BARRETO JRS, FERNANDES RMF, SAKAMOTO AC. Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr*; 2002; 60(2-B): 353-357

BORGES, M. A.; NORONHA, A. L. A.; MARQUES, L. H.; CENDES, F.; GUERREIRO, C. A. M.; MIN, L. L. Assessment of the epilepsy treatment gap in two cities of south-east of Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 3-B, p. 761-763, 2004.

BORTOLINI LGC, CAROLINA AM, Kulak CAM, BORBA VZC, SILVADO CE, BOGUSZEWSKI CL. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*; 2009; 53

BRAGATTI, J. A.; CHAVES, M. F. L.; KRUG, B. C.; AMARAL, K. M. Epilepsia. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. São Leopoldo: Editora Pallotti, v. 2, p. 147-179, 2010.

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*. 3<sup>rd</sup> ed. Nova Iorque: Wiley & Sons, 2001  
Calvano LA, Araújo DCLA, Mendonça RLB, Xavier RC, Silva OF, Trindade Filho EM. Epidemiologia das Epilepsias na População da Cidade de Maceió – Alagoas. *Neurobiologia*; jan/mar 2010; 73(1)

CHASIN, A. A. M. et al. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 1998.

ESPIRITO SANTO, J. L. et al. Epilepsia e crises não epiléticas. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.**, Porto Alegre, v. 10, supl. 2, p. 29-33, 2004.

FERNANDEZ, J. A. Características antropométricas, consumo alimentar e uso de fármacos anticonvulsivantes em pacientes adultos com diagnóstico de epilepsia. **Trabalho de conclusão de curso de graduação para bacharel em Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2012.

GRIFFIN EA, LOWENSTEIN DH. Farmacologia da Neurotransmissão elétrica anormal no Sistema Nervoso Central. In: Griffin EA, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia – A base fisiopatológica da Farmacoterapia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009: 203-216.

HAUSER, W. A.; ANNGERS, J. F.; KURLAND, L. T. Incidence of epilepsy and Unprovoked seizures in Rochester, Minnesota 1935-1984. **Epilepsia**, v. 34, n. 3, p. 453-468, 1993.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico de 2010.

INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA. Normalização e qualidade Industrial. Vocabulário Internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia. Duque de Caxias, 1995. 258p.

KODJAOGLANIAN, V. L.; SOUZA, E. R.; LOPES, J. R. R. A.; MORGADO, A. F. Epilepsia: dados básicos de um serviço público do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 227-240, abr/jun 1986.

LAGANA AS et. al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet* (2016) 293:493–503

LARINI, L. Fármacos Anticonvulsivantes. In: LARIINI, L. **Fármacos & Medicamentos**. Porto Alegre: Artemed, 2008. p. 349-362..

LI, M. L.; FERNANDES, P. T.; MORY, S.; NORONHA, A. L. A.; BOER, H. M. B.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.; SANDER, J. W.; PRILIPKO, L. Manejo da epilepsia na rede básica de saúde no Brasil: os profissionais estão preparados?. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 18, p. 296–302, 2005.

LIM, S. H. Epidemiology and etiology of seizures and epilepsy in the elderly in Asia. **Neurology Asia**, v. 9, n. 1, p. 31-32, 2004.

MACHADO RGP. Fenobarbital: determinação de fenobarbital em sangue, plasma ou soro por espectrofotometria. In: Moreau RLM, Siqueira MEPB. *Toxicologia Analítica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.261-64.

MAcNAMARA, J.O. Farmacoterapia das epilepsias. In: **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. cap. 19, p. 447-35468.

MARIZ, S. R.; SILVA, O. A. Identificação de anfetamina em amostras de cabelo por imunofluorescência polarizada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.1, p.55-61, 2003.

MEDEIROS, P.A.D. Desenvolvimento e validação de um método analítico para a determinação de fenobarbital em soro utilizando cromatografia líquida de alta eficiência. Universidade Estadual da Paraíba, Mestrado em Saúde Pública. 2014.

PAL DK. Phenobarbital for childhood epilepsy: systematic review. *Pediatr Perinat Drug Ther.*; 2006; 7(1): 31–42.

PALMINI A. Impacto do uso e do abuso de álcool nas epilepsias e nas crises epiléticas: implicações terapêuticas. *Rev. bras. clín. ter.*; 2007; 33(1): 9-14

PASTORE, M. E.; OFUCHI, A. S.; NISHIYAMA, P. Monitorização terapêutica de fenobarbital. **Acta Sci Health Sci**, Maringá, n. 29, n. 2, p. 125-131, 2007.

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.

PATSALOS, P. N.; BERRY, D. J.; BOURGEOIS, B. F. D.; CLOYD, J. C.; GLAUSER, T. A.; JOHANNESSEN, S. I.; LEPPIK, I. E.; TOMSON, T.; PERUCCA, E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, p. 1-38, 2008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x

QUINTANS-JÚNIOR LJ, Mello LEAM. Métodos para avaliação de drogas anticonvulsivantes. In: Almeida RN. *Psicofarmacologia: fundamentos práticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.168-178.

RANG, H. P. ; DALE, M. M. ; RITTER, J. M. ; FLOWER, R. J. Fármacos Antiepilépticos. In: RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Trad. SANTOS R. R. e outros. Rio de Janeiro: Elsevier. 6ed, p.575-587, 2007.

RIGATTI M, TREVISOL-BITTENCOURT PC. Causas de epilepsia tardia em uma clínica de epilepsia do estado de Santa Catarina. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*; 1999; 57: 787-792.

ROCHA GP, Batista BH, Nunes ML. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. *J. Pediatr.*; 2004; 80(2): 45-55.

ROSS JB, FRANK IT. Fármacos e o Tratamento dos Transtornos Psiquiátricos. Brunton LL. Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil 2007: 365-390

STEVEN C SCHACHTER, MD. Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. In; Timothy A Pedley, MD. April F Eichler, MD, MPH; 2016

TOMSON, T.; DAHL, M. L.; KIMLAND, E. Análisis farmacológico de antiepilépticos para la epilepsia (Revisión Cochrane traducida). En: **Biblioteca Cochrane Plus**, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <<http://www.update-software.com>>. (Traduzida de The Cochrane Library, 2008, Número 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

TORBJÖRN, T.; MARJA-LIISA, D.; ELIN, K. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. **Revisão Sistemática da Biblioteca Cochrane**. In: The Cochrane Library, N. 1, Art. CD002216. doi: 10.1002/14651858.CD002216.pub1. 2013.

VALENCIA, I.; LEGIDO, A. Papel de la monoterapia con nuevos fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia infantil. **Medicina**, Buenos Aires, v. 69, n. 1, p. 101-108, 2009.

VARONA, J.; ESCRIBANO, E.; MARTÍN-CALDERÓN, J. L. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio. **Revista de Diagnóstico Biológico** (online), Madrid, v. 50, n. 1, p. 113-116, 2001. ISSN 0034-7973.

VIDOTTO GAF, LIBERALESSO PBN, FARIAS AC, JURKIEWICZ AL, ZEIGELBOIM BS, LÖHR JÚNIOR A. Estudo Comparativo Entre a Qualidade do Sono em Crianças de 7 a 15 anos com Epilepsia Clinicamente. *J. epilepsy clin. Neurophysiol.*; 2008; 14(4): 156-161

YACUBIAN, E. M. T. Epilepsias. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A Neurologia que Todo Médico Deve Saber**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. cap.11, p.235 – 256.

ZHANG, L. L.; ZENG, L. N.; LI, Y. P. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. **Epileptic Disorders**, v. 13, n. 4, p. 349 – 365, dez. 2011.

**Anexo 1. Comprovante de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética do HUAC.**

ANEXO I



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS - CEP**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFPG  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que em reunião de 31/ 08/ 2011 foi aprovado o **Processo nº. 20110508 – 028** intitulado: **Estudo Clínico – Laboratorial do uso de Fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).**

Projeto a ser realizado no período de: Setembro de 2011 a Julho de 2012.

Estando o pesquisador ciente de cumprir integralmente os itens da Resolução nº. 196/ 96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve seres humanos, podendo sofrer penalidades caso não cumpra com um dos itens da resolução supra citada.

Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhado ao CEP/ HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos HUAC em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/ HUAC.

Karynna Magalhães Barros da Nóbrega  
Coordenadora CEP/ HUAC/ UFPG.

Campina Grande - PB, 02 de Setembro de 2011.

Rua.: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, Campina Grande – PB.  
Telefone.: (83) 2101 – 5545. E-mail.: [cep@huac.ufcg.edu.br](mailto:cep@huac.ufcg.edu.br)

**APÊNDICE I. TCLE assinado pelos participantes da pesquisa.**

Universidade Federal de Campina Grande

Hospital Universitário Alcides Carneiro

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

*Você 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.*

Eu, (inserir o nome, profissão), 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 participar como voluntário(a) Da pesquisa Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). 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/2014 – julho/2015).
- III) Essas coletas serão feitas apenas para este estudo e em nada influenciarão o meu tratamento; não vão me curar; não vão me 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 me submeter 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 minha saúde ou bem estar físico. 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 meus 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: \_\_\_\_\_

- IX) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC (Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro), ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande, de de 2014.

( ) Paciente / ( ) Responsável.....

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

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

Responsável pelo Projeto: \_\_\_\_\_

PROFESSOR (A) UFCG. Telefone para contato:

**APÊNDICE II. Ficha utilizada para a coleta de dados na fase I da pesquisa.**

<b>FICHA DE COLETA DE DADOS</b>				
(PIVIC – ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE FENOBARBITAL POR PACIENTES DO HUAC)				
<b>NOME:</b>			<b>NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO:</b>	
<b>IDADE:</b>	<b>GÊNERO:</b>	<b>COR:</b>	<b>ESCOLARIDADE :</b>	
<b>PRESSÃO ARTERIAL:</b>	<b>ALTURA:</b>	<b>PESO:</b>	<b>CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL:</b>	
<b>PATOLOGIAS:</b>	<b>EPILEPSIA (TIPO DE CONVULSÕES):</b>			
	<b>OUTRAS:</b>			
	<b>QUANDO APRESENTOU A ULTIMA CONVULSÃO:</b>			
<b>MEDICAMENTOS DE QUE FAZ USO CRÔNICO:</b>	<b>FARMACO (S):</b>			
	<b>POSOLOGIA:</b>			
<b>MEDICAMENTOS DE QUE FEZ USO NO DIA DA COLETA:</b>	<b>FARMACO:</b>			
	<b>POSOLOGIA:</b>			
<b>FENOBARBITAL</b>	<b>APRESENTAÇÃO:</b>			
	<b>POSOLOGIA:</b>			
	<b>TEMPO DE USO:</b>			
<b>HABITO:</b>	<b>ETILISTA ( )</b>	<b>TABAGISMO ( )</b>	<b>ATIVIDADE FÍSICA ( )</b>	